



Brasília, DF | Janeiro de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Lenalidomida para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – NATS/UFPR

Astrid Wiens Souza

Ana Laura Carraro

Isabela Pina Meza

Vinicius Lins Ferreira

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Propriedade Intelectual

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Perspectiva do paciente

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Yara Andrade Marques - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Ágatha da Silva Ferreira – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado- DGITS/SCTIE/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

MARCO LEGAL

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: (i) Medicamentos, (ii) Produtos e Procedimentos e (iii) Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, à alteração ou à exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e às demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias corridos, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do(a) Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

TABELAS

Tabela 1. RCEI: análise complementar feita pelo Nats	51
Tabela 2. Custo anual dos medicamentos (análise do Nats)	51
Tabela 3. Resultados da análise de impacto orçamentário (apenas custo de aquisição).	56
Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário (modelo dinâmico).	57

QUADROS

Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.....	15
Quadro 2. Lista de tecnologias com princípio ativo da lenalidomida comercializada no Brasil.	17
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta.	18
Quadro 4. Preços propostos para lenalidomida (por comprimido)a análise crítica.	18
Quadro 5. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaboradas pelo demandante.....	19
Quadro 6. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaboradas pelo Nats.	21
Quadro 7. Divergências entre as listas de publicações incluídas pelo demandante e pelo Nats.	23
Quadro 8. Principais características das intervenções e resultados dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática conduzida pelo Nats.	24
Quadro 9. caracterização dos participantes dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática conduzida pelo Nats.	27
Quadro 10. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados.	33
Quadro 11. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE.	35
Quadro 12. Características dos artigos observacionais incluídos como evidências adicionais.	37
Quadro 13. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados (ROBINS-I).	39
Quadro 14. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores. da análise crítica.....	41
Quadro 15. Preços propostos para lenalidomida (comprimido 10 mg). da análise crítica.	50
Quadro 16. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.	52
Quadro 17. Medicamentos potenciais para o tratamento de manutenção (em monoterapia) de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco.	58
Quadro 18. Recomendação de agências internacionais de ATS.....	62

FIGURAS

Figura 1. Contexto do uso proposto da lenalidomida em pacientes com mieloma múltiplo elegíveis ao transplante autólogo (7)	14
Figura 2. Fluxograma de seleção dos ECR publicada por Gay et al. (2018) (15).	22
Figura 3. Gráfico de floresta referente ao desfecho sobrevida global	29
Figura 4. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida global, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise indireta.	29
Figura 5. Gráfico de floresta referente ao desfecho sobrevida livre de progressão.	30
Figura 6. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida livre de progressão, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise indireta.	30
Figura 7. Gráfico de floresta referente ao desfecho eventos adversos 3 e 4....	31
Figura 8. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho eventos adversos 3 e 4, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise indireta.	31
Figura 9. Gráfico de floresta referente ao desfecho eventos adversos neurológicos.	32

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 10. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho eventos adversos neurológicos, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise indireta.....	32
Figura 11. Curvas de sobrevida global para pacientes brasileiros com mieloma múltiplo em terapia de manutenção com lenalidomida ou talidomida.....	43
Figura 12. Curvas de sobrevida livre de progressão para pacientes brasileiros com mieloma múltiplo em terapia de manutenção com lenalidomida ou talidomida.....	43
Figura 13. Parâmetros de utilidade.	43
Figura 14. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade.....	44
Figura 15. Resultado da análise de custo-efetividade.	45
Figura 16. Análise de sensibilidade univariada do desfecho total de procedimentos (desfecho AV ganho)	45
Figura 17. Análise de sensibilidade univariada do desfecho total de procedimentos (desfecho AVAQ ganho). Fonte: material do demandante	46
Figura 18. Análise probabilística (desfecho AV). Fonte: material do demandante	46
Figura 19. Análise probabilística (desfecho AVAQ). Fonte: material do demandante	47
Figura 20. Estimativa de pacientes elegíveis. Fonte: material do demandante.	53
Figura 21. Cenário atual da AIO. Fonte: material do demandante.	53
Figura 22. Cenário proposto da AIO. Fonte: material do demandante.....	54
Figura 23. Custo anual de tratamento com talidomida e com lenalidomida. Fonte: material do demandante.....	54
Figura 24. Avaliação do impacto orçamentário. Fonte: material do demandante.....	54
Figura 25. Linha de cuidado – cenário atual e proposto	56

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	CONTEXTO.....	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
	4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença	12
	4.3 Tratamento recomendado.....	13
	4.4 Histórico de avaliação pela Conitec	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
	5.1 Preço proposto para incorporação	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	19
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	19
	6.2 Busca por evidências realizada pelos pareceristas do Nats	20
	6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos	23
	6.2.2 Síntese dos resultados.....	28
	6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR.....	33
	6.2.4 Certeza geral das evidências (GRADE).....	34
	6.2.5 Evidência complementar: estudos observacionais	37
	6.2.5.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	37
	Sobrevida livre de progressão	37
	Sobrevida global	38
	6.2.5.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	38
	Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos	38
	6.2.5.3 Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais	38
	6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	40
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	41
	7.1 Análise de custo-efetividade	41
	7.1.1 Avaliação econômica do demandante	42
	7.1.2 Análise crítica do NATS.....	48
	7.2. Impacto orçamentário	51
	7.2.1 Análise crítica do NATS.....	55
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	58
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	62
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	64
12.	CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA RECOMENDAÇÃO INICIAL	64
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	65
14.	REFERÊNCIAS	65

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação da lenalidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas no SUS, demandada pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná (NATS-UFPR), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Lenalidomida, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Lenalidomida.

Indicação: Tratamento de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular.

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é a segunda neoplasia hematológica mais comum, responsável por 1% de todos os cânceres. É caracterizado pela proliferação descontrolada de células plasmáticas clonais (plasmócitos) na medula óssea, podendo causar: hipercalemia, destruição óssea, insuficiência renal, supressão hematopoiética e imunidade humoral. O estadiamento e a estratificação do risco prognóstico dos pacientes com MM podem ser realizados por meio da versão revisada do Sistema de Estadiamento Internacional Revisado (R-ISS) sendo que essa ferramenta demonstra o prognóstico para todas as formas de terapia e mantém o valor de prognóstico para sobrevida geral em casos de recaída. Pacientes em estágios mais avançados da doença, de acordo com a escala, apresentam um pior prognóstico. O tratamento é composto por diferentes etapas: terapia de indução, coleta de células-tronco hematopoiéticas, condicionamento com quimioterapia em alta dose, TCTH autólogo e, posteriormente, terapia de manutenção. A terapia de manutenção pode ser aplicada após o TCTH e consiste no uso prolongado de medicamentos com baixa toxicidade, buscando prevenir a progressão da doença e prolongar o período de remissão, mantendo boa qualidade de vida. Os imunomoduladores são os fármacos indicados nesta etapa, sendo a talidomida disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Histórico de recomendações da Conitec: Em 2022, como demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE), a Conitec avaliou a lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiética (Relatório de Recomendação nº 700). Na ocasião, a Conitec recomendou a não incorporação da tecnologia, sendo a decisão baseada no elevado impacto orçamentário incremental e na relação de custo-efetividade da lenalidomida diante da talidomida.

Pergunta: A lenalidomida é mais eficaz, segura e custo-efetiva para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH, comparada à talidomida?

Evidências clínicas: Cinco ensaios clínicos randomizados (11 publicações) foram incluídos, e uma meta-análise indireta, utilizando o placebo/observação como comparador comum, foi realizada. Na comparação indireta, a lenalidomida foi superior à talidomida tanto para sobrevida global (HR: 0,53; IC95%: 0,29-0,99; certeza da evidência baixa) quanto para sobrevida livre de progressão (HR: 0,64; IC95%: 0,46-0,87; certeza da evidência moderada). Em termos de segurança, lenalidomida e talidomida aumentaram o risco de eventos adversos graus 3 e 4 em comparação ao placebo/observação, sem diferenças significativas entre si. Para eventos neurológicos, não houve diferenças estatisticamente significativas. O ranqueamento pelo P-score apontou maior eficácia para lenalidomida e melhor perfil de segurança para placebo/observação.

Avaliação econômica: O demandante desenvolveu uma análise de custo-efetividade (sobrevida particionada) na perspectiva do SUS comparando a intervenção em questão, isto é, lenalidomida, versus a opção terapêutica atual disponível no SUS, talidomida. O demandante utilizou o preço para incorporação de R\$ 230 por comprido de 10 mg. Os dados clínicos foram baseados especialmente do estudo observacional de Salgado et al. O resultado da análise apresenta uma RCEI e RCUI de aproximadamente R\$ 51 mil e R\$ 82 mil para os desfechos de AV e AVAQ ganhos, respectivamente. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram resultados maiores (RCEI de R\$ 134 mil/AVAQ).

Análise de impacto orçamentário: Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de lenalidomida para a indicação proposta. Foram estimados em torno de 90 pacientes elegíveis por ano. Com a incorporação de lenalidomida, na análise principal do demandante foi estimado um aumento de gastos de R\$ 2 milhões no primeiro ano, de R\$ 5 milhões no quinto ano, e um acumulado em cinco anos de R\$ 18 milhões. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram como resultado uma média de R\$ 2,2 milhões/ano.

Recomendações internacionais: A lenalidomida é recomendada como terapia de manutenção após TCTH pelas agências National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canada's Drug Agency (CDA-AMC), Haute Autorité de Santé (HAS) e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tanto o NICE quanto o CDA-AMC condicionam a recomendação a acordos comerciais e a melhora da relação de custo-efetividade da lenalidomida.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas cinco tecnologias potenciais para tratamento de manutenção (em monoterapia) de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco. São elas: daratumumabe (inibidor da ADP ribosil ciclase-1), elranatamabe e teclistamabe (modulador BCMA; modulador CD3), iberdomida (modulador da proteína cereblon); ixazomibe (inibidor de proteassoma). Para o recorte da demanda não há aprovação na Anvisa, EMA e FDA para nenhuma das tecnologias identificadas, estando todas elas em fase 3 de pesquisa clínica.

Considerações finais: A evidência clínica avaliada pelo Nats demonstrou superioridade da lenalidomida em relação à talidomida e ao placebo/observação na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, como terapia de manutenção para pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Em relação à segurança, tanto a lenalidomida quanto a talidomida estiveram associadas a maior risco de eventos adversos graus 3 e 4, bem como de eventos neurológicos, quando comparadas ao placebo, sem diferenças estatisticamente significativas entre si. Os resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de R\$ 40 mil por AVAQ, mas abaixo do limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto de aproximadamente R\$ 18,6 milhões em 5 anos. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram como resultados: RCEI de R\$ 134 mil/AVAQ; AIO: R\$ 4,2 milhões em 5 anos (R\$ 11,4 milhões quando considerado somente custo de aquisição dos medicamentos).

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 74/2025 esteve aberta durante o período de 15 a 25 de agosto de 2025 e recebeu 216 inscrições. Em seu relato, o participante informou ter recebido o diagnóstico em junho de 2023 e que faz uso de lenalidomida como terapia de manutenção, sem previsão de interrupção de uso, desde a realização do transplante de medula óssea, em fevereiro de 2024. Mencionou, ainda, a ocorrência de desconforto intestinal associado ao uso do medicamento, considerado manejável e sem prejuízo significativo à continuidade do tratamento. Quando questionado, afirmou que nunca utilizou talidomida, tampouco recebeu prescrição para seu uso.

Contribuições do comitê de medicamentos na recomendação inicial: Na 26ª Reunião Extraordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica elaborada pelo NATS, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram sobre o cenário atual no tratamento de manutenção dos pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante, e se estes estão de fato utilizando a talidomida, comparador utilizado na avaliação. Os especialistas convidados citaram que o seu uso na prática clínica é restrito, devido à alta incidência de eventos adversos neurológicos, como a neuropatia periférica, o que leva a baixas taxas de adesão e a descontinuação do tratamento de manutenção precocemente, sem outra opção terapêutica. Diante desse cenário, houve questionamentos sobre qual seria a eficácia clínica e a RCEI da lenalidomida se esta fosse comparada ao paciente sem nenhum tratamento, visto que pode representar a prática clínica. Frente a essa possibilidade, alguns membros do Comitê demonstraram interesse em adaptar este cenário na avaliação econômica, mensurando a eficiência da lenalidomida comparada a nenhum tratamento. Também se discutiu sobre o market share adotado na análise, pois um possível cenário de incorporação da lenalidomida, poderia levar a uma maior taxa de difusão da tecnologia. A representante da Organização da Sociedade Civil declarou conflito de interesses classificado como muito importante. Por este motivo, participou das discussões, mas não votou.

Recomendação preliminar da Conitec: No dia 22 de janeiro de 2026, na 26ª Reunião Extraordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos presentes deliberaram por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, de lenalidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. A decisão fundamentou-se principalmente nas incertezas relacionadas ao comparador utilizado, a talidomida.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. CONTEXTO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O Mieloma Múltiplo (MM) é a segunda neoplasia hematológica mais comum, responsável por 1% de todos os cânceres. É caracterizado pela proliferação descontrolada de células plasmáticas clonais (plasmócitos) na medula óssea, podendo causar: hipercalcemia, destruição óssea, insuficiência renal, supressão hematopoietica e imunidade humoral (1,2). As principais manifestações clínicas da doença são dores ósseas e fraturas, anemia, infecções recorrentes, insuficiência renal, sangramento anormal, síndrome da hiperviscosidade (podendo causar isquemia, insuficiência cardíaca e problemas neurológicos) e doença amilóide (como síndrome do túnel do carpo) (2). O MM é uma doença progressiva e quase todos os pacientes, eventualmente, terão uma ou mais recidivas (3). A sobrevida pode variar em torno de 10 anos, sendo que indivíduos com idade acima de 70 anos e/ou com comorbidades significativas e baixo estado de saúde geral apresentam um pior prognóstico (4).

Dados epidemiológicos do MM são escassos na literatura. Em 2019, a prevalência do MM no mundo foi de 5,55 casos por 100.000 habitantes, sendo que em 2022 foram registrados 187.952 novos casos. (5). No Brasil, no ano de 2022, foram registrados 5.757 novos casos (6). O aumento da expectativa de vida da população mundial tem levado a um crescimento no número de diagnósticos de mieloma múltiplo, já que a doença acomete, em sua maioria, indivíduos com mais de 60 anos, do sexo masculino (risco 1,5 vezes maior do que em mulheres) e populações afrodescendentes (1,7).

4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença

A investigação inicial do MM inclui exames de sangue, urina, aspirado de medula óssea e de imagem, visando identificar lesões de órgão-alvo (hipercalcemia, anemia, insuficiência renal, lesões ósseas), presença de proteína monoclonal sérica/urinária e infiltração plasmocitária na medula óssea. A triagem inicial dos pacientes deve considerar o hemograma completo (contagem celular e esfregaço), níveis séricos de ureia e creatinina, cálcio, eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias, dosagem sérica de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE), dosagem de cadeias leves (kappa e lambda) livres, albumina e desidrogenase láctica (DHL). A avaliação esquelética é essencial no diagnóstico do mieloma múltiplo e deve ser repetida sempre que houver suspeita de progressão da doença. Recomenda-se a realização de tomografia computadorizada (TC) de baixa dose de corpo inteiro e ressonância nuclear magnética (RNM), sendo esta obrigatória nos casos em que a TC não identificar lesões. O diagnóstico é confirmado pela presença de lesão de órgão-alvo (CRAB) ou de, pelo menos, um biomarcador de malignidade. Esses critérios aumentam a sensibilidade diagnóstica e permitem iniciar tratamento antes da instalação de lesões graves no órgão-alvo.

O estadiamento e a estratificação do risco prognóstico dos pacientes com MM podem ser realizados por meio da versão revisada do Sistema de Estadiamento Internacional Revisado (R-ISS) (7), sendo que essa ferramenta demonstra o prognóstico para todas as formas de terapia e mantém o valor de prognóstico para sobrevida geral em casos de recaída

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

(8,9). Pacientes em estágios mais avançados da doença, de acordo com a escala, apresentam um pior prognóstico. O ISS classifica os pacientes em três categorias de acordo com os níveis de β 2- microglobulina e albumina no momento do diagnóstico, já que ambas são marcadores substitutos de carga tumoral:

- Estágio I: β 2-microglobulina sérica < 3,5 mg/L; albumina sérica \geq 3,5 g/dL; níveis normais de lactato desidrogenase sérica; ausência de marcadores citogenéticos;
- Estágio II: Sem fatores que se encaixem nos estágios I ou III;
- Estágio III: β 2-microglobulina sérica \geq 5,5 mg/L; citogenética de alto risco, t(4;14), ou t(14;16), ou del (17p); ou lactato desidrogenase sérica elevada.

4.3 Tratamento recomendado

O MM é tratável, mas não curável. Conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) de 2023 (7), o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo é o padrão ouro no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo. O objetivo terapêutico para pacientes elegíveis ao TCTH é alcançar a máxima resposta possível, sem toxicidade limitante. O tratamento é composto por diferentes etapas: terapia de indução, coleta de células-tronco hematopoiéticas, condicionamento com quimioterapia em alta dose, TCTH autólogo e, posteriormente, terapia de manutenção (Figura 1).

Na fase de indução, deve-se utilizar o melhor esquema disponível, priorizando terapias triplas que incluem, pelo menos, um inibidor de proteassoma (como o bortezomibe) e um corticoide. Outros fármacos que podem ser empregados nesta fase são agentes alquilantes, como ciclofosfamida e cisplatina; antraciclinas, como doxorrubicina e sua formulação lipossomal; inibidores da topoisomerase, como o etoposido; e alcalóides da vinca, como a vincristina. Para o condicionamento pré-TCTH, o regime recomendado é a melfalana em dose única de 200 mg/m², administrada no dia -1 ou -2, de acordo com o protocolo institucional. A infusão das células-tronco ocorre no dia 0. Após o transplante, pode-se considerar a terapia de consolidação, que consiste em um esquema terapêutico fixo com a finalidade de intensificar a resposta obtida; entretanto, essa etapa não deve ser utilizada de forma rotineira, devendo sua indicação ser individualizada. A terapia de manutenção pode ser aplicada após o TCTH e consiste no uso prolongado de medicamentos com baixa toxicidade, buscando prevenir a progressão da doença e prolongar o período de remissão, mantendo boa qualidade de vida. Os imunomoduladores são os fármacos indicados nesta etapa, sendo a talidomida o agente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

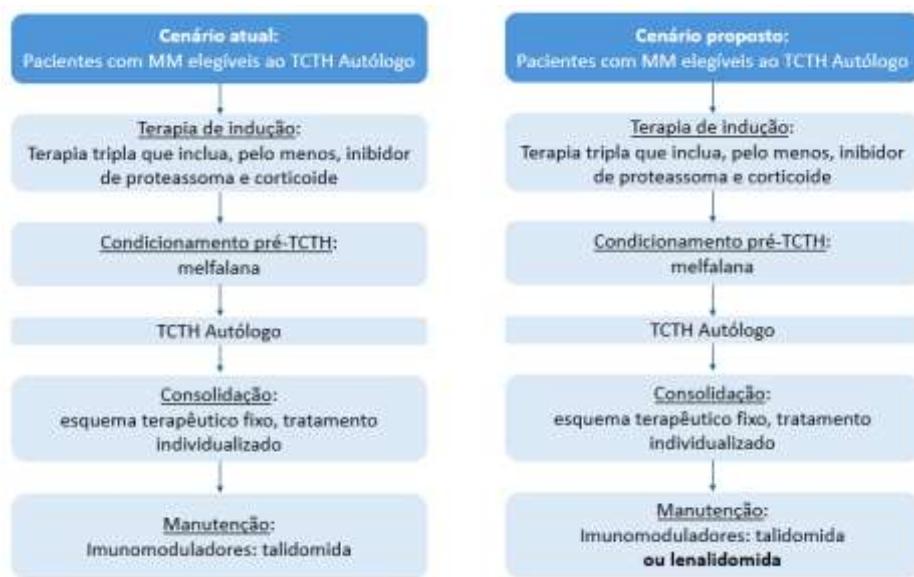


Figura 1. Contexto do uso proposto da lenalidomida em pacientes com mieloma múltiplo elegíveis ao transplante autólogo (7)

Legenda: MM = mieloma múltiplo; TCTH = transplante de células-tronco hematopoiéticas.

4.4 Histórico de avaliação pela Conitec

Em 2022, como demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE), a Conitec avaliou a lenalidomida para duas indicações: (i) terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiética (Relatório de Recomendação nº 700) e (ii) tratamento de pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (Relatório nº 701). Na ocasião, para ambas as indicações a Conitec recomendou a não incorporação da tecnologia. Para a indicação (i), a decisão baseada no alto custo adicional para o sistema de saúde e na relação custo-benefício da lenalidomida em comparação com a talidomida. Para a indicação (ii), o Plenário considerou os resultados de eficácia e segurança, em conjunto com o custo estimado elevado para o sistema de saúde. A decisão foi formalizada em março de 2022 por portarias da SCTIE/MS nº 16 e 22, que tornaram pública a não incorporação da lenalidomida para essas duas indicações no SUS.

Em julho de 2025, a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) protocolou um pedido de avaliação da lenalidomida para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco, com o objetivo de atualizar a revisão realizada na avaliação anterior e propor novos preços para a avaliação da lenalidomida.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A lenalidomida é um medicamento imunomodulador oral que inibe a angiogênese (o processo de formação de novos vasos sanguíneos) e induz a apoptose das células tumorais direta e indiretamente pela inibição do suporte das células estromais da medula óssea, por efeitos antiangiogênicos e antiosteoclastogênicos e por atividade imunomoduladora. A lenalidomida também promove a parada do ciclo celular G1 e a apoptose de células malignas. Dessa forma, afeta o crescimento e a disseminação de células cancerígenas (10,11). A descrição técnica da tecnologia encontra-se no **Quadro 1**, sendo que as apresentações comerciais da lenalidomida no contexto brasileiro, estão descritas no **Quadro 2**.

Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Lenalidomida
Nome comercial	Para este princípio ativo existe mais de 3 produtos no mercado
Apresentação	Cápsula dura 5, 10, 15 ou 25 mg
Detentor do registro	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA / Eurofarma Laboratórios S.A. / Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. / Sun Farmacêutica
Fabricante	Celgene International Sàrl / Lotus Pharmaceutical Co., Ltd Nantou Plant. / Dr. Reddy's Laboratories Ltd. / Sun Pharmaceutical Industries Limited.
Indicação aprovada na Anvisa	<ul style="list-style-type: none"> – Em terapia combinada com dexametasona ou melfalano e prednisona, 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. – 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. – Em combinação com rituximabe (anticorpo anti-CD20) é indicado para o tratamento de pacientes com linfoma folicular ou linfoma de zona marginal previamente tratados. – Para o tratamento de pacientes com linfoma de células do manto refratário/recidivado.
Indicação proposta	Tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco.
Posologia e Forma de Administração	<p>Este medicamento 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. O medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.</p> <p>- Tratamento de manutenção com lenalidomida após transplante autólogo de células-tronco: O tratamento deve ser iniciado assim que houver recuperação hematológica. A dose inicial recomendada de lenalidomida é 10 mg/dia de forma contínua (Dias 1-28 dos ciclos repetidos de 28 dias), administrados até a progressão da doença ou intolerância. Após 3 ciclos de tratamento de manutenção (84 dias), a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia se for tolerada.</p>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Patente

BR112016024016 (formulação; vigência prevista até 14/04/2035).

* Para mais informações, consultar o apêndice 1.

Fonte: Bulas dos medicamentos Revlimid®(12), Nuvyor® (13), Lenangio® (14) e Lenalidomida (genérico) (15–17).

Contraindicações: Gravidez (categoria X); mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas e, hipersensibilidade à lenalidomida ou a qualquer um dos excipientes.

Cuidados e Precauções: Os pacientes não devem doar sangue durante a terapia e por 30 dias após a descontinuação de lenalidomida. O medicamento contém lactose e corantes. O hemograma do paciente deve ser avaliado frequentemente. A lenalidomida não deve ser utilizada em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos. Deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C), possui prazo de validade de 36 meses a partir da sua data de fabricação. Observação: Revlimid® e Lenangio ® possuem prazo de validade de 24 meses a partir da sua data de fabricação.

Eventos Adversos: Eventos tromboembólicos venosos e arteriais; reações alérgicas e cutâneas; síndrome de lise tumoral; reação de exacerbação tumoral; distúrbios da tireoide; toxicidades hematológicas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 2. Lista de tecnologias com princípio ativo da lenalidomida comercializada no Brasil.

Nome comercial/genérico (categoria)	Empresa detentora da regularização	Apresentações
Revlimid® (referência)	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.	<ul style="list-style-type: none"> - Cápsula dura 2,5mg - Cápsula dura 5mg - Cápsula dura 10mg - Cápsula dura 15mg - Cápsula dura 20 mg - Cápsula dura 25mg
Nuvyor® (similar)	Eurofarma Laboratórios S.A	<ul style="list-style-type: none"> - Cápsula dura 5mg - Cápsula dura 10mg - Cápsula dura 15mg - Cápsula dura 25mg
Lassy® (similar)	Sun Farmacêutica do Brasil Ltda.	<ul style="list-style-type: none"> - Cápsula dura 5mg - Cápsula dura 10mg - Cápsula dura 15mg - Cápsula dura 25mg
Lenangio® (similar)	Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.	<ul style="list-style-type: none"> - Cápsula dura 5mg - Cápsula dura 10mg - Cápsula dura 15mg - Cápsula dura 25mg
Lenalidomida (genérico)	Eurofarma Laboratórios S.A	<ul style="list-style-type: none"> - Cápsula dura 5mg - Cápsula dura 10mg - Cápsula dura 15m - Cápsula dura 25mg
Lenalidomida (genérico)	Dr. Reddys Farmacêutica do Brasil Ltda.	<ul style="list-style-type: none"> - Cápsula dura 5mg - Cápsula dura 10mg - Cápsula dura 15mg - Cápsula dura 25mg
Lenalidomida (genérico)	Sun Farmacêutica do Brasil Ltda.	<ul style="list-style-type: none"> - Cápsula dura 5mg - Cápsula dura 10mg - Cápsula dura 15mg - Cápsula dura 25mg

Referência: Site da Anvisa (18)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

5.1 Preço proposto para incorporação

No quadro abaixo encontra-se o preço da tecnologia proposta pelo demandante, além do preço máximo de venda ao governo e o praticado em compras públicas.

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta.

Apresentação	Preço utilizado pelo demandante (por comprimido)	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%* (por comprimido)	Preço praticado em compras públicas (SIASG) (por comprimido)
LENALIDOMIDA, CONCENTRAÇÃO:5 MG	-	R\$ 544,96	R\$ 124,37
LENALIDOMIDA, CONCENTRAÇÃO:10 MG	R\$ 230,00	R\$ 547,67	R\$ 197,80**
LENALIDOMIDA, CONCENTRAÇÃO:15 MG	-	R\$ 577,68	R\$ 275,00
LENALIDOMIDA, CONCENTRAÇÃO:20 MG	-	R\$ 1.019,94	R\$ 594,18
LENALIDOMIDA, CONCENTRAÇÃO:25 MG	-	R\$ 662,96	R\$ 280,00

*CMED dezembro de 2025.

**Banco de Preço em Saúde, SIASG, menor valor identificado após exclusão de *outliers*, últimos 18 meses, compras administrativas, data da busca 30 de dezembro de 2025 (Nome da instituição: HOSPITAL NAVAL MARCILIO DIAS - MM, data da compra 01/07/2025, quantidade de itens comprados: 3.150).

Quadro 4. Preços propostos para lenalidomida (por comprimido)

Empresa	Comprimido 5 mg	Comprimido 10 mg	Comprimido 15 mg	Comprimido 20 mg	Comprimido 25 mg
Dr Reddy's	R\$ 250,00	R\$ 265,00	R\$ 285,00	NA	R\$ 315,00
Bristol Myers Squibb	R\$ 534,22	R\$ 536,87	R\$ 566,29	R\$ 649,89	R\$ 693,14
Eurofarma	NA	R\$ 230,00	NA	NA	NA
Sun Farmacêutica	R\$ 115,00	R\$ 120,00	R\$ 140,00	NA	R\$ 160,00

Nota: NA, não apresentado; os campos com “NA” representam as doses que não tiveram preços propostos pelas respectivas empresas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da lenalidomida como terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante autólogo de células-tronco.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

No material apresentado pelo demandante, o objetivo do dossiê submetido para análise foi atualizar a revisão do Relatório de Recomendação nº 700 da Conitec (*Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas*), publicado em fevereiro de 2022 (19), tomando como base a revisão sistemática realizada no documento (20).

O demandante propôs a atualização da literatura com foco na utilização da lenalidomida como terapia de manutenção após o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em pacientes com mieloma múltiplo. No entanto, apesar de declarar como propósito a atualização da revisão, o dossiê não incorporou as evidências previamente consideradas na avaliação da Conitec de 2022 (19), tampouco a revisão sistemática publicada por Gay et al. (20). Essa ausência comprometeu a consistência metodológica e a robustez das evidências apresentadas.

A pergunta de pesquisa estabelecida pelo demandante foi: “*Quando comparada a talidomida, a lenalidomida é mais eficaz e segura para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo que realizaram transplante de células-tronco hematopoiéticas?*”.

Quadro 5. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaboradas pelo demandante.

População	Adultos, com diagnóstico de mieloma múltiplo e idade igual ou superior a 19 anos. Não estão contemplados os pacientes com diagnóstico de plasmocitoma solitário, mieloma osteoesclerótico ou leucemia de células plasmáticas.
Intervenção (tecnologia)	Lenalidomida
Comparador	Talidomida
Desfechos (Outcomes)	Prolongar o período de remissão da doença esperando-se que a qualidade de vida seja maior
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas

Fonte: Material do demandante (p. 20).

O item 9 (p. 20) do dossiê descreve como critérios de inclusão ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, que avaliaram a eficácia e a segurança da lenalidomida como terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo pós-TCTH.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

As buscas pelo demandante foram realizadas no PubMed, Embase, Cochrane e Lilacs, sem definição de limite temporal (busca feita em 30/08/2024). No entanto, a estratégia utilizada não se encontra alinhada nem à avaliação conduzida pela Conitec em 2022 (19), nem à revisão sistemática de Gay et al. (20), restringindo a aplicabilidade da atualização proposta no dossiê. No Embase, a busca foi limitada a revisões sistemáticas e meta-análises, enquanto no PubMed foi mais abrangente, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões e meta-análises. Além disso, foi realizada uma busca por estudos de vida real conduzidos no Brasil que também abordassem a eficácia e a segurança da intervenção nesse contexto. No entanto, o demandante não esclarece se foram realizadas buscas manuais ou consultas a fontes adicionais, o que diminui a transparência do processo. Por fim, as estratégias de busca apresentadas (Tabela 7, p. 41) possuem limitações relevantes: uso repetitivo de termos, ausência de etiquetas de campo em alguns descritores e inconsistências entre bases. Essas falhas reduzem a sensibilidade da pesquisa e comprometem tanto a reproduzibilidade quanto a confiabilidade do levantamento.

Os desfechos de interesse foram listados de maneira ampla; entretanto, não foi detalhado de forma metodologicamente adequada como seria avaliado o “prolongamento do período de remissão da doença”, conforme descrito no dossiê.

As etapas de busca, seleção dos estudos e extração dos dados foram conduzidas por dois revisores, com a participação de um terceiro em caso de divergências. No que se refere ao risco de viés, o dossiê relata que os dois estudos incluídos foram avaliados pela ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2) (21), e a certeza da evidência pela abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (22).

O fluxograma da revisão sistemática (p. 27) descreve as etapas de identificação, remoção de duplicatas e triagem dos estudos. Ao final, dois trabalhos foram incluídos, sendo que um deles foi classificado como ensaio clínico randomizado, embora não corresponesse a esse delineamento.

6.2 Busca por evidências realizada pelos pareceristas do Nats

Após a realização de uma busca prévia, o Nats não identificou ensaios clínicos randomizados que avaliassem diretamente a comparação entre lenalidomida e talidomida, nem estudos observacionais robustos de comparação direta, com tamanho amostral expressivo. Diante desse cenário, optou-se pela atualização da avaliação realizada em 2022 (19), que consistiu em uma revisão sistemática com meta-análise indireta utilizando o placebo como comparador comum entre lenalidomida e talidomida ([Quadro 6](#)[Quadro 6](#)).

A proposta para a atualização do corpo de evidências clínicas manteve a seguinte pergunta de pesquisa: “A lenalidomida é mais eficaz, segura e custo-efetiva para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH, comparada à talidomida? ”.

Quadro 6. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaboradas pelo Nats.

População	Pacientes adultos com mieloma múltiplo, submetidos ao TCTH, em terapia de manutenção
Intervenção (tecnologia)	Lenalidomida
Comparador	Talidomida
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: 1. Primários: Sobrevida global (SG) 2. Secundários: Sobrevida Livre de Progressão (SLP); Segurança: Eventos Adversos (EA): eventos adversos graus 3 e 4 (alterações hematológicas, cardiovasculares, gastrointestinais, musculoesqueléticas, neurológicas, do sistema reprodutivo, pele e subcutâneo, infecções), eventos adversos neurológicos, descontinuação devido a eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Fonte: Elaboração própria (2025).

A nova busca foi realizada no PubMed e Cochrane Library utilizando as mesmas estratégias publicadas por Gay et al. (20) (Figura 2), porém com restrição temporal a partir de 27 de agosto de 2021 (data da busca utilizada pelo Nats no relatório de 2022). Adicionalmente, foi conduzida busca no Embase, também com restrição de data, conforme metodologia empregada no relatório de 2022 (19). A nova busca foi realizada em 6 de agosto de 2025, contemplando as bases utilizadas pela revisão e pelo PTC. Os descritores empregados referiram-se à condição clínica (mieloma múltiplo) e à fase do tratamento (terapia de manutenção).

A busca identificou 1055 registros, dos quais 69 estavam duplicados (Figura A1). Após a seleção de títulos e resumos por um pesquisador, 25 publicações foram selecionadas para leitura completa. Importante destacar que toda a evidência apresentada pelo demandante e pelo relatório de 2022 foi revisada e ponderada. Contudo, para fins de validação dos resultados, o Nats extraiu novamente todos os desfechos a partir dos estudos publicados.

Não foram identificados ECR adicionais, mantendo-se os ECRs incluídos na revisão sistemática publicada por Gay et al., 2018 (20), a saber: MYELOMA IX (23,24), CALGB 1000104 (25–27), IFM 2005-02 (25,28), RV-MM-PI-209 (25,29) e MYELOMA XI (30), além das duas publicações incorporadas no PTC de 2022 (CALBG 100104 (31) e MYELOMA XI (32). Além disso, um artigo referente ao ensaio MYELOMA XI (33) foi identificado por busca manual e incluído nesta atualização, totalizando cinco ECR e 11 publicações.

No que se refere às revisões sistemáticas, não foram identificadas publicações mais recentes do que a de Gay et al. (20) que apresentassem análises específicas para pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH em terapia de manutenção com as tecnologias de interesse. Assim, manteve-se a revisão sistemática de Gay et al. (20) como referência principal, complementada pela atualização conduzida neste relatório.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Foram elegíveis revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que incluíram adultos com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH e que compararam lenalidomida ou talidomida, como terapia de manutenção, com observação ou placebo.

O fluxograma, elaborado conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), 2020 (34), apresenta o processo de seleção dos estudos conduzido por Gay et al. (20).

As estratégias de busca, o fluxograma PRISMA, bem como a lista de publicações excluídas na fase de elegibilidade (leitura na íntegra) e os respectivos motivos de exclusão, elaborados pelo Nats para esta atualização encontram-se disponíveis nos Apêndices 2, 3 e 4.

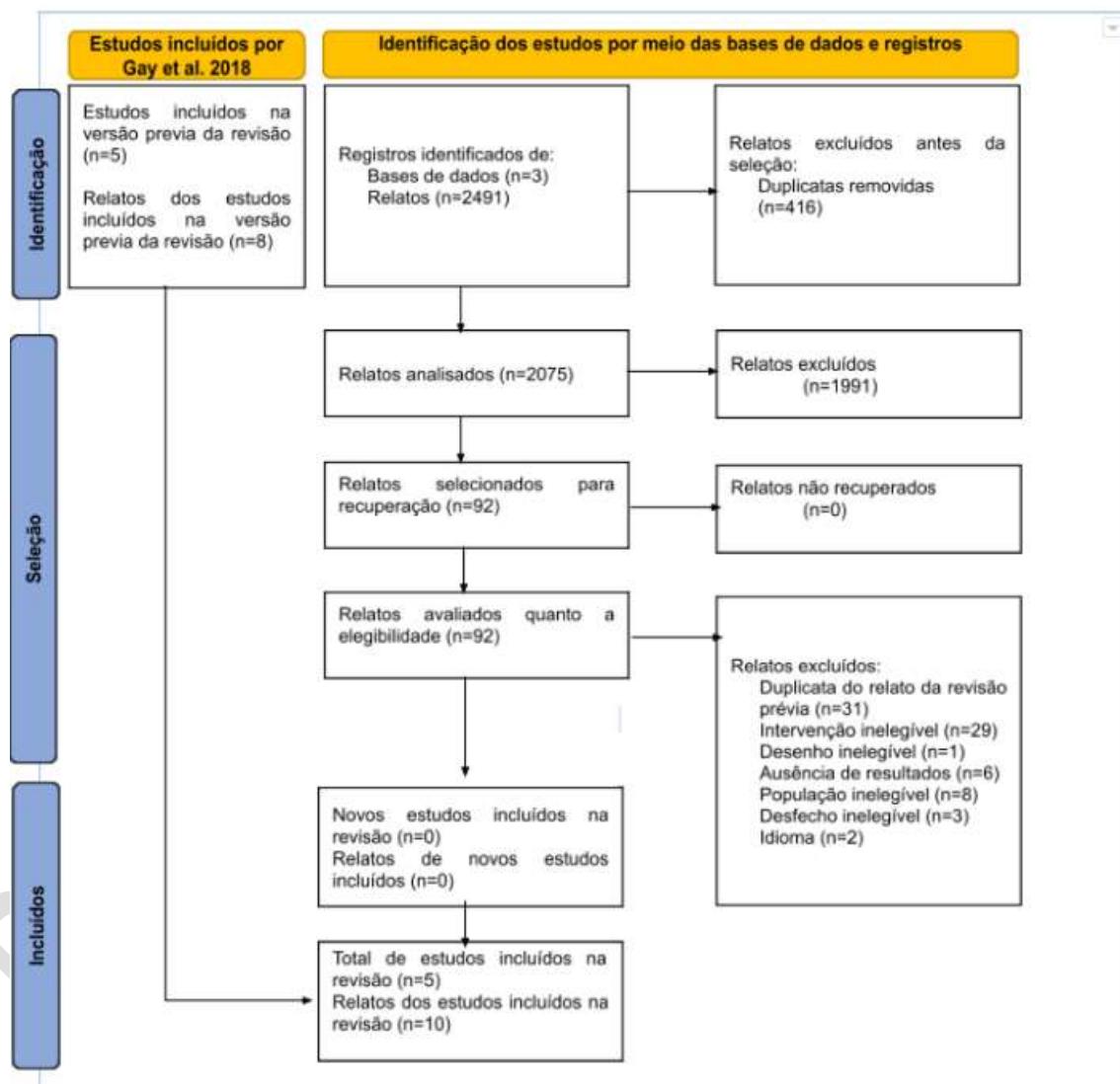


Figura 2. Fluxograma de seleção dos ECR publicada por Gay et al. (2018) (20).

Em relação às divergências entre as publicações apresentadas pelo demandante, foram incluídos dois estudos observacionais. Detalhes adicionais estão apresentadas no [Quadro 7](#).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 7. Divergências entre as listas de publicações incluídas pelo demandante e pelo Nats.

Autor, ano	Incluídos pelo demandante	Incluídos pelo NATS	Explicação resumida
Pasvolsky et al., 2022 (35)	Sim	Não	Estudo observacional retrospectivo em pacientes submetidos a segundo TCTH, avaliando manutenção com diferentes agentes (lenalidomida, pomalidomida e bortezomibe) comparado a um grupo sem manutenção. Não há apresentação de resultados específicos para lenalidomida, o que inviabiliza sua utilização como evidência adicional.
Salgado et al., 2023 (36)	Sim	Como evidência adicional	Estudo observacional prospectivo em pacientes submetidos a TCTH, avaliando manutenção com lenalidomida vs. um grupo heterogêneo. Este grupo de comparação incluiu pacientes em manutenção com talidomida e pacientes sem qualquer manutenção, sendo analisados de forma agregada, sem estratificação entre os subgrupos. Dessa forma, não é possível extrair diretamente a comparação de interesse entre lenalidomida e talidomida. Assim, o estudo foi excluído da síntese principal, mas considerado como evidência adicional.

Fonte: Elaboração própria (2025).

6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

De acordo com os critérios de elegibilidade definidos pelo Nats, foram incluídas 11 publicações referentes a 5 ensaios clínicos randomizados.

O [Quadro 8](#) apresenta as principais características das intervenções e os resultados dos ensaios clínicos que compõem as evidências de eficácia e segurança da talidomida (MYELOMA IX (23,24)) e lenalidomida (CALGB 1000104 (25–27,31), IFM 2005-02 (25,28), RV-MM-PI-209 (25,29) e MYELOMA XI (30,32,33)).

O



O [Quadro 9](#) descreve as características dos participantes. A idade mediana variou entre 55 e 65 anos, sendo a maioria dos participantes do sexo masculino (52,4% a 65,2%). Em relação ao estadiamento pelo *International Staging System* (ISS), a distribuição foi semelhante entre os estudos, com exceção do CALGB 1000104 (25–27,31), que incluiu menor proporção de pacientes no estágio III (doença mais avançada).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 8. Principais características das intervenções e resultados dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática conduzida pelo Nats.

Estudo	Desenho do estudo	População	Tempo mediano de seguimento	Terapia pré-manutenção	Intervenção		Comparador	Resultados
					Medicamento	Esquema		
MYELOMA IX (23,24)	ECR fase III multicêntrico	Adultos com 18 anos ou mais com MM recém-diagnosticado	71 meses	Mel-Pred/Ciclo-Dexa-Tali ajustada (50%) Ciclo-Dexa-Tali-Mel200 TCTH (50%)	Talidomida (n=246)	50mg, aumentando para 100mg/dia se bem tolerado	Observação (n=247)	SG (HR: 1,29, IC 95% 0,83 a 1,99) SLP (HR:0,74, IC 95% 0,60 a 0,90) EA graus 3 e 4 Talidomida (21/246) Observação (7/247) EA neurológicos Talidomida (6/246) Observação (1/247) Descontinuação por EA: NR
CALGB 1000104 (25– 27,31)	ECR fase III multicêntrico	Adultos com idades entre 18 e 70 anos, status de desempenho do ECOG de 0 ou 1, doença sintomática que exigia tratamento, sem terapia prévia por mais de 12 meses e que haviam iniciado a indução há até 12	91 meses	Regimes baseados em Bortezomibe e/ou Tali e/ou Lena (94%). Regimes sem Bortezomibe/Tali/Lena (6%) seguido de Mel200-TCTH	Lenalidomida (n = 231)	10 mg/dia contínuo	Placebo (n = 229)	SG (HR: 0,61, IC 95% 0,46 a 0,80) SLP (HR:0,38, IC 95% 0,29 a 0,50) EA graus 3 e 4 Lenalidomida (144/231) Placebo (34/143) EA neurológicos Lenalidomida (9/231)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

		meses, tendo recebido no máximo dois esquemas de indução e submetidos ao TCTH até 100 dias e em resposta ou doença estável					Placebo (6/143) Descontinuação por EA: Lenalidomida (42/231) Placebo (5/143)
IFM 2005- 02 (25,28)	ECR fase III multicêntrico	Adultos com menos de 65 anos, diagnosticados com MM, sem progressão da doença após TCTH nos 6 meses anteriores à randomização, com AST/ALT ≤ 3 vezes o limite superior da normalidade, bilirrubina ≤ 35 μmol/L, neutrófilos ≥ 1000/m ³ e plaquetas > 75.000/ml ³	45 meses	Bortezomibe-Dexa (49%). Vincristina- Doxo-Dexa (45%). Outros (6%) - Seguidos de Mel200-TCTH	Lenalidomida (n=307)	10mg/dia, podendo aumentar para 15mg após 3 meses	Placebo (n=307) SG (HR: 0,91, IC 95% 0,72 a 1,15) SLP (HR:0,53, IC 95% 0,44 a 0,64) EA graus 3 e 4 Lenalidomida (225/306) Placebo (130/302) EA neurológicos Lenalidomida (13/306) Placebo (6/30) Descontinuação por EA: Lenalidomida (91/306) Placebo (45/302)
RV-MM- PI-209 (25,29)	ECR fase III multicêntrico	Pessoas com MM sintomático, mensurável, recém- diagnosticado, com 65 anos ou menos,	51,2 meses	Lena-Dexa/Mel-Pred- Lena (50%) Mel200- TCTH (50%)	Lenalidomida (n=67)	10mg/dia - 21 dias - ciclos 28 dias	Observação (n=6) SG (HR: 0,72, IC 95% 0,37 a 1,39) SLP (HR:0,50, IC 95% 0,31 a 0,80) EA graus 3 e 4: NR

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

MYELOMA XI (30,32,33)	ECR fase III multicêntrico	Adultos a partir dos 18 anos recém- diagnosticados com MM sintomático ou MM não secretor, com tratamento de indução concluído e com resposta máxima à quimioterapia de indução.	36,3 meses	Ciclo-Dexa-Tali/Ciclo- Dexa Lena (50%) Ciclo-Dexa-Tali/Ciclo- Dexa Lena - Mel200 - TCTH (50%)	Lenalidomida (n=451)	10mg/dia - 21 dias -ciclos 28 dias	Observação (n=377)	SG: (HR: 0,69, IC 95% 0,52 a 0,93) SLP (HR:0,47, IC 95% 0,37 a 0,60) EA graus 3 e 4: NA EA neurológicos: NA Descontinuação por EA: NA

Legenda: ALT - alanina aminotransferase; AST - aspartato aminotransferase; Ciclo - ciclofosfamida; Dexa - dexametasona; Doxo - doxorrubicina; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; ECR - ensaio clínico randomizado; IMWG - International Myeloma Working Grou; ISS - International Staging System; Lena - lenalidomida; MRC - Medical Research Council; Mel - melfalana; Mel200 - melfalana 200mg/m²; MM - mieloma múltiplo; n - número de pacientes; Pred - prednisona; SAKK - Swiss Groups for Clinical Cancer Research; SG - sobrevida global; SLP - sobrevida livre de progressão; Tali - talidomida; TCTH - transplante de células-tronco hematopoieticas; UK - Reino Unido. NA - Não avaliado; NR - não relatado. *Eventos relatados para pacientes elegíveis e inelegíveis ao TCTH.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 9. caracterização dos participantes dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática conduzida pelo Nats.

Estudo	Idade (mediana, min-max)		Sexo masculino (%)		Estadiamento pelo ISS (%)		Risco genético (%)	
	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador
Myeloma IX (23,24) (TAL vs. OBS)	65 (34-89)	64 (31-86)	245 (60)	254 (62)	I - 88 (21,6) II - 155(38) III - 130 (31,7)	I - 90 (22) II - 143 (34,9) III - 99 (44)	Alto risco	Alto risco 98 (43)
CALGB 100104 (25-27,31) (LEN vs. PBO)	59 (29 - 71)	58 (40 - 71)	121 (52,4)	129 (56,3)	I- 177 (77) II - 11 (5) III - 4 (2) Sem dados - 39 (17)	I - 170 (74) II - 16 (7) III - 3 (1) Sem dados - 40 (17)	NR	NR
IFM 2005-02 (25,28) (LEN vs. PBO)	55 (22 - 67)**	55 (32 - 66)	169 (55)	181 (59)	I - 132 (43) II - 107 (35) III - 68 (22)	I - 150 (49) II - 111 (36) III - 46 (15)	Del13 - 114 (41,1) T(4;14) - 26 (10,1) Del17 - 30 (11,3) T(4;14) ou del17 - 52 (20,4)	Del13 - 116 (41,0) T(4;14) - 12 (4,7) Del17 - 19 (7,1) T(4;14) ou del17 - 29 (11,5)
RV-MM-PI- 209 (25,29) (LEN vs. OBS)	57 (51 - 61)	57 (50 - 61)	69 (54,8)	68 (54,4)	I - 69 (54,8) II - 36 (28,6) III - 21 (16,7)	I - 64 (51,2) II - 37 (29,6) III - 24 (19,2)	Del13 - 47 (50) T(4;14) - 16 (17) Del17 - 9 (9,6) T(11;14) - 18 (19,1)	Del13 - 46 (51,1) T(4;14) - 12 (13,3) Del17 - 11 (12,2) T(11;14) - 20 (22,2)
Myeloma XI (30,32,33) (LEN vs. OBS)	61 (29 - 75)	61 (30 - 74)	294 (65,2)	235(62,3)	I - 149 (33) II - 168 (37,3) III - 97 (21,5) Sem dados - 15 (8,2)	I - 137(36,3) II - 148 (39,3) III - 71 (18,8) Sem dados - 21 (5,6)	Alto risco - 66 (37,1) Ultra-alto risco - 26 (14,6)	Alto risco - 41 (26,5) Ultra-alto risco - 17 (11)

Legenda: ISS International Staging System; min - resultado mínimo; máx - resultado máximo; n - número de casos; N - total de pacientes no grupo; NR - não reportado; *Os estudos IFM 2005-02 e RV-MM-PI-209 apresentaram os dados das alterações citogenéticas de alto risco encontradas e um paciente pode ter mais de uma alteração. ** Média; LEN: lenalidomida; OBS: observação; PBO: placebo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.2.2 Síntese dos resultados

A avaliação dos efeitos das tecnologias se concentrou nos resultados provenientes de cinco ECRs. As análises estatísticas foram RStudio (RStudio, PBC, Boston, MA, USA), versão 2024.12.1.

A meta-análise indireta foi realizada a partir do log natural dos *hazard ratios* (HR) e de seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), utilizados para estimar os erros-padrão nos desfechos de sobrevida. Para os desfechos binários, foram consideradas as estimativas de risco relativo (RR) e seus IC95%, igualmente empregados no cálculo dos erros-padrão. O comparador placebo/observação foi adotado como comparador comum, sendo considerados equivalentes para fins de análise.

Não foram incorporadas às estimativas variações de eficácia decorrentes de diferenças de dose ou esquema terapêutico (talidomida e lenalidomida), assim como os distintos regimes de indução e consolidação administrados previamente à fase de manutenção.

As análises foram conduzidas com o pacote estatístico *netmeta*, empregando abordagem frequentista e modelo de efeitos aleatórios. Os resultados foram expressos como HR médios, acompanhados de seus respectivos IC95%, e apresentados em gráficos de floresta com as comparações de interesse.

O ranqueamento dos tratamentos foi realizado por meio da estatística P-score, calculada a partir das estimativas pontuais e erros-padrão. Esse índice varia de 0 a 1 e reflete a probabilidade de um tratamento ser superior aos demais; quanto mais próximo de 1, maior a certeza de que o tratamento é o mais eficaz.

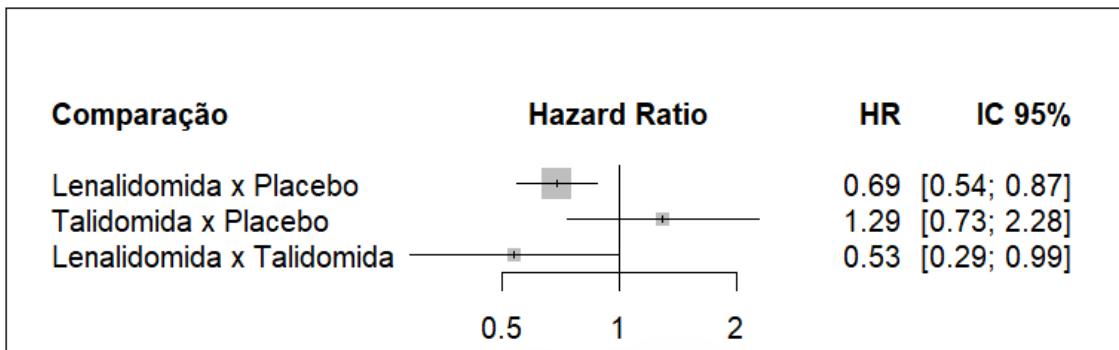
6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida Global (SG)

Na comparação lenalidomida vs. placebo/observação (figura 3), a lenalidomida foi associada à melhora na SG, com redução significativa no risco de morte (HR: 0,69; IC95%: 0,54-0,87). Já a comparação talidomida vs. placebo não demonstrou benefício estatisticamente significativo (HR: 1,29; IC95%: 0,73-2,28). Na análise indireta, lenalidomida vs. talidomida, identificou-se benefício para a lenalidomida (HR: 0,53; IC95%: 0,29-0,99), com o limite superior do intervalo de confiança muito próximo de 1,0. Quando considerados no ranqueamento pelo P-score, os resultados indicam maior probabilidade de eficácia clínica da lenalidomida em comparação às demais alternativas de manutenção (figura 4).

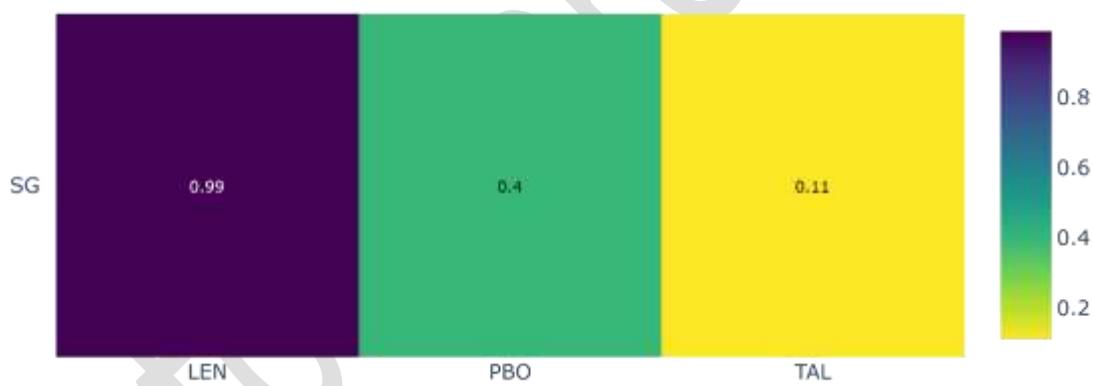
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 3. Gráfico de floresta referente ao desfecho sobrevida global



Nota: Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo/observação e da análise indireta na comparação de lenalidomida e talidomida.

Figura 4. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida global, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise indireta.



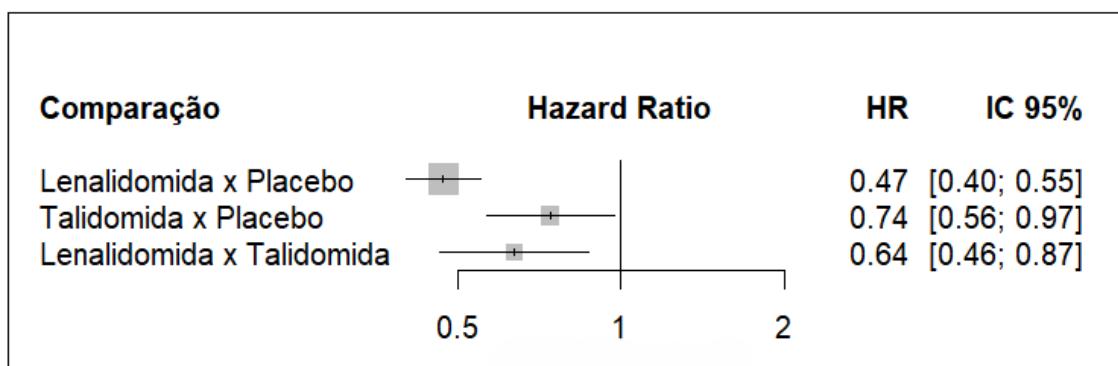
Legenda: LEN: lenalidomida; PBO: placebo/observação; SG: sobrevida global; TAL: talidomida.

Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

Na comparação lenalidomida vs. placebo/observação, a lenalidomida foi associada à melhora na SLP, reduzindo significativamente no risco de progressão ou morte (HR: 0,47; IC95%: 0,40-0,55). A talidomida vs. placebo também apresentou benefício, ainda que menor (HR: 0,74; IC95%: 0,56-0,97). Na comparação indireta lenalidomida vs. talidomida, a lenalidomida apresentou superioridade (HR: 0,64; IC95%: 0,46-0,87). O ranqueamento pelo P-score corroborou esses resultados, classificando a lenalidomida como a alternativa mais eficaz para prolongar a SLP.

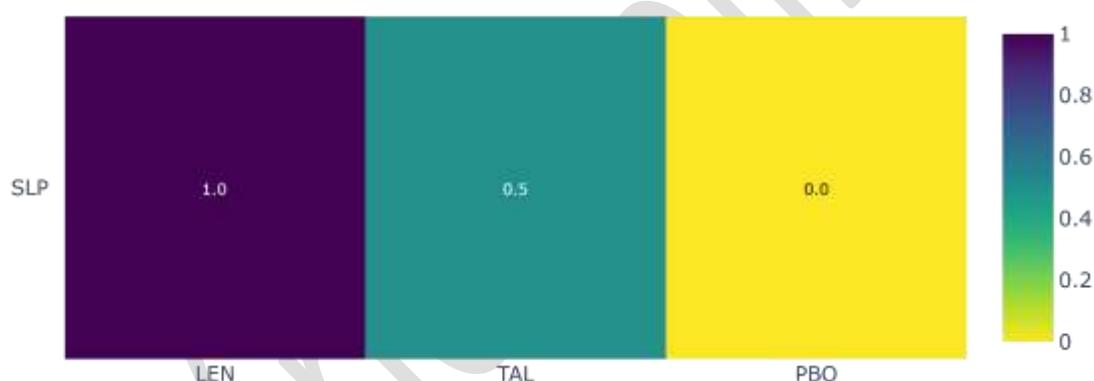
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 5. Gráfico de floresta referente ao desfecho sobrevida livre de progressão.



Nota: Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo/observação e da análise indireta na comparação de lenalidomida e talidomida.

Figura 6. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida livre de progressão, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise indireta.



Legenda: LEN: lenalidomida; PBO: placebo/observação; SLP: sobrevida livre de progressão; TAL: talidomida.

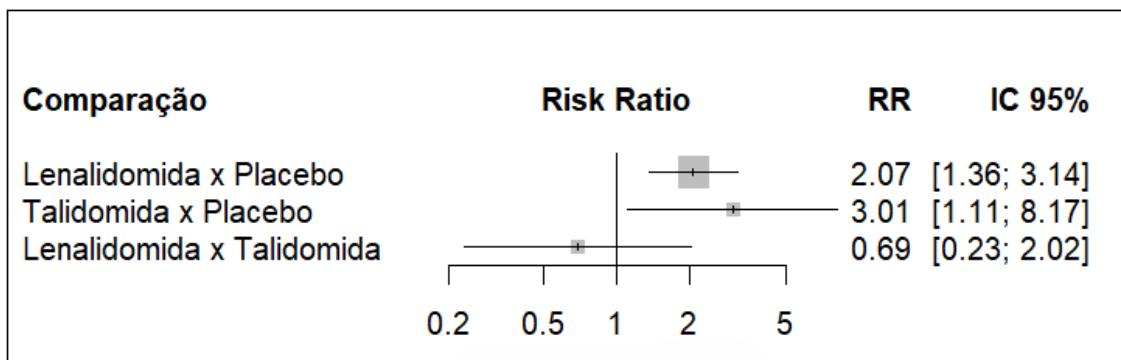
6.2.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos 3 e 4

Na comparação lenalidomida vs. placebo/observação, observou-se aumento significativo no risco de eventos adversos 3 e 4 (RR: 2,07; IC95%: 1,36-3,14) com o uso da lenalidomida. De forma semelhante, a talidomida vs. placebo também esteve associada a maior ocorrência desses eventos (RR: 3,01; IC95%: 1,11-8,17). Já na comparação indireta lenalidomida vs. talidomida, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas (RR: 0,69; IC95%: 0,23-2,03) entre as tecnologias. O ranqueamento por P-score indicou menor risco de eventos adversos graves para placebo/observação, seguido por lenalidomida e talidomida.

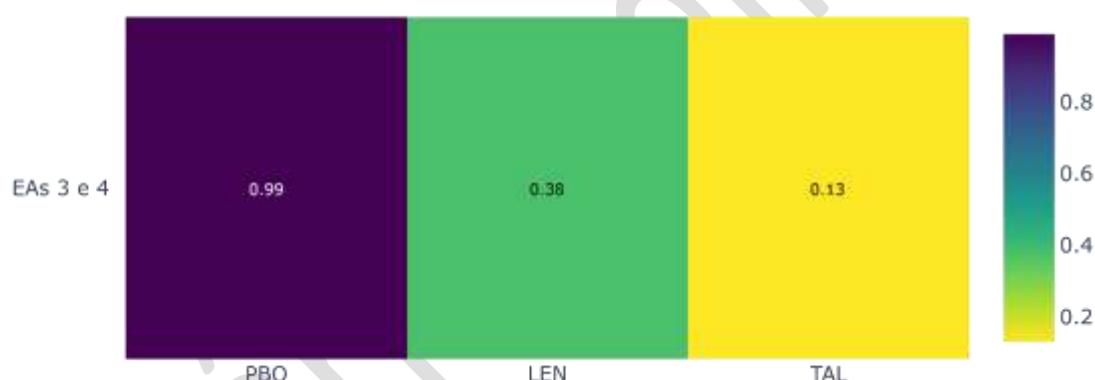
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 7. Gráfico de floresta referente ao desfecho eventos adversos 3 e 4.



Nota: Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo/observação e da análise indireta na comparação de lenalidomida e talidomida.

Figura 8. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho eventos adversos 3 e 4, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise indireta.



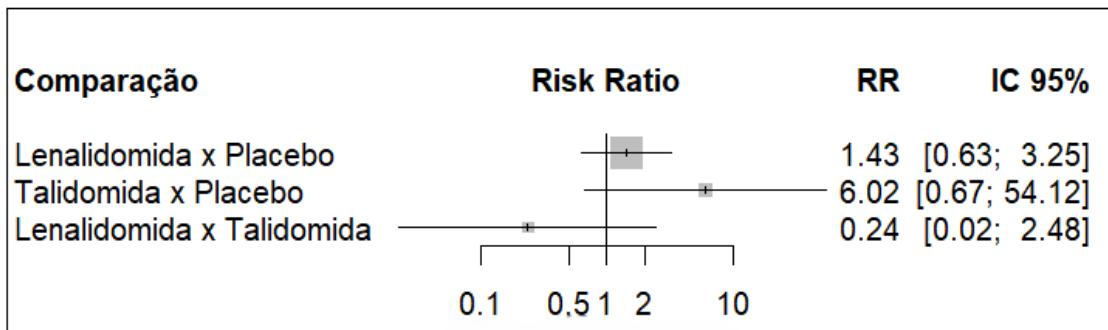
Legenda: EAs 3 e 4: eventos adversos 3 e 4; LEN: lenalidomida; PBO: placebo/observação; TAL: talidomida.

Eventos adversos neurológicos

Na comparação lenalidomida vs. placebo/observação, não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de eventos adversos neurológicos (RR: 1,43; IC95%: 0,63-3,25). De forma semelhante, na comparação talidomida vs. placebo também não houve diferença estatisticamente significativa (RR: 6,02; IC95%: 0,67-54,12). Na análise indireta lenalidomida vs. talidomida, igualmente não foram identificadas diferenças significativas (RR: 0,24; IC95%: 0,02-2,48). O ranqueamento das intervenções indicou maior probabilidade de menor risco para o placebo/observação, seguido pela lenalidomida e, por último, pela talidomida.

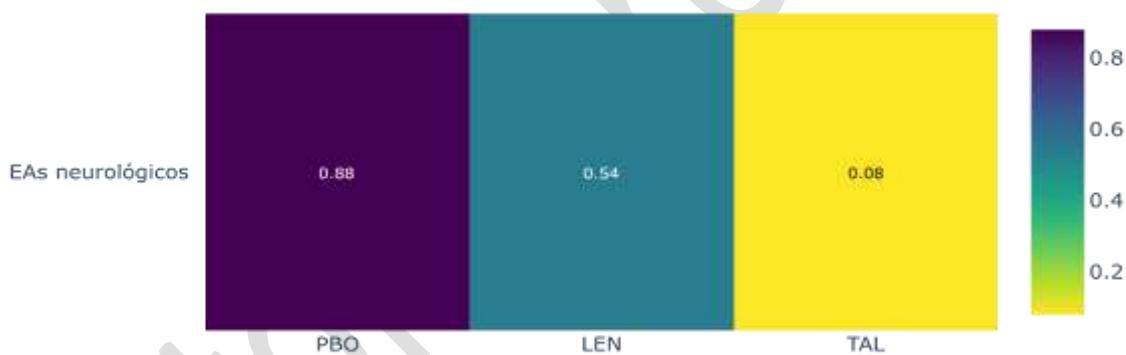
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 9. Gráfico de floresta referente ao desfecho eventos adversos neurológicos.



Nota: Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo/observação e da análise indireta na comparação de lenalidomida e talidomida.

Figura 10. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho eventos adversos neurológicos, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise indireta.



Legenda: EAs: eventos adversos; LEN: lenalidomida; PBO: placebo/observação; TAL: talidomida.

Descontinuação por eventos adversos

Não foi possível realizar uma meta-análise indireta para comparar diretamente lenalidomida e talidomida quanto à taxa de descontinuação por eventos adversos. O único ensaio clínico identificado com braço de talidomida, o MYELOMA IX (23,24), apresentou desenho fatorial em duas fases: na primeira, os pacientes foram randomizados para terapia de indução intensiva (com TCTH) ou não intensiva (sem TCTH); na segunda, ambos os grupos foram novamente randomizados para manutenção com ou sem talidomida. Nesse contexto, a taxa de descontinuação reportada (52,2%) não corresponde exclusivamente à população submetida ao TCTH, o que inviabiliza seu uso para comparação direta com outros estudos.

6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR

Quadro 10. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados.

Desfecho	Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Viés global
Sobrevida global	Myeloma IX						Baixo risco
	CALGB 100104						Baixo risco
	IFM 2005-02						Baixo risco
	RV-MM-PI-209						Baixo risco
Sobrevida livre de progressão	Myeloma IX						Baixo risco
	CALGB 100104						Baixo risco
	IFM 2005-02						Baixo risco
	RV-MM-PI-209						Baixo risco
	Myeloma XI						Baixo risco
Eventos adversos 3 e 4	Myeloma IX						Baixo risco
	CALGB 100104						Baixo risco
	IFM 2005-02						Baixo risco
Eventos adversos neurológicos	Myeloma IX						Baixo risco
	CALGB 100104						Baixo risco
	IFM 2005-02						Baixo risco

Legenda: Baixo risco de viés | Algumas preocupações | Alto risco de viés

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos foi avaliado com a ferramenta *Risk of Bias* 2.0 (RoB 2) (14) da Colaboração Cochrane, considerando os principais desfechos de interesse: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos (EAs) graus 3 e 4 e EAs neurológicos (Quadro 10).

Domínios comuns (D1 e D2)

- **D1 - Processo de randomização:** todos os estudos foram randomizados, mas três (MYELOMA IX, IFM 2005-02 e MYELOMA XI) não descreveram de forma explícita o método de alocação. No entanto, foram julgados como de baixo risco de viés, considerando tratar-se de ECR de fase III, publicados em periódicos de alto impacto, com adequada homogeneidade na distribuição entre grupos.

- **D2 - Desvios das intervenções planejadas:** todos os estudos foram avaliados conforme a análise por intenção de tratar (ITT). Três (MYELOMA IX, RV-MM-PI-209 e MYELOMA XI) não realizaram cegamento, enquanto dois (IFM 2005-02 e CALGB 100104) iniciaram como duplo-cego, mas retiraram o cegamento posteriormente. Em ambos os casos, não foram identificadas evidências de desvios nas intervenções, motivo pelo qual os estudos foram classificados como baixo risco de viés nesse domínio.

Domínios dependentes do desfecho (D3, D4 e D5)

- **D3 - Dados faltantes:** em todos os estudos, a análise ITT incluiu a totalidade ou quase totalidade dos pacientes, levando à classificação como baixo risco de viés.

- **D4 - Mensuração do desfecho:**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

○ Para SG, o *endpoint* é objetivo (óbito), e a informação pode ser obtida mesmo em pacientes que descontinuaram o estudo. Os quatro estudos avaliados (MYELOMA IX, CALGB 100104, IFM 2005-02 e RV-MM-PI-209) foram considerados de baixo risco nesse domínio.

○ Para SLP, os critérios diagnósticos foram descritos de forma clara, com base em classificações reconhecidas internacionalmente (IMWG, EBMT e IURCMM). O estudo CALGB 100104 modificou a ferramenta de aferição (EBMT para IMWG), mas manteve a avaliação sistemática, centralizada e cega por quatro avaliadores independentes, o que levou à classificação como baixo risco de viés.

○ Para EA graus 3 e 4, embora o MYELOMA IX não tenha detalhado a ferramenta utilizada para aferição, o contexto de ECR registrado e publicado em periódico de alto impacto sustentou a classificação de baixo risco de viés.

○ Para EA neurológicos, não foram identificadas evidências adicionais de risco além das já discutidas, sendo mantida a avaliação como baixo risco de viés.

• **D5 - Seleção dos resultados relatados:** não foram identificadas inconsistências relevantes entre protocolos e desfechos reportados, levando à classificação de baixo risco de viés para todos os estudos.

6.2.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza da evidência foi avaliada pelo método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) com as recomendações específicas para meta-análise indireta (37) ([Quadro 11](#)[Quadro 11](#)).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 11. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE.

Estimativas de efeito, IC e GRADE — comparações diretas e indiretas										
Sobrevida Global										
	Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta				Estimativa indireta			
			Efeito relativo				Efeito relativo			
			Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior	GRADE	Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior	GRADE
	Lenalidomida	Placebo/observação	HR 0,69	0,54	0,87	Alta	NA	NA	NA	NA
	Talidomida	Placebo/observação	HR 1,29	0,73	2,28	Moderada ^a	NA	NA	NA	NA
	Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	HR 0,53	0,29	0,99	Baixa ^{b,c}
Sobrevida livre de progressão										
	Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta				Estimativa indireta			
			Efeito relativo				Efeito relativo			
			Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior	GRADE	Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior	GRADE
	Lenalidomida	Placebo/observação	HR 0,47	0,40	0,55	Alta	NA	NA	NA	NA
	Talidomida	Placebo/observação	HR 0,74	0,56	0,97	Alta	NA	NA	NA	NA
	Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	HR 0,64	0,46	0,87	Moderada ^c
Eventos adversos graus 3 e 4										
	Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta				Estimativa indireta			
			Efeito relativo				Efeito relativo			
			Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior	GRADE	Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior	GRADE
	Lenalidomida	Placebo/observação	RR 2,07	1,36	3,14	Alta	NA	NA	NA	NA
	Talidomida	Placebo/observação	RR 3,01	1,11	8,17	Alta	NA	NA	NA	NA
	Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	RR 0,69	0,23	2,02	Baixa ^{a,c}
Eventos adversos neurológicos										
	Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta				Estimativa indireta			
			Efeito relativo				Efeito relativo			
			Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior	GRADE	Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior	GRADE
	Lenalidomida	Placebo/observação	RR 1,43	0,63	3,25	Moderada ^a	NA	NA	NA	NA

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Talidomida	Placebo/observação	RR 6,02	0,67	54,12	Baixa ^d	NA	NA	NA	NA	Imprecisão
Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	RR 0,24	0,02	2,48	Baixa ^{a,c}	Imprecisão e intransitividade

Legenda: IC – intervalo de confiança; NA: não avaliado; HR – *hazard ratio*; RR – risco relativo.

Notas:

- a. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível, pois o intervalo de confiança da medida passa pelo efeito nulo.
- b. A certeza da evidência foi rebaixada um nível devido ao limite superior ~1,0.
- c. A certeza da evidência foi rebaixada um ponto devido às diferenças das populações do estudo quanto ao estadiamento da doença e protocolos de tratamento administrados antes da etapa de manutenção.
- d. A certeza da evidência foi rebaixada dois níveis, pois o intervalo de confiança da medida passa pelo efeito nulo e é amplo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.2.5 Evidência complementar: estudos observacionais

De forma complementar, durante o processo de condução da revisão sistemática, foram identificados estudos observacionais envolvendo pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH e em terapia de manutenção com as tecnologias de interesse. Embora tenham sido excluídos da análise, eles são descritos neste tópico por apresentarem desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos 3 e 4 ou descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. No quadro a seguir são apresentadas as principais características dos artigos incluídos como evidência complementar.

Quadro 12. Características dos artigos observacionais incluídos como evidências adicionais.

Autor, ano	Desenho do estudo	Metodologia e participantes	Desfechos avaliados
Kang et al., 2025 (38)	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico	O estudo incluiu 512 pacientes (terapia de manutenção, n = 153; sem terapia de manutenção, n = 359) recém-diagnosticados entre 2011 e 2020. Todos receberam indução com VTD (bortezomibe, talidomida e dexametasona), seguida de TCTH. Pacientes submetidos a segundo transplante foram excluídos. Entre os 153 que receberam manutenção, a proporção foi: talidomida (n = 104), lenalidomida (n = 33) ou bortezomibe/ixazomibe (n = 16). A mediana de duração da terapia foi de 10,9 meses com talidomida e 21,7 meses com lenalidomida. O tipo, dose e duração da terapia de manutenção foram determinados exclusivamente pelos investigadores locais, independentemente das características clínicas ou da preferência do paciente.	Desfecho primário: SLP Desfechos secundários: SG, duração e motivos de descontinuação, eventos adversos e incidência de neoplasias secundárias.
Salgado et al., 2023 (36)	Estudo observacional prospectivo	O estudo foi desenvolvido com dados do Brasil e incluiu 53 pacientes com MM submetidos a TCTH entre 2017 e 2020. Foram comparados pacientes que receberam manutenção com lenalidomida (n = 18) e aqueles que não receberam (n = 35; destes, 15 receberam talidomida e 20 não receberam manutenção). Apesar de a maioria das características basais não terem tido diferença estaticamente significativa entre os braços, observou-se diferenças clínicas relevantes em termos numéricos. As terapias de indução variaram conforme acesso ao sistema público (CTD: ciclofosfamida, talidomida, dexametasona) ou privado (VCD: bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona). O regime de condicionamento consistiu em melfalana em ambos os grupos. A terapia com lenalidomida após o TCTH foi utilizada por um tempo médio de terapia de 20,5 meses.	Desfecho primário: SLP Desfechos secundários: SG, status de doença residual mínima, resposta progressão da doença, óbito.

Legenda: MM: mieloma múltiplo; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TCTH: transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas

Fonte: Elaboração própria (2025).

6.2.5.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida livre de progressão

No estudo Kang et al. (38), os resultados mostraram benefício em SLP com a manutenção em comparação à ausência de manutenção (mediana: 44,1 vs. 26,4 meses; HR: 0,73; IC95%: 0,55-0,96; p = 0,027). Pacientes que receberam

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

lenalidomida, bortezomibe ou ixazomibe apresentaram SLP superior em relação aos tratados com talidomida (mediana não alcançada vs. 27,3 meses).

No estudo Salgado et al. (36), 2/18 (11%) pacientes no grupo que recebeu lenalidomida apresentaram progressão da doença, em comparação com 19/35 (54%) no grupo sem lenalidomida, composto por pacientes em manutenção com talidomida ou apenas observação. A mediana de SLP não foi alcançada no grupo lenalidomida, enquanto no grupo sem lenalidomida foi de 29 meses ($p = 0,007$). O uso de lenalidomida esteve associado a uma redução significativa no risco de progressão (HR: 0,17; IC95%: 0,04-0,75).

Sobrevida global

No estudo Kang et al. (38), não houve diferença significativa em SG entre os grupos de manutenção, e a incidência de neoplasias secundárias foi baixa e semelhante entre pacientes com e sem manutenção.

No estudo Salgado et al. (36), nenhuma morte foi registrada entre os pacientes em manutenção com lenalidomida, enquanto 11/35 (31%) dos que não receberam lenalidomida evoluíram para óbito. Essa diferença resultou em curvas de sobrevida global significativamente distintas entre os grupos ($p = 0,009$). As medianas de SG não foram alcançadas em nenhum dos grupos.

6.2.5.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

No estudo Kang et al. (38), a descontinuação do tratamento em decorrência de eventos adversos (toxicidade) ocorreu em 21,2% dos pacientes em uso de talidomida, comparado a 12,1% no grupo lenalidomida. Os principais eventos associados à talidomida foram neuropatia periférica e fadiga, enquanto no grupo lenalidomida predominaram neutropenia/trombocitopenia e rash cutâneo.

6.2.5.3 Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais

A ferramenta *The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I) (39) foi utilizada para a avaliação do risco de viés dos estudos clínicos não randomizados. A ferramenta considera sete domínios que devem ser julgados como ‘baixo risco de viés’, ‘moderado risco de viés’ ou ‘sério risco de viés’, ‘crítico risco de viés’ ou ‘não informado’, cujas avaliações precisam ser realizadas por desfecho.

A avaliação global do risco de viés foi considerada como ‘grave risco de viés’ para todos os desfechos avaliados. Trata-se de estudos com potenciais fatores de confundimento, número amostral pequeno, com viés de seleção, possíveis desvios das intervenções pretendidas e seleção dos resultados reportados.

A análise dos desfechos para cada domínio da ferramenta se encontra no quadro abaixo.

Quadro 13. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados (ROBINS-I).

Estudo	Desfechos	Fatores de confundimento	Seleção dos participantes	Classificação intervenções	Desvios das intervenções pretendidas	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Seleção resultados reportados	Viés global
Salgado et al. (29)	Sobrevida global	1	2		3			4	GRAVE
	Sobrevida livre de progressão	1	2		3			4	GRAVE
Kang et al. (31)	Sobrevida global	5	6		7			4	GRAVE
	Sobrevida livre de progressão	5	6		7			4	GRAVE

Legenda do risco de viés: Baixo | Moderado | Grave | Crítico.

Explicação:

- 1: Estudo prospectivo com pacientes tratados nos sistemas público e privado, com potenciais diferenças no manejo. Possíveis fatores de confusão não mensurados incluem (mas não se restringem à): sistema de saúde (público vs. privado), sexo.
- 2: Pacientes provenientes de sistemas públicos e privados. É provável que a intervenção tenha ocorrido com maior frequência no grupo do sistema privado.
- 3: Cointervenções desequilibradas entre os grupos (público vs. privado).
- 4: Ausência de protocolo ou plano de análise pré-especificado que permita verificar a execução das análises planejadas.
- 5: Confusão esperada, porém fatores identificados e medidos.
- 6: Seleção potencialmente relacionada à intervenção e ao desfecho, com métodos para ajuste do viés de seleção.
- 7: Início e duração das intervenções heterogêneas, cointervenções desbalanceadas e adesão variável ao tratamento.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Com base nas evidências de cinco ensaios clínicos randomizados, observou-se superioridade da lenalidomida em relação à talidomida na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, como terapia de manutenção para pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. No entanto não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos eventos adversos graus 3 e 4 e EA neurológicos. Não foi possível obter estimativas comparáveis para descontinuação do tratamento por EA, devido à insuficiência de dados no ensaio MYELOMA IX, único a incluir talidomida. Como evidência complementar, identificou-se dois estudos observacionais. Ambos com amostras pequenas de pacientes com manutenção com lenalidomida e sem lenalidomida, que demonstraram melhor desempenho para esse fármaco na SLP, embora sem diferença na SG. Assim, no balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis, observa-se que a lenalidomida apresenta benefício mais robusto para SG e SLP, mas esse ganho deve ser ponderado diante do perfil de EA.

Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH: comparação da análise atual com o relatório de recomendação nº 700 (2022)

Na demanda de 2022 (Relatório de Recomendação nº 700), a revisão sistemática indicou que a lenalidomida proporcionava melhora da SLP em relação à talidomida (HR 0,64; IC 95% 0,48-0,86). Entretanto, a comparação indireta entre lenalidomida e talidomida não demonstrou diferença estatisticamente significativa para o desfecho de SG (HR 0,58; IC 95% 0,30-1,11), e os desfechos de segurança, eventos adversos graus 3/4 (RR 0,75; IC 95% 0,20-2,86) e eventos neurológicos (RR 0,33; IC 95% 0,03-3,11). Dessa forma, o balanço final apontou benefício restrito à SLP, sem evidência de impacto na SG e sem vantagem clara em termos de segurança frente à talidomida.

A revisão atual manteve evidência de superioridade da lenalidomida na SLP e apresentou mudanças relevantes em relação à análise anterior de SG: a comparação indireta entre lenalidomida e talidomida passou a indicar um benefício limítrofe a favor da lenalidomida (HR 0,53; IC 95% 0,29-0,99), pois foi encontrado uma publicação adicional com dados de SG do estudo Myeloma XI (33).

No que se refere à segurança, o risco de eventos adversos graves permaneceu semelhante, sem diferenças estatisticamente significativas. A análise atual também incorporou evidência observacional adicional, sugerindo menor risco de progressão da doença e menor taxa de descontinuação do tratamento com lenalidomida.

Assim, a principal diferença em relação à demanda de 2022 é que a análise atual passa a sugerir um efeito favorável da lenalidomida sobre a SG em comparação à talidomida para o desfecho de SG, enquanto os demais desfechos clínicos e o balanço entre benefícios e riscos permanecem semelhantes.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo-efetividade

O Quadro 14 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do Nats, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (40).

Quadro 14. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Lenalidomida versus talidomida	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	A população-alvo são adultos entre 19 e 75 anos com mieloma múltiplo submetidos ao TACTH e com indicação de terapia de manutenção.	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida (AV) e anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ)	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	10 anos	Parcialmente adequado. Em uma busca na literatura, foram identificados outros estudos econômicos onde o tempo de horizonte foi por toda a vida (discutido posteriormente).
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Os valores de utilidade também foram baseados no estudo de Abounour et al. (41)	Parcialmente adequado. Utilidades dos braços diferentes por estado de saúde, e dado de estudo internacional sem conversão (discutido posteriormente).
Medidas da efetividade	Estudo de Salgado et al. (36)	Parcialmente adequado. Trata de um estudo observacional com baixo número amostral. A ausência de randomização e balanceamento dos grupos pode, por consequência, ter influência na incerteza dos resultados (discutido posteriormente). Além disso, de 35 pacientes do grupo dos pacientes que não receberam lenalidomida, apenas 15 receberam talidomida (43%).
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos dos medicamentos pré e após a progressão	Parcialmente adequado. O modelo considerou apenas os custos relacionados aos medicamentos. Outros custos não foram considerados (por exemplo, eventos adversos, acompanhamento), e as

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

		justificativas para tal medida não foram apresentadas.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Unidade monetária utilizada: real.	Adequado.
Método de modelagem	Sobrevida particionada	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise determinística univariada e probabilística multivariada.	Parcialmente adequado. Alguns valores considerados nas análises de atenção estão atrelados a grande incerteza (discutido posteriormente).

7.1.1 Avaliação econômica do demandante

O demandante desenvolveu uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS comparando a intervenção em questão, isto é, lenalidomida, versus a opção terapêutica atual utilizada no SUS, talidomida. A indicação proposta foi para pacientes adultos entre 19 e 75 anos com mieloma múltiplo submetidos ao TACTH e com indicação de terapia de manutenção.

Segundo o demandante, o comparador definido foi a talidomida. Os dados utilizados para modelar a eficácia da intervenção e comparador basearam-se no artigo de Salgado et al. (36), um estudo observacional de coorte prospectivo, no qual foram avaliados pacientes com mieloma múltiplo atendidos tanto no sistema público quanto no sistema privado de saúde do Brasil. A idade mediana considerada no modelo foi de 58 anos e 68% estariam em estágio III (estadiamento Durie-Salmon).

As posologias consideradas para os medicamentos estão descritas abaixo:

- Lenalidomida: 10 mg/dia, via oral, durante 28 dias consecutivos em ciclos de 28 dias, até a progressão da doença.
- Talidomida: 100 mg/dia, via oral, em uso contínuo por 12 meses.

O modelo em questão foi de sobrevida particionada, com três estados de saúde, conforme apresentado pelo demandante: livres de progressão, pós-progressão e morte. O modelo teve ciclos mensais, horizonte temporal de 10 anos e uma taxa de desconto de 5% foi aplicada para custos e desfechos.

De acordo com o demandante, as curvas de Kaplan-Meier do estudo de Salgado et al. (36) foram utilizadas para obter os dados de sobrevida dos pacientes tratados com lenalidomida e talidomida. As curvas de sobrevida global foram reconstruídas por meio da distribuição de Weibull. As curvas de sobrevida livre de progressão (SLP) da talidomida também foram ajustadas à distribuição de Weibull e calibradas ao hazard ratio da lenalidomida (HR: 5,78; IC 95%: 1,34–24,95).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

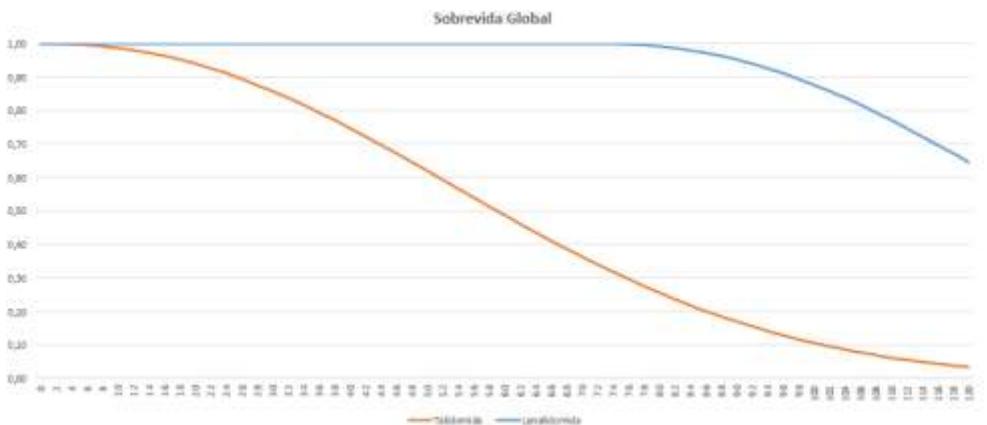


Figura 11. Curvas de sobrevida global para pacientes brasileiros com mieloma múltiplo em terapia de manutenção com lenalidomida ou talidomida.

Fonte: material do demandante

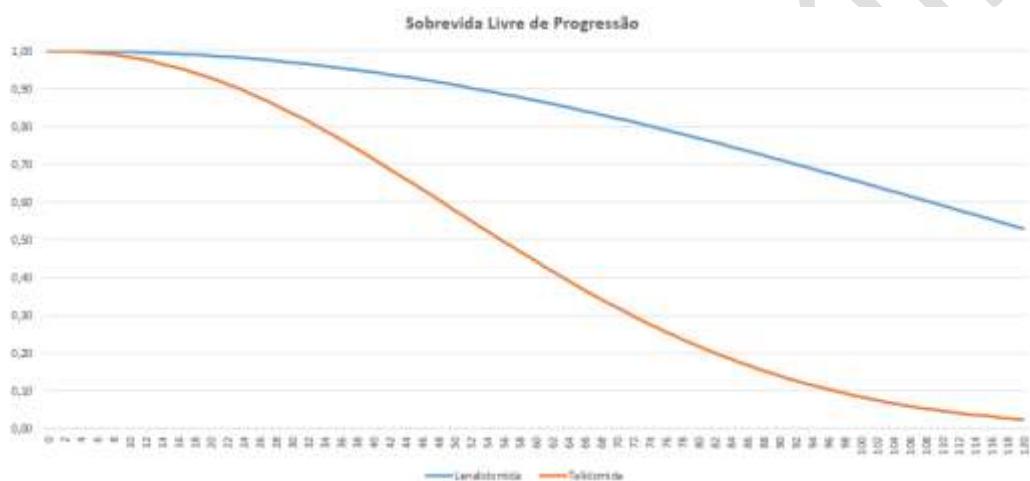


Figura 12. Curvas de sobrevida livre de progressão para pacientes brasileiros com mieloma múltiplo em terapia de manutenção com lenalidomida ou talidomida.

Fonte: material do demandante

Como desfechos de efetividade, foram selecionados anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AV).

Os valores de utilidade também foram baseados no estudo de Abonour et al. (41), conforme exposto abaixo.

- Progressão da doença com lenalidomida: 0,78
- Progressão da doença sem lenalidomida: 0,79
- Sobrevida livre de progressão com lenalidomida: 0,84
- Sobrevida livre de progressão sem lenalidomida: 0,83

Figura 13. Parâmetros de utilidade.

Fonte: material do demandante

Como custos, foram considerados os custos médicos diretos, especificamente aqueles relacionados aos tratamentos durante a sobrevida livre de progressão e pós-progressão. Outros custos médicos diretos e custos indiretos não foram considerados.

Medicamentos de manutenção:

- Talidomida: R\$ 1,71 por comprimido (Fonte: CONTRATO MINISTÉRIO SAÚDE Nº10/2024 - PROCESSO Nº 25000.100319/2022-89)
- Lenalidomida: R\$ 230,00 por comprimido (Fonte: Eurofarma);

Tratamento pós-progressão: Procedimento SIGTAP 03.04.03.019-8 (Quimioterapia de Células Plasmáticas – 2ª Linha): R\$ 1.715,60 por mês

Para esta análise, o demandante adotou como referência o limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00.

Em relação as análises de sensibilidade, realizou-se a análise determinística univariada e probabilística multivariada, a partir das variações apresentadas a seguir.

Parâmetro	Valor médio	Mínimo	Máximo	Distribuição
Custo mensal da lenalidomida	6.900,00	6.201,00	7.590,00	Log-normal
Custo mensal da talidomida	51,30	46,17	56,43	Log-normal
Custo da progressão da doença	1.715,60	1.544,04	1887,16	Log-normal
Taxa de desconto (mensal)	0,05	0,00	1,00	Beta
Utilidade da sobrevida livre de progressão da talidomida	0,83	0,6640	0,9960	Beta
Utilidade pós progressão da talidomida	0,79	0,6320	0,9480	Beta
Utilidade da sobrevida livre de progressão da lenalidomida	0,84	0,6720	1,0080	Beta
Utilidade pós progressão da lenalidomida	0,78	0,62	0,94	Beta
Hazard ratio curvas de sobrevida livre de progressão	5,78	1,34	24,95	Log-normal

Figura 14. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade.

Fonte: material do demandante

Os resultados estão detalhados a seguir. O resultado da análise apresenta uma RCEI e RCUI de aproximadamente R\$ 51 mil e R\$ 82 mil para os desfechos de AV e AVAQ ganhos, respectivamente.

RESULTADO DETERMINÍSTICO					
	Talidomida	Lenalidomida	Diferença	Custo efetividade	Custo utilidade
LYGs	1,97	7,97	6,00	R\$ 51.522,60	-
QALYs	1,53	5,27	3,74	-	R\$ 82.632,28

Figura 15. Resultado da análise de custo-efetividade.

Fonte: material do demandante

De acordo com o demandante, a variável de maior impacto na análise de sensibilidade determinística univariada foi o custo da lenalidomida e valores de utilidade.

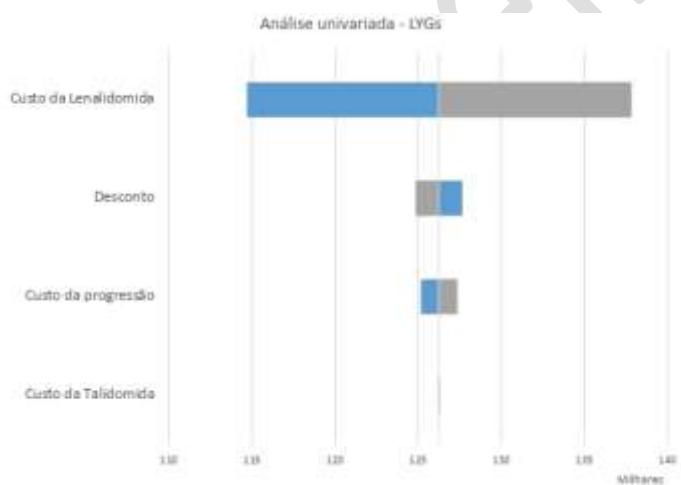


Figura 16. Análise de sensibilidade univariada do desfecho total de procedimentos (desfecho AV ganho).

Fonte: material do demandante

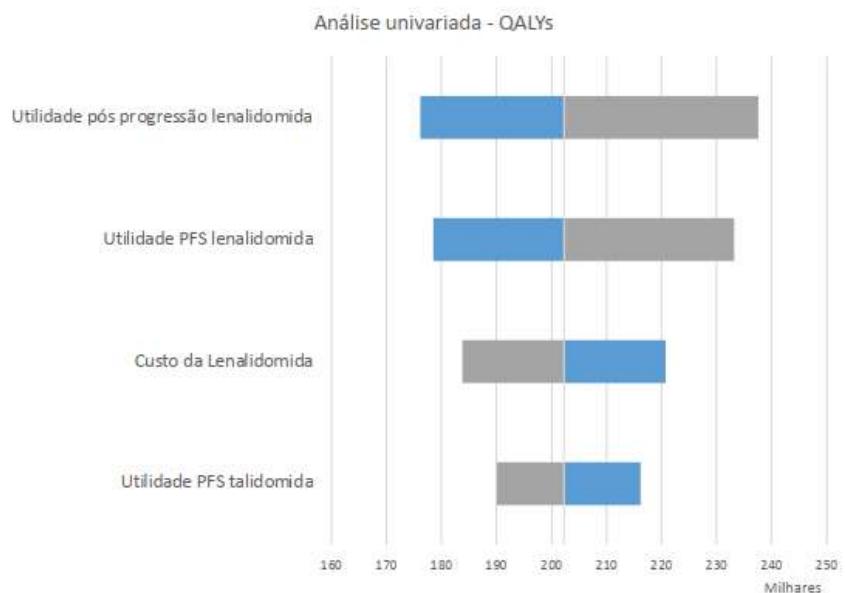


Figura 17. Análise de sensibilidade univariada do desfecho total de procedimentos (desfecho AVAQ ganho). Fonte: material do demandante

Fonte: material do demandante

De acordo com o demandante, os resultados das análises de sensibilidade probabilísticas indicaram que 100% das iterações encontram-se no primeiro quadrante, sendo que todas estão acima do limiar.

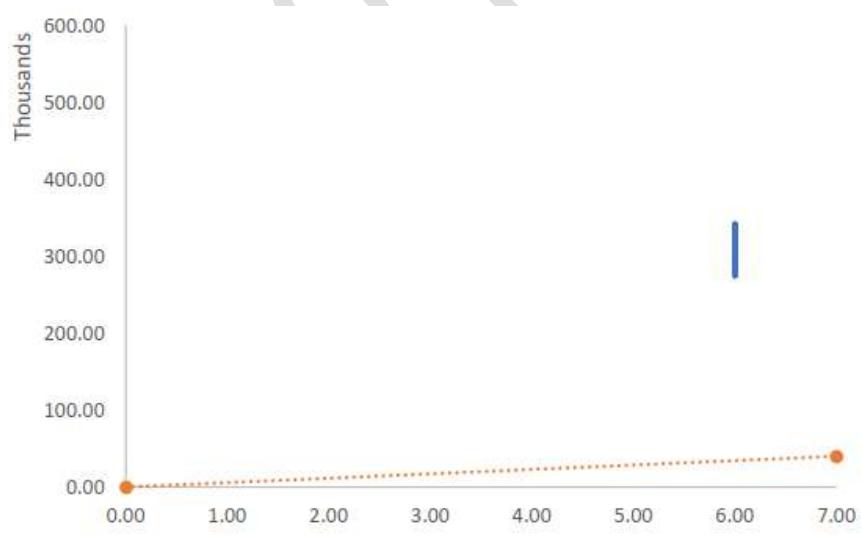


Figura 18. Análise probabilística (desfecho AV). Fonte: material do demandante

Fonte: material do demandante

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

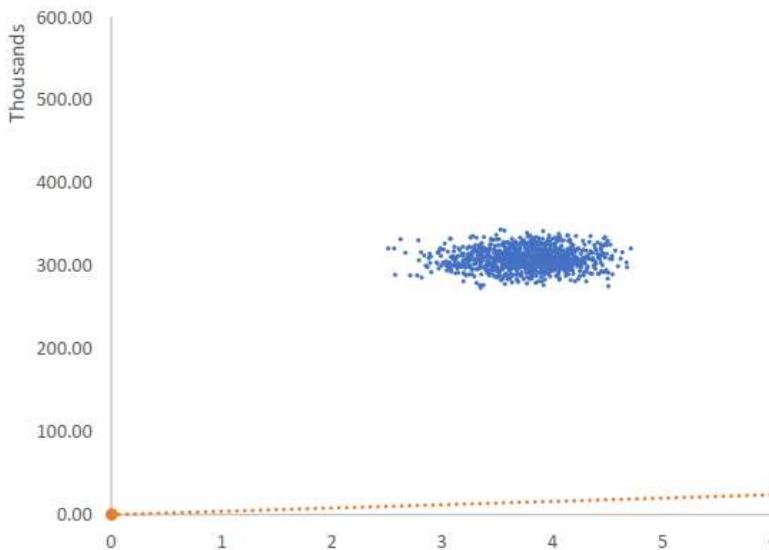


Figura 19. Análise probabilística (desfecho AVAQ). Fonte: material do demandante

Fonte: material do demandante

Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH: comparação da análise atual com o relatório de recomendação nº 700 (2022)

No ano de 2022 a lenalidomida foi avaliada pela Conitec para a mesma indicação proposta no presente relatório em decorrência da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde; onde a decisão final foi de não recomendar a incorporação do medicamento.

O resumo da análise de custo-efetividade é apresentado a seguir. A avaliação de custo-efetividade considerou os dados de SLP e SG dos pacientes submetidos à terapia de manutenção com lenalidomida e talidomida da RS atualizada. O modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (PartSA) foi elaborado considerando três estados (sobrevida livre de progressão, progressão e morte). A proporção de pacientes em cada estado foi baseada nos parâmetros de SLP e SG obtidos a partir das curvas de Kaplan-Meier. No cenário base, a efetividade acumulada durante o horizonte temporal da análise foi de 10,92 anos de vida ajustados (LY) e 8,90 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) para lenalidomida e de 8,75 LY e 7,13 QALY para talidomida. O custo para os pacientes tratados com lenalidomida foi de R\$1.430.770,52 e com talidomida foi de R\$ R\$64.150,21, com custo incremental de R\$1.366.620,30. Quando comparada a talidomida, lenalidomida apresentou efetividade incremental de 2,07 LY e 1,77 QALY, sendo a RCEI de R\$ 772.226,66/QALY.

Observa-se uma discrepância na comparação entre os resultados das demandas de 2022 e atual. As principais diferenças em relação a proposta atual dizem respeito a:

- Origem dos dados de efetividade → Na demanda de 2022 os dados de SG e SLP foram obtidos a partir da meta-análise em rede dos ensaios clínicos CALGB 100104, IFM 2005-02, RV-MM-PI-209 e Myeloma XI para a

lenalidomida e, do estudo Myeloma IX , para a talidomida. Na demanda atual os dados de SG e SLP foram obtidos a partir do estudo brasileiro de Salgado (2023).

- Custo da lenalidomida → durante a submissão de 2022 havia apenas uma única empresa com registro com um preço por comprimido de 10 mg de R\$ 650,70. Na demanda atual, foram propostos diferentes preços por diferentes fabricantes, os quais são substancialmente menores do que o preço considerado na demanda anterior.

7.1.2 Análise crítica do NATS

O Nats realizou uma análise crítica do relatório do demandante. Os principais pontos de atenção estão descritos a seguir.

- i) Os principais dados que alimentaram o modelo econômico do demandante foram provenientes de um estudo de vida real de Salgado et al. (36). Tal estudo se trata de um estudo observacional com baixo número amostral (18 pacientes no braço da lenalidomida e 35 no braço sem lenalidomida). Apesar da maioria das características basais não terem tido diferença estaticamente significativa entre os braços, que pode ter ocorrido em virtude de um baixo N amostral, observou-se diferenças clínicas relevantes em termos numéricos, por exemplo estágio ISS, Estágio DS, terapia de indução (i.e bortezomibe). A ausência de randomização e balanceamento dos grupos pode, por consequência, ter influência na incerteza dos resultados. Além disso, de 35 pacientes do grupo dos pacientes que não receberam lenalidomida, apenas 15 receberam talidomida (43%).
- ii) No estudo de vida real, mencionado anteriormente, não foi identificado a dose média de lenalidomida administrada nos pacientes. O modelo econômico do demandante considerou uma dose de 10 mg/dia. Entretanto a bula do medicamento sugere que a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia se for tolerada. Em um outro estudo de vida real indicou-se que a dose mais frequentemente utilizada foi de 10 mg (93,3%) por 21 dias (82,3%) (42). Quanto ao comparador, em estudo randomizado brasileiro, a talidomida foi utilizada por 200 mg durante 12 meses ou até a progressão (43). Em consulta com especialista, foi mencionado que o uso raramente excede 12 meses, e a dose sugerida é de 100 mg/dia.
- iii) O horizonte temporal considerado pelo demandante foi de 10 anos, justificado pelo fato “conforme as recomendações do NICE para análises econômicas em pacientes com mieloma múltiplo, que sugerem considerar períodos entre 10 e 25 anos”; a referência citada no texto do demandante, um documento no NICE, é mencionado durante a discussão que o horizonte de 10 anos pode ser uma estimativa conservadora. Em uma busca na literatura, foram identificados outros estudos econômicos onde o tempo de horizonte foi por toda a vida (44–46).
- iv) As curvas de sobrevida global foram reconstruídas por meio da distribuição de Weibull. O motivo de escolha por essa curva não foi justificado. As curvas de sobrevida livre de progressão (SLP) da talidomida também

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

foram ajustadas à distribuição de Weibull e calibradas ao hazard ratio da lenalidomida (HR: 5,78; IC 95%: 1,34–24,95). Não ficou claro o motivo dessa curva ter sido calibrada pelo HR, ao invés da extração, como feito para a sobrevida global. Dados de outras curvas, valores de AIC/BIC não foram apresentados pelo demandante.

- v) Considerando os destaques feitos nos pontos “i”, “iii” e “iv”, é importante citar que, com base nas informações apresentadas no relatório e planilha do modelo econômico do demandante, observa-se no braço da lenalidomida uma sobrevida de 100% até o sexto ano de análise (35% no braço do comparador). Ou seja, nenhum paciente foi a óbito ao longo de 6,2 anos no braço da lenalidomida; o que possui um impacto relevante nos resultados de um modelo de 10 anos de horizonte temporal. A título de comparação (dois dos estudos incluídos pelos pareceristas do Nats), no estudo McCarthy et al. (2017) (25,28) a sobrevida após 3 e 7 anos foi de 80% e 62% no braço da lenalidomida versus 84% e 50% no braço placebo/observação; no estudo de Holstein et al. (2017) (27) a sobrevida em cinco anos foi de 76% versus 64% nos braços da lenalidomida e placebo, respectivamente.
- vi) Em relação aos valores de utilidade, o demandante considerou diferentes valores de utilidade por estado de saúde, braço de tratamento. Observou-se que os valores de utilidade foram menores para o braço do comparador; onde seria possível considerar apenas os mesmos valores de utilidade por estado de saúde.
Ainda que não exista uma contra-indicação explícita ou recomendação quanto ao uso de tal método, o documento “Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas” cita que “o componente relativo à qualidade de vida no QALY reflete as preferências dos indivíduos por estados de saúde”. Além disso, a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (2014) menciona que “já as análises de custo-utilidade (ACU) usam como desfecho “anos de vida ajustados pela qualidade” (AVAQ ou QALY), obtidos através de índices de utilidade de estados de saúde (utilities) para ponderar os anos de sobrevida”.
- vii) O documento “Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas” ainda recomenda, quando possível, o ajuste de parâmetros de utilidade quando o valor de utilidade para uma determinada condição de saúde não estiver disponível para coortes realizadas no Brasil, é possível utilizar dados de outros países desde que seja feito um ajuste por meio de um multiplicador.
- viii) O modelo considerou apenas os custos relacionados aos medicamentos. Outros custos não foram considerados (por exemplo, eventos adversos, acompanhamento, complicações), e as justificativas para tal medida não foram apresentadas.
- ix) No capítulo 3.10 do documento do demandante, foi apresentado o custo de 1,71 reais por comprimido da talidomida e 230 por comprimido de lenalidomida. Propostas comerciais foram feitas por diferentes empresas sobre o preço da lenalidomida, e os valores por comprimido de 10 mg estão apresentados no quadro a seguir.

Além disso, o último preço praticado da talidomida 100 mg identificado foi de R\$ 2,14 (Contrato nº 16/2025 com a Fundação Ezequiel Dias (FUNED).

Quadro 15. Preços propostos para lenalidomida (comprimido 10 mg).

Empresa	Preço proposto para lenalidomida – (comprimido 10 mg)
Dr Reddy's	R\$ 265,00
Bristol Myers Squibb	R\$ 536,87
Eurofarma	R\$ 230,00
Sun Farmacêutica	R\$ 120,00

- x) Alguns valores considerados nas análises de sensibilidade estão atrelados a grande incerteza: a) valores máximo de utilidade estão superando valores de utilidade da população geral brasileira e/ou superando 1,0 (Utilidade da sobrevida livre de progressão da lenalidomida: 1,0080); b) “Hazard ratio curvas de sobrevida livre de progressão” possui um range grande, possivelmente devido ao baixo número amostral.
- xi) Na análise de sensibilidade determinística univariada (gráfico de tornado) apenas poucas variáveis estão sendo expostas. Dentro contexto, o resultado para a variável “Hazard ratio curvas de sobrevida livre de progressão” não foi apresentado. Na análise probabilística (gráfico de dispersão) parece não haver alteração na efetividade.

Considerando os comentários anteriores, o Nats realizou uma análise complementar, tomando como base a planilha da avaliação econômica disponibilizada pelo demandante, e realizando exclusivamente as seguintes alterações:

- Ajuste nas curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global: considerando as limitações do estudo primário utilizado na análise pelo demandante, o Nats buscou utilizar os dados identificados em seu PTC. Para isso, seguiu-se o método aplicado pelo demandante para o braço do comparador no desfecho sobrevida livre de progressão, mas com ajuste dos dados. Ou seja, a partir da curva simulada para o braço da lenalidomida, e aplicando os valores de *hazard ratio* obtidos nas metanálises do Nats, estimou-se a curva do braço da talidomida (lenalidomida vs talidomida HR de 0,53 e 0,64, respectivamente para sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Reconhece-se as limitações de tal ajuste, entretanto, entendeu-se que esta seria a forma possível de ajuste de curva.
- Ajuste dos valores de utilidade: aplicou-se um fator de correção de 0,96 (utilidade da população geral brasileira/americana = 0,824/0,851 (47,48). Esse valor foi aplicado nas utilidades da lenalidomida, o que resultou

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

em 0,81 e 0,76 para os estados de sobrevida livre de progressão e pós progressão. Essas mesmas utilidades foram aplicadas para a talidomida.

- Ajuste no preço da lenalidomida 10 mg para R\$ 120,00 (preço proposto pela empresa Sun Farmacêutica do Brasil Ltda).
- Ajuste no preço da talidomida 100 mg para R\$ 2,14 (Contrato nº 16/2025 com a Fundação Ezequiel Dias (FUNED)).
- Outros ajustes não foram realizados ou não foram possíveis de serem feitos (como o ajuste de horizonte temporal).

Os resultados ajustados da análise econômica estão apresentados nas tabelas a seguir. A variável de maior impacto na alteração da RCEI foi o ajuste de sobrevida global.

Tabela 1. RCEI: análise complementar feita pelo Nats

Tratamento	Custo total (R\$)	Total AV	RCEI (AV) R\$	Total AVAQ	RCEI (AVAQ) R\$
Talidomida	R\$ 69.124,26	6,98	134.417,48	4,58	252.164,33
Lenalidomida	R\$ 201.231,87	7,97		5,10	
Incremental	R\$ 132.107,62	0,98		0,52	

AV=anos de vida ganhos; AVAQ=anos de vida ajustados à qualidade; RCEI= razão custo-efetividade incremental

O Nats apresenta a seguir a estimativa e comparação do custo anual dos medicamentos.

Tabela 2. Custo anual dos medicamentos por paciente (análise do Nats)

Medicamento	Posologia considera	Valor unitário (comprido/cápsula)	Custo anual
Lenalidomida (menor preço proposto)	10 mg/dia, via oral, durante 28 dias consecutivos em ciclos de 28 dias, até a progressão da doença	R\$ 120,00	R\$ 43.800,00
Talidomida	100 mg/dia, via oral, em uso contínuo por 12 meses.	R\$ 2,14	R\$ 781,10

7.2. Impacto orçamentário

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de lenalidomida no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas a seguir.

Quadro 16. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Lenalidomida	Adequado.
Comparador	Talidomida	Adequado.
População-alvo e subgrupo	Pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas na fase de manutenção.	Adequado.
Cenários	O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), apenas com talidomida, com um cenário proposto, com lenalidomida e talidomida disponíveis (ou seja, haveria um compartilhamento de difusão de mercado).	Adequado.
População elegível	O demandante estimou a população elegível a partir de demanda aferida. Foram estimados em torno de 90 pacientes elegíveis por ano.	Parcialmente adequado. O Nats estimou uma população variando de 102 (primeiro ano de análise) a 109 pacientes (quinto ano de análise) por ano (discutido posteriormente).
Custos e recursos	Custos de aquisição dos medicamentos.	Adequado.
Perspectiva	SUS	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário = cenário proposto - referência	Adequado.
Análise de sensibilidade	Não realizada.	Não adequado. Análise de cenário e/ou de sensibilidade são recomendadas também para AIO.

Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de lenalidomida para o tratamento de mieloma múltiplo de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas na fase de manutenção.

O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), apenas com talidomida, com um cenário alternativo, com lenalidomida e talidomida disponíveis (ou seja, haveria um compartilhamento de difusão de mercado).

O demandante estimou a população elegível a partir de demanda aferida. De acordo com o demandante “a partir da população de brasileiros adultos, economicamente ativos (19 a 65 anos) e com acesso ao sistema único de saúde (SIA/SUS - 04/2024), aplicou-se a estimativa de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo submetidos ao transplante

de células-tronco hematopoieticas no sistema único de saúde-SUS". Os números de pacientes elegíveis estimados pelo demandante estão apresentados abaixo.

Tabela 1. Definição da população elegível

Transplantes de medula ossea no SUS

0505010011-TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - APARENTADO

0505010020-TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - NAO APARENTADO

0505010070-TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA -

CID10: C90-Mieloma múltiplo

Ano	Transplantes
2018	95
2019	106
2020	84
2021	93
2022	70
Fonte: SIA/SUS. Acesso em 01/04/2024	90
	Média

Coorte de pacientes simulada	2025	2026	2027	2028	2029	Referência:
Pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoieticas	90	90	90	90	90	Média/ano SIA/SUS

Importante observar que a mortalidade da população não foi considerada no presente exercício.

Figura 20. Estimativa de pacientes elegíveis. Fonte: material do demandante.

As figuras abaixo apresentam a taxa de difusão simulada e custo dos medicamentos.

Cenário atual					
Market share	2025	2026	2027	2028	2029
Talidomida	100%	100%	100%	100%	100%

Custo Talidomida	
Custo médio / ano	R\$ 624,15
Custo por CPR (100 mg) - R\$	1,71
CPR por ano	365

Fonte: CONTRATO MINISTÉRIO SAÚDE Nº10/2024 - PROCESSO Nº 25000.100319/2022-89

Figura 21. Cenário atual da AIO. Fonte: material do demandante.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Cenário proposto					
Market share	2025	2026	2027	2028	2029
Lenalidomida	30%	40%	50%	60%	70%
Talidomida	70%	60	50%	40%	30%

Custo Lenalidomida	
Custo por CPR (10 mg) - R\$	230,00
CPR por ano	365

Fonte: GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA SECRETARIA DA SAÚDE - SESAB
NÚCLEO DE REGISTRO DE PREÇO - SUPERINTENDÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA,
CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM SAÚDE - SAFTEC -SESAB/SAFTEC/DA/NRP Nº 46/2025
PROCESSO 65.01.19.00124270-9 PREGÃO ELETRÔNICO

Figura 22. Cenário proposto da AIO. Fonte: material do demandante.

Custo anual de tratamento com talidomida	R\$ 624,15
Fonte: Contrato Funded/MS10/ 2024 Processo nº 25000.100319/2022-89	
Custo anual de tratamento com lenalidomida	R\$ 83.950,00

Fonte: Governo do Estado da Bahia-Secretaria da Saúde -SESAB
Núcleo de registro de preço - superintendência de assistência farmacêutica, ciência e
tecnologia em saúde - SAFTEC -SESAB/SAFTEC/DA/NRP nº 46/2025 processo
65.01.19.00124270-9 pregão eletrônico

Figura 23. Custo anual de tratamento com talidomida e com lenalidomida. Fonte: material do demandante.

Com a incorporação de lenalidomida, na análise principal do demandante foi estimado um aumento de gastos de R\$ 2 milhões no primeiro ano, de R\$ 5 milhões no quinto ano, e um acumulado em cinco anos de R\$ 18 milhões.

	2025	2026	2027	2028	2029	Em 5 anos
Cenário atual-Talidomida	R\$ 50.691,20	R\$ 253.456,00				
Cenário proposto-Lenalidomida ou Talidomida	R\$ 2.292.059,84	R\$ 3.039.182,72	R\$ 3.786.305,60	R\$ 4.533.428,48	R\$ 5.280.551,36	R\$ 18.931.528,00
Impacto orçamentário	R\$ 2.241.368,64	R\$ 2.988.491,52	R\$ 3.735.614,40	R\$ 4.482.737,28	R\$ 5.229.860,16	R\$ 18.678.072,00

Figura 24. Avaliação do impacto orçamentário. Fonte: material do demandante

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH: comparação da análise atual com o relatório de recomendação nº 700 (2022)

No ano de 2022 a lenalidomida foi avaliada pela Conitec para a mesma indicação proposta no presente relatório em decorrência da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde; onde a decisão final foi de não recomendar a incorporação do medicamento.

O resumo da análise de impacto orçamentário é apresentado a seguir. A análise de impacto orçamentário considerou os custos de tratamento da terapia de manutenção, com lenalidomida em monoterapia, para os pacientes que foram submetidos ao TCTH, considerando as informações sobre eficácia e os dados do modelo econômico apresentados neste documento. A porcentagem de pacientes submetidos a terapia de manutenção após o TCTH foi considerada 33,9%. O impacto orçamentário incremental estimado, no período de cinco anos, com a incorporação da lenalidomida poderia variar de R\$ 361.164.397,28 a 1.083.493.191,84, de acordo com os cenários apresentados.

Observa-se uma discrepância na comparação entre os resultados das demandas de 2022 e atual. As principais diferenças em relação a proposta atual dizem respeito a:

- Número de pacientes elegíveis: a estimativa da demanda de 2022 realizou a estimativa por demanda epidemiológica, onde obteve um maior número de pacientes elegíveis por ano (em torno de 1000).
- Origem dos dados de efetividade do modelo econômico → Na demanda de 2022 os dados de SG e SLP foram obtidos a partir da meta-análise em rede dos ensaios clínicos CALGB 100104, IFM 2005-02, RV-MM-PI-209 e Myeloma XI para a lenalidomida e, do estudo Myeloma IX, para a talidomida. Na demanda atual os dados de SG e SLP foram obtidos a partir do estudo brasileiro de Salgado (2023).
- Custo da lenalidomida → durante a submissão de 2022 havia apenas uma única empresa com registro com um preço por comprimido de 10 mg de R\$ 650,70. Na demanda atual, foram propostos diferentes preços por diferentes fabricantes, os quais são substancialmente menores do que o preço considerado na demanda anterior.

7.2.1 Análise crítica do NATS

O Nats realizou uma análise crítica do relatório do demandante. Os principais pontos de atenção estão descritos a seguir.

(i) O tópico “Abordagem por demanda aferida” do relatório do demandante sugere que os procedimentos transplante alógênico e autólogo de células tronco foram consultados no DATASUS Sistema de Informação Ambulatorial (SIA). Todavia, tais procedimentos estão relacionados a procedimentos hospitalares (Sistema de Informação Hospitalar – SIH).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ii) O demandante realizou a busca no DATASUS para os anos de 2018 a 2022. O Nats realizou busca complementar para os anos de 2023 e 2024 e identificou 101 e 119 pacientes, respectivamente. Com base neste conjunto de dados, estima-se uma população variando de 102 (primeiro ano de análise) a 109 pacientes (quinto ano de análise) por ano.

ii) Destaca-se que a análise do demandante considerou apenas os custos de aquisição, não sendo considerados progressões e óbitos ao longo do tempo a partir do modelo econômico. Um cenário considerando demais custos e eventos do modelo econômico pode ser útil para esta avaliação.

iii) O demandante não apresentou análise de sensibilidade ou de cenário da AIO, onde possíveis incertezas poderiam ser testadas (como taxas de difusão, população elegível, custos).

Considerando os comentários anteriores, o Nats realizou uma análise complementar, tomando como base a planilha da análise de impacto orçamentário disponibilizada pelo demandante (incluindo o market share), e realizando exclusivamente as seguintes alterações (os demais parâmetros do demandante foram mantidos):

- Ajuste no preço da lenalidomida 10 mg para R\$ 120,00 (preço proposto pela empresa Sun Farmacêutica do Brasil Ltda).
- Ajuste no preço da talidomida 100 mg para R\$ 2,14 (Contrato nº 16/2025 com a Fundação Ezequiel Dias (FUNED)).
- Ajuste no número de pacientes elegíveis: Ano 1: 102, Ano 2: 104, Ano 3: 106, Ano 4: 107, Ano 5: 109.
- Os demais parâmetros foram mantidos.
- O Nats realizou uma análise de sensibilidade univariada alterando em ±20% os inputs das seguintes variáveis: população elegível, market share custo da talidomida e custo da progressão.

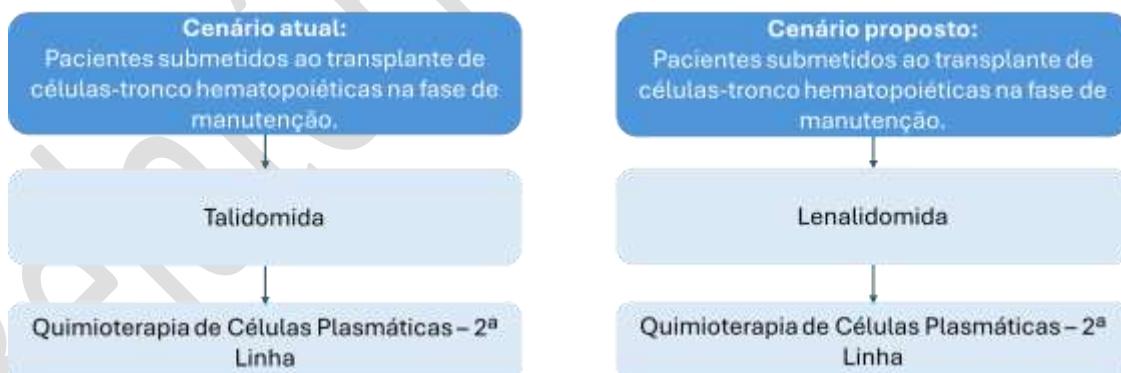


Figura 25. Linha de cuidado – cenário atual e proposto

Os resultados ajustados da análise de impacto orçamentário estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 3. Resultados da análise de impacto orçamentário (apenas custo de aquisição).

Resumo impacto orçamentário (em reais)					
2026	2027	2028	2029	2030	Total (5 anos)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Cenário atual				
População elegível	102	104	106	107	109
Market share - lenalidomida (cenário proposto)	30%	40%	50%	60%	70%
Cenário atual (R\$)	R\$ 79.895	R\$ 81.234	R\$ 82.573	R\$ 83.912	R\$ 85.251 R\$ 412.867
Cenário proposto (R\$)	R\$ 1.399.961	R\$ 1.870.821	R\$ 2.356.430	R\$ 2.856.788	R\$ 3.371.895 R\$ 11.855.895
Impacto orçamentário (R\$)	R\$ 1.320.066	R\$ 1.789.586	R\$ 2.273.856	R\$ 2.772.875	R\$ 3.286.644 R\$ 11.443.027

O Nats realizou uma análise de sensibilidade univariada alterando em ±20% os inputs das seguintes variáveis: população elegível, market share, custo da talidomida e custo da progressão. Com base nisso, o impacto orçamentário, acumulado em cinco anos, variou entre o resultado mínimo de R\$ 9.112.867,40 e máximo de R\$ 13.773.187,40.

Além disso, realizou-se uma análise de impacto orçamentário a partir do método dinâmico. Para isso, tomou-se como base a planilha do modelo econômico do demandante (considerando todos os parâmetros já descritos e também aqueles ajustados pelo Nats). Ressalta-se os problemas do modelo econômico já anteriormente debatidos. Os resultados estão apresentados abaixo. Destaca-se que no modelo dinâmico há um acentuado aumento do custo ao longo dos anos no cenário atual devido a sua menor eficácia e elevado custo atrelado ao estado de saúde “custo da progressão”.

Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário (modelo dinâmico).

	Resumo impacto orçamentário (em reais)					Total (5 anos)
	2026	2027	2028	2029	2030	
	Cenário atual					
População elegível	102	104	106	107	109	
Market share - lenalidomida (cenário proposto)	30%	40%	50%	60%	70%	
Cenário atual (R\$)	R\$ 93.160	R\$ 290.092	R\$ 870.926	R\$ 1.604.736	R\$ 2.043.846	R\$ 4.902.759
Cenário proposto (R\$)	R\$ 1.387.679	R\$ 1.510.954	R\$ 1.811.262	R\$ 2.144.661	R\$ 2.304.605	R\$ 9.159.162
Impacto orçamentário (R\$)	R\$ 1.294.520	R\$ 1.220.863	R\$ 940.336	R\$ 539.925	R\$ 260.760	R\$ 4.256.403

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O Nats realizou uma análise de sensibilidade univariada alterando em ±20% os inputs das seguintes variáveis: população elegível, market share, custo da talidomida e custo da progressão. Com base nisso, o impacto orçamentário, acumulado em cinco anos, variou entre o resultado mínimo de R\$ 3.431.013 e máximo de R\$ 5.081.791.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o **tratamento de manutenção (em monoterapia) de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco**. A busca foi realizada em outubro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 C90.0, fases de estudo 2,3,4 (49);
- ClinicalTrials: *Multiple Myeloma / Other terms: maintenance therapy after stem cell transplantation for multiple myeloma / Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies / Phase: 2, 3, 4 / Interventional studies / Study completion on or after 01/01/2020* (50);
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Multiple myeloma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("maintenance AND therapy AND after AND stem AND cell AND transplantation AND for AND multiple AND myeloma")* (51).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram considerados medicamentos com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (52–54).

O **Protocolo de Uso da Talidomida no Mieloma Múltiplo vigente** [Portaria SAS/MS nº 298 - 22/03/2013 (Retificada em 12/04/2013)] não abrange o uso de medicamentos como terapia de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco. Não foram identificadas tecnologias avaliadas recentemente pela Conitec ou em avaliação para a situação clínica da presente demanda, à exceção do medicamento em análise.

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) (55) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (56).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **cinco** tecnologias potenciais para tratamento de manutenção (em monoterapia) de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco (Quadro 17).

Quadro 17. Medicamentos potenciais para o tratamento de manutenção (em monoterapia) de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Daratumumabe	Inibidor da ADP ribosil ciclase-1	Intravenosa e Subcutânea	Fase 3 ^a	-	-
Elranatamabe	Modulador BCMA; modulador CD3	Subcutânea	Fase 3 ^b	-	-
Iberdomida	Modulador da proteína cereblon	Oral	Fase 3 ^b	-	-
Ixazomibe*	Inibidor de proteassoma	Oral	Fase 3 ^a	-	-
Teclistamabe	Modulador BCMA; modulador CD3	Intravenosa e Subcutânea	Fase 3 ^b	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em outubro de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency; ADP - adenosina difosfato; BCMA - *B-Cell Maturation Antigen/Antígeno de Maturação de Células B*; CD3 - *Cluster of Differentiation 3/Agrupamento de Diferenciação 3*

^a Completo

^b Recrutando

* Aprovação para o recorte da demanda no Japão em 2024.

O **daratumumabe** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 kappa, inibidor da ADP ribosil ciclase-1. O medicamento está aprovado na Anvisa, EMA e FDA para várias situações clínicas do mieloma múltiplo (pacientes recém-diagnosticados que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco; pacientes recém-diagnosticados que são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco; pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, entre outros), em monoterapia ou com diferentes combinações triplas ou quádruplas de medicamentos (talidomida, lenalidomida, pomalidomida, bortezomibe, carfilzomibe, melfalano, prednisona, dexametasona). A tecnologia também está sendo estudada e para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco. Um estudo de **fase 3** (NCT02541383), multicêntrico, finalizado em setembro de 2023, teve como objetivo avaliar se a adição de daratumumabe ao bortezomibe, talidomida e dexametasona aumentaria a taxa de resposta completa rigorosa após a terapia de consolidação e aumentaria a sobrevida livre de progressão após o **tratamento de manutenção com daratumumabe em monoterapia** após o transplante autólogo de células-tronco em participantes com mieloma múltiplo não tratado anteriormente. Os resultados do estudo, já com publicação em periódicos científicos, demonstraram que a inclusão de daratumumabe tanto na fase de indução e consolidação quanto na fase de manutenção levou a melhores resultados de sobrevida livre de progressão. Vários estudos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

clínicos foram ou estão sendo realizados no Brasil com o daratumumab, em cooperação estrangeira, porém compreendendo o recorte da presente demanda (49–54,57,58).

O **elranatamabe** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado biespecífico de imunoglobina (IgG), modulador BCMA e de CD3. O medicamento está aprovado no FDA para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos quatro linhas anteriores de terapia, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38. O produto é indicado na Anvisa e EMA para o tratamento de pacientes adultos com RRMM que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38 e demonstraram progressão da doença na última terapia. Para o **recorte da demanda** foi identificado um estudo clínico de **fase 3** (NCT06918002), multicêntrico, iniciado em julho de 2025, com pacientes recém-diagnosticado com mieloma múltiplo, para avaliar a eficácia e a segurança da combinação elranatamabe e lenalidomida como substituta da quimioterapia seguida de transplante autólogo de células-tronco na fase de consolidação, e para comparar o elranatamabe com o tratamento padrão (lenalidomida) na fase de manutenção. O estudo tem previsão de conclusão em maio de 2036. O Brasil possui centros de pesquisa, em cooperação estrangeira, que estão avaliando o elranatamabe em mieloma múltiplo (49–54).

A **iberdomida** é uma molécula pequena, modulador da ligase E3 cereblon, sendo considerado uma liderança de vários IMiDs (moléculas pequenas imunomoduladoras de moléculas relacionadas à talidomida que inibem a superprodução de TNF-alfa e a angiogênese). A tecnologia está em desenvolvimento para o tratamento do mieloma múltiplo, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjogren, entre outros. Em junho de 2023 foi iniciado um ensaio clínico **de fase 3** (NCT05827016), multicêntrico (incluindo centros de pesquisa no Brasil), para avaliar a eficácia da terapia de manutenção com iberdomida versus lenalidomida após transplante autólogo de células-tronco em pacientes recém-diagnosticado com mieloma múltiplo. O estudo tem previsão de conclusão em janeiro de 2036, sem resultados preliminares divulgados (49–51).

O **ixazomibe** é uma molécula pequena, inibidor de proteassoma de segunda geração. O medicamento está aprovado no FDA e EMA em combinação com lenalidomida e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos uma terapia anterior. Na Anvisa, está aprovado, em combinação com lenalidomida e dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento anterior e também como terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo não tratados com transplante de células-tronco. No Japão está aprovado em combinação com lenalidomida e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos uma terapia anterior e também **como terapia de manutenção após transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas em mieloma múltiplo** e como um complemento à terapia de manutenção em pacientes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado não tratados com transplante de células-tronco. Um estudo de **fase 3** (NCT02181413), multicêntrico (incluindo centros de pesquisa no Brasil), foi iniciado em julho de 2014, com objetivo de determinar o efeito da terapia de manutenção do

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ixazomibe na sobrevida livre de progressão em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que apresentaram resposta (resposta completa, resposta parcial muito boa ou resposta parcial) à terapia de indução seguida de terapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco. Com o estudo finalizado em setembro de 2023, os resultados, já com publicação em periódico científico, demonstraram que o uso prolongado do ixazomibe resultou em respostas mais profundas e melhores desfechos, inclusive em subgrupos de alto risco, com um perfil de toxicidade controlável (49–54,59).

O **teclistamabe** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado biespecífico de IgG, modulador BCMA e de CD3. No FDA, o medicamento está aprovado para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Na EMA, está aprovado para o tratamento do mieloma múltiplo, podendo ser utilizado em pacientes que receberam pelo menos três tratamentos anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteassoma e um anticorpo anti-CD38, e cujo câncer piorou desde o último tratamento. Na Anvisa, está aprovado para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal antiCD38. Em setembro de 2022 foi iniciado um estudo de **fase 3** (NCT05243797), multicêntrico (incluindo centros de pesquisa no Brasil), em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado para avaliar o teclistamabe em combinação com lenalidomida e **teclistamabe sozinho versus lenalidomida sozinha como terapia de manutenção após transplante autólogo de células-tronco**. O estudo tem previsão de conclusão em abril de 2032, com resultados de segurança preliminares divulgados em dezembro de 2024, que demonstraram uma tendência a melhores resultados iniciais de segurança com o grupo do teclistamabe sozinho (49–54).

Ainda cabe informar que foram identificadas duas terapias gênicas para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, não sendo específicos para o recorte da demanda:

- **Ciltacabtagene autoleucel:** lançado, primeiramente, nos Estados Unidos em abril de 2022. Consiste em uma imunoterapia que compreende células T autólogas geneticamente modificadas (por meio de vetor lentiviral) para expressar um receptor de antígeno químérico (CAR) biepitopo anti-BCMA. No FDA, está aprovado para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam quatro ou mais linhas de terapia anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma , um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38. Na EMA, está aprovado para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado e refratário, que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e demonstraram progressão da doença na última terapia; para o tratamento de segunda linha de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado e refratário que receberam de uma a três linhas anteriores de terapia, incluindo um agente imunomodulador e um inibidor de proteassoma que demonstraram progressão da doença na última terapia e são refratários à lenalidomida. Em novembro de 2023, o medicamento foi lançado na Alemanha para mieloma múltiplo. Em março de 2024, o medicamento foi lançado na Áustria (50,51).
- **Idecabtagene vicleucel:** lançado para Mieloma múltiplo nos Estados Unidos em maio de 2021. Compreende células T autólogas geneticamente modificadas (por meio de vetor lentiviral) para expressar receptores de antígeno químérico

[Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública](#)

(CAR) anti-BCMA (antígeno de maturação de células B) com domínios de sinalização intracelular 4-1BB e CD3-zeta. A tecnologia é aprovada pelo FDA para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário após quatro ou mais linhas de terapia anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteassoma e um anticorpo monoclonal anti-CD38. Na EMA, está aprovado para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo recidivado e refratário, que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e demonstraram progressão da doença na última terapia; e para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado e refratário exposto à classe tripla em linhas de terapia anteriores que receberam pelo menos duas terapias anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e demonstraram progressão da doença na última terapia. Também foi identificado um estudo de fase 3 (NCT06045806), iniciado em outubro de 2023, com objetivo de comparar a eficácia e a segurança do idecabtagene vicleucel com a terapia de manutenção com lenalidomida versus a terapia de manutenção com lenalidomida isoladamente em participantes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que apresentam resposta subótima após transplante autólogo de células-tronco. O estudo encontra-se com status “ativo, não recrutando, com data estimada de conclusão em agosto de 2025. Não foi possível localizar informações sobre os resultados deste estudo (50,51).

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas em fevereiro de 2025 por avaliações da lenalidomida nas seguintes Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* da Inglaterra, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* da Escócia, *Canadian Drugs Agency (CDA-AMC)* do Canadá, *Haute Autorité de Santé (HAS)* da França e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED) de Portugal. No [Quadro 18](#), é resumida a recomendação de cada agência e sua respectiva conclusão.

Quadro 18. Recomendação de agências internacionais de ATS.

Agência	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (60)	Recomendado como tratamento de manutenção após um transplante autólogo de células-tronco para mieloma múltiplo recém-diagnosticada em adultos, somente se: - o esquema de dosagem é de 10 mg por dia nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias e - a empresa fornece lenalidomida de acordo com o acordo comercial.
Scottish Medicines Consortium (SMC) (61)	Recomendado como monoterapia para o mieloma múltiplo (MM) em pacientes adultos com MM recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco.
Canada's Drug Agency (CDA-AMC) (62)	Recomendado para o tratamento de manutenção de mieloma múltiplo recém-diagnosticado em pacientes após transplante de células-tronco. Pode ser pedido o reembolso do medicamento a CDA-AMC.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Haute Autorité de Santé (HAS) (63)	Recomendado (reembolso) como monoterapia para o tratamento de manutenção de mieloma múltiplo não tratado previamente em pacientes adultos que receberam transplante autólogo de células-tronco.
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED)	Recomendado para o tratamento de manutenção de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células tronco

Fonte: Elaboração própria.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência clínica avaliada pelo Nats demonstrou superioridade da lenalidomida em relação à talidomida e ao placebo/observação na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, como terapia de manutenção para pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas com base em uma evidência indireta. Em relação à segurança, tanto a lenalidomida quanto a talidomida estiveram associadas a maior risco de eventos adversos graus 3 e 4 quando comparadas ao placebo, bem como de eventos neurológicos, sem diferenças estatisticamente significativas entre si. Os resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de R\$ 40 mil por AVAQ, mas abaixo do limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto de aproximadamente R\$ 18,6 milhões em 5 anos. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram como resultados: RCEI de R\$ 134 mil/AVAQ; AIO: R\$ 4,2 milhões em 5 anos (R\$ 11,4 milhões quando considerado somente custo de aquisição dos medicamentos). Destaca-se que no modelo dinâmico há um acentuado aumento do custo ao longo dos anos no cenário atual devido a sua menor eficácia e elevado custo atrelado ao estado de saúde “custo da progressão”.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 74/2025 esteve aberta durante o período de 15 a 25 de agosto de 2025 e recebeu 216 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e gravação posteriormente enviada para todos os inscritos.

O representante titular declarou possuir diagnóstico clínico da condição de saúde indicada no tema em avaliação, bem como experiência com o medicamento em análise. Conforme o Manual de Governança e Gestão de Conflitos de Interesses da Conitec, os conflitos declarados foram classificados como pouco importantes. Portanto, sem impedimento para a participação na Perspectiva do Paciente.

Em seu relato, o participante informou ter recebido o diagnóstico em junho de 2023 e que faz uso de lenalidomida como terapia de manutenção, sem previsão de interrupção de uso, desde a realização do transplante de medula óssea, em fevereiro de 2024. Mencionou, ainda, a ocorrência de desconforto intestinal associado ao uso do medicamento, considerado manejável e sem prejuízo significativo à continuidade do tratamento. Quando questionado, afirmou que nunca utilizou talidomida, tampouco recebeu prescrição para seu uso.

12. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA RECOMENDAÇÃO INICIAL

Na 26ª Reunião Extraordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica elaborada pelo NATS, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram sobre o cenário atual no tratamento de manutenção dos pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante, e se estes estão de fato utilizando a talidomida, comparador utilizado. Os especialistas convidados citaram que o seu uso na prática clínica é restrito, devido à alta incidência de eventos adversos neurológicos, como a neuropatia periférica, o que leva a baixas taxas de adesão. Diante desse cenário, houve questionamentos sobre qual seria a eficácia clínica e a RCEI da lenalidomida se esta fosse comparada ao paciente sem nenhum tratamento, visto que pode representar a prática clínica. Frente a essa possibilidade, alguns membros do Comitê demonstraram interesse em adaptar este cenário na avaliação econômica, mensurando a eficiência da lenalidomida comparada a nenhum tratamento. Também se discutiu sobre o market share adotado na análise, pois um possível cenário de incorporação da lenalidomida, poderia levar a uma maior taxa de difusão da tecnologia. A representante da Organização da Sociedade Civil declarou conflito de interesses classificado como muito importante. Por este motivo, participou das discussões, mas não votou.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 22 de janeiro de 2026, na 26ª Reunião Extraordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos presentes deliberaram por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, de lenalidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. A decisão fundamentou-se principalmente nas incertezas relacionadas ao comparador utilizado, a talidomida.

14. REFERÊNCIAS

1. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical Sciences*. 20 de janeiro de 2021;9(1):3.
2. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 20 de julho de 2017;3(1):17046.
3. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 25 de fevereiro de 2021;18(2):71–84.
4. Organização das Nações Unidas (ONU). World Health Organization: Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017. 986–988 p. .
5. Oliveira MM de, Veloso GA, Malta DC, Curado MP, Pádua CM de. Multiple myeloma in Brazil: an assessment of Global Burden Disease study 2019. *Saúde em Debate*. 2024;48(142).
6. GLOBOCAN. Multiple Myeloma - Estimated incidence (2022) [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 21]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>.
7. Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE N° 27, DE 05 DE DEZEMBRO DE 2023. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/m/mieloma-multiplo-ddt/view>>.
8. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs*. agosto de 2017;33(3):225–36.
9. International Myeloma Foundation. International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. 2021.
10. Shortt J, Hsu AK, Johnstone RW. Thalidomide-analogue biology: immunological, molecular and epigenetic targets in cancer therapy. *Oncogene*. 5 de setembro de 2013;32(36):4191–202.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

11. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. Leukemia. 12 de janeiro de 2010;24(1):22–32.
12. Revlimid® (lenalidomida). [BULA] Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=REVLIMID>>.
13. Nuvyor® (lenalidomida). [BULA] Eurofarma Laboratórios S.A. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=NUVYOR>>.
14. Lenangio® (lenalidomida). [BULA] Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=LENANGIO>>.
15. Lenalidomida (genérico). [BULA] Sun Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=LENALIDOMIDA>>.
16. Lenalidomida (genérico). [BULA] Dr. Reddys Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=LENALIDOMIDA>>.
17. Lenalidomida (genérico). [BULA] Eurofarma Laboratórios S.A. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=LENALIDOMIDA>>.
18. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consultas Anvisa – Medicamentos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25181&substanciaDescricao=LENALIDOMIDA>. Acesso em: 06 nov. 2025.
19. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação No 700. Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas . 2022.
20. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma. JAMA Oncol. 1º de outubro de 2018;4(10):1389.
21. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 28 de agosto de 2019;l4898.
22. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. 2024. Disponível em: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
23. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. Blood. 5 de janeiro de 2012;119(1):7–15.
24. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Cook G, et al. Long-term Follow-up of MRC Myeloma IX Trial: Survival Outcomes with Bisphosphonate and Thalidomide Treatment. Clinical Cancer Research. 1º de novembro de 2013;19(21):6030–8.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

66

25. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 10 de outubro de 2017;35(29):3279–89.
26. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 10 de maio de 2012;366(19):1770–81.
27. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. setembro de 2017;4(9):e431–42.
28. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 10 de maio de 2012;366(19):1782–91.
29. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 4 de setembro de 2014;371(10):895–905.
30. Jackson G, Davies FE, Pawlyn C, Cairns D, Striha A, Hockaday A, et al. Lenalidomide Maintenance Significantly Improves Outcomes Compared to Observation Irrespective of Cytogenetic Risk: Results of the Myeloma XI Trial. *Blood*. 2017.
31. McCarthy PL, Richardson P, Suman V, Cooper M, Saunders O, Dhanasiri S, et al. Survival Analysis from the CALGB Study of Lenalidomide Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Post-Autologous Stem Cell Transplantation Adjusted for Crossover (Alliance 100104). *Blood*. 29 de novembro de 2018;132(Supplement 1):4737–4737.
32. Graham H. Jackson, Faith E. Davies, Charlotte Pawlyn, David A. Cairns, Alina Striha, Corinne Collett, et al. Lenalidomide before and after autologous stem cell transplantation for transplant-eligible patients of all ages in the randomized, phase III, Myeloma XI trial. *Haematologica*. 4 de junho de 2020;106(7):1957–67.
33. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. janeiro de 2019;20(1):57–73.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de março de 2021;n71.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

67

35. Pasvolsky O, Yeshurun M, Fraser R, Estrada-Merly N, Rozovski U, Shargian-Alon L, et al. Maintenance therapy after second autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant.* 4 de janeiro de 2022;57(1):31–7.
36. Salgado AB dos S, Magalhães RJP, Pontes RM, Barbosa E da S, Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, et al. Lenalidomide Maintenance and Measurable Residual Disease in a Real-World Multiple Myeloma Transplanted Population Receiving Different Treatment Strategies Guided by Access to Novel Drugs in Brazil. *Cancers (Basel).* 4 de março de 2023;15(5):1605.
37. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochwerg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* janeiro de 2018;93:36–44.
38. Kang KW, Kim DS, Lee SR, Heo MH, Eom HS, Jung J, et al. Real-world outcomes of maintenance therapy post-autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer.* 5 de fevereiro de 2025;25(1):204.
39. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 12 de outubro de 2016;i4919.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF; 2014. 132 p.
41. Abonour R, Wagner L, Durie BGM, Jagannath S, Narang M, Terebolo HR, et al. Impact of post-transplantation maintenance therapy on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: data from the Connect® MM Registry. *Ann Hematol.* 29 de dezembro de 2018;97(12):2425–36.
42. Harsløf M, Chanchiri I, Silkjær T, Frølund UC, Teodorescu EM, Nielsen KB, et al. Nationwide implementation of lenalidomide maintenance in multiple myeloma: A retrospective, real-world study. *EJHaem.* 27 de abril de 2024;5(2):316–24.
43. Maiolino A, Hungria VTM, Garnica M, Oliveira-Duarte G, Oliveira LCO, Mercante DR, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *Am J Hematol.* 23 de outubro de 2012;87(10):948–52.
44. Uyl-de Groot CA, Ramsden R, Boersma J, Zweegman S, Dhanasiri S. Lenalidomide As Maintenance Treatment for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Post-Autologous Stem Cell Transplantation: A Pharmacoeconomic Assessment in the Netherlands. *Blood.* 29 de novembro de 2018;132(Supplement 1):3555–3555.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

68

45. Uyl-de Groot CA, Ramsden R, Lee D, Boersma J, Zweegman S, Dhanasiri S. Lenalidomide as maintenance treatment for patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplantation: A pharmacoeconomic assessment. *Eur J Haematol*. 12 de novembro de 2020;105(5):635–45.
46. Zhou ZY, Parikh K, Chai X, Rokito A, Udeze C, Xie J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Lenalidomide for Maintenance Therapy after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients: A United States Payer Perspective. *Blood*. 29 de novembro de 2018;132(Supplement 1):3535–3535.
47. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 10 de dezembro de 2021;19(1):162.
48. Jiang R, Janssen MFB, Pickard AS. US population norms for the EQ-5D-5L and comparison of norms from face-to-face and online samples. *Quality of Life Research*. 6 de março de 2021;30(3):803–16.
49. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclínica/ensaios-autorizados>.
50. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
51. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
52. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
53. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
54. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
55. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.
56. Página Inicial da CDA - Canada’s Drug Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>.
57. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. outubro de 2021;22(10):1378–90.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

69

58. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. agosto de 2024;25(8):1003–14.
59. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet. janeiro de 2019;393(10168):253–64.
60. NICE. Lenalidomide maintenance treatment after an autologous stem cell transplant for newly diagnosed multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA680]. Published date: 03 March 2021. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta680/chapter/1-Recommendations>>.
61. SMC. Lenalidomide 2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 15mg, 20mg and 25mg hard capsules (Revlimid®). Published 12 October 2020. Disponível em: <<https://scottishmedicines.org.uk/media/5466/lenalidomide-revlimid-mm-final-september-2020-for-website.pdf>>.
62. CDA-AMC. Lenalidomide (Revlimid) for Multiple Myeloma - pCODR FINAL RECOMMENDATION. October 22, 2013. Disponível em:<<https://www.cda-amc.ca/revlimid-multiple-myeloma-details>>..
63. HAS. REVЛИMID (lénalidomide) Opinions on drugs - Posted on May 07 2020. Disponível em:<https://www.has-sante.fr/jcms/p_3181646/en/revlimid-lenalidomide>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

70

APÊNDICES

Apêndice 1. Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 17 de dezembro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: buscou- se o seguinte termo: ["\"lenalidomide\""]
- (2) *Espacenet; PatentScope*: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI: foi utilizado no campo “*Contenha o Número do Pedido*” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Para a tecnologia lenalidomida, foram identificados 7(sete) documentos patentários vigentes, porém o documento de patentes PI0315315 está “*sub judice*” na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela A1.

TABELA A1. Patentes vigentes para a tecnologia lenalidomida depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de vigência	Tipo de patente
PI0315315	Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para preparação de um medicamento para tratar uma síndrome mielodisplásica	CELGENE CORPORATION (US)	13/04/2023*	Combinação de medicamentos ^(a) ; Novo uso ^(b)
BR112013006769	Combinação sinérgica	MORPHOSYS AG (DE)	26/09/2031	Combinação de medicamentos ^(a)
BR112015026006	Uso de um composto em combinação com um fármaco	SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (US)	16/04/2034	Combinação de medicamentos ^(a)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	imunomodulador imid® para tratamento ou prevenção de um câncer, composição farmacêutica e kit compreendendo os referidos compostos			
BR112016004357	Composto de glicosaminoglicano, método de preparação e uso do mesmo	HOLY STONE BIOTECH CO., LTD. (GB)	27/06/2034	Combinação de medicamentos ^(a) ; Formulação ^(c)
BR112015032529	Composto de glicosaminoglicano e seu método de preparação, bem como sua aplicação	AIHOL CORPORATION (US)	27/08/2034	Combinação de medicamentos ^(a) ; Formulação ^(c)
BR112016024016	Moduladores de proteólise baseados em imida, composição farmacêutica e uso dos mesmos	ARVINAS OPERATIONS, INC. (US)	14/04/2035	Formulação ^(c)
BR112017019785	Anticorpo biespecífico, seu uso e composição farmacêutica	PFIZER INC. (US)	30/03/2036	Diagnóstico, análise e ensaio ^(d) ; combinação de medicamentos ^(a) ; produto (macromolécula) ^(e)

“sub judice”

^(a)Combinação de medicamentos: Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. ^(b)Novo Uso: Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como “método de tratamento”). ^(c)Formulação: Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto “bruto” à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética. ^(d)Diagnóstico, Análise e Ensaio: Aplicações analíticas e de diagnóstico. ^(e) Produto (Macromolécula): Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. **FONTE:** Cortellis Inteligente¹ e INPI⁴

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996⁶. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei⁶.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula⁷.

É sobremodo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 17 de dez. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 17 de dez. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 17 de dez. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acesso em 17 de dez. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 17 de dez. de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 17 de dez. de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 17 de dez. de 2025.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Apêndice 2. Estratégia de busca elaborada pelo Nats

Quadro A1. Estratégias de busca direcionadas para ensaios clínicos e revisões sistemáticas.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
PubMed	"multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR "myeloma"[All Fields] AND ("maintenance"[MeSH Terms] OR "maintenance"[All Fields]) AND ("2021/08/27"[PDAT]: "3000"[PDAT])	575 registros
Embase	#1 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' #2 'maintenance therapy'/exp OR 'maintenance therapy' #3 'crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim) #4 [medline]/lim #5 #1 AND #2 AND #3 NOT #4 AND [2021-2025]/py	477 registros
The Cochrane Library	(myeloma AND maintenance):ti,ab,kw (myeloma AND maintenance):ti,ab,kw Publication Year from 2021 to 2025 in 'Trials'	3 registros
Total		1055 registros

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Apêndice 3. Processo de seleção dos registros

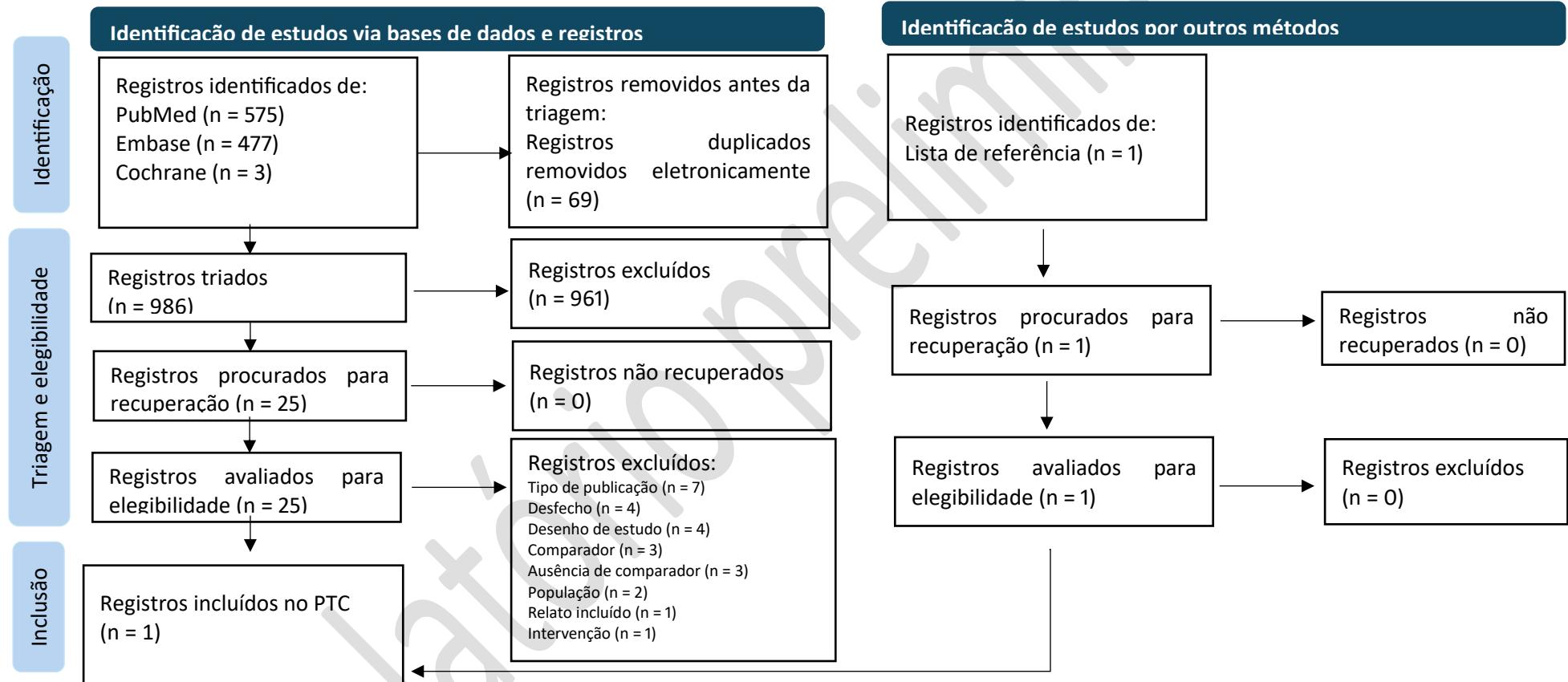


Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos. Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Apêndice 4. Justificativa para exclusão dos estudos

Quadro A2. Apresentação dos estudos avaliados na íntegra com respectiva justificativa para exclusão.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Asghar, 1988	Efficacy of Maintenance Therapies By Prognostic Subgroups in Post-Transplant Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Tipo de publicação
Bhutani, 2025	MRD-driven phase 2 study of daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma	Ausência de comparador
Boquoi, 2023	Health-Related Quality of Life in Multiple Myeloma Patients Treated with High- or Low-Dose Lenalidomide Maintenance Therapy after Autologous Stem Cell Transplantation-Results from the LenaMain Trial (NCT00891384)	Comparador inelegível
Brazauskas, 2024	Symptom clusters and their impact on quality of life in multiple myeloma survivors: Secondary analysis of BMT CTN 0702 trial	Comparador inelegível
Byun, 2022	Limited benefits of thalidomide and dexamethasone maintenance after autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients: a prospective phase II multi-center study in Korea	Ausência de comparador
De Tute, 2022	Minimal Residual Disease After Autologous Stem-Cell Transplant for Patients With Myeloma: Prognostic Significance and the Impact of Lenalidomide Maintenance and Molecular Risk	Relato já incluído
Han, 2021	Different Patient Subgroup Different Maintenance, Proteasome Inhibitors or Immunomodulators Maintenance for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A 7-Year Single-Center Date in China	Desenho de estudo
Jenner, 2023	The addition of vorinostat to lenalidomide maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma of all ages: results from 'Myeloma XI', a multicentre, open-label, randomised, phase III trial	Comparador Inelegível
Jones, 2023	Maintenance lenalidomide in newly diagnosed transplant eligible and non-eligible myeloma patients; profiling second primary malignancies in 4358 patients treated in the Myeloma XI Trial	Desfecho
Kaiser, 2023	Daratumumab, Cyclophosphamide, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone as Induction and Extended Consolidation Improves Outcome in Ultra-High-Risk Multiple Myeloma	Desenho de estudo
Kroger, 2021	Autologous-Allogeneic Vs Autologous Tandem Stem Cell Transplantation and Maintenance with Thalidomide for Patients with Multiple Myeloma (MM) and Age <60 Years: A Prospective Phase II-study	Tipo de publicação
Kroger, 2024	Autologous-allogeneic versus autologous tandem stem cell transplantation and maintenance therapy with thalidomide for multiple myeloma patients under 60 years of age: a prospective, phase II study	Desfecho
Langerhorst, 2021	Multiple Myeloma Minimal Residual Disease Detection: Targeted Mass Spectrometry in Blood vs Next-Generation Sequencing in Bone Marrow	Desfecho
Mai, 2022	Implications and Prognostic Impact of Mass Spectrometry in Patients with Newly-Diagnosed Multiple Myeloma	Tipo de publicação
Mai, 2023	Implications and prognostic impact of mass spectrometry in patients with newly-diagnosed multiple myeloma	Desfecho

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta

Mateos, 2022	Lenalidomide-dexamethasone versus observation in high-risk smoldering myeloma after 12 years of median follow-up time: A randomized, open-label study	População
Naqvi, 2022	Post Autologous Stem Cell Transplant Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Network Meta-Analysis	Tipo de publicação
Panopoulou, 2023	Optimizing the value of lenalidomide maintenance by extended genetic profiling: an analysis of 556 patients in the Myeloma XI trial	Intervenção inelegível
Pasvolsky, 2023	Single-agent lenalidomide maintenance after upfront autologous stem cell transplant for newly diagnosed multiple myeloma: The MD Anderson experience	Desenho de estudo
Potre, 2022	Assessing Pretransplant and Posttransplant Therapy Response in Multiple Myeloma Patients	Desenho de estudo
Reed, 2023	The Impact of Epstein-Barr Virus Infection on Second Cancer Development in Newly Diagnosed Myeloma Patients Treated with Lenalidomide in the UK NCRI Myeloma XI Trial	Tipo de publicação
Rosiñol, 2024	Survival Improvement of Transplant Eligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma in Two Consecutive Randomized Phase III Trials: Long-Term Follow up of GEM05 and GEM12 Trials	Tipo de publicação
Sun, 2022	Influence of induction therapy with lenalidomide on maintenance therapy and prognosis after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma	Tipo de publicação
Wang, 2022	Phase 2 study of oral thalidomide-cyclophosphamide-dexamethasone for recurrent/refractory adult Langerhans cell histiocytosis	Ausência de comparador
Zhi, 2022	Efficacy of maintenance treatment in patients with multiple myeloma: a systematic review and network meta-analysis	População

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**