

**Lenalidomida (Revlimid®) no 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.**



**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**  
**Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos**  
**Gerência Geral de Regulação Assistencial**  
**Gerência de Assistência à Saúde**

Lenalidomida (Revlimid<sup>®</sup>) no 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.

**Elaborado por:**

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

**São Paulo - SP**

**Maio/2020**

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

## SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica .....	10
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	10
3.2. Tratamento recomendado.....	11
4. A Tecnologia .....	15
4.1. Descrição .....	15
4.2. Ficha técnica .....	15
5. Análise da evidência.....	18
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	18
5.2. Avaliação crítica da demanda .....	19
5.3. Resultados dos estudos incluídos .....	22
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES) .....	25
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO) .....	27
5.6. Avaliação por outras agências de ATS .....	31
5.7. Implementação .....	31
5.8. Considerações finais.....	32
6. Referências .....	34

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1.** Sobrevida e risco de progressão de acordo com o IPSS (pagina 12)

**Figura 2.** Fluxograma da seleção das evidências (página 21)

**Figura 3.** Resultados da análise de custo-efetividade utilizadas na AIO do proponente (página 29)

**Figura 4.** Resultados da análise de custo-efetividade utilizadas na AIO do proponente e o custo médio adicional que um paciente que não recebe lenalidomida terá secundário ao incremento de transfusões (página 30)

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento (página 5)

**Quadro 2.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) (página 18)

**Quadro 3.** Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente (página 20)

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente com desconto (página 26)

**Tabela 2.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente sem desconto (página 27)

**Tabela 3.** Custo medicamento lenalidomida (página 29)

**Tabela 4.** Os custos de transfusão e bolsa de sangue (página 29)

**Tabela 5.** Impacto orçamentário total (página 30)

**Tabela 6.** Impacto orçamentário incremental (página 31)

## LISTA DE ANEXOS

**Anexo I.** Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**Anexo II.** Estratégia de busca

**Anexo III.** Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

**Anexo IV.** Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**Anexo V** Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**Anexo VI.** Conflito de interesse

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

## 1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da LENALIDOMIDA (REVLIMID®), para O TRATAMENTO DE 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, visando avaliar a sua INCORPORAÇÃO no rol.

**Quadro 1** – Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.27*BhytElwYY*	9739063	Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Lenalidomida (Revlimid<sup>®</sup>)

**Indicação:** lenalidomida é indicado como monoterapia 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.

**Introdução:** As síndromes mielodisplásicas (SMD) correspondem a um conjunto diverso de desordens hematopoiéticas de caráter clonal, ou seja, que se originam de uma única célula precursora na medula óssea que tenha sofrido alterações moleculares e adquirido capacidade de autorrenovação que resultam em citopenias no sangue periférico e medula óssea hipercelular, com risco de transformação para leucemia mielóide aguda. A SMD é mais prevalente em homens brancos idosos, especialmente aqueles com idade superior a 70 anos. A principal opção terapêutica atualmente disponível para o tratamento da síndrome mielodisplásica (SMD) associada à deleção isolada no braço longo do cromossomo 5 (del(5q)) é a transfusão de concentrado de hemácias. O uso de imunomoduladores, como a lenalidomida, pode ser uma alternativa que apresenta vantagens logísticas e clínicas em comparação com a transfusão, se tratando de uma medicação oral que está associada à redução da necessidade de transfusões.

**Pergunta** A lenalidomida é eficaz, segura e custo-efetiva em relação aos tratamentos disponíveis na saúde suplementar ou placebo/ tratamento suporte para o tratamento de 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?

**Evidências científicas:** Um único ensaio clínico randomizado fase III multicêntrico, patrocinado pelo fabricante, com 205 pacientes diagnosticados com anemia dependente de transfusões decorrente de SMD de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais refratários foi incluído na análise. Os pacientes foram randomizados para um dos 3 grupos: placebo (n=67), lenalidomida 5mg (n=69) ou lenalidomida 10mg (n=69). Os resultados deste ECR indicam que há de que a lenalidomida (5mg ou 10 mg) leva a significativamente maior independência transfusional (IT) ( $\geq 28$  semanas) que placebo (RR = 5,83; IC95% 2,14 – 15,90 (lenalidomida 5mg); RR = 9,2; IC95% 3,48 – 24,43 (lenalidomida 5mg); certeza da evidência moderada). A lenalidomida é superior a placebo quanto a taxa de resposta citogenética



(completa e parcial), quanto ao tempo para progressão citogenética e quanto ao tempo para progressão para Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Por outro lado, não houve diferença significativa quanto à progressão e tempo até progressão citogenética e tempo de progressão para LMA, bem como quanto à sobrevida global entre os grupos (certeza da evidência muito baixa certeza). O uso de lenalidomida melhora significativamente mais a qualidade de vida dos pacientes quando comparado a placebo (Diferença de média (DM) = 8,4, IC95% 1,06 – 15,73, lenalidomida 5mg; certeza da evidência baixa; e DM = 8,3, IC95% 0,03 – 16,57, lenalidomida 10mg; certeza da evidência baixa). Em relação a mortalidade, foi evidenciado uma taxa de 52,2% no grupo placebo e nos grupos lenalidomida (5 e 10 mg) uma taxa de 49,3% (certeza da evidência baixa). Através de análise com modelo de Cox, a IT  $\geq$  8 semanas associou-se com uma redução significativa (em 47%) no risco de morte (RR = 0,53, IC95% 0,31 - 0,91; certeza da evidência baixa). O uso de lenalidomida leva significativamente a maior risco de neutropenia (RR 5,05 IC95% 2,81 – 9,08), trombocitopenia (RR 27,19 IC 95% 3,81 – 194,20), leucopenia (0% no grupo placebo e 8,7% nos grupos lenalidomida (5 e 10mg) – RR não calculável e trombose venosa profunda (RR 3,88 IC 95% 0,45 – 33,86%) - (certeza da evidência baixa a muito baixa).

**Avaliação econômica:** A proposta recebida apresenta análise de custo-efetividade e como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 333.613 por anos de vidas ganho (com desconto) e R\$ 332.031 por QALY (com desconto) e uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 272.707 por anos de vidas ganho (sem desconto) e R\$ 298.464 por QALY (sem desconto) com a inclusão da lenalidomida comparado com melhor terapia de suporte em um horizonte de vinte anos em uma perspectiva de saúde suplementar.

**Avaliação de impacto orçamentário:** O proponente encontrou um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ R\$24.564.607,26 e em cinco anos de R\$108.611.389,73 com a inclusão da lenalidomida comparada a tratamento suporte (transusão) em uma perspectiva de saúde suplementar 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.

**Experiência internacional:** A diretriz europeia da European LeukemiaNet, European Society for Medical Oncology e a National Comprehensive Cancer Network (NCCN), fornecem recomendações práticas para o diagnóstico e terapia de pacientes adultos com SMD primária e em relação a população com deleção(5q) de baixo risco e recomenda que o uso de lenalidomida seja em pacientes não responsivos à eritropoietina. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) incorporou a lenalidomida para a indicação de SMD del(5q) em setembro de 2015. Além da lenalidomida está

incluída na lista de cobertura obrigatória para o tratamento da SMD del(5q) nos sistemas de saúde público e/ou privado de 23 países.

**Considerações Finais:** A incorporação da lenalidomida para o tratamento da SMD del(5q) é uma alternativa de tratamento oral oferecido aos 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).

Um único ensaio clínico randomizado fase III multicêntrico, patrocinado pelo fabricante, com 205 pacientes diagnosticados com anemia dependente de transfusões decorrente de SMD de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais refratários foi incluído na análise. Os pacientes foram randomizados para um dos 3 grupos: placebo (n=67), lenalidomida 5mg (n=69) e lenalidomida 10mg (n=69). Os resultados deste ECR indicam que há moderada certeza de que a lenalidomida leva a significativamente maior independência transfusional (IT) ( $\geq 28$  semanas) que placebo. Há muito baixa certeza de que a lenalidomida é superior a placebo quanto a taxa de resposta citogenética (completa e parcial), quanto ao tempo para progressão citogenética e quanto ao tempo para progressão para Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Por outro lado, não houve diferença significativa quanto à progressão e tempo até progressão citogenética e tempo de progressão para LMA, bem como quanto à sobrevida global entre os grupos (muito baixa certeza). Há baixa certeza de que o uso de lenalidomida melhora significativamente mais a qualidade de vida dos pacientes quando comparado a placebo. Em relação a mortalidade, no grupo placebo está foi de 52,2% e nos grupos lenalidomida (5 e 10 mg), de 49,3%. Através de análise com modelo de Cox, a IT  $\geq 8$  semanas associou-se com uma redução significativa (em 47%) no risco de morte (RR = 0,53, IC95% 0,31 - 0,91) (baixa certeza). Com relação aos efeitos adversos, há baixa a muito baixa certeza de que o uso de lenalidomida leva significativamente a maior risco de neutropenia (RR 5,05 IC95% 2,81 – 9,08), trombocitopenia (RR 27,19 IC 95% 3,81 – 194,20), leucopenia (0% no grupo placebo e 8,7% nos grupos lenalidomida (5 e 10mg) – RR não calculável e trombose venosa profunda (RR 3,88 IC 95% 0,45 – 33,86%).

o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 333.613 por anos de vidas ganho (com desconto) e R\$ 332.031 por QALY (com desconto) e uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 272.707 por anos de vidas ganho (sem desconto) e R\$ 298.464 por QALY (sem desconto) com a inclusão da lenalidomida comparado com melhor terapia de suporte em um horizonte de vinte anos em uma perspectiva de saúde suplementar e um impacto orçamentário

incremental em um ano de R\$ R\$24.564.607,26 e em cinco anos de R\$108.611.389,73 com a inclusão da lenalidomida comparada a tratamento suporte (transfusão).

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da lenalidomida para 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 baseada em um único ECR com nível de evidência moderada a muito baixa.

### **3. CONDIÇÃO CLÍNICA**

#### **3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos**

As neoplasias mieloides são oriundas de falhas em algum ponto das vias do processo hematopoiético. Estas são caracterizadas pela redução ou proliferação exacerbada de uma ou mais linhagens celulares do sangue periférico. Dentro deste grupo de malignidades, se encontram as síndromes mielodisplásicas (SMD), as doenças mieloproliferativas (DMP), as síndromes mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/DMP) e as leucemias <sup>1,2</sup>.

As SMDs correspondem a um conjunto diverso de desordens hematopoiéticas de caráter clonal, ou seja, que se originam de uma única célula precursora na medula óssea que tenha sofrido alterações moleculares e adquirido capacidade de autorrenovação<sup>3,4</sup>, que resultam em citopenias no sangue periférico e medula óssea hipercelular, com risco de transformação para leucemia mielóide aguda (LMA)<sup>5</sup>. A doença é considerada majoritariamente primária com etiologia ainda pouco definida, podendo estar relacionada a diversos fatores, dentre os quais podem ser citados: processos imunológicos, exposição a altos níveis de benzeno, agrotóxicos/solventes, tabagismo e histórico familiar de neoplasias hematológicas<sup>4</sup>. A patogênese da doença secundária pode estar relacionada a terapias que utilizam agentes mielotóxicos, como a quimioterapia e a radioterapia<sup>6</sup>.

A SMD é mais prevalente em homens brancos idosos, especialmente aqueles com idade superior a 70 anos. Sua incidência anual é de 3 a 5 casos para cada 100.000 indivíduos, entretanto nos pacientes adultos com mais de 70 anos a incidência sobe para 20 casos a cada 100.000 indivíduos, muitos deles portadores de comorbidades<sup>7-10</sup>.

##### **3.1.1 Manifestações clínicas e prognóstico**

Pacientes com SMD, em geral, têm alta carga sintomática e risco de morte por complicações das citopenias e LMA. O desfecho dos pacientes com SMD é bastante variável com mediana de sobrevida virando entre mais de 5 anos a menos de 6 meses<sup>8,9</sup>.

Os sintomas clínicos podem ser muito variados, mas geralmente estão relacionados às citopenias, sendo comuns: a fadiga, palidez, dispneia, complicações hemorrágicas e infecções<sup>10</sup>. O diagnóstico baseia-se fundamentalmente no hemograma, citologia e histologia da medula óssea e citogenética. A presença de displasia é um dos principais critérios de diagnóstico, no entanto, as displasias são muito variáveis e a avaliação das mesmas não é facilmente reproduzível<sup>2</sup>.

O diagnóstico e o prognóstico individualizado são essenciais para a escolha do tratamento adequado e neste contexto, a classificação das SMDs em subtipos distintos assume um importante papel. O sistema estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) tornou-se o padrão para a classificação ao adotar critérios de análise do cariótipo, do número de citopenias, do tipo e grau de displasia e da contagem de blastos na medula óssea e no sangue periférico<sup>10,11</sup>

De acordo com a classificação da OMS, as SMDs podem ser agrupadas nas seguintes categorias <sup>11</sup>:

- Citopenia refratária com displasia de única linhagem (CRDU);
- Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA);
- Citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens (CRDM);
- Anemia refratária com excesso de blastos 1 e 2 (AREB-1 e AREB-2);
- Síndrome mielodisplásica associada com del(5q) isolada (SMD del(5q));
- Síndrome mielodisplásica não-classificável (SMD-NC)

Os pacientes podem ainda, ser reagrupados em cinco classes de risco (muito baixo, baixo e intermediário, alto e muito alto), que diferem sobretudo no risco de desenvolvimento de LMA e tempo de sobrevida<sup>12</sup>. A principal classificação dos pacientes em grupos de risco é baseada no Sistema Internacional de Escore Prognóstico Revisado (IPSS-R). Os fatores prognósticos considerados para esta avaliação correspondem aos dados de citogenética, contagem de blastos, número e gravidade de citopenias<sup>12</sup>. A determinação do grupo de risco de cada paciente é muito importante na escolha do tratamento, visto que a abordagem terapêutica difere de acordo com o prognóstico<sup>6</sup>.

### **3.2. Tratamento recomendado**

Os objetivos terapêuticos dos pacientes com SMD são reduzir os sintomas associados à doença e seu risco de progressão ou morte, melhorando assim a quantidade e qualidade de vida. Como a mediana de idade ao diagnóstico é de cerca de 70 anos, os pacientes frequentemente apresentam comorbidades que podem influenciar os desfechos e abordagens terapêuticas.

As opções terapêuticas para SMD incluem: cuidados de suporte, terapia de baixa intensidade e terapia de alta intensidade, bem como, uso de imunomoduladores.

Os cuidados de suporte requerem transfusões de hemácias e/ou de plaquetas para trombocitopenia grave ou hemorragia trombocitopênica<sup>12,13</sup>. A terapia de baixa intensidade busca, principalmente, a melhora hematológica e inclui o uso de modificadores da resposta biológica e quimioterapia de baixa intensidade, agentes que geralmente podem ser administrados no ambulatório, adicionalmente aos cuidados de suporte.

A terapia de alta intensidade, indicada para os casos de risco alto e muito alto, busca, geralmente, alterar a história natural da doença (por ex. melhorar a sobrevida, diminuir a evolução para LMA) e inclui quimioterapia de indução intensiva ou transplante de células-tronco hematopoiéticas<sup>12,13</sup>.

A estimativa em anos de sobrevida e tempo para progressão da doença para LMA é apresentada na figura 1.

**Figura 1.** Sobrevida e risco de progressão de acordo com o IPSS<sup>14</sup>.

<b>Desfecho</b>	<b>Muito Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Intermediário</b>	<b>Alto</b>	<b>Muito alto</b>
<b>Mediana de sobrevida (anos)</b>	8,8	5,3	3,0	1,6	0,8
<b>Tempo para 25% de progressão para LMA (anos)</b>	Não alcançado	10,8	3,2	1,4	0,73

Estudos retrospectivos mostram que pacientes que se tornam dependentes de transfusão de hemácias têm uma sobrevida global significativamente menor do que aqueles que não dependem de transfusões<sup>15</sup>. Esta diminuição da sobrevida pode ser potencialmente atribuída à sobrecarga de ferro e/ou à doença da medula óssea intrinsecamente mais grave do que em pacientes não dependentes de transfusão.

Atualmente pacientes com baixo risco recebem transfusões por muitos anos e podem estar expostos a um maior risco de sobrecarga de ferro, levando a insuficiência cardíaca e hepática, disfunções das glândulas endócrinas e maior risco de quedas<sup>16</sup>

Um estudo publicado com 381 pacientes diagnosticados com SMD del(5q) de risco baixo ou intermediário, não tratados, demonstrou que a mediana de sobrevida global foi de 74 meses. No

entanto, para o subgrupo de pacientes dependentes transfusionais, a mediana de sobrevida global foi de 44 meses e, para os pacientes independentes transfusionais, a mediana de sobrevida foi de 97 meses ( $p < 0,0001$ ). Desta forma, a necessidade transfusional ao diagnóstico foi a característica individual mais impactante para a sobrevida<sup>17</sup>

A SMD associada à deleção isolada no braço longo do cromossomo 5 (del(5q)) é considerada de bom prognóstico quando comparada aos outros subgrupos da SMD, com baixa probabilidade de evolução para LMA e maior expectativa de vida (>30 meses). A SMD del(5q) isolada é a única de categoria citogenética definida reconhecida pela OMS nas classificações de 2001 e 2008 e revisão de 2016<sup>18</sup>. A região deletada comum restringe-se à banda 5q32-5q33 na síndrome 5q-. Uma região distinta em 5q31 é frequentemente encontrada deletada em pacientes que têm a deleção 5q associada a outras anormalidades genéticas. Estes pacientes tipicamente apresentam acentuada anemia macrocítica com ou sem outras citopenias, e contagem normal ou aumentada de plaquetas no sangue periférico e o aspirado de medula óssea mostra displasia predominantemente megacariocítica com muitos megacariócitos pequenos e hipolobulados.

As opções terapêuticas para a SMD del(5q) incluem cuidados de suporte, como transfusão de concentrado de hemácias, reposição de eritropoietina e uso de imunomoduladores, como a lenalidomida. O transplante alogênico de células tronco também é uma opção de tratamento, porém a morbimortalidade e o acesso, impossibilitam que certos grupos de pacientes sejam submetidos a este procedimento. Tendo em vista o curso clínico altamente heterogêneo da doença, associado ao fato de que nenhum dos tratamentos atualmente disponíveis são curativos, é importante avaliar cuidadosamente certas características dos pacientes, como idade, estado geral, sintomas, sinais e intercorrências, para que o melhor planejamento terapêutico individualizado possível possa ser oferecido<sup>9</sup>

A terapia de quelação de ferro é um importante componente da terapia de suporte para SMD dependente de transfusões. Um estudo em SMD de baixo risco demonstrou diferença significativa na mediana de sobrevida de pacientes submetidos a quelação de ferro versus não quelação (160 versus 40,1 meses, respectivamente). Uma maior quantidade de pacientes com SMD de baixo risco que receberam quelação de ferro sobrevivem até 4 anos (80% vs 44%;  $P 0,003$ ). Outro estudo realizado em pacientes diagnosticados com SMD de baixo risco, demonstrou que a mediana de PFS dos pacientes que necessitavam de quelação de ferro em relação aos que não necessitavam era de 124 meses vs 53 meses, respectivamente<sup>19</sup>

Atualmente, a recomendação para iniciar a quelação de ferro em pacientes com SMD baseia-se principalmente no número total de transfusões de hemácias em pacientes dependentes transfusionais. De acordo com Shenoy e col. (2014), a avaliação para sobrecarga de ferro é justificada a partir da vigésima unidade de bolsas de sangue transfundida. Uma vez iniciada a quelação de ferro, exames específicos para monitorar os efeitos colaterais associados ao tratamento devem ser realizados. O método direto mais apropriado para diagnosticar sobrecarga de ferro é a ressonância magnética. Pacientes com SMD submetidos ao deferasirox devem ser avaliados mensalmente para creatinina sérica, bilirrubina, aminotransferases e hemograma completo<sup>19</sup>.

### **3.2.1 Necessidades médicas não atendidas**

Apesar de se apresentar como uma doença de baixo risco, a SMD com del(5q) com necessidade transfusional possui um impacto negativo evidente para paciente e cuidadores, além de um custo alto para pagadores. A principal opção terapêutica atualmente disponível é a transfusão de concentrado de hemácias, que é um procedimento complexo de ser realizado e que gera uma série de consequências ao paciente ao longo do tempo, como reações transfusionais e sobrecarga de ferro.

A necessidade de repetidas transfusões de sangue, indicadas após avaliações dos níveis de hematócrito e hemoglobina, muitas vezes torna os pacientes dependentes transfusionais, o que pode resultar em hemossiderose<sup>20</sup>

A incorporação da lenalidomida (Revlimid) no Rol de medicamentos da ANS reduzirá a necessidade de transfusões, bem como, grande parte dos pacientes que fazem uso da lenalidomida apresentam resposta citogenética completa<sup>21</sup>. Além disso, a lenalidomida é uma alternativa de medicação oral, dispensando a necessidade de estrutura de transfusões sanguíneas.

A incorporação do Revlimid® (lenalidomida) para o tratamento da SMD del(5q) no Rol da ANS ciclo 2019/2020 é endossada pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH).



## 4. A TECNOLOGIA

### 4.1. Descrição

Embora vários mecanismos tenham sido propostos para explicar a eficácia da lenalidomida na SMD del(5q) os alvos moleculares e celulares ainda não são muito bem definidos. É possível que sua eficácia seja um resultado de seus efeitos sobre o sistema imunológico, angiogênese e transdução de sinal ou uma combinação de todos esses estímulos <sup>22</sup>.

### 4.2. Ficha técnica

**Tipo:** Medicamento

**Princípio ativo:** Lenalidomida

**Nome comercial:** Revlimid®

**Apresentação:** Lenalidomida 2,5mg embalagem com 21 cápsulas duras;  
Lenalidomida 5mg embalagem com 14 ou 21 cápsulas duras;  
Lenalidomida 10mg embalagem com 21 ou 28 cápsulas duras;  
Lenalidomida 15mg embalagem com 21 ou 28 cápsulas duras;  
Lenalidomida 20mg embalagem com 21 cápsulas duras.  
Lenalidomida 25mg embalagem com 14 ou 21 cápsulas duras.

[Fonte: bula aprovada pela ANVISA e Registro ANVISA]

**Detentor do registro:** Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. [Fonte: Registro ANVISA]

**Fabricante:** Celgene International Sàrl - Route de Perreux 1, 2017 Boudry - Suíça [Fonte: Registro ANVISA]

**Indicação aprovada na Anvisa:** i) Síndrome mielodisplásica -> lenalidomida é indicado 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. ii) Mieloma múltiplo -> lenalidomida em terapia combinada é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis a transplante; em combinação com bortezomibe e dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio; em monoterapia é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-

tronco; em combinação com dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário/recidivado que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento. [Fonte: Transcrição da indicação que consta em bula.]

**Indicação proposta pelo proponente:** Lenalidomida em monoterapia, 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. Digno de nota, esta é a indicação cuja solicitação de incorporação está sendo pleiteada neste documento [Transcrição documento proponente 9739063\_558451]

**Posologia e forma de administração:** Revlimid® deve ser administrado por via oral praticamente no mesmo horário todos os dias. As cápsulas de lenalidomida devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente com água, com ou sem alimentos. Se menos de 12 horas decorrerem desde uma dose esquecida, o paciente pode administrar a dose. Se mais de 12 horas decorrerem desde uma dose esquecida no horário normal, o paciente não deve administrar a dose, mas sim administrar a próxima dose no horário normal no dia seguinte. Não administrar 2 doses no mesmo horário.

A dose inicial recomendada de lenalidomida para Síndrome mielodisplásica é 10 mg administrados via oral uma vez ao dia nos Dias 1-21, repetidos em ciclos de tratamento a cada 28 dias. A administração é continuada ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais. [Transcrição do que consta em bula]

**Patente:** Item não identificado

**Contraindicações:** i) Gravidez; mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas; Hipersensibilidade à lenalidomida ou a qualquer um dos excipientes. ii) Doação de sangue; os pacientes não devem doar sangue durante a terapia e por 30 dias após a descontinuação de lenalidomida; Pacientes com histórico de erupção cutânea de Grau 4 associada com tratamento com talidomida não devem receber lenalidomida. [Transcrição do que consta em bula]

**Precauções:** O ajuste de dose é necessário para os pacientes com  $Cl_{cr} < 60$  mL/min. A lenalidomida é eliminada principalmente na forma inalterada pelos rins, portanto, recomenda-se cuidado na escolha da dose e o monitoramento da função renal é aconselhável.; risco de eventos tromboembólicos venosos os pacientes com fatores de risco conhecidos para tromboembolia - incluindo trombose anterior -devem ser monitorados cuidadosamente.; reações alérgicas e reações cutâneas sérias os

pacientes com reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) devem ser monitorados pois estes eventos podem ser fatais e a interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada para erupção cutânea de Grau 2-3; distúrbios da tireoide é recomendável o monitoramento basal e contínuo da função tireoidiana e o controle das condições comórbidas que podem afetar a função da tireoide é recomendado antes do início do tratamento com a lenalidomida. toxicidade hematológica (neutropenia e trombocitopenia): um hemograma completo, incluindo a contagem de leucócitos com diferencial, contagem de plaquetas, hemoglobina e hematócrito, deve ser realizado semanalmente durante as primeiras 8 semanas de tratamento com lenalidomida e mensalmente depois disto, para monitorar as citopenias. [Transcrição do que consta em bula]

**Eventos adversos:** eventos comuns ou muito comuns: distúrbios gastrointestinais: diarreia, náusea, constipação. Infecções e infestações: infecção do trato urinário e trato respiratório superior; Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: tosse, nasofaringite; epistaxe; distúrbios gerais: fadiga, edema periférico; distúrbios do sistema nervoso: dor de cabeça, tontura; distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: neutropenia leucopenia, trombocitopenia; Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor nas costas; espasmos musculares e artralgia. Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: erupção cutânea e prurido; Distúrbios vasculares: hipertensão.

## 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Lenalidomida (Revlimid®), para o tratamento de 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, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

### 5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O presente relatório refere-se à proposta apresentadas pela Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**.

**Quadro 2.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

<b>População</b>	Indivíduos adultos com SMD com del(5q) dependentes de transfusão sanguínea
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Lenalidomida (Revlimid®)
<b>Comparação</b>	Placebo
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Efetividade: Resposta eritrocitária ao tratamento, sendo o desfecho principal independência transfusional (IT) por pelo menos 26 semanas; duração da resposta eritrocitária, resposta citogenética; tempo para progressão (time to progression – TTP) citogenética e TTP para leucemia mieloide aguda (LMA); Segurança: EAs, tais como: anemia, neutropenia, trombocitopenia e neuropatia periférica, de graus 3 e 4;
<b>Tipo de estudo</b>	ECR e revisões sistemáticas sobre o tema

**Pergunta:** O uso da lenalidomida é eficaz, seguro e custo-efetivo em 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 quando comparado aos tratamentos disponíveis na saúde suplementar ou placebo / melhores cuidados?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline (acessado via PubMed), Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), o

proponente selecionou 2 referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos: estudos indexados entre marco de 2016 e agosto de 2018. Os estudos deveriam ter investigado os efeitos da lenalidomida em pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário-1 segundo o International Prognostic Scoring System (IPSS), com ou sem del(5q), mas poderia ser incluído qualquer tipo de estudo, exceto revisões e relatos de caso. O proponente considerou apropriado utilizar como ponto de partida a revisão sistemática de Lian e col. (2016)<sup>39</sup> tendo em vista que a amplitude da busca realizada pela revisão sistemática mencionada foi satisfatória. Assim, o proponente conduziu uma busca adicional atualizada a partir de marco de 2016 (finalização das buscas da revisão sistemática mencionada) até agosto de 2018.
- Critério de exclusão de artigos: Não relatado

Para a avaliação do risco de viés do ensaio clínico incluído, o demandante usou a ferramenta ROB da Cochrane <sup>40</sup>.

## 5.2. Avaliação crítica da demanda

A proposta apresentada pelo proponente considerou apropriada a realização de busca na literatura a partir da revisão sistemática de Lian e col. (2016)<sup>39</sup>. Apesar disso, o próprio proponente indica limitações de interpretação na referida revisão sistemática. Além disso, o proponente realiza a avaliação do risco de viés, mas não segue integralmente a recomendação da Colaboração Cochrane <sup>39</sup>. O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no **Anexo I**, e considerou os seguintes itens como inadequados:

- Estratégia de busca (limitação de data utilizada);
- Análise do risco de viés (não segue integralmente recomendações Cochrane – vide anexo III realizado nesta análise crítica);
- Análise da qualidade da evidência

O proponente identificou por meio da estratégia de busca proposta 246 registros nas bases de dados dos quais um ECR (MDS-004 – Fenaux e col., (2011) <sup>23</sup> e uma revisão sistemática de Lian e col. (2016)<sup>39</sup> foram incluídos. O demandante julgou relevante relatar ainda os resultados do estudo de fase 2 MDS-003 - List e col., 2006 <sup>41</sup> e análises combinadas dos estudos MDS-003 e o estudo MDS- 004, entretanto

esses estudos não foram incluídos nesta análise pois são estudos fase 2 que não apresentam grupo comparador.

Dentre as referências selecionadas pelo proponente, foi considerada somente o ECR de Fenaux e col., (2011) <sup>23</sup> para a análise neste parecer. Os motivos de exclusão do estudo não considerado encontra-se no **quadro 3**

**Quadro 3.** Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente

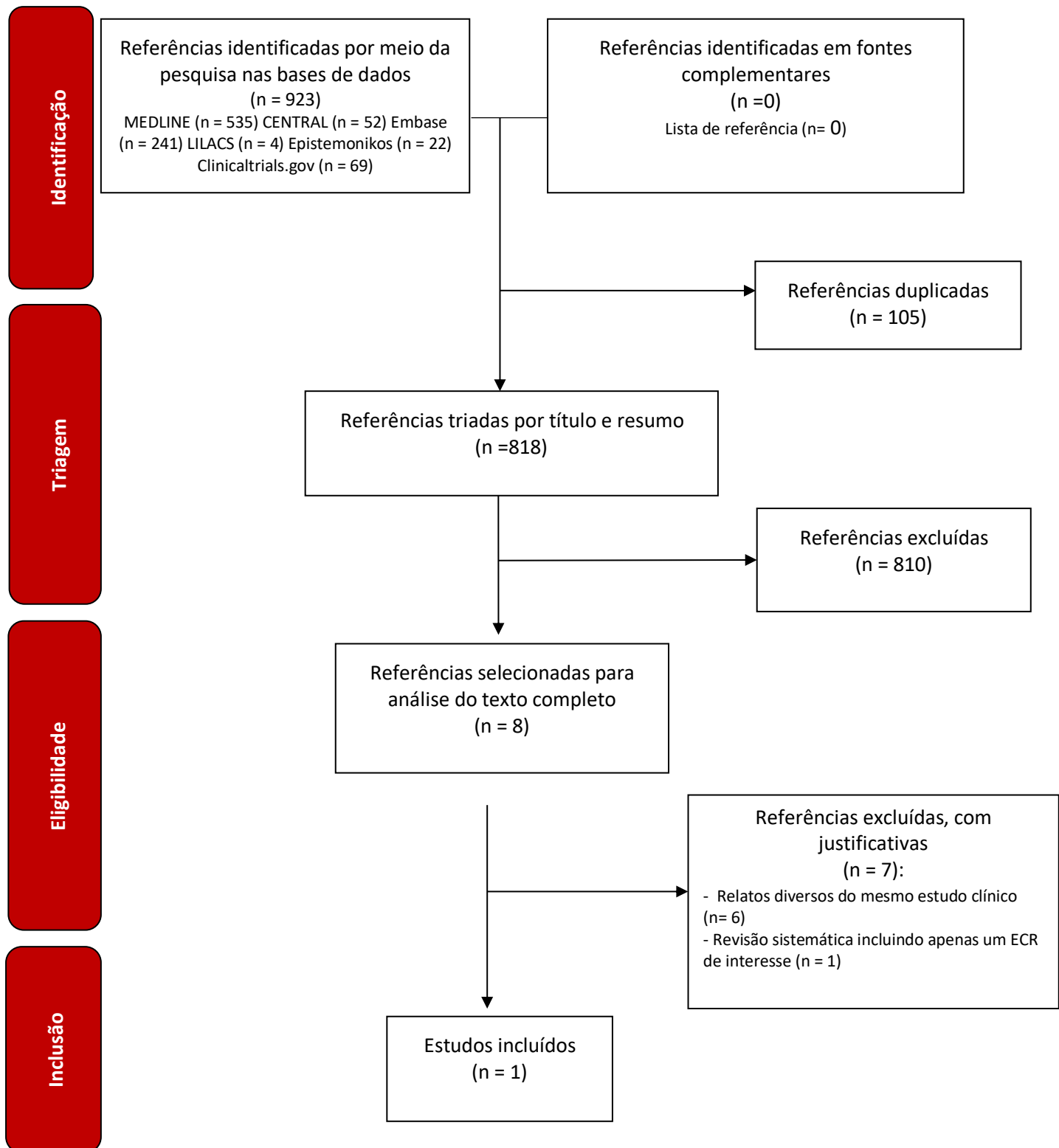
Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Lian e col. (2016) <sup>39</sup>		Revisão sistemática com estudos que não preenchem os critérios de inclusão deste parecer. (sem del 5q)

Apesar de julgar a estratégia de busca como sensível e o PICO apresentado pelo proponente como adequado, com o intuito de ratificar a inexistência de outros estudos relevantes, o parecerista considera relevante a inclusão de mais bases de dados e de busca não limitada pela data da revisão sistemática citada. A nova estratégia de busca foi realizada com data limitada até 04/09/2019 e é apresentada no **Anexo II**.

A seleção foi feita por um único parecerista por meio da plataforma Rayyan <sup>42</sup>. O processo foi realizado em duas etapas: (i) leitura dos títulos e resumos de todas as referências recuperadas para identificação dos estudos potencialmente elegíveis (ii) leitura na íntegra dos textos classificados como elegíveis. Os critérios para inclusão do estudo foram determinados com base nos elementos do PICO.

Com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório. Os desfechos considerados para análise foram aqueles relacionados aos ganhos para o paciente (PRO): independência transfusional (IT); duração da resposta eritrocitária, resposta citogenética, tempo para progressão (time to progression – TTP) citogenética, TTP para leucemia mieloide aguda (LMA); qualidade de vida; morte e eventos adversos. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na **Figura 2**.

**Figura 2– Fluxograma da seleção das evidências**



### 5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo III** descreve as principais características do ECR incluído na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade da evidência (GRADE) e (7) Limitações.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos:

- Desfecho de eficácia: independência transfusional (IT)  $\geq 26$  semanas; resposta citogenética, tempo para progressão (time to progression – TTP) citogenética, TTP para leucemia mieloide aguda (LMA); qualidade de vida; morte.
- Desfechos de segurança: eventos adversos.

**Desfecho Independência Transfusional:** A independência transfusional (não necessidade de transfusão por pelo menos 26 semanas) foi maior no grupo lenalidomida 5mg quando comparado ao placebo (RR = 5,83; IC95% 2,14 – 15,90) e maior no grupo lenalidomida 10mg quando comparado ao placebo (RR = 9,2; IC95% 3,48 – 24,43). Na análise por ITT, 34, 8% dos pacientes do grupo lenalidomida 5mg; 55,1% dos pacientes do grupo lenalidomida 10mg e 6,0% do grupo placebo atingiram a independência transfusional. O nível de certeza foi considerado moderado, pois embora o tamanho de efeito tenha sido considerado grande, houve alto risco de viés no estudo incluído e importante imprecisão na estimativa do efeito.

**Desfecho Resposta citogenética:** A resposta citogenética foi avaliada usando os critérios do *International Working Group (IWG) 2000* e foi determinado com base nos resultados da cariotipagem<sup>42</sup>. Participantes do grupo lenalidomida 5mg tiveram 25% de taxa de resposta citogenética (completa + parcial); no grupo lenalidomida 10mg 50% dos participantes tiveram resposta citogenética (completa + parcial). Considerando a análise modificada por ITT fornecida pelos autores, 15,6% dos participantes do grupo lenalidomida 5 mg e 29,4% do grupo lenalidomida 10mg tiveram resposta completa. Nenhuma resposta citogenética foi identificada no grupo placebo, portanto, não foi possível calcular o RR. O nível de certeza foi considerado muito baixo em virtude do risco de viés ser muito alto e haver importante imprecisão na estimativa do efeito.



**Desfecho tempo para progressão citogenética:** não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo para progressão citogenética. A mediana do TTP citogenética foi de 99 dias (range = 83 - 172), 85 (range = 83 - 339) e 93 (range = 85 - 170 dias) para os grupos placebo, lenalidomida 5mg e 10mg, respectivamente. Em virtude do risco de viés ser muito alto e haver importante imprecisão na estimativa do efeito, o nível de certeza foi considerado muito baixo.

**Desfecho tempo para progressão para a leucemia mieloide aguda (LMA):** não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo para progressão para LMA. A mediana do tempo para progressão para LMA foi de 30,9 meses (range = 2,1 - 56,5) no grupo placebo, 31,8 meses (range = 0,8 - 59,4) no grupo lenalidomida 5mg e de 36,1 meses (range = 0,4 - 57,7) no grupo lenalidomida 10mg (diferença não significativa). O nível de certeza foi considerado muito baixo em virtude do risco de viés ser muito alto e haver importante imprecisão na estimativa do efeito.

**Desfecho Qualidade de vida:** A Qualidade de Vida foi avaliada usando o Questionário de Avaliação Funcional de terapia de câncer-anemia (FACT-An)<sup>43</sup> O FACT-An foi administrado no baseline (início do estudo) e nas semanas 12, 24, 36 e 48. As mudanças em relação ao baseline de 7 pontos para o FACT-An estão associadas a melhorias clinicamente importantes Qualidade de Vida. A diferença média a partir do baseline foi significativamente maior no grupo lenalidomida 5mg (Diferença de média (DM) = 8,4, IC95% 1,06 – 15,73) da mesma forma que no grupo 10mg em comparação com placebo (DM = 8,3, IC95% 0,03 – 16,57). A análise feita com 71% dos pacientes randomizados indicou que houve mudança absoluta no escore de FACT-An ultrapassou 7 pontos (diferença mínima clinicamente importante) entre os sujeitos com independência transfusional  $\geq 26$  semanas nas semanas 12, 24, 36 e 48 em ambos os grupos lenalidomida. O nível de certeza foi considerado baixo, devido ao alto risco de viés e importante imprecisão na estimativa do efeito.

**Desfecho Morte:** No grupo placebo a mortalidade foi de 52,2% e nos grupos lenalidomida (5mg e 10 mg) 49,3%. Através de análise com modelo de Cox, a independência transfusional  $\geq 8$  semanas associou-se com uma redução em 47% no risco de morte (RR = 0,53; IC95% 0,31 - 0,91). O nível de certeza foi considerado baixo, tendo em vista a imprecisão das estimativas ter sido considerada como muito grave.

**Desfecho Eventos adversos:** O estudo apresentou a incidência de eventos adversos graus 3 ou 4 nos 3 grupos. Os seguintes eventos adversos foram avaliados:

- Neutropenia – Os resultados do estudo indicaram que o uso da lenalidomida apresenta aumento significativo do risco de neutropenia em pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais. 14,9% dos participantes do grupo placebo apresentaram neutropenia; nos grupos lenalidomida (5mg e 10mg) 75,4% dos participantes apresentaram neutropenia (RR = 5,05 IC95% 2,81 -9,08); O nível de certeza foi considerado baixo tendo em vista o alto risco de viés e a importante imprecisão na estimativa do efeito.

- Trombocitopenia – O ECR indicou que o uso da lenalidomida aumenta significativamente o risco de trombocitopenia em pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q. 1,5% dos participantes do grupo placebo apresentaram trombocitopenia e 40,6% dos participantes dos grupos lenalidomida (5 e 10mg) apresentaram o desfecho (RR 27,19 IC95% 3,81 - 194,20). Dado o risco alto de viés e a imprecisão muito alta nas estimativas do efeito, o nível de certeza foi considerado muito baixo.

- Leucopenia – Nenhum participante do grupo placebo apresentou leucopenia, enquanto que 8,7% dos participantes dos grupos lenalidomida (5 e 10mg) apresentaram o desfecho. A ausência de eventos no grupo placebo impossibilitou o cálculo do RR. O nível de certeza foi considerado baixo, devido ao alto risco de viés e importante imprecisão na estimativa do efeito.

- Trombose venosa profunda – Os resultados do ECR incluído neste relatório indicaram que o uso de lenalidomida aumento o risco de trombose venosa profunda em pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais. 1,5% dos participantes do grupo placebo apresentaram trombose venosa profunda; nos grupos lenalidomida (5 e 10mg) 5,8% dos participantes apresentaram o desfecho (RR 3,88; IC 95% 0,45 – 33,86). O nível de certeza foi considerado muito baixo em virtude do alto risco de viés no estudo e a imprecisão muito importante na estimativa do efeito.

#### 5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo IV** do presente documento.

O modelo utilizado foi desenvolvido no Excel usando a metodologia baseada em coortes de Markov utilizando dados do estudo MDS-004<sup>23</sup> e opinião clínica com as seguintes características para o tratamento de SMD associadas à uma del(5q) : (i) necessidade de transfusão; (ii) necessidade de quelação de ferro e (iii) progressão para leucemia mieloide aguda(LMA). Esse modelo é composto de 14 estados de saúde ((i) independência de transfusão; ii) dependência de transfusão sem necessidade de quelação de ferro; iii) dependência de transfusão sem necessidade de quelação de ferro e doença cardíaca devido à dependência de transfusão; iv) dependência de transfusão com resposta à quelação de ferro; v) dependência de transfusão com resposta à quelação de ferro e doença cardíaca devido à dependência de transfusão; vi) dependência de transfusão e não resposta à quelação de ferro; vii) dependência de transfusão e não resposta à quelação de ferro e com doença cardíaca; viii) dependência de transfusão e não resposta à quelação de ferro e com diabetes por reação adversa à sobrecarga de ferro; ix) dependência de transfusão e não resposta à quelação de ferro e com complicações hepáticas decorrentes de reações adversas à sobrecarga de ferro; x) leucemia mieloide aguda; xi) LMA e doença cardíaca por dependência de transfusão; xii) LMA e diabetes por reação adversa à sobrecarga de ferro; xiii) LMA e complicações hepáticas por reação adversa à sobrecarga de ferro e xv) óbito) selecionadas com base nas três características relatadas.

Para os parâmetros de eficácia clínica, foram utilizados resposta ao tratamento e duração da resposta; transfusões; quelação de ferro; progressão pra LMA; mortalidade; eventos adversos e complicações da sobrecarga de ferro e dependência de transfusão obtidos da literatura<sup>24,25,26,27</sup>. O desfecho do modelo é calculado em anos de vida ajustados para qualidade (QALY) e expectativa de vida (anos de vida ganho) obtidos de uma revisão da literatura<sup>28-31</sup> extrapolados para um horizonte temporal de 20 anos.

Foram considerados os custos diretos relacionados a aquisição de lenalidomida, custos de transfusão, monitoramento clínico (consultas, hemogramas e ferretina), custos de eventos adversos e complicações. Os custos diretos foram baseados na tabela CMED 2018 (setembro), tabela CBHPM 2016 (apesar do valor atual da UCO ser R\$ 20,47, o proponente utilizou um valor mais baixo, de R\$ 13,57

(referentes aos anos de 2011/2012) pois relata que o mesmo é mais próximo da realidade atual dos valores negociados pelos bancos de sangue, segundo painel de especialistas realizado previamente à presente submissão da proposta, além de considerar que os valores mais atualizados de UCO da CBHPM são cerca de 50% acima do que se utiliza na memória de cálculo e deste modo, a utilização dos valores de UCO de 2010 a 2012, para o proponente, também pode ser considerado uma estimativa conservadora) Os custos do monitoramento clínico foram utilizados também os valores da tabela de CBHPM de 2010, sendo justificado pelo proponente por seguir a padronização dos dados relatados acima. Os eventos adversos e complicações foram validados por um painel de especialistas, formado por quatro médicos hematologistas e um médico oncologista e os custos para as complicações foram retirados da literatura <sup>32,33</sup>. A perspectiva da análise foi a da Saúde Suplementar e a taxa de desconto utilizada foi de 5%.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 333.613 por anos de vidas ganho (com desconto) e R\$ 332.031 por QALY (com desconto) e uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 272.707 por anos de vidas ganho (sem desconto) e R\$ 298.464 por QALY (sem desconto) conforme **Tabela 1 e Tabela 2**

**Tabela 1** – Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente com desconto

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Ienalidomida	QLAY 3,21 AVG 4,69	QLAY 0,81  AVG 0,81	R\$ 531.761	R\$ 269.025	R\$ 332.031/QLAY
Cuidado usual	QLAY 2,40 AVG 3,88		R\$ 262.736		R\$ 333.613/AVG

Em documento, o proponente descreve que as diferenças entre os custos incrementais se dão pelos arredondamentos utilizados nos custos. Entretanto, ao realizar a análise dos dados, os valores dos custos de efetividade incremental não se alteram entre a QLAY e anos de vida ganho e assim, o valor encontrado nessa análise foi R\$ 322.129/QLAY e por anos de vida.

**Tabela 2** – Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente sem desconto

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
lenalidomida	QLAY 3,80 AVG 5,61	QLAY 1,05  AVG 1,15	R\$ 614.517	R\$ 312.429	R\$ 298.464/QLAY
Cuidado usual	QLAY 2,76 AVG 4,47		R\$ 302.089		R\$ 272.707 /AVG

### 5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo V** do presente documento.

O proponente encontrou um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ R\$24.564.607,26 e em cinco anos de R\$108.611.389,73 com a inclusão da lenalidomida em uma perspectiva de saúde suplementar. As características da análise são apresentadas a seguir:

A análise apresentada considerou a lenalidomida como 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. Foram apresentados um cenário alternativo (inclusão da lenalidomida). Como comparador foi considerado cuidados usuais (transfusão). Para compor o tamanho da população da saúde suplementar, o proponente utilizou como fonte o TABNET da ANS (10/09/2018). O proponente não considerou crescimento orgânico do tamanho da população coberto pela ANS, justificando que o mesmo está estável (com pequenas oscilações positivas e negativas) há pelo menos 7 anos. Para a prevalência e incidência da SMD, foi utilizado de dados epidemiológicos <sup>34,35</sup> considerando uma prevalência de 17,8 casos por 100.000 habitantes e uma incidência de 4,15 em cada 100.000 indivíduos. Foi considerado uma proporção de 18,7% de pacientes

com alteração citogênica (del(5q) e uma estimativa de 75,6% dos pacientes com risco baixo ou intermediário 1<sup>36</sup>. Para a proporção de pacientes com dependência transfusional foram utilizados estudos europeus, justificado pela escassez de dados nacionais. Considerou-se uma média de 44,5%<sup>38</sup>. O proponente também justifica a divergência dos dados da população alvo do formSUS com os apresentados nesta análise como sendo a mortalidade ditada pela evolução dos pacientes ao longo do seguimento no modelo de custo-efetividade ao invés dos dados de mortalidade da população geral baseados na literatura utilizados no preenchimento do form. Todos os dados foram validados nesta análise crítica.

Para a participação de mercado, o proponente utilizou-se de opinião de especialistas considerando uma variação de 50%-70% em um horizonte temporal de cinco anos.

Os custos de tratamento envolvidos na análise que englobam o tratamento com lenalidomida utilizou-se como fonte a tabela da CMED PF 18% (setembro, 2018) para as apresentações de 5mg e 10mg com 21 comprimidos (**Tabela 3**). Entretanto, foi apontado pelo próprio proponente que o racional para o manejo do tratamento é complexo e seguir o modelo sugerido em bula (10 mg durante 21 dias a cada ciclo de 28 dias) poderia ser inacurado pois os pacientes que necessitem de interrupção (decorrente de eventos adversos, por exemplo) farão retomada com 5 mg diários, e, se for necessária nova interrupção, o uso passa a ser em 5 mg em dias alternados. Segundo um estudo apresentado pelo proponente (MDS-004)<sup>23</sup> houve redução de dose da lenalidomida pela ocorrência de eventos adverso em 55% dos pacientes, com uma segunda redução de dose sendo necessária em 14,5%. Quando a redução de dose é feita, a mesma é precedida de interrupção momentânea do tratamento, a qual pode ter duração variável. Além disso, o proponente apontou que a longo prazo (como durante o horizonte temporal de 5 anos), o tratamento pode deixar de funcionar (o que levaria à interrupção definitivo do seu uso), e a mortalidade dos pacientes é considerável – observando a curva de sobrevivência do MDS-004, em 2 anos aproximadamente 77% dos pacientes estão vivos, e, em 4 anos, 46% estão vivos. Assim, para a previsão dos custos com a lenalidomida, foi utilizado o modelo de custo efetividade e os parâmetros do modelo e o custo anual médio de lenalidomida por paciente são observados na **figura 3**. Os custos totais de transfusão ano a ano tanto para pacientes em uso de lenalidomida como nos do grupo controle relacionados a transfusão de hemácias e plaquetas também foram retirados do modelo de análise de custo-efetividade e o custo médio adicional que um paciente que não recebe lenalidomida terá secundário ao incremento de transfusões é apresentado na **figura 4**. Os custos de transfusão e bolsa de sangue são apresentados na **Tabela 4**.

**Tabela 3.** Custo medicamento lenalidomida

Procedimento	Valores	Fonte
Lenalidomida 10mg 21cp	R\$ 16.740,47	CMED 2018PF 18% (setembro)
Lenalidomida 5mg 21 cp	R\$ 15.966,44	

**Tabela 4.** Os custos de transfusão e bolsa de sangue

Procedimento	Valores	Fonte
Unidade de hemácias	R\$ 1.139,89	CBHPM,2010*
Unidade de plaquetas	R\$ 841,15	
Ato médico de transfusão	R\$ 240,91	

\*O proponente utilizou-se da tabela CBPHM 2010, pois relata que o mesmo é mais próximo da realidade atual dos valores negociados pelos bancos de sangue.

**Figura 3.** Resultados da análise de custo-efetividade utilizadas na AIO do proponente.

Parâmetro	Resultado
Expectativa de vida média – placebo/cuidado usual (sem desconto)	4,47
Expectativa de vida média – lenalidomida (sem desconto)	5,61
Incremento na expectativa de vida (sem desconto)	1,15
QALY médio – placebo/cuidado usual (sem desconto)	2,76
QALY médio – lenalidomida (sem desconto)	3,80
QALY incremental (sem desconto)	1,05
Custo médio por paciente -placebo/cuidado usual (sem desconto)	R\$ 302.089
Custo médio por paciente – lenalidomida (sem desconto)	R\$ 614.517
Custo incremental (sem desconto)	R\$ 312.429
RCEI (R\$/AVG, sem desconto)	R\$ 272.707
RCEI (R\$/QALY, sem desconto)	R\$ 298.464
Expectativa de vida média – placebo/cuidado usual (com desconto)	3,88
Expectativa de vida média – lenalidomida (com desconto)	4,69
Incremento na expectativa de vida (com desconto)	0,81
QALY médio – placebo/cuidado usual (com desconto)	2,40
QALY médio – lenalidomida (com desconto)	3,21
QALY incremental (com desconto)	0,81
Custo médio por paciente -placebo/cuidado usual (com desconto)	R\$ 262.736
Custo médio por paciente – lenalidomida (com desconto)	R\$ 531.761
Custo incremental (com desconto)	R\$ 269.025
RCEI (R\$/AVG, com desconto)	R\$ 333.613
RCEI (R\$/QALY, com desconto)	R\$ 332.031

**Figura 4.** Resultados da análise de custo-efetividade utilizadas na AIO do proponente e o custo médio adicional que um paciente que não recebe lenalidomida terá secundário ao incremento de transfusões

Custo acumulado total anual com lenalidomida (valor médio por paciente)		
Ano 1	R\$120.114,00	Modelo de custo-efetividade
Ano 2	R\$70.178,00	
Ano 3	R\$48.400,00	
Ano 4	R\$33.355,00	
Ano 5	R\$23.083,00	
Total 5 anos	R\$295.130,00	
Custo adicional com transfusões, comparação controle versus lenalidomida (valor médio por paciente)		
Ano 1	R\$27.322,32	Modelo de custo-efetividade
Ano 2	R\$22.211,52	
Ano 3	R\$12.554,60	
Ano 4	R\$5.719,20	
Ano 5	R\$1.160,62	
Total 5 anos	R\$68.968,26	

Os dados populacionais, bem como os custos com medicamentos foram validadas nesta análise crítica e estão coerentes com as fontes referidas. Entretanto, a análise de impacto orçamentário apresentada foi elaborada com base nas análises de custo efetividade, que envolvem custos complexos como manejo da doença e interrupção do tratamento, porém, encontram-se bem detalhas no documento e justificadas. Sendo assim, foi considerada os valores apresentados pelo proponente e os dados são apresentados nas **tabelas 5 e 6**.

**Tabela 5.** Impacto orçamentário total

Período	Cenário transfusão	Cenário Lenalidomida
2019	R\$7.232.999,09	R\$31.797.606,36
2020	R\$7.830.494,78	R\$27.152.756,36
2021	R\$7.184.736,50	R\$27.826.434,04
2022	R\$6.535.722,20	R\$28.133.718,46
2023	R\$5.886.587,88	R\$28.371.414,96
<b>Total</b>	<b>R\$34.670.540,45</b>	<b>R\$143.281.930,18</b>



**Tabela 6.** Impacto orçamentário incremental

Período	Lenalidomida versus transfusão
2019	R\$24.564.607,26
2020	R\$19.322.261,59
2021	R\$20.641.697,53
2022	R\$21.597.996,26
2023	R\$22.484.827,08
<b>Total</b>	<b>R\$108.611.389,73</b>

### 5.6. Avaliação por outras agências de ATS

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* recomenda como uma opção a lenalidomida, dentro de sua autorização de comercialização, para o tratamento de anemia dependente de transfusão causada por síndromes mielodisplásicas de risco baixo ou intermediário 1 associadas a uma anormalidade citogenética de deleção isolada 5q quando outras opções terapêuticas são insuficientes ou inadequadas. É recomendado apenas se a empresa fornece acordo comercial. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta322/chapter/1-Guidance>

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* não avaliou a tecnologia.

*Scottish Medicines Consortium da Escócia (SMC)* a indicação está em análise: para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusão devido a síndromes mielodisplásicas de baixo ou intermediário risco 1 associadas a uma anormalidade citogenética deleção isolada 5q quando outras opções terapêuticas são insuficientes ou inadequadas. A terapia com lenalidomida aumentou significativamente a proporção de pacientes que obtiveram independência de transfusão de hemácias sustentada em comparação com os melhores cuidados de suporte. No entanto, não houve melhora significativa na sobrevida global. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenalidomide-revlimid-fullsubmission-94214/>

### 5.7. Implementação

A implementação 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 requer a certificação dos médicos prescritores e

farmacêuticos no Programa de Prevenção de Gravidez (PPG) em consonância com a RDC 191/2017. A certificação é realizada online e dura aproximadamente 30 minutos (<https://www.certificacaorevlimid.com.br/módulos>).

## **5.8. Considerações finais**

A incorporação da lenalidomida para o tratamento da SMD del(5q) é uma alternativa de tratamento oral oferecido aos 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).

Um único ensaio clínico randomizado fase III multicêntrico, patrocinado pelo fabricante, com 205 pacientes diagnosticados com anemia dependente de transfusões decorrente de SMD de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais refratários foi incluído na análise. Os pacientes foram randomizados para um dos 3 grupos: placebo (n=67), lenalidomida 5mg (n=69) e lenalidomida 10mg (n=69). Os resultados deste ECR indicam que há moderada certeza de que a lenalidomida leva a significativamente maior independência transfusional (IT) ( $\geq 28$  semanas) que placebo. Há muito baixa certeza de que a lenalidomida é superior a placebo quanto a taxa de resposta citogenética (completa e parcial), quanto ao tempo para progressão citogenética e quanto ao tempo para progressão para Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Por outro lado, não houve diferença significativa quanto à progressão e tempo até progressão citogenética e tempo de progressão para LMA, bem como quanto à sobrevivência global entre os grupos (muito baixa certeza). Há baixa certeza de que o uso de lenalidomida melhora significativamente mais a qualidade de vida dos pacientes quando comparado a placebo. Em relação à mortalidade, no grupo placebo foi de 52,2% e nos grupos lenalidomida (5 e 10 mg), de 49,3%. Através de análise com modelo de Cox, a IT  $\geq 8$  semanas associou-se com uma redução significativa (em 47%) no risco de morte (RR = 0,53, IC95% 0,31 - 0,91) (baixa certeza). Com relação aos efeitos adversos, há baixa a muito baixa certeza de que o uso de lenalidomida leva significativamente a maior risco de neutropenia (RR 5,05 IC95% 2,81 – 9,08), trombocitopenia (RR 27,19 IC 95% 3,81 – 194,20), leucopenia (0% no grupo placebo e 8,7% nos grupos lenalidomida (5 e 10mg) – RR não calculável e trombose venosa profunda (RR 3,88 IC 95% 0,45 – 33,86%).

o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 333.613 por anos de vidas ganho (com desconto) e R\$ 332.031 por QALY (com desconto) e uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 272.707 por anos de vidas ganho (sem desconto) e R\$ 298.464

por QALY (sem desconto) com a inclusão da lenalidomida comparado com melhor terapia de suporte em um horizonte de vinte anos em uma perspectiva de saúde suplementar e um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ R\$24.564.607,26 e em cinco anos de R\$108.611.389,73 com a inclusão da lenalidomida comparada a tratamento suporte (transfusão).

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da lenalidomida para tratamento de 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 baseada em um único ECR com nível de evidência moderada a muito baixa.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51
2. Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Elena C, Galli A, Della Porta MG, et al. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood*. 2014;124(9):1513-21
3. Davids MS, Steensma DP. The molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Cancer biology & therapy*. 2010;10(4):309-19.
4. Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos em Hematologia. 6ª edição ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
5. Das M, Chaudhuri S, Law S. Unveiling the paradoxical nature of myelodysplastic syndromes (MDS): why hypercellular marrow strongly favors accelerated apoptosis. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*. 2013;91(5):303-8.
6. Ades L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9936):2239-52
7. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *The American journal of medicine*. 2012;125(7 Suppl):S2-5
8. Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(5):47.
9. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *American journal of hematology*. 2016;91(1):76-89.
10. Moraes ACR, Licínio MA, Pagnussat L, Del Moral JA, Santos-Silva MC. Síndromes mielodisplásicas: aspectos moleculares, laboratoriais e a classificação OMS 2008. *Rev bras hematol hemoter*. 2009;31(6):463-70.
11. Brunning RD, Baumann I, Hellstrom-Lindberg E, List AR, Cazzola M, Foucar K, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: S.H. S, E. C, N.L. H, E.S. J, S.A. P, H. S, et al., editors. *WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008. p. 88-107.
12. 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
13. Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2002:136-61.
14. Jonas BA, Greenberg PL. MDS prognostic scoring systems - past, present, and future. *Best practice & research Clinical haematology*. 2015;28(1):3-13.
15. Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2006;91(12):1588-90.
16. Sekeres MA, Maciejewski JP, List AF, Steensma DP, Artz A, Swern AS, et al. Perceptions of disease state, treatment outcomes, and prognosis among patients with myelodysplastic syndromes: results from an internet-based survey. *The oncologist*. 2011;16(6):904-11
17. Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Fenaux P, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia*. 2012;26(6):1286-92.

18. Ebert BL, Pretz J, Bosco J, Chang CY, Tamayo P, Galili N, et al. Identification of RPS14 as a 5q-syndrome gene by RNA interference screen. *Nature*. 2008;451(7176):335-9.
19. 25. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, Verma A, Ginzburg Y. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2014;124(6):873-81
20. 26. Van den Berghe H, Michaux L. 5q-, twenty-five years later: a synopsis. *Cancer genetics and cytogenetics*. 1997;94(1):1-7.
21. 27. Mohamedali A, Mufti GJ. Van-den Berghe's 5q- syndrome in 2008. *British journal of haematology*. 2009;144(2):157-68
22. 32. Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *Journal of hematology & oncology*. 2009;2:36.
23. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, 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;118:3765-76.
24. Kontoghiorghes GJ, Pattichi K, Hadjigavriel M, Kolnagou A. Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1). *Transfus Sci* 2000;23:211–23.
25. Wahlin A, Markevarn B, Golovleva I, Nilsson M. Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2001;115:25–33.
26. Jaeger M, Aul C, Sohngen D, Germing U, Schneider W. [Secondary hemochromatosis in polytransfused patients with myelodysplastic syndromes]. *Beitr Infusionsther* 1992;30:464–8.
27. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011;96:1433–40
28. Goss TF, Szende A, Schaefer C, et al. Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States. *Cancer Control* 2006;13 Suppl:17–25.
29. Szende A, Schaefer C, Goss TF, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:81
30. Buckstein R, Jang K, Friedlich J, et al. Estimating the prevalence of myelodysplastic syndromes in patients with unexplained cytopenias: a retrospective study of 322 bone marrows. *Leuk Res* 2009;33:1313–8.
31. Buckstein R, Alibhai SM, Lam A, et al. The health-related quality of life of MDS patients is impaired and most predicted by transfusion dependence, hemoglobin and age. *Leuk Res* 2011;35.
32. Bahia L, Eliaschewitz FG, Franco L, et al. Diaps 79, preliminary report of an observational study of costs of type 2 diabetes mellitus (T2DM) treatment in the Brazilian private health-care system (PHS). *Value in Health* 2010;13:A285.
33. Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Cost of heart failure in the unified health system. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005;84:422-7.
34. Neukirchen J, Schoonen WM, 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. <https://ashpublications.org/blood/article/114/22/1774/63206/Incidence-and-Prevalence-of-Patients-with>
35. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 2011;35:1591-6. 27. Belli CB,

- Pinheiro RF, Bestach Y, et al. Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational study of 1080 patients. *American journal of hematology* 2015;90:851-8
36. 27. Belli CB, Pinheiro RF, Bestach Y, et al. Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational study of 1080 patients. *American journal of hematology* 2015;90:851-8.
  37. 28. Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100:1542-51.
  38. 29. Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer* 2006;106:2087-94.
  39. LIAN, X. Y.; ZHANG, Z. H.; DENG, Z. Q.; HE, P. F.; YAO, D. M.; XU, Z. J. et al. Efficacy and Safety of Lenalidomide for Treatment of Low-/Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes with or without 5q Deletion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(11):e0165948.
  40. HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (eds) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1. Cochrane, 2011. Available from <https://www.training.cochrane.org/handbook>
  41. LIST, A.; DEWALD, G.; BENNET, J.; GIAGOUNIDIS, A.; RAZA, A.; FELDMAN, E. et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *The New England journal of medicine*. 2006;355(14):1456-65.
  42. OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*, v. 5, n. 1, p. 210, 2016. ISSN 2046-4053.
  43. CHESON, B. D.; BENNET, J. M.; KANTARJIAN, H. et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000;96(12):3671-3674.
  44. CELLA, D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol*. 1997;34(3 suppl 2): 13-106. CELLA, D.; ETON, D.; LAI, J. S.; PETERMAN, A. H.; MERKEL, D. E. Combining anchor and distribution based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(6): 547-561

**COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019**

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Título e resumo</b>							
Título	1	Identifica o relato como revisão sistemática, metanálise ou ambos.	X				1
Resumo estruturado	2	Elabora resumo estruturado, incluindo: antecedentes, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da revisão sistemática.			X		6-7
<b>Introdução</b>							
Fundamentação	3	Descreve o racional da revisão no contexto atual das evidências.	X				8-27
Objetivos	4	Estrutura a questão no formato PICO.	X				31
<b>Métodos</b>							

Protocolo e registro	5	Indica se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web e, se disponível, fornece informações sobre o registro de número do protocolo.		X			
Critérios de elegibilidade	6	Especifica as características dos estudos utilizados para definir os critérios, fornecendo o racional.	X				28 e 31
Fonte de informação	7	Descreve todas as fontes de informações pesquisadas, com período da busca, contato com autores.			X		28 -30
Busca	8	Apresenta pelo menos uma estratégia de busca na íntegra e garante sua reprodutibilidade.	X				29, 30
Seleção dos estudos	9	Descreve o processo da seleção dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos incluídos e excluídos.	X				31
Processo de coleta e dados	10	Descreve o método de extração (dois revisores independentes, ficha clínica, resolução de divergências).			X		33
Dados coletados	11	Lista e define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos) e quaisquer pressuposições e simplificações feitas.	X				31, 32
Risco de viés nos estudos individuais	12	Descreve os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, insere o conceito de “viés em nível de desfecho” e define como esta informação será usada nas análises.			X		32
Medidas de efeito	13	Define as medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias.).	X				32
Síntese dos resultados	14	Descreve métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada metanálise.				X	



[illegible]

Sumário da evidência	24	Sumariza os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considera sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores e outros).			X		50-52
Limitações	25	Discute as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação).	X				62
Conclusões	26	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras.			X		62
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	27	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Referências	28	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				63-67

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

#### Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2	Parcial	O proponente não indicou o registro da revisão sistemática.
5	Não	O proponente não indicou o número de registro da revisão sistemática
7	Parcial	O proponente não cita contato com autores.

10	Parcial	A extração realizada pelo proponente não foi feita por dois autores, conforme recomendações da Colaboração Cochrane.
12	Parcial	O proponente não indica a avaliação do risco de viés por desfecho.
19	Parcial	O proponente não realiza a avaliação do risco de viés por desfecho
24	Parcial	Embora na introdução seja citado de modo geral a relevância do estudo, na discussão o proponente não abordou a importância para grupos-chave
26	Parcial	O proponente não discute implicações para pesquisas futuras
27	Não	O proponente não declara se há ou não conflito de interesses

*(inserir outras linhas se necessário)*

## ANEXO II – Estratégia de busca

### MEDLINE

"Myelodysplastic Syndromes"[Mesh] OR MDS OR Myelodysplas\* OR (Dysmyelopoietic Syndrom\*)

"Lenalidomide"[Mesh] OR (IMiD3 Cpd) OR (CC 5013) OR CC5013 OR CC-5013 OR Revlimid OR Revimid

Total: 535

### CENTRAL

#1 MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees

#2 MDS OR Myelodysplas\* OR (Dysmyelopoietic Syndrom\*)

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees

#5 (IMiD3 Cpd) OR (CC 5013) OR CC5013 OR CC-5013 OR Revlimid OR Revimid

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6 Total: 52

**EMBASE**

#1 'myelodysplastic syndrome'/exp OR myelodysplas\* OR 'bone marrow dysplasia' OR MDS

#2 'lenalidomide'/exp OR lenalidomide OR 'cc 5013' OR cc5013 OR 'cdc 501' OR 'cdc 5013' OR cdc501  
OR cdc5013 OR 'enmd 0997' OR enmd0997 OR 'imid 3' OR imid3 OR revimid OR Revlimid

#3 #1 AND #2

#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

#5 #4 NOT [5-5-2019]/sd

#6 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR  
'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR  
((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\*  
NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti

#7 #5 AND #6

Total: 241

**LILACS**

MH:"Síndromes Mielodisplásicas" OR (Myelodysplastic Syndromes) OR (Síndromes Dismielopoéticas)  
OR Mielodisplas\*

MH:Lenalidomida OR Lenalidomide OR (CC 5013) OR CC-5013 OR CC5013 OR (IMiD3 Cpd) OR Revlimid

Filter: Publication year 2019

Total: 4

**EPISTEMONIKOS**

Myelodysplas\* AND Lenalidomide

Myelodysplas\* AND Revlimid

Filter: Publication Year: to 2019

Total: 22

**Clinicaltrials.gov**

Condition:

(Myelodysplastic Syndromes) OR MDS OR Myelodysplas\* OR (Dysmyelopoietic Syndrom\*)

Intervention:

Lenalidomide OR (IMiD3 Cpd) OR (CC 5013) OR CC5013 OR CC-5013 OR Revlimid OR Revimid

Total: 69

### ANEXO III – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)	Qualidade da evidência (GRADE)
Fenaux e col. (2011) Ensaio clínico randomizado fase III multicêntrico, Reino Unido, França, Alemanha, Itália, Espanha, Bélgica, Irlanda, Suécia e Israel	SMD dependentes de transfusão com classificação de risco IPSS baixo ou intermediário-1, com del(5q31). (n = 205) Duração: 16 a 52 semanas	Placebo (n=67), lenalidomida 5mg por 28 dias (n=69) e lenalidomida 10mg por 21 dias (n=69) em ciclos de 28 dias.	Independência transfusional (IT) ( $\geq 26$ semanas);	Significativamente mais pacientes dos grupos lenalidomida 5mg (34,8%) e 10mg (55,1%) em comparação com placebo (6,0%) atingiram a IT (análise por ITT). Lenalidomida 5mg X placebo- RR= 5,83, IC95% (2,14 - 15,90) ; Lenalidomida 10mg x placebo - RR = 9,22, IC95% (3,48 - 24,43)	Moderada (Risco de viés grave e imprecisão grave – tamanho de efeito grande)
			Resposta citogenética;	Taxa de resposta citogenética (completa + parcial) = 25% e 50% nos grupos lenalidomida 5mg e 10mg, respectivamente. Considerando apenas resposta completa = 15,6% e 29,4%, respectivamente (análise modificada por ITT). Nenhuma resposta citogenética foi identificada no grupo placebo. RR não calculável.	Muito baixa (Risco de viés muito grave e imprecisão grave)
			Tempo para progressão (time to progression – TTP) citogenética;	A mediana do TTP citogenética foi de 99 dias ( <i>range</i> = 83 - 172), 85 ( <i>range</i> = 83 - 339) e 93 ( <i>range</i> = 85 - 170 dias) para os grupos placebo, lenalidomida 5mg e 10mg, respectivamente (diferença não significativa)	Muito baixa (Risco de viés muito grave e imprecisão grave)
			TTP para leucemia mieloide aguda (LMA);	A mediana do tempo para progressão para LMA foi de 30,9 meses ( <i>range</i> = 2,1 - 56,5) no grupo placebo, 31,8 meses ( <i>range</i> = 0,8 - 59,4) no grupo lenalidomida 5mg e de 36,1 meses ( <i>range</i> = 0,4 - 57,7) no grupo lenalidomida 10mg (diferença não significativa)	Muito baixa (Risco de viés muito grave e imprecisão grave)
			Qualidade de vida;	A diferença média a partir do <i>baseline</i> foi significativamente maior no grupo lenalidomida 5mg (DM = 8,4, IC95% = 1,06 - 15,73) da mesma forma que no grupo 10mg em comparação com placebo (DM = 8,3, IC95% = 0,03 – 16,57). A mudança absoluta no escore de FACT-An excedeu 7 pontos	Baixa (Risco de viés grave e imprecisão grave)

				<p>(diferença mínima clinicamente importante) entre os sujeitos com IT <math>\geq</math> 26 semanas nas semanas 12, 24, 36 e 48 em ambos os grupos lenalidomida (análise realizada em 71% dos pacientes randomizados)</p>	
			Morte;	<p>No grupo placebo a mortalidade foi de 52,2% e nos grupos lenalidomida (5mg + 10 mg) 49,3%. Através de análise com modelo de Cox, a IT <math>\geq</math> 8 semanas associou-se com uma redução em 47% no risco de morte (RR = 0,53, IC95% 0,31 - 0,91).</p>	<p>Baixa (Imprecisão muito grave)</p>
			Eventos adversos.	<p>Eventos adversos graus 3 ou 4:</p> <p>Neutropenia - placebo - 14,9% / lenalidomida (5 e 10mg) 75,4% RR 5,05 (2,81 a 9,08) ;</p> <p>Trombocitopenia - placebo - 1,5% / lenalidomida (5 e 10mg) 40,6% RR 27,19 (3,81 para 194,20);</p> <p>Leucopenia - placebo - 0,0% / lenalidomida (5 e 10mg) 8,7%;</p> <p>Trombose venosa profunda - placebo - 1,5% / lenalidomida (5 e 10mg) 5,8% RR 3,88 (0,45 para 33,86);</p>	<p>Baixa (Risco de viés grave e imprecisão grave)</p> <p>Muito Baixa (Risco de viés grave e imprecisão muito grave)</p> <p>Baixa (Risco de viés grave e imprecisão grave)</p> <p>Muito Baixa (Risco de viés grave e imprecisão muito grave)</p>
<p>Limitações: Tempo de seguimento curto para avaliar os desfechos seguido de avaliação a longo prazo, porém com apos a 16ª semana, aqueles com baixa resposta eritrocitária poderia descontinuar a fase duplo cega e seriam elegíveis para tratamento (aberto). Esta mudança de apenas parte dos participantes de grupo viola os princípios de randomização, podendo levar a desbalanço das características basais e viés na comparação entre as intervenções. Portanto, apenas os resultados até a 16ª semana do ECR foram considerados adequados.</p>					



**Avaliação do risco de viés do estudo Fenaux e col. (2011) <sup>23</sup>**

- Geração da sequência aleatória: Risco de viés incerto. Os autores não mencionam método de geração da sequência aleatória, apenas taxa de alocação (1:1:1).
- Sigilo de alocação: Baixo risco de viés. Os pacientes foram randomizados centralmente usando um sistema interativo de resposta por voz.
- Mascaramento de equipe e participantes: Risco de viés incerto para todos os desfechos abaixo especificados, exceto morte (que se considerou baixo risco de viés). Embora os autores citem que o estudo foi duplo-cego, não é explicitado de que modo isto foi realizado e que indivíduos eram cegos.
  - Independência transfusional (IT);
  - Resposta citogenética;
  - Tempo para progressão (time to progression – TTP) citogenética;
  - TTP para leucemia mieloide aguda (LMA);
  - Qualidade de vida;
  - Eventos adversos
- Mascaramento de avaliadores de desfechos: Risco de viés incerto para todos os desfechos abaixo, exceto morte (que se considerou baixo risco de viés). Embora os autores citem que o estudo foi duplo-cego, não é explicitado de que modo isto foi realizado e que indivíduos eram cegos.
  - Independência transfusional (IT);
  - Resposta citogenética;
  - Tempo para progressão (time to progression – TTP) citogenética;
  - TTP para leucemia mieloide aguda (LMA);
  - Qualidade de vida;
  - Eventos adversos
- Dados faltantes: Alto risco de viés para todos os desfechos. Os autores excluem 66 participantes após a randomização. Apesar de os autores relatem o motivo das perdas e estas não estarem relacionadas aos grupos de intervenção e placebo, as perdas são excessivas, desbalanceadas e ocorrem após a randomização (devendo ser considerada na análise por intenção de tratar (ITT), uma vez que a quantidade de dados perdidos é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Além disso, embora

os autores relatem análise modificada por ITT, nesta análise eles incluem apenas sujeitos com confirmação central de SMD com del(5q31) e dependência transfusional documentada, o que excluiu cerca de 32% dos pacientes randomizados.

- Relato seletivo de desfecho: Alto risco de viés. O estudo não relata desfechos conforme previsto no protocolo disponível no ClinicalTrials.gov (NCT00179621), e inclui desfechos não previstos no protocolo (i.e. resposta citogenética pelos critérios IWG 2006).

- Outras fontes de viés: Risco incerto. Este estudo foi financiado pelo patrocinador. Além de ter usado análise de modificada de ITT. Muitos autores relacionam a ITT modificada com estudos associados a potenciais conflitos de interesses por serem mais propensos a realizar exclusões de pacientes pós-randomização.

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

**Estudo em análise:** Lenalidomida (Revlimid®) no 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.

[illegible]

População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				4,34
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			-
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				8
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				9
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				8
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				8
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				8
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x				4-9

Mensuração e avaliação dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.	x				16
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	x				17
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.	x				22
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	x				4-6
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.	x				29

## Resultados

Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	x				17-22
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				23
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.			x		29
<b>Discussão</b>							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		x			-
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				31-32

**Fontes:**

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Panam Salud Publica*. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epid.e Serv. de Saúde*. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
2	Não	O proponente não apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.
3	Não	O proponente não fornece um sumário estruturado.
4	Não	O proponente não fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e não apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.
6	Não	O proponente não indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise, entretanto a perspectiva utilizada é saúde suplementar.
20	Parcial	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental na análise de sensibilidade, apresentada apenas na análise de impacto orçamentário.
21	Não	O proponente não sumariza os achados-chave do estudo e não descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Não há o item discussão, apenas o relato dos achados da análise.
22	Não	O proponente não declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo

*(inserir outras linhas se necessário)*

## Anexo V: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

**Estudo em análise:** Lenalidomida (Revlimid<sup>®</sup>) no 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.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições fundamentais da análise</b>							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				4
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				4
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				9
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				24
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				27
<b>Cenários a serem avaliados</b>							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				28



Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.			x		9,28
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.			x		9
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	-
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	-
<b>População-alvo</b>							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				24-26
<b>Definição de subgrupos</b>							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.			x		25
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.			x		25
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				26,27
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				26,27

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	x				26,27
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	-
<b>Impacto orçamentário estimado e discussão</b>							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.			x		24
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				30
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				30
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		x			-
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				31-32

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
7	Parcial	O proponente apresentou as análises de custo efetividade e impacto orçamentário no mesmo documento. Foram utilizados os mesmos cenários para os dois modelos, assim a descrição se encontra no início da análise econômica.
8	Parcial	O proponente apresentou as análises de custo efetividade e impacto orçamentário no mesmo documento. Foram utilizados os mesmos cenários para os dois modelos, assim a descrição se encontra no início da análise econômica.
12	Parcial	A intervenção se destina a uma população específica (deleção 5q), mas isso não está justificado, apenas indicado por ser uma característica intrínseca da doença.
13	Parcial	A intervenção se destina a uma população específica (deleção 5q), mas isso não está justificado, apenas indicado por ser uma característica intrínseca da doença.
19	Parcial	O proponente descreve o modelo para sua escolha, ele apenas o cita que foi realizado conforme as diretrizes brasileiras para estudos de impacto orçamentário.
22	Parcial	O proponente não apresenta as limitações da análise. Não há o item considerações finais.
23	Não	O proponente não declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.

*(inserir outras linhas se necessário)*



