

DECLARAÇÃO

Declara estar ciente que o preenchimento dos campos obrigatórios do FormRol, bem como o envio dos documentos obrigatórios, são requisitos para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol?

Sim

Declara estar ciente que o preenchimento do FormRol com conteúdo inespecífico, pouco abrangente ou incompatível com as perguntas formuladas poderá trazer prejuízo para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol?

Sim

Declara estar ciente que os documentos de envio obrigatório deverão ser elaborados em conformidade com o disposto nos incisos XII a XIV do art. 9º da RN nº 439/2018?

Sim

Declara estar ciente que é obrigatório o envio dos textos completos das evidências científicas referenciadas no parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática?

Sim

Declara que as informações prestadas neste formulário eletrônico são verdadeiras?

Sim

BLOCO I - IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE**Proponente:**

Pessoa Jurídica

CNPJ :

17.625.281/0001-70

Razão social :

Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

E-mail da pessoa jurídica:

acalabro@celgene.com

Telefone da pessoa jurídica :

(11) 2424-1620

Endereço da pessoa jurídica :

Avenida Nações Unidas, 14.171 - 31º andar - Crystal Tower – Santo Amaro

Cidade da pessoa jurídica:

São Paulo

Unidade Federativa (UF) da pessoa jurídica:

SP

CEP da pessoa jurídica:

04794-000

Representação no âmbito do COSAÚDE:

Não tem representação

CPF do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

28730991862

Nome completo do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :

Frederico José Bighetti Magro

E-mail para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

fmagro@celgene.com

Telefone para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

(11) 9927-00655

Formação profissional do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :

Farmacêutico-Bioquímico

**Declaro que me foram outorgados poderes para
submeter a presente proposta em nome do
proponente pessoa jurídica:** Sim

BLOCO II - PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL**Nome da tecnologia em saúde objeto da proposta de atualização do Rol:**

Lenalidomida

Tipo de proposta de atualização do Rol:

Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Justifique o porquê da proposta de atualização do Rol:

A tecnologia proposta, lenalidomida, já é parte do arsenal terapêutico mundial desde 2005, ano de aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos da América, para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais (SMD del(5q)). No entanto, esta medicação somente foi aprovada pela ANVISA para uso em território nacional em dezembro de 2017.

A deleção do braço longo do cromossomo 5 (5q- ou del(5q)) é uma das alterações cromossômicas mais frequentes entre os diversos tipos de síndromes mielodisplásicas (SMD) [1,2], e a síndrome do 5q- (del(5q)), definida pelo achado isolado desta alteração cromossômica ou acompanhado de uma outra anormalidade cromossômica que não envolva o cromossomo 7 [3], representa cerca de 10% - 20% de todos os casos de SMD.

A resposta observada durante o tratamento com lenalidomida é bastante favorável, mostrando taxas de resposta eritroide global de 60% a 80%, resposta citogenética global de até 83%, e independência de transfusão em cerca de 60%-70% dos pacientes, em alguns estudos [4]. Um maior detalhamento dos desfechos clínicos é apresentado na seção 2.3.2. Descrição dos estudos incluídos no Relatório Introdução e Revisão Sistemática Lenalidomida SMD del(5q) que segue como anexo deste FormRol.

A incorporação da lenalidomida para o tratamento da SMD del(5q) eleva indubitavelmente a qualidade do tratamento oferecido a estes pacientes no cenário nacional, que hoje se restringe basicamente a tratamento de suporte: sucessivas transfusões de células vermelhas do sangue e transfusões plaquetárias para trombocitopenia grave ou hemorragia trombocitopênica [5], bem como, do uso de terapia quelante para impedir o acúmulo de ferro o organismo fruto da politransfusão.

Atualmente, a lenalidomida é a única medicação aprovada no Brasil para tratamento da SMD del(5q). Ademais, o National Cancer Comprehensive Network (NCCN) recomenda o tratamento com lenalidomida como primeira linha para pacientes portadores de SMD de baixo risco com deleção 5q, anemia sintomática e/ou dependência transfusional [6]. Essa também é a recomendação das diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento das síndromes mielodisplásicas, recentemente publicadas [7].

Referências:

1. Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, Sanz G, Platzbecker U, Muus P, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol*. 2014;93(5):429-38.
2. Pellagatti A, Boulwood J. Recent Advances in the 5q- Syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):e2015037.
3. Gurney M, Patnaik MM, Hanson CA, Litzow MR, Al-Kali A, Ketterling RP, et al. The 2016 revised World Health Organization definition of 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)'; prognostic implications of single versus double cytogenetic abnormalities. *Br J Haematol*. 2017;178(1):57-60.
4. Talati C, Sallman D, List A. Lenalidomide: Myelodysplastic syndromes with del(5q) and beyond. *Semin Hematol*. 2017;54(3):159-66.
5. Greenberg, P.L., Young, N.S., Gattermann, N. 2002. Myelodysplastic Syndromes. *Hematology*. 2002, pp. 136-161.
6. NCCN (National Comprehensive Cancer Network), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes. Version 1, 2019, Disponível em: <https://www.nccn.org>. Acesso em: Março 2019.
7. Magalhães S, Velloso E, Buzzini R, Bernardo W. Myelodysplastic syndromes - treatment of low-risk patients with the 5q deletion. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018; 40(3):274-277.

Apresente a proposta de atualização do Rol, especificando a indicação de uso da tecnologia em saúde no âmbito da Saúde Suplementar:

Utilização da lenalidomida para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais [1].

Referências:

1. Revlimid® (lenalidomida). São Paulo - SP. Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. 2019. Bula de remédio.

BLOCO III - PROBLEMA DE SAÚDE

Descrição da doença/condição de saúde relacionada a proposta de atualização do Rol:

A síndrome mielodisplásica é uma doença clonal de células progenitoras hematopoéticas onde um processo cumulativo de aquisição de mutações genéticas acaba por levar a um quadro clínico de falência medular (hematopoese ineficaz). Dada a natureza cumulativa de sua patogênese, a enfermidade é muito mais frequente na população idosa, com mediana de idade no diagnóstico de 71 anos [1].

A incidência não ajustada é de 3 - 5 casos para cada 100.000 habitantes por ano, porém, para a população acima dos 70 anos, essa incidência eleva-se para o patamar de 30-40 casos/100.000 habitantes [1,2]. Mesmo assim, existem evidências para crer que este parâmetro está na realidade bastante subestimado e que, na realidade, a incidência da doença nessa faixa etária deve chegar até 75/100.000 habitantes [3]. Problemas na correta estimativa desta incidência podem ser oriundos da dificuldade no acesso ao diagnóstico (que exige a realização de biópsia de medula óssea e acesso a estudo citogenético e/ou FISH – fluorescent in situ hybridization), baixa suspeição de pacientes com quadro clínicos incipientes e com baixa necessidade transfusional e casos com evolução rápida para leucemia mieloide aguda [3].

O quadro clínico é caracterizado pelas manifestações clínicas pertinentes às citopenias decorrentes da falência medular: fadiga, dispneia e palidez cutânea (anemia); petéquias, equimoses e sangramento mucoso (plaquetopenia); infecções de repetição (leucopenia). Além disso, parte dos pacientes (até 40% em algumas séries) [2] evoluirão para doenças mais agressivas, como a LMA. Estes cenários de progressão de doença estão associados a um prognóstico reservado e tendem a ser invariavelmente fatais na absoluta maioria dos casos. O prognóstico da doença pode ser estimado por alguns escores já estabelecidos como o IPSS, WPSS e o IPSS-R [4], que de uma forma geral levam em consideração as citopenias apresentadas, as alterações cromossômicas, a dependências de transfusão, o tipo específico de SMD e o número de blastos presentes na medula óssea, além de informações do próprio paciente como performance status e idade. A sobrevida global mediana dependendo desta classificação pode variar de 0,8 até 8,8 anos (IPSS-R, categoria muito alto risco e muito baixo risco, respectivamente) [4].

Dentre os diversos subtipos de SMD, um em especial é o objeto desta submissão, a SMD com deleção do 5q isolada (SMD del(5q)). Esta, representa cerca de 10% - 20% dos casos incidentes e tem um quadro clínico e prognóstico bastante diferenciado das demais classificações [1,5]. A SMD del(5q) foi inicialmente descrita em 1974 por Van den Berghe et al, e é caracterizada por uma anemia macrocítica, megacariócitos hipolobulados, contagem de plaquetas normal e até elevada no sangue periférico e uma probabilidade de progressão para LMA pequena (em torno de 10%) [5]. Pacientes neste subtipo de SMD tendem a ter uma sobrevida mais longa (usualmente acima de 30 meses), uma menor taxa de progressão para LMA e anemia com citopenia isolada [6]. Dessa forma, seu período de tratamento torna-se também mais prolongado, implicando em maior necessidade de alocação de recursos para o adequado manejo destes pacientes.

Referências:

1. Almeida A, Fenaux P, List AF, Raza A, Platzbecker U, Santini V. Recent advances in the treatment of lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*. 2017;52:50-7.
2. Laussek M, Schemenau J, Strupp C, Kundgen A, Gattermann N, Hasford J, et al. In patients with myelodysplastic syndromes with del(5q), factors other than age and sex contribute to the prognostic advantage, which diminishes over time. *Br J Haematol*. 2015;170(5):687-93.
3. Hoffman R. *Hematology : basic principles and practice*. 7th edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. p.
4. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
5. Pellagatti A, Boulwood J. Recent Advances in the 5q- Syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):e2015037.
6. Rojas SM, Diez-Campelo M, Luno E, Cabrero M, Pedro C, Calabuig M, et al. Transfusion dependence development and disease evolution in patients with MDS and del(5q) and without transfusion needs at diagnosis. *Leuk Res*. 2014;38(3):304-9.

Diagnóstico - Padrão ouro para o diagnóstico da doença/condição de saúde:

Os critérios diagnósticos para as síndromes mielodisplásicas são baseados na presença de citopenias (uma ou mais linhagens), nas alterações morfológicas displásicas encontradas no mielograma (através da biópsia de medula óssea e aspirado) e nas alterações cromossômicas encontradas. No processo de investigação diagnóstica, também é importante descartar outras doenças que podem mimetizar o quadro como leucoses agudas (lembrando que a presença de alterações cromossômicas recorrentes como a t(8;21), t(16;16) ou inv(16), e a t(15;17), definem o diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) mesmo com contagem de blastos inferior a 20%), anemia aplásica, hemoglobinúria paroxística noturna, linfoma, mielofibrose, leucemia de células grandes e granulares, neoplasias mieloproliferativas, infecções virais (HIV, Epstein Barr Virus, parvovirus), deficiências nutricionais (B12, ferro, cobre, folato), medicações (metotrexato, azatioprina, isoniazida, quimioterapia citotóxica), abuso de álcool, doenças autoimunes (lúpus eritematoso

sistêmico, Síndrome de Felty, púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica por anticorpos quentes), desordens congênitas (anemia de Diamond-Blackfan, Síndrome de Schwachman-Diamond, anemia de Fanconi) [1,2].

O diagnóstico requer a presença de pelo menos uma citopenia sustentada por pelo menos 6 meses (hemoglobina <11 g/dL, contagem absoluta de neutrófilos <1500/mcL e/ou contagem de plaquetas <100.000/mcL), mais a presença de: A. >10% de displasia em uma ou mais linhagens hematopoéticas; B. 5-19% de blastos na medula óssea; C. presença de alteração cromossômica definidora (e.g. 5q-); além da exclusão de diagnósticos alternativos (como citado anteriormente) [1].

Para o subtipo "SMD com del(5q) isolada" é necessária a presença de anemia (sendo que usualmente a contagem plaquetária está normal ou aumentada) e a demonstração de displasia eritroide (uni-linhagem), número de blastos na medula óssea inferior a 5%, com citogenética identificando a del(5q) (com ou sem outra alteração cromossômica adicional que não envolva o cromossomo 7) [3,4].

Referências:

1. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
2. Hoffman R. *Hematology : basic principles and practice*. 7th edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. p.
3. Gurney M, Patnaik MM, Hanson CA, Litzow MR, Al-Kali A, Ketterling RP, et al. The 2016 revised World Health Organization definition of 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)'; prognostic implications of single versus double cytogenetic abnormalities. *Br J Haematol*. 2017;178(1):57-60.
4. Talati C, Sallman D, List A. Lenalidomide: Myelodysplastic syndromes with del(5q) and beyond. *Semin Hematol*. 2017;54(3):159-66.

Tratamento - Conjunto de intervenções em saúde atualmente utilizado no manejo da doença/condição de saúde:

Atualmente, a síndrome mielodisplásica (SMD) com del(5q) não possui tratamento específico disponível no Brasil e aprovado em Rol de medicamentos. O tratamento é eminentemente de suporte clínico, principalmente transfusional. Isso ocorre eminentemente devido ao fato de que o tratamento da SMD é grandemente determinado pela sua classificação em termos prognósticos. As categorias de menor risco e anemia isolada usualmente têm seu tratamento centrado basicamente em medidas de suporte e melhora na qualidade de vida (como é o exemplo da del(5q)). As categorias mais avançadas, com neutropenia e plaquetopenia significativas, ou com aumento do número de blastos na medula óssea (principalmente SMD com excesso de blastos 1 e 2) [1] podem ser submetidas a tratamento com agentes hipometilantes (azacitidina e decitabina) na tentativa de induzir independência transfusional e reduzir a progressão para leucose aguda. Outras alternativas, neste cenário, é a terapia de altas doses e eventual transplante alogênico de medula óssea (para aqueles com performance adequada e doador disponível) [2].

Referências:

1. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
2. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(1):60-87.

Prognóstico da doença/condição de saúde:

O prognóstico dos pacientes é aferido por escores que contabilizam diversas características da doença e do paciente no momento do seu diagnóstico (mais de um existe atualmente). O IPSS-R (Greenberg et al, 2012), uma revisão do IPSS (Greenberg et al, 2002) e do WPSS (Malcovati et al, 2007) é um dos escores mais utilizados na atualidade. Sua classificação atribui pontos para 5 parâmetros clínico-laboratoriais:

1. Grupo Citogenético (pontos): Very Good (0), Good (1), Intermediate (2), Poor (3) e Very Poor (4). Sendo que, conforme pontuação, as anormalidades citogenéticas podem ser: Very good: del(11q), -Y; Good: cariótipo normal, del(20q), del(5q), del(12p), duas alterações incluindo del(5q); Intermediate: +8, del(7q), i(17q), +19, qualquer outra alteração isolada ou dupla; Poor: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), duas alterações incluindo -7/del(7q), cariótipo complexo: 3 anormalidades; Very poor: Cariótipo complexo com >3 anormalidades.
2. Blastos na medula óssea (pontos): inferior a 2% (0), 2 a 5% (1), 5 a 10% (2) e superior a 10% (3).
3. Hemoglobina (pontos): superior a 10 g/dL (0), 8 a 10 g/dL (1) e inferior a 8 g/dL (1,5).
4. Plaquetas (pontos): superior a 100 mil/mcL (0), 50 a 100 mil/mcL (0,5) e inferior a 50 mil/mcL (1,0).
5. Contagem absoluta de neutrófilos (pontos): superior a 800/mcL (0) e inferior a 800/mcL (0,5).

As sobrevidas medianas e medianas de tempo para progressão para LMA (em 25% dos pacientes na categoria) podem ser estimadas para as diferentes categorias de pontos:

0 a 1,5 pontos (muito baixo risco): 8,8 anos/não alcançada;
 1,5 a 3 pontos (baixo risco): 5,3 anos/10,8 anos;
 3 a 4,5 pontos (risco intermediário): 3,0 anos/3,2 anos;
 4,5 a 6 pontos (alto risco): 1,6 anos/1,4 anos;
 Mais de 6 pontos (muito alto risco): 0,8 anos/0,73 anos.

Qual a incidência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

0,25 pacientes por 100.000 habitantes [2].

Qual a prevalência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

1,12 pacientes por 100.000 habitantes [3].

Qual a taxa de mortalidade da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

0,14 pacientes por 100.000 habitantes [4].

População-alvo

Delimitar a população-alvo para a tecnologia em saúde em proposição.

A população-alvo para a utilização da tecnologia em proposição é composta por um grupo específico da população de pacientes com a doença/condição de saúde?

Sim, a população alvo é formada por um grupo específico de pacientes com a doença/condição de saúde.

Defina a população-alvo para utilização da tecnologia em saúde:

Pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais.

A população-alvo representa que percentual da população com a doença/condição de saúde?

Os pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q (SMD del(5q)) representam 6,29% de todas as SMDs [1].

População-alvo - Estimativas anuais

Considerando a população-alvo e na perspectiva da Saúde Suplementar, fornecer uma estimativa anual quanto ao número de indivíduos que poderá utilizar a tecnologia nos primeiros cinco anos.

1º ano:

529

2º ano:

583

3º ano:

637

4º ano:

690

5º ano:

744

Referências Bibliográficas

Referências bibliográficas completas utilizadas para citação dos dados epidemiológicos da doença/condição de saúde, bem como para delimitação da população-alvo (quando possível, incluir identificador de objeto digital - DOI/link para acesso web):

[1]. Devido a carências de dados epidemiológicos específicos sobre a SMD del(5q), para chegarmos nesta subpopulação específica de 6,29% de todas as SMDs, consideramos as seguintes informações. Para a proporção de pacientes com deleção 5q, foi localizado estudo brasileiro, onde foram incluídos 345 pacientes com SMD de São Paulo e Fortaleza, com diagnóstico feito entre 1987 e 2012. Nesta casuística, foi verificada uma prevalência de 18,7% desta alteração citogenética [5]. Para a proporção de pacientes com risco baixo ou intermediário 1, este mesmo estudo brasileiro proveu estimativa de 75,6% [5]. Para a proporção de pacientes com dependência transfusional, não foram localizados dados nacionais. Foi então usada estimativa baseada em 30 centros europeus, os quais reportaram 39% de dependência em pacientes com SMD de baixo risco, e 50% nos de risco intermediário-128. Foi feita média aritmética desses valores, sendo usado então o parâmetro de 44,5% nos cálculos [6].

Pelo mesmo motivo relacionado a carência de dados epidemiológicos específicos para a SMD del(5q), principalmente no que tange a população brasileira, tivemos que lançar mão de informações de outros países para podermos estimar as taxas de incidência, prevalência e mortalidade específicas para a SMD del(5q). O racional dos cálculos está apresentado

a seguir:

[2]. Conforme trabalho publicado por Zeidan et al. (2019) [7], a incidência de todas as SMDs nos EUA é de 4/100.000 habitantes/ano. Desta forma, considerando que a SMD del(5q) representam 6,29% de todas as SMDs, estima-se que a incidência da SMD del(5q) é de 0,25 pacientes por 100.000 habitantes.

[3]. Neukirchen et al. (2009) [8], reportou que a prevalência de SMDs em geral em Dusseldorf – Alemanha é de 17,8/100.000 habitantes/ano. Sendo assim, considerando que a SMD del(5q) equivale a 6,29% de todas as SMDs, estima-se que a prevalência da SMD del(5q) é de 1,12 pacientes por 100.000 habitantes.

[4]. Em 2014, Fedeli et al. [9] publicaram que a taxa de mortalidade devido às SMDs na região de Veneto – Itália era de 2,2/100.000 habitantes/ano. Sendo 6,29% a proporção de pacientes com SMD del(5q), estima-se que a taxa de mortalidade por SMD del(5q) é de 0,14 óbitos por 100.000 habitantes.

Sendo, o tamanho da população da saúde suplementar igual a 47.281.079 beneficiários (TABNET da ANS acessado em 10/09/2018), temos que 529 é a população prevalente ($47.281.079 \times 1,12/100.000$), que 119 é a população incidente anual ($47.281.079 \times 0,25/100.000$) e que 65 são os óbitos por ano ($47.281.079 \times 0,14/100.000$).

Sendo assim, as estimativas anuais da população alvo aqui informada foram calculadas da seguinte forma:

1º Ano: 529 ($=47.281.079 \times 1,12/100.000$)

2º Ano: 583 ($=529 + (47.281.079 \times 0,25/100.000) - (47.281.079 \times 0,14/100.000)$)

3º Ano: 637 ($=583 + (47.281.079 \times 0,25/100.000) - (47.281.079 \times 0,14/100.000)$)

4º Ano: 690 ($=637 + (47.281.079 \times 0,25/100.000) - (47.281.079 \times 0,14/100.000)$)

5º Ano: 744 ($=690 + (47.281.079 \times 0,25/100.000) - (47.281.079 \times 0,14/100.000)$)

As referências utilizadas no racional dos cálculos são apresentadas a seguir:

5. Belli CB, Pinheiro RF, Bestach Y, Larripa IB, da Silva Tanizawa RS, Alfonso G, et al. Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational study of 1080 patients. Am J Hematol. 2015;90(10):851-8.

6. Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. Cancer. 2006;106(10):2087-94.

7. Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. Blood Rev. 2019;34:1-15.

8. Neukirchen J, Schoonen W, Aul C, Haas R, Gattermann N, Germing U. Incidence and Prevalence of Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Düsseldorf 1996-2005. Blood 2009 114:1774.

9. Fedeli U, Schievano E, Saugo M, Rodeghiero F. Mortality from myelodysplastic syndromes: a multiple causes of death approach. Am J Hematol. 2014;89(4):450-1.

Obs. Importante comentar que, no preenchimento deste FormRol, era obrigatória a colocação do número de pacientes elegíveis dos anos 1 ao 5. Como eram campos obrigatórios, fizemos o preenchimento, e aqui nos baseamos na incidência, prevalência e mortalidade de SMD da população em geral, onde cada valor obtido foi multiplicado por 18,7%, por 75,6% e por 44,5%, que são, respectivamente, as proporções de pacientes com deleção 5q, de risco baixo ou intermediário 1 e com dependência transfusional. Desta forma, chegamos na população potencial dos anos 1 a 5. Porém, estes números cá preenchidos não correspondem exatamente à população alvo usada no modelo econômico* e, consequentemente, nas análises econômicas geradas pois, no modelo econômico, a mortalidade é ditada pela evolução dos pacientes ao longo do seguimento. Um maior detalhamento pode ser acessado na seção 3.1. Metodologia do Relatório AE e AIO Lenalidomida SMD del(5q) que segue como anexo deste FormRol.

* upload deste MS Excel não foi feito devido à restrição de 3 MB porém o disponibilizaremos para consulta se necessário.

BLOCO IV - TECNOLOGIA EM SAÚDE

Categorização da tecnologia em saúde:

Inovação tecnológica

Caracterização da tecnologia em relação à(s) existente(s) no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde vigente:

Até o momento não há tecnologia existente no Rol para a indicação proposta

Número de registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

196140002

Princípio ativo do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Lenalidomida

Classe terapêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Agentes imunossuppressores (código ATC L04 AX04)

Indicação de uso do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA :

Pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais.

Nome comercial do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Revlimid

Nome da empresa detentora do registro, conforme informações de registro na ANVISA:

Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Data do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

26/12/2017

Vencimento do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Dezembro de 2022

Apresentação do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

(A) 2,5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21; (B) 5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21; (C) 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21; (D) 15 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21; (E) 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21; (F) 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28; (G) 15 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28

Forma farmacêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Cápsula dura

Via de administração do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Oral

Posologia do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA:

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 10 mg administrados via oral uma vez ao dia nos Dias 1-21, repetidos em ciclos de tratamento a cada 28 dias. A dose de lenalidomida deverá ser ajustada conforme função renal, tendo como base na depuração de creatinina, e no caso de toxicidade hematológica. Nos casos de neutropenia ou trombocitopenia grau 3 ou 4 a dose de lenalidomida deve ser ajustada de acordo com orientação médica.

A administração do medicamento é permitida apenas em ambiente hospitalar?

Não

A administração do medicamento poderá ocorrer em ambiente:

Hospitalar
Ambulatorial
Domiciliar

Descrever os impactos da tecnologia, em termos de benefícios clínicos, para a morbimortalidade e para qualidade de vida associada a doença/condição de saúde:

O principal efeito da lenalidomida no tratamento da SMD del(5q) é a indução de independência transfusional resultando na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Os principais estudos demonstrando os benefícios da lenalidomida são os ensaios clínicos randomizados MDS-003 e MDS-004.

MDS-003 – List e col. (2006) [1]

O MDS-003 foi o primeiro ensaio clínico que apresentou evidências da efetividade de lenalidomida no tratamento de SMD de risco baixo/intermediário-1 com del(5q). Foram incluídos 148 pacientes que receberam lenalidomida 10 mg por 21 dias em ciclos de 28 dias ou diariamente e foram acompanhados por 24 semanas quanto à efetividade e segurança. Seus resultados apontaram que a lenalidomida era capaz de induzir redução da necessidade de transfusões em 76% dos pacientes, sendo que em 67% (IC95% = 59 - 74%) não mais houve necessidade de transfusão, traduzido por independência transfusional (IT) por ≥ 8 semanas consecutivas. O tempo mediano para IT foi de 4,6 semanas (range = 1 - 49). A mediana do aumento da concentração de hemoglobina no sangue a partir do baseline foi de 5,4g/dL (range = 1,1 - 11,4). A mediana do seguimento foi de 104 semanas. A mediana da duração da IT não foi alcançada (range = 8,6 - ≥ 89 semanas), sendo que a IT permaneceu por pelo menos 1 ano em 62% dos pacientes que apresentaram IT por ≥ 8 semanas. Resposta citogenética (com redução do clone com del(5q)) foi avaliada para 85 pacientes, sendo que 45% (IC95% = 34 - 56) apresentaram remissão citogenética completa e 28% (IC95% = 19 - 39) apresentaram resposta parcial, sendo que a resposta citogenética apresentou correlação próxima com resposta hematológica: 61 de 62 pacientes com resposta citogenética parcial ou completa adquiriram IT.

MDS-004 – Fenaux e col. (2011) [2]

O estudo MDS-004 é um ECR fase III multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado que teve como objetivo comparar a eficácia e segurança de lenalidomida (nas doses 5 mg e 10 mg) em comparação com placebo em pacientes com SMD dependentes de transfusão com classificação de risco IPSS baixo ou intermediário-1, com del(5q). Não foram permitidos

usos concomitantes de quimioterápicos, eritropoietina recombinante ou outro agente sob investigação nos últimos 28 dias e nem durante o estudo. O estudo foi dividido em duas fases: uma duplo-cega, com duração de 16 até 52 semanas; e uma extensão open-label (aberta), com acompanhamento por até 156 semanas. A fase duplo cega permitia cruzamento dos participantes após a 16ª semana, para os casos que não apresentassem resposta eritrocitária mínima (i.e. redução de 50% nas transfusões requeridas) e para os casos com recaída eritroide; estes foram descontinuados da fase duplo-cega, mas poderiam permanecer na fase open-label, passando a receber lenalidomida 5 mg (caso utilizasse placebo) ou lenalidomida 10 mg (caso utilizasse lenalidomida 5 mg). Sujeitos com progressão da doença ou toxicidade inaceitável a qualquer momento, bem como os sujeitos do grupo lenalidomida 10 mg que não apresentassem resposta mínima em 16 semanas também foram descontinuados da fase duplo cega, não sendo elegíveis para a fase open-label. Todos os sujeitos foram acompanhados para progressão para LMA e sobrevida global (overall survival – OS). Os sujeitos que apresentassem toxicidade, antes de descontinuarem o tratamento, passavam por um processo de redução de dose.

O desfecho primário do estudo foi IT \geq 26 semanas consecutivas. Desfechos secundários incluíram resposta eritroide (de acordo com os critérios do International Working Group [IWG] 2000 e 2006), duração da IT e resposta citogenética (baseada nos critérios do IWG 2000, considerando resultados de cariótipo). Também foi avaliada OS, TTP para LMA, TTP para subtipos avançados de SMD e incidência de EA.

Foram randomizados 205 sujeitos para três grupos: placebo (n=67), lenalidomida 5 mg por 28 dias (n=69) e lenalidomida 10 mg por 21 dias (n=69) em ciclos de 28 dias, representando a população da análise por intenção de tratar (ITT) e de segurança. Entretanto, por motivos incluindo falhas de amostragem de medula, IT prévia à randomização, ausência de del(5q) na revisão central, e falha na classificação de risco IPSS, 66 sujeitos foram excluídos das análises por ITT, sendo a população restante incluída na análise ITT modificada (mITT), a qual se compõe de 139 sujeitos.

A IT \geq 26 semanas foi atingida em significativamente mais pacientes dos grupos lenalidomida 5 mg (42,6%) e 10 mg (56,1%) em comparação com placebo (5,9%) na análise por mITT ($p < 0,001$). Os autores não apresentam resultados para a comparação entre grupos lenalidomida, mas provavelmente não houve uma diferença estatisticamente significativa. Os resultados para análise por ITT foram similares, também com superioridade estatisticamente significativa para ambos os grupos lenalidomida, 5 mg (34,8%) e 10 mg (55,1%) em comparação com placebo (6,0%, $p < 0,001$). Padrão similar foi verificado quanto aos critérios IWG 2000 e 2006 (IT \geq 8 semanas), sendo significativamente superior em ambos os grupos de lenalidomida, na comparação com placebo, tanto na análise por ITT como mITT.

Calculamos o RR para os desfechos de IT, considerando os resultados para a população ITT, comparando as duas doses de lenalidomida com placebo. Verificamos que o uso de lenalidomida 5 mg aumenta em quase 6 vezes o desenvolvimento de IT \geq 26 semanas (RR 5,83, IC95% = 2,14 - 15,90) enquanto lenalidomida 10 mg aumenta em cerca de 9 vezes (RR = 9,22, IC95% = 3,48 - 24,43) em comparação com placebo. O RR para IT pelo critério IWG 2000 calculado foi de 6,41 (IC95% = 2,66 - 15,43) considerando lenalidomida 5 mg; para a comparação entre lenalidomida 10 mg e placebo, o RR foi de 8,16 (IC95% = 3,44 - 19,35). Os resultados foram ainda mais favoráveis considerando o critério IWG 2006, com RR de 8,01 (IC95% = 3,00 - 21,38) para lenalidomida 5 mg versus placebo e RR de 10,19 (IC95% = 3,87 - 26,87) para lenalidomida 10 mg versus placebo. Resposta citogenética e progressão da SMD foram analisadas para a população mITT. A taxa de resposta citogenética (completa + parcial) foi de 25% e 50% nos grupos lenalidomida 5 mg e 10 mg, respectivamente ($p = 0,066$). Considerando apenas resposta completa, as taxas foram 15,6% e 29,4%, respectivamente ($p = 0,29$). Não houve nenhuma resposta citogenética no grupo placebo ($p < 0,001$ em comparação com ambos os grupos de lenalidomida). Pela ausência de resposta no grupo placebo, não foi possível calcular o RR para estes desfechos. Por outro lado, progressão citogenética foi observada em 5 de 35 pacientes do grupo placebo (14,3%), 10 de 32 sujeitos do grupo lenalidomida 5 mg (31,3%; $p = 0,17$ versus placebo), 8 de 34 sujeitos no grupo lenalidomida 10 mg (23,5%; $p = 0,5$ versus placebo). Os RR calculados para progressão citogenética também não apresentaram diferença significativa entre as doses de lenalidomida e placebo (lenalidomida 5 mg RR = 2,06, IC95% = 0,78 - 5,40) e lenalidomida 10 mg RR = 1,64, IC95% = 0,60 - 4,53 versus placebo). Os autores não apresentam os resultados para análise por ITT, mas referem resultados similares. A mediana do TTP citogenética não variou muito entre os grupos, sendo de 99 dias (range = 83 - 172), 85 (range = 83 - 339) e 93 (range = 85 - 170 dias) para os grupos placebo, lenalidomida 5 mg e 10 mg, respectivamente.

A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (segundo o escore do questionário Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia – FACT-An) na avaliação inicial e na semana 12 (antes de permitido o cruzamento) estavam disponíveis para 71% dos pacientes randomizados (sendo uma análise feita com esta população, e não com a mITT). A diferença média a partir do baseline foi significativamente maior no grupo lenalidomida 5 mg (5,9 versus -2,5; DM = 8,4, IC95% = 1,06 - 15,73) da mesma forma que no grupo 10 mg em comparação com placebo (5,8 versus -2,5; DM = 8,3, IC95% = 0,03 - 16,57). A mudança absoluta no escore de FACT-An excedeu 7 pontos (diferença mínima clinicamente importante) entre os sujeitos com IT \geq 26 semanas nas semanas 12, 24, 36 e 48 em ambos os grupos lenalidomida.

Referências:

1. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1456-65.
2. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765-76.

Descrever os eventos adversos associados a utilização do medicamento, a gravidade destes eventos e a frequência com que ocorrem:

Segue abaixo a descrição dos eventos adversos, graus 3-4 [1,2]:

Trato gastrointestinal:

Diarreia: 34,8%-60,8% (6,8%-2,9%)

Náusea: 19,6%-27,7% (1,4%-4,7%)

Constipação: 19,6%-26,4% (0%)
 Dor abdominal: 10,9%-18,9% (0%)
 Vômito: 9,4%-14,2% (0%)
 Boca seca: 6,5%-8,8% (0%)
 Dor abdominal superior: 7,2%-9,5% (0%)
 Dispepsia: 3,4%-5,8% (0%)
 Dor de dente: 0,7%-2,2% (0,7%-2,2%)

Infecções:

Erisipela: 1,4% (1,4%)
 Pneumonia: 2,9%-9,5% (2,9%-9,5%)
 Infecção do trato urinário: 9,4%-15,5% (1,4%-2%)
 Infecção do trato respiratório superior: 10,9%-33,1% (0%)
 Herpes simples: 5,1% (0%)

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Embolia pulmonar: 2,9%-3,4% (2,9%-3,4%)
 Nasofaringite: 11,6%-18,2% (0%)
 Tosse: 11,6%-25,7% (0%)
 Bronquite: 11,6%-13,5% (0,7%-1,4%)
 Epistaxe: 5,1%-14,9% (0%)
 Faringite: 9,4% (0%)

Distúrbios gerais e condições do local de administração:

Fadiga: 18,1%-41,9% (0%)
 Edema: 15,2%-32,4% (0%)
 Pirexia: 13,8%-26,4% (1,4%-3,4%)

Distúrbios do sistema nervoso:

Dor de cabeça: 14,5%-22,3% (0%)
 Tontura: 10,1%-25% (0%)
 Parestesia: 7,2%-7,4% (0%)

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Neutropenia febril: 2,2%-7,4% (2,2%-7,4%)
 Neutropenia: 66,2%-76,8% (64,9%-74,6%)
 Leucopenia: 12,3%-13,5% (10,1%-10,9%)
 Trombocitopenia: 46,4%-64,9% (37%-54,7%)

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

Dor nas costas: 9,4%-27% (2,2%-6,1%)
 Espasmos musculares: 16,7%-24,3% (0%)
 Artralgia: 7,2%-25,7% (0%)
 Mialgia: 5,1%-12,8% (0%)
 Dor nas extremidades: 6,5%-19,6% (0%)
 Dor musculoesquelética: 8,7%-14,2% (0%)

Distúrbios metabólicos e nutricionais:

Hiperglicemia: 0,7%-1,4% (0,7%-1,4%)
 Apetite reduzido: 8,7%-18,2% (1,4%-2%)
 Excesso de ferro: 2,7%-5,1% (0%)

Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo:

Prurido: 25,4%-44,6% (1,4%-2,7%)
 Pele seca: 10,1%-14,2% (0%)
 Erupção cutânea: 18,1%-40,5% (2,2%-6,8%)

Distúrbios vasculares:

Trombose venosa profunda: 3,6%-4,7% (3,6%-4,7%)
 Hematoma: 3,4%-5,1% (3,4%-5,1%)
 Hipertensão: 6,5%-8,8% (0%)

Distúrbios cardíacos:

Infarto do miocárdio: 1,4% (1,4%)
 Fibrilação atrial: 1,4%-2,7% (1,4%-2,7%)
 Insuficiência cardíaca: 1,4% (1,4%)

Distúrbios renais e urinários:

Insuficiência renal: 1,4%-2% (1,4%-2%)

:Distúrbios psiquiátricos

Insônia: 12,9% (0%)

Referências:

1. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med. 2006;355(14):1456-65.
2. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of

lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood. 2011;118(14):3765-76.

Existe a necessidade de outras tecnologias de apoio (diagnóstico ou terapêutico) para execução da tecnologia proposta?

Não

Considerando a indicação proposta para a tecnologia, quanto a avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC:

A tecnologia não foi submetida a avaliação da CONITEC

A tecnologia em proposição está contemplada em um PCDT do Ministério da Saúde?

Não

No âmbito da Saúde Suplementar, a tecnologia em proposição demanda o estabelecimento de uma DUT ou a alteração de uma DUT já existente (caso o procedimento já esteja contemplado no Rol)?

Não se aplica

Anexar bula profissional do medicamento registrada na ANVISA - ENVIO OBRIGATÓRIO:

[Download](#)

BLOCO V - TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR)

O Rol de Procedimentos possui uma ou mais tecnologias alternativas a tecnologia em saúde em proposição?

Não

Listar, caso existentes, tecnologias alternativas que não estão contempladas no Rol (quando pertinente, fazer referência ao nome e código da tecnologia em tabela profissional e/ou na TUSS):

Não se aplica.

BLOCO VI - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Anexar parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática - ENVIO OBRIGATÓRIO:

[Download](#)

Pergunta de Pesquisa

Apresentação da estratégia PICO formulada para busca das evidências científicas incluídas no parecer técnico-científico – PTC/revisão sistemática.

Definir a População:

Indivíduos adultos com SMD com del(5q) dependentes de transfusão sanguínea.

Definir a Intervenção:

Lenalidomida.

Definir o Comparador:

Placebo.

Definir o Desfecho (Outcome):

Efetividade: Resposta eritrocitária ao tratamento, sendo o desfecho principal independência transfusional (IT) por pelo menos 26 semanas. Desfechos adicionais incluídos foram: duração da resposta eritrocitária, resposta citogenética, tempo para progressão (time to progression – TTP) citogenética, TTP para leucemia mieloide aguda (LMA). Segurança: eventos adversos, tais como: anemia, neutropenia, trombocitopenia e neuropatia periférica, de graus 3 e 4;

Textos completos

Anexar somente um documento em cada caixa de seleção. Tamanho máximo do arquivo em cada caixa: 1 mb.

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download**BLOCO VII - DADOS ECONÔMICOS**

Qual tipo de estudo de avaliação econômica em saúde (AES) foi realizado?

Custo-efetividade
Custo-utilidade

Anexar estudo de avaliação econômica em saúde (AES) - ENVIO OBRIGATÓRIO:

Download

Anexar análise de impacto orçamentário (AIO) - ENVIO OBRIGATÓRIO:

Download

Planilha - Modelo econômico (OPCIONAL):

Download**BLOCO VIII - CAPACIDADE INSTALADA**

A administração do medicamento requer recursos físicos ou humanos especializados?

Sim

Especificar os recursos especializados necessários:

Os médicos prescritores e farmacêuticos que dispensarão lenalidomida, precisam somente estar certificados no Programa de Prevenção de Gravidez (PPG) em consonância com a RDC 191/2017. Um maior detalhamento consta na seção abaixo.

Na perspectiva da saúde suplementar, estes recursos especializados estão disponíveis em âmbito nacional?

Sim

Justifique a afirmação quanto a disponibilidade de recursos físicos e/ou humanos especializados em âmbito nacional:

Sendo a lenalidomida um análogo da talidomida, esta medicação também possui efeitos teratogênicos sobre o feto. Desta forma, previamente a aprovação do registro, a ANVISA publicou as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) 191 e 192, ambas de 11 de dezembro de 2017. A RDC 192/2017 acrescenta a lenalidomida à lista C3 da Portaria 344/98 e a RDC 191/2017 regulamenta o controle e o uso deste medicamento no Brasil. Em resumo, toda a cadeia da lenalidomida,

deste a comercialização até a prescrição e dispensação ao paciente, deverá seguir um controle rigoroso pautado pelo Programa de Prevenção de Gravidez (PPG).

O PPG (RevCare é o nome comercial), objeto da RDC 191/2017, é um programa desenvolvido pela empresa detentora do registro, Celgene, o qual foi aprovado pela ANVISA no ato de concessão de registro da lenalidomida como medida de minimização de riscos e a fim de evitar a ocorrência de gravidez em pacientes que utilizem este medicamento. Este programa é utilizado em todos os países onde a lenalidomida está registrada. Todos os médicos prescritores de lenalidomida e os farmacêuticos que a dispensarão deverão ser certificados no PPG. A certificação dura aproximadamente 30 minutos e é feita online através do site <https://www.certificacaorevlimid.com.br/modulos>. Este programa gerenciará o fluxo de todos os pacientes usuários de Revlimid®. A cada prescrição deste medicamento, o paciente receberá do médico prescritor a notificação de receita e o termo de consentimento os quais precisarão ser apresentados ao farmacêutico no ato da dispensação. É responsabilidade do farmacêutico verificar a validade da receita médica antes de proceder com a dispensação da medicação via sistema (PPG) e entrega física da medicação ao paciente. Cabe ressaltar que atualmente há aproximadamente 2.000 (dois mil) profissionais da saúde (médicos e farmacêuticos) já certificados no RevCare em âmbito nacional.

Conforme descrito na RDC 191/2017, todas mulheres com potencial de engravidar deverão utilizar métodos contraceptivos durante 4 semanas antes do início do tratamento, durante todo o tratamento e por 30 dias após o término ou interrupção do uso da lenalidomida. A RDC 191/2017 menciona que os distribuidores e estabelecimentos dispensadores devem estar aptos a trabalhar com medicamentos listados na Portaria 344. Por fim, a RDC 191/2017, instituiu que a lenalidomida somente poderá ser dispensada por farmacêuticos certificados no RevCare e dentro de estabelecimentos dispensadores, ou seja, somente em clínicas e hospitais, habilitados para tal.

Criação : 03/05/2019 00:08:57

Atualização : 03/05/2019 02:16:11

Enviar por Email

Caso queira enviar essa ficha por email preencha o nome e email do destinatário.

Nome: *

Texto:

Email: *



Enviar Email