

Brasília, DF | Maio de 2026

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1098

**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](mailto: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

Amanda Oliveira Lyrio

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

### **Propriedade Intelectual**

Munike Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

### **Perspectiva do paciente**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

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

### **Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública**

Nayra Thamires Alves Ramos - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

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

### **Revisão**

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

Yara Andrade Marques - 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

## 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

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.

## 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 de 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.

## TABELAS

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Tempo de utilização da talidomida por usuários em tratamento de mieloma múltiplo no SUS, janeiro de 2020 a março de 2024. .... | 36 |
| Tabela 2. RCEI: análise complementar feita pelo Nats .....                                                                               | 56 |
| Tabela 3. Custo anual dos medicamentos por paciente (análise do Nats) .....                                                              | 56 |
| Tabela 4. RCEI: análise complementar feita pelo Nats .....                                                                               | 57 |
| Tabela 5. Resultados da análise de impacto orçamentário (apenas custo de aquisição). ....                                                | 63 |
| Tabela 6. Resultados da análise de impacto orçamentário (modelo dinâmico). ....                                                          | 64 |
| Tabela 7. Usuários distintos com registros potencialmente relacionados à talidomida.....                                                 | 65 |
| Tabela 8. Custo anual dos medicamentos por paciente (análise do Nats) .....                                                              | 65 |
| Tabela 9. Custo dos procedimentos SIGTAP para mieloma múltiplo (tratamento) .....                                                        | 65 |
| Tabela 10. Resultados da análise de impacto orçamentário (apenas custo de aquisição). ....                                               | 65 |
| Tabela 11. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 06/2026. ....                                                         | 74 |

## QUADROS

|                                                                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.....                                                                                                                                             | 17 |
| Quadro 2. Lista de tecnologias com princípio ativo da lenalidomida comercializada no Brasil. ....                                                                                                    | 19 |
| Quadro 3. Preço da tecnologia proposta. ....                                                                                                                                                         | 20 |
| Quadro 4. Preços propostos para lenalidomida (por comprimido)a análise crítica.....                                                                                                                  | 20 |
| Quadro 5. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaboradas pelo demandante.....                                                       | 21 |
| Quadro 6. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaboradas pelo Nats. ....                                                            | 23 |
| Quadro 7. Divergências entre as listas de publicações incluídas pelo demandante e pelo Nats. ....                                                                                                    | 25 |
| Quadro 8. Principais características das intervenções e resultados dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática conduzida pelo Nats. ....                                      | 27 |
| Quadro 9. caracterização dos participantes dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática conduzida pelo Nats. ....                                                                           | 29 |
| Quadro 10. Apresentação das taxas de neuropatia e descontinuação do tratamento por eventos adversos ou toxicidade dos ensaios clínicos randomizados incluídos.....                                   | 36 |
| Quadro 11. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados. ....                                                                                                                        | 37 |
| Quadro 12. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE.....                                                                                                                                        | 39 |
| Quadro 13. Características dos artigos observacionais incluídos como evidências adicionais.....                                                                                                      | 41 |
| Quadro 14. Apresentação das taxas de neuropatia e descontinuação do tratamento por eventos adversos ou toxicidade dos estudos observacionais incluídos como evidência complementar. ....             | 43 |
| Quadro 15. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados (ROBINS-I). ....                                                                                                         | 44 |
| Quadro 16. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores. da análise crítica.....                                                             | 46 |
| Quadro 17. Preços propostos para lenalidomida (comprimido 10 mg). da análise crítica. ....                                                                                                           | 55 |
| Quadro 18. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do Nats. ....                                                                                                                  | 58 |
| Quadro 19. Medicamentos potenciais para o tratamento de manutenção (em monoterapia) de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco. .... | 67 |
| Quadro 20. Recomendação de agências internacionais de ATS.....                                                                                                                                       | 70 |
| Quadro 21. Opiniões favoráveis à incorporação da lenalidomida ao SUS nas contribuições recebidas na CP nº 6/2026. ....                                                                               | 75 |
| Quadro 22. Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes da CP nº 6/2026 sobre efeitos positivos/facilidades relativos à tecnologia avaliada. ....                                      | 78 |

|                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 23. Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes da CP nº 6/2026 sobre efeitos negativos/dificuldades relativos à tecnologia avaliada.....    | 79 |
| Quadro 24. Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes da CP nº 6/2026 sobre efeitos positivos/facilidades relacionados a outras tecnologias.....   | 80 |
| Quadro 25. Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes da CP nº 6/2026 sobre efeitos negativos/dificuldades relacionados a outras tecnologias. .... | 81 |

## FIGURAS

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Contexto do uso proposto da lenalidomida em pacientes com mieloma múltiplo elegíveis ao transplante autólogo (7) .....                                | 16 |
| Figura 2. Fluxograma de seleção dos ECR publicada por Gay et al. (2018) (20). ....                                                                              | 25 |
| Figura 3. Gráfico de floresta referente ao desfecho sobrevida global.....                                                                                       | 32 |
| Figura 4. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida global, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise indireta.....                  | 32 |
| Figura 5. Gráfico de floresta referente ao desfecho sobrevida livre de progressão. ....                                                                         | 33 |
| Figura 6. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida livre de progressão, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise indireta.....     | 33 |
| Figura 7. Gráfico de floresta referente ao desfecho eventos adversos 3 e 4.....                                                                                 | 34 |
| Figura 8. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho eventos adversos 3 e 4, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise indireta.....            | 34 |
| Figura 9. Gráfico de floresta referente ao desfecho eventos adversos neurológicos. ....                                                                         | 35 |
| Figura 10. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho eventos adversos neurológicos, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise indireta.....    | 35 |
| Figura 11. Curvas de sobrevida global para pacientes brasileiros com mieloma múltiplo em terapia de manutenção com lenalidomida ou talidomida.....              | 48 |
| Figura 12. Curvas de sobrevida livre de progressão para pacientes brasileiros com mieloma múltiplo em terapia de manutenção com lenalidomida ou talidomida..... | 48 |
| Figura 13. Parâmetros de utilidade. ....                                                                                                                        | 48 |
| Figura 14. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade.....                                                                                               | 49 |
| Figura 15. Resultado da análise de custo-efetividade. ....                                                                                                      | 50 |
| Figura 16. Análise de sensibilidade univariada do desfecho total de procedimentos (desfecho AV ganho). ....                                                     | 50 |
| Figura 17. Análise de sensibilidade univariada do desfecho total de procedimentos (desfecho AVAQ ganho). Fonte: material do demandante .....                    | 51 |
| Figura 18. Análise probabilística (desfecho AV). Fonte: material do demandante .....                                                                            | 51 |
| Figura 19. Análise probabilística (desfecho AVAQ). Fonte: material do demandante .....                                                                          | 52 |
| Figura 20. Meta-análise: sobrevida livre de progressão (lenalidomida vs placebo) .....                                                                          | 57 |
| Figura 21. Meta-análise: sobrevida global (lenalidomida vs placebo).....                                                                                        | 57 |
| Figura 22. Estimativa de pacientes elegíveis. Fonte: material do demandante. ....                                                                               | 59 |
| Figura 23. Cenário atual da AIO. Fonte: material do demandante. ....                                                                                            | 60 |
| Figura 24. Cenário proposto da AIO. Fonte: material do demandante.....                                                                                          | 60 |
| Figura 25. Custo anual de tratamento com talidomida e com lenalidomida. Fonte: material do demandante.....                                                      | 60 |
| Figura 26. Avaliação do impacto orçamentário. Fonte: material do demandante.....                                                                                | 61 |
| Figura 27. Linha de cuidado – cenário atual e proposto.....                                                                                                     | 63 |
| Figura 28. Tecnologias citada na Consulta Pública nº 6/2026.....                                                                                                | 80 |

## Sumário

|     |                                                                                         |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.  | APRESENTAÇÃO .....                                                                      | 10 |
| 2.  | CONFLITOS DE INTERESSE .....                                                            | 10 |
| 3.  | RESUMO EXECUTIVO .....                                                                  | 11 |
| 4.  | CONTEXTO.....                                                                           | 14 |
|     | 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....                                  | 14 |
|     | 4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença .....                                          | 14 |
|     | 4.3 Tratamento recomendado .....                                                        | 15 |
|     | 4.4 Histórico de avaliação pela Conitec .....                                           | 16 |
| 5.  | FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....                                                        | 16 |
|     | 5.1 Preço proposto para incorporação .....                                              | 20 |
| 6.  | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....                                                                | 21 |
|     | 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....                                        | 21 |
|     | 6.2 Busca por evidências realizada pelos pareceristas do Nats .....                     | 22 |
|     | 6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos .....                                        | 25 |
|     | 6.2.2 Síntese dos resultados.....                                                       | 31 |
|     | 6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR.....                                           | 37 |
|     | 6.2.4 Certeza geral das evidências (GRADE).....                                         | 38 |
|     | 6.2.5 Evidência complementar: estudos observacionais .....                              | 41 |
|     | 6.2.5.1 Efeitos desejáveis da tecnologia .....                                          | 42 |
|     | Sobrevida livre de progressão .....                                                     | 42 |
|     | Sobrevida global .....                                                                  | 42 |
|     | 6.2.5.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia .....                                        | 42 |
|     | Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos .....                            | 42 |
|     | 6.2.5.3 Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais .....                     | 43 |
|     | 6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....                             | 45 |
| 7.  | EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....                                                             | 46 |
|     | 7.1 Análise de custo-efetividade .....                                                  | 46 |
|     | 7.1.1 Avaliação econômica do demandante .....                                           | 47 |
|     | 7.1.2 Análise crítica do NATS.....                                                      | 53 |
|     | 7.1.2.1 Informações complementares sobre a análise econômica.....                       | 56 |
|     | 7.2. Impacto orçamentário .....                                                         | 58 |
|     | 7.2.1 Análise crítica do NATS.....                                                      | 62 |
|     | 7.2.1.1 Informações complementares sobre a análise de impacto orçamentário .....        | 65 |
| 8.  | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....                                            | 66 |
| 9.  | RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....                                            | 70 |
| 10. | CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                                                              | 71 |
| 11. | PERSPECTIVA DO PACIENTE .....                                                           | 72 |
| 12. | CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA RECOMENDAÇÃO INICIAL .....                   | 72 |
| 13. | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....                                                 | 73 |
| 14. | CONSULTA PÚBLICA.....                                                                   | 74 |
|     | 14.1 Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública ..... | 74 |
|     | 14.2 Contribuições para o tópico evidências científicas .....                           | 83 |
|     | 14.3 Contribuições sobre os aspectos econômicos .....                                   | 85 |
|     | 14.4 Considerações pós-consulta pública .....                                           | 86 |
| 15. | CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO FINAL.....                         | 87 |
| 16. | RECOMENDAÇÃO FINAL .....                                                                | 87 |
| 17. | REFERÊNCIAS .....                                                                       | 87 |

## 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 (ABHH). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela 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.

### 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 comprimido 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).

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.

**Consulta pública:** Na Consulta Pública nº 6/2026, 98,1% dos respondentes apoiaram a incorporação da tecnologia avaliada, contrariando a recomendação preliminar desfavorável da Conitec. Os respondentes destacaram principalmente o acesso equitativo ao tratamento do mieloma múltiplo, a efetividade clínica, a melhora na qualidade de vida e a

vantagem posológica (uso oral). Em comparação à talidomida, o medicamento apresentou melhor tolerabilidade e maior adesão, além de sobrevida livre de progressão superior e eficácia em pacientes refratários. Os benefícios mais citados foram controle da doença, remissão, redução da proteína monoclonal e maior sobrevida. Como pontos negativos, sobressaíram o alto custo, a indisponibilidade no SUS e a necessidade de judicialização. Eventos adversos (citopenia, baixa imunidade, diarreia, neuropatia e reações cutâneas) foram reconhecidos, mas classificados pelos participantes como manejáveis e não impeditivos à incorporação. Vale apontar que, inicialmente, foram recebidas 632 contribuições por meio do formulário de consulta pública do PCDT, que foi posteriormente interrompido por tratar-se de um processo distinto do aplicado na avaliação de medicamentos e produtos. As respostas, no entanto, foram analisadas e incorporadas a este relatório. Em seguida, foi aberto o formulário oficial para avaliação da lenalidomida, no qual foram recebidas 225 contribuições, sendo 210 consideradas válidas e analisadas, deste formulário. As contribuições recebidas quanto às evidências científicas reforçaram a eficácia e a segurança da lenalidomida. Também houve críticas ao uso da talidomida como comparador, além de apontamentos sobre a desigualdade de acesso aos tratamentos e a saúde suplementar. Além disso, em relação aos aspectos econômicos, foram recebidas contribuições destacando que a lenalidomida pode reduzir a progressão da doença, hospitalizações e custos indiretos, além de ampliar o acesso no SUS. Também foram sugeridos ajustes no modelo de financiamento e remuneração para cobrir custos assistenciais. Ressaltou-se ainda que o uso da talidomida como comparador pode ser indevido e subestimar custos devido à progressão da doença e eventos adversos.

**Contribuições do comitê de medicamentos na apreciação final:** Na 151ª reunião ordinária da Conitec, após a apresentação das contribuições de consulta pública, o Comitê de medicamentos discutiu sobre a baixa tolerabilidade da talidomida na terapia de manutenção, etapa posterior ao transplante. Também foram debatidos os possíveis impactos de um tratamento com baixa eficácia sobre a perda do transplante, o que poderia resultar em um incremento de custos não contemplados no modelo econômico. Também foram destacadas as reações adversas associadas à talidomida e a baixa mediana de tempo de tratamento observada tanto em estudos clínicos quanto nas bases de dados do SUS. Outro ponto levantado foi a possibilidade do aumento de custos em casos de recidiva ou refratariedade na fase de manutenção, devido ao custo elevado nos tratamentos de segunda linha. O comitê discutiu também a eficácia da lenalidomida nos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, associado ao baixo impacto orçamentário incremental observado em um cenário de possível incorporação da tecnologia.

**Recomendação final:** Aos 6 (seis) dias do mês de maio de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 151ª reunião ordinária da Conitec, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da lenalidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas no SUS. Para essa recomendação, considerou-se a eficácia da lenalidomida nos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, associado ao baixo impacto orçamentário incremental. Foi assinado o registro de deliberação nº 1099/2026.

| COMPÊNDIO ECONÔMICO                              |                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Preço CMED (PMVG 18%)</b>                     | R\$ 553,85 por comprimido 10mg; consulta em 13 de maio de 2026)                                                                                                                                                                          |
| <b>Preço final proposto para incorporação</b>    | R\$ 120,00 (por comprimido 10mg)                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Desconto sobre preço CMED</b>                 | 78,3%                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Custo de tratamento por paciente (anual)</b>  | R\$ 43.800,00                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Resultado da análise de custo-efetividade</b> | LEN vs. TAL: 134 mil (AVG) e 252 mil (AVAQ)<br>LEN vs. placebo: 230 mil (AVG) e 404 mil (AVAQ)                                                                                                                                           |
| <b>População estimada</b>                        | 102 (ano 1) a 109 (ano 5) pacientes                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Impacto orçamentário</b>                      | LEN vs. TAL (market share conservador): R\$ 1.320.066 (Ano 1); 3.286.644 (Ano 5); Cinco anos acumulados: 11.443.027<br>LEN vs. TAL (market share agressivo): R\$ 3.080.153 (Ano 1); 4.695.206 (Ano 5); Cinco anos acumulados: 18.928.316 |

## 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 hematopoiética 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

(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  $\beta 2$ -microglobulina e albumina no momento do diagnóstico, já que ambas são marcadores substitutos de carga tumoral:

- Estágio I:  $\beta 2$ -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:  $\beta 2$ -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 incluam, 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/m<sup>2</sup>, 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).



**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

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.**

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo</b>                               | Medicamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Princípio ativo</b>                    | Lenalidomida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Nome comercial</b>                     | Para este princípio ativo existe mais de 3 produtos no mercado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Apresentação</b>                       | Cápsula dura 5, 10, 15 ou 25 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Detentor do registro</b>               | Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA / Eurofarma Laboratórios S.A. / Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. / Sun Farmacêutica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Fabricante</b>                         | Celgene International Sàrl / Lotus Pharmaceutical Co., Ltd Nantou Plant. / Dr. Reddy's Laboratories Ltd. / Sun Pharmaceutical Industries Limited.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Indicação aprovada na Anvisa</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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.</li> <li>– Em combinação com bortezomibe e dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio.</li> <li>– <b>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.</b></li> <li>– 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.</li> <li>– 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.</li> <li>– Em combinação com rituximabe (anticorpo anti-CD20) é indicado para o tratamento de pacientes com linfoma folicular ou linfoma de zona marginal previamente tratados.</li> <li>– Para o tratamento de pacientes com linfoma de células do manto refratário/recidivado.</li> </ul> |
| <b>Indicação proposta</b>                 | Tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | <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:</p> <p>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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**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.

**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"> <li>- Cápsula dura 2,5mg</li> <li>- Cápsula dura 5mg</li> <li>- Cápsula dura 10mg</li> <li>- Cápsula dura 15mg</li> <li>- Cápsula dura 20 mg</li> <li>- Cápsula dura 25mg</li> </ul> |
| Nuvyor® (similar)                   | Eurofarma Laboratórios S.A              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cápsula dura 5mg</li> <li>- Cápsula dura 10mg</li> <li>- Cápsula dura 15mg</li> <li>- Cápsula dura 25mg</li> </ul>                                                             |
| Lassya® (similar)                   | Sun Farmacêutica do Brasil Ltda.        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cápsula dura 5mg</li> <li>- Cápsula dura 10mg</li> <li>- Cápsula dura 15mg</li> <li>- Cápsula dura 25mg</li> </ul>                                                             |
| Lenangio® (similar)                 | Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cápsula dura 5mg</li> <li>- Cápsula dura 10mg</li> <li>- Cápsula dura 15mg</li> <li>- Cápsula dura 25mg</li> </ul>                                                             |
| Lenalidomida (genérico)             | Eurofarma Laboratórios S.A              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cápsula dura 5mg</li> <li>- Cápsula dura 10mg</li> <li>- Cápsula dura 15m</li> <li>- Cápsula dura 25mg</li> </ul>                                                              |
| Lenalidomida (genérico)             | Dr. Reddys Farmacêutica do Brasil Ltda. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cápsula dura 5mg</li> <li>- Cápsula dura 10mg</li> <li>- Cápsula dura 15mg</li> <li>- Cápsula dura 25mg</li> </ul>                                                             |
| Lenalidomida (genérico)             | Sun Farmacêutica do Brasil Ltda.        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cápsula dura 5mg</li> <li>- Cápsula dura 10mg</li> <li>- Cápsula dura 15mg</li> <li>- Cápsula dura 25mg</li> </ul>                                                             |

Referência: Site da Anvisa (18)

## 5.1 Preço proposto para incorporação

Nos quadros 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<br>(por comprimido) | Preço Máximo de Venda<br>ao Governo (PMVG) 18%*<br>(por comprimido) | Preço praticado em compras<br>públicas (SIASG) (por<br>comprimido) |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| LENALIDOMIDA,<br>CONCENTRAÇÃO:5 MG  | -                                                   | R\$ 544,96                                                          | R\$ 124,37                                                         |
| LENALIDOMIDA,<br>CONCENTRAÇÃO:10 MG | R\$ 230,00                                          | R\$ 547,67                                                          | R\$ 197,80**                                                       |
| LENALIDOMIDA,<br>CONCENTRAÇÃO:15 MG | -                                                   | R\$ 577,68                                                          | R\$ 275,00                                                         |
| LENALIDOMIDA,<br>CONCENTRAÇÃO:20 MG | -                                                   | R\$ 1.019,94                                                        | R\$ 594,18                                                         |
| LENALIDOMIDA,<br>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.**

Conforme Nota Técnica Nº 10/2026 da Coordenação-Geral de Base Química e Biotecnológica (CGQ BIO), foram apresentadas duas (02) novas propostas no âmbito do Programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), tendo sido aprovada a proposta da Fundação Ezequiel Dias (FUNED) e reprovada a proposta da Fundação para o Remédio Popular “Chopin Tavares de Lima” (FURP), e encontra-se atualmente na fase II.

## 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                                                                                                                                     |

**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.

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 reprodutibilidade 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 correspondesse 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).

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 ( <i>Outcomes</i> ) | <b>Eficácia:</b><br><b>1. Primários:</b><br>Sobrevida global (SG)<br><b>2. Secundários:</b><br>Sobrevida Livre de Progressão (SLP);<br><br><b>Segurança:</b><br>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.

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.

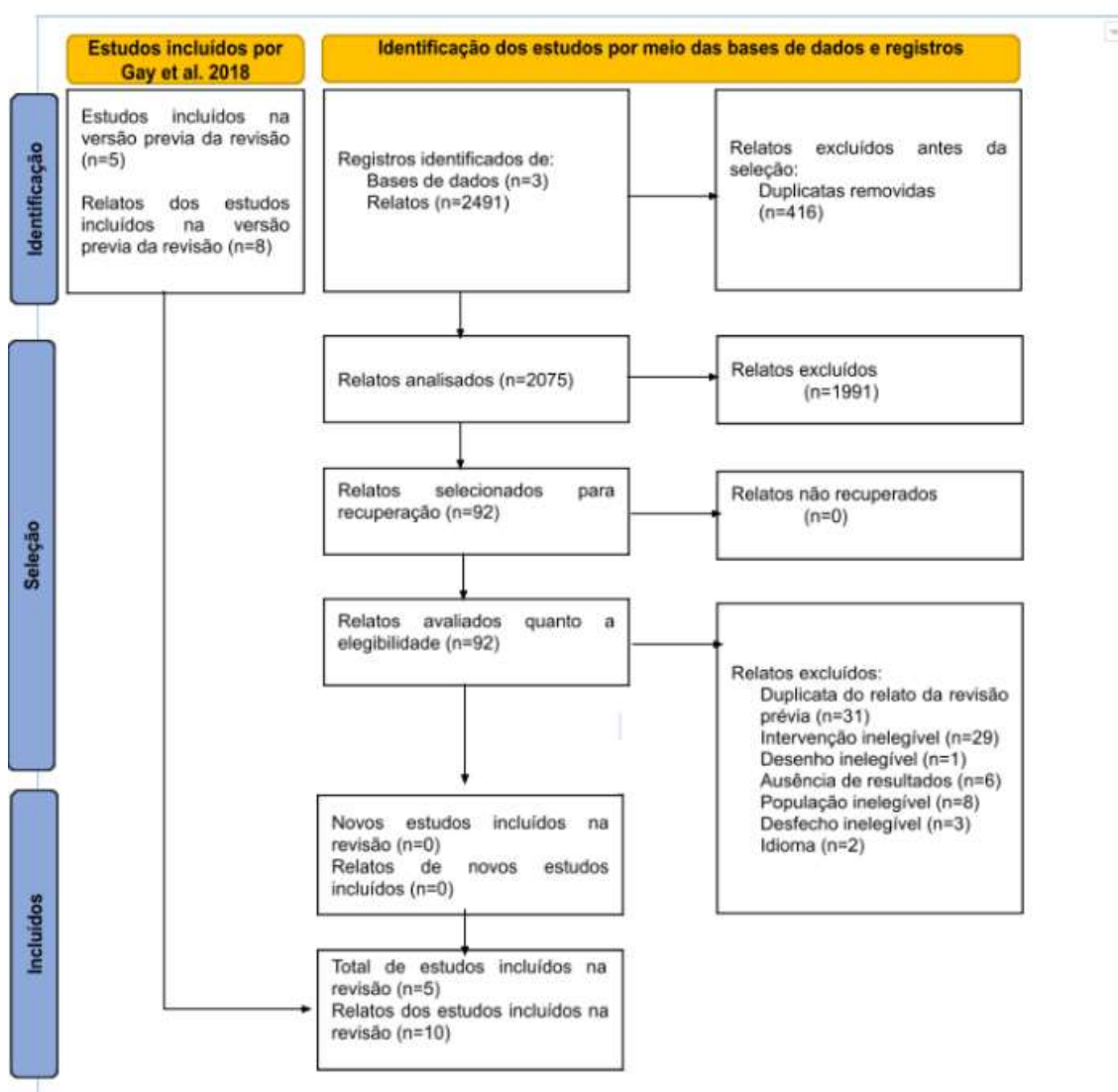


Figura 2. Fluxograma de seleção dos ECR publicada por Gay et al. (2018) (20).

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

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

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).

Conforme solicitado pelos membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, durante a reunião de apreciação inicial, foi incluído, no Quadro 8, o tempo mediano de tratamento. Nos ECRs, pacientes tratados com lenalidomida

atingiram uma mediana de uso de 31,0 meses (estudo CALGB 100104). Em contraste, a talidomida apresentou uma mediana de 7 meses no estudo Myeloma IX.

**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 (N)                                                    | Comparador (N)     | Tempo mediano de tratamento | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MYELOMA IX (23,24)</b>       | ECR fase III multicêntrico | Adultos com 18 anos ou mais com MM recém-diagnosticado                                                                                                                                                                                                                | 71 meses                    | Mel-Pred/Ciclo-Dexa-Tali ajustada (50%)<br>Ciclo-Dexa-Tali-Mel200 TCTH (50%)                                                | Talidomida 50mg, aumentando para 100mg/dia se bem tolerado (n=246) | Observação (n=247) | 7 meses                     | <b>SG</b> (HR: 1,29, IC 95% 0,83 a 1,99)<br><b>SLP</b> (HR:0,74, IC 95% 0,60 a 0,90)<br><b>EA graus 3 e 4</b><br>Talidomida (21/246)<br>Observação (7/247)<br><b>EA neurológicos</b><br>Talidomida (6/246)<br>Observação (1/247)<br><b>Descontinuação por EA:</b> NR                                          |
| <b>CALGB 1000104 (25–27,31)</b> | 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 meses, tendo recebido no máximo dois esquemas de indução e | 91 meses                    | Regimes baseados em Bortezomibe e/ou Tali e/ou Lena (94%).<br>Regimes sem Bortezomibe/Tali/Lena (6%) seguido de Mel200-TCTH | Lenalidomida 10 mg/dia contínuo (n = 231)                          | Placebo (n = 229)  | 31 meses                    | <b>SG</b> (HR: 0,61, IC 95% 0,46 a 0,80)<br><b>SLP</b> (HR:0,38, IC 95% 0,29 a 0,50)<br><b>EA graus 3 e 4</b><br>Lenalidomida (144/231)<br>Placebo (34/143)<br><b>EA neurológicos</b><br>Lenalidomida (9/231)<br>Placebo (6/143)<br><b>Descontinuação por EA:</b><br>Lenalidomida (42/231)<br>Placebo (5/143) |

|                             |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                                                                                            |                                                                        |                  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                            | submetidos ao TCTH até 100 dias e em resposta ou doença estável                                                                                                                                                                                                                        |            |                                                                                            |                                                                        |                  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>IFM 2005-02 (25,28)</b>  | 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 <sup>3</sup> e plaquetas > 75.000/ml <sup>3</sup> | 45 meses   | Bortezomibe-Dexa (49%). Vincristina-Doxo-Dexa (45%). Outros (6%) - Seguidos de Mel200-TCTH | Lenalidomida 10mg/dia, podendo aumentar para 15mg após 3 meses (n=307) | Placebo (n=307)  | NR | <b>SG</b> (HR: 0,91, IC 95% 0,72 a 1,15)<br><b>SLP</b> (HR:0,53, IC 95% 0,44 a 0,64)<br><b>EA graus 3 e 4</b><br>Lenalidomida (225/306)<br>Placebo (130/302)<br><b>EA neurológicos</b><br>Lenalidomida (13/306)<br>Placebo (6/30)<br><b>Descontinuação por EA:</b> Lenalidomida (91/306)<br>Placebo (45/302) |
| <b>RV-MM-PI-209 (25,29)</b> | ECR fase III multicêntrico | Pessoas com MM sintomático, mensurável, recém-diagnosticado, com 65 anos ou menos, desempenho de Karnofsky de pelo menos 60% e expectativa de vida superior a 6 meses, com contagem absoluta de                                                                                        | 51,2 meses | Lena-Dexa/Mel-Pred-Lena (50%) Mel200-TCTH (50%)                                            | Lenalidomida 10mg/dia - 21 dias -ciclos 28 dias (n=67)                 | Observação (n=6) | NR | <b>SG</b> (HR: 0,72, IC 95% 0,37 a 1,39)<br><b>SLP</b> (HR:0,50, IC 95% 0,31 a 0,80)<br><b>EA graus 3 e 4:</b> NR<br><b>EA neurológicos:</b> NR<br><b>Descontinuação por EA:</b> Lenalidomida (6/116)*<br>Observação (0/115)*                                                                                |

|                                 |                            |                                                                                                                                                                                |            |                                                                                                |                                                            |                    |           |                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                            | neutrófilos > 1500/m <sup>3</sup> , plaquetas > 75.000/ml <sup>3</sup> , com função cardíaca, pulmonar e renal (creatinina ≥ 30 ml/min) adequada                               |            |                                                                                                |                                                            |                    |           |                                                                                                                                                                                      |
| <b>MYELOMA XI</b><br>(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%)<br>Ciclo-Dexa-Tali/Ciclo-Dexa Lena - Mel200 - TCTH (50%) | Lenalidomida 10mg/dia - 21 dias -ciclos 28 dias<br>(n=451) | Observação (n=377) | <b>NR</b> | <b>SG:</b> (HR: 0,69, IC 95% 0,52 a 0,93)<br><b>SLP</b> (HR:0,47, IC 95% 0,37 a 0,60)<br><b>EA graus 3 e 4:</b> NA<br><b>EA neurológicos:</b> NA<br><b>Descontinuação por EA:</b> NA |

Legenda: ALT - alanina aminotransferase; AST - aspartato aminotransferase; Ciclo - ciclofosfamida; Dexa - dexametasona; Doxo - doxorubicina; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; ECR – ensaio clínico randomizado; IMWG - International Myeloma Working Group; ISS - International Staging System; Lena - lenalidomida; MRC - Medical Research Council; Mel - melfalana; Mel200 - melfalana 200mg/m<sup>2</sup>; MM – mieloma múltiplo; n - número de pacientes; NR: não relatado; Pred - prednisona; SAKK - Swiss Groups for Clinical Cancer Research; SG - sobrevida global; SLP - sobrevida livre de progressão; Tali - talidomida; TCTH - transplante de células-tronco hematopoiéticas; UK - Reino Unido. NA - Não avaliado; NR - não relatado. \*Eventos relatados para pacientes elegíveis e inelegíveis ao TCTH.

**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<br>(23,24) | 65 (34-89)               | 64 (31-86) | 245 (60)           | 254 (62)   | I – 88 (21,6)<br>II - 155(38) | I - 90 (22)<br>II - 143 (34,9)<br>III - 130 (31,7) | Alto risco<br>99 (44) | Alto risco<br>98 (43) |

|                                       |                |              |            |            |                                                                            |                                                                             |                                                                                                |                                                                                              |
|---------------------------------------|----------------|--------------|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| (TAL vs. OBS)                         |                |              |            |            |                                                                            |                                                                             |                                                                                                |                                                                                              |
| CALGB 100104 (25-27,31) (LEN vs. PBO) | 59 (29 - 71)   | 58 (40 - 71) | 121 (52,4) | 129 (56,3) | I - 177 (77)<br>II - 11 (5)<br>III - 4 (2)<br>Sem dados - 39 (17)          | I - 170 (74)<br>II - 16 (7)<br>III - 3 (1)<br>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)<br>II - 107 (35)<br>III - 68 (22)                             | I - 150 (49)<br>II - 111 (36)<br>III - 46 (15)                              | Del13 - 114 (41,1)<br>T(4;14) - 26 (10,1)<br>Del17 - 30 (11,3)<br>T(4;14) ou del17 - 52 (20,4) | Del13 - 116 (41,0)<br>T(4;14) - 12 (4,7)<br>Del17 - 19 (7,1)<br>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)<br>II - 36 (28,6)<br>III - 21 (16,7)                         | I - 64 (51,2)<br>II - 37 (29,6)<br>III - 24 (19,2)                          | Del13 - 47 (50)<br>T(4;14) - 16 (17)<br>Del17 - 9 (9,6)<br>T(11;14) - 18 (19,1)                | Del13 - 46 (51,1)<br>T(4;14) - 12 (13,3)<br>Del17 - 11 (12,2)<br>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)<br>II - 168 (37,3)<br>III - 97 (21,5)<br>Sem dados - 15 (8,2) | I - 137(36,3)<br>II - 148 (39,3)<br>III - 71 (18,8)<br>Sem dados - 21 (5,6) | Alto risco - 66 (37,1)<br>Ultra-alto risco - 26 (14,6)                                         | Alto risco - 41 (26,5)<br>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.

### 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.

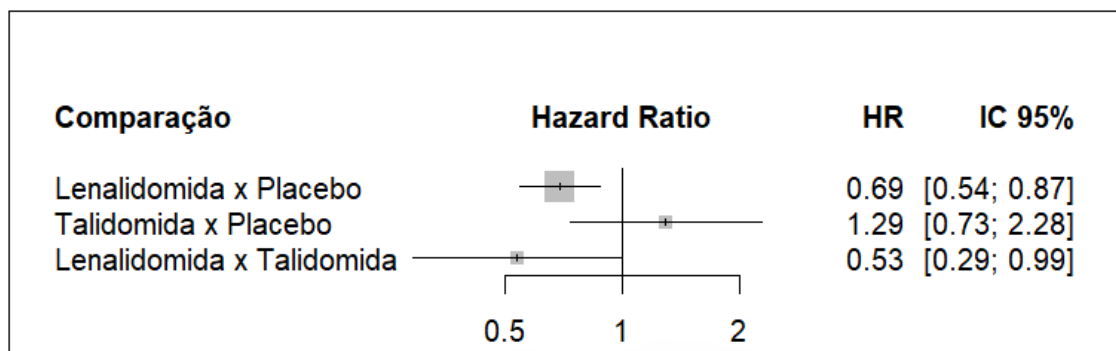
O ranqueamento dos tratamentos foi realizado por meio da estatística P-score, calculada a partir das estimativas pontuais e erros-padrão. Esse índice varia de 0 a 1 e reflete a probabilidade de um tratamento ser superior aos demais; quanto mais próximo de 1, maior a certeza de que o tratamento é o mais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

#### 6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

##### *Sobrevida Global (SG)*

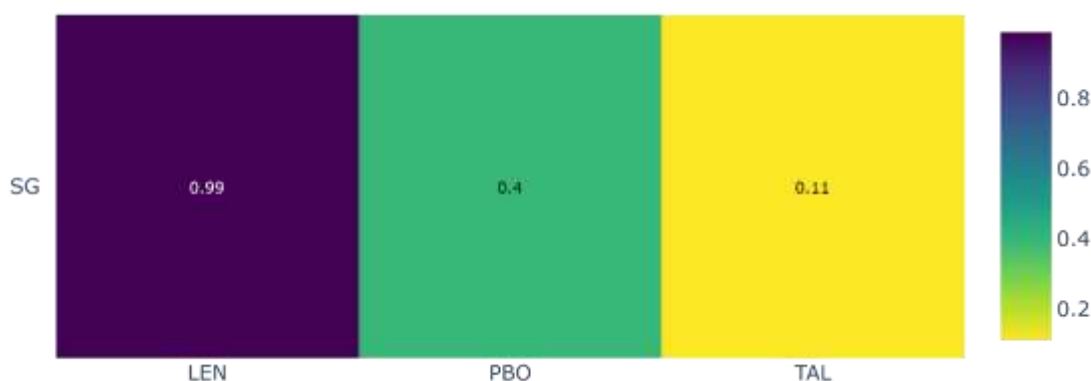
Na comparação lenalidomida vs. placebo/observação (figura 3), a lenalidomida foi associada à melhora na SG, com redução significativa no risco de morte (HR: 0,69; IC95%: 0,54-0,87). Já a comparação talidomida vs. placebo não demonstrou benefício estatisticamente significativo (HR: 1,29; IC95%: 0,73-2,28). 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).

**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.**

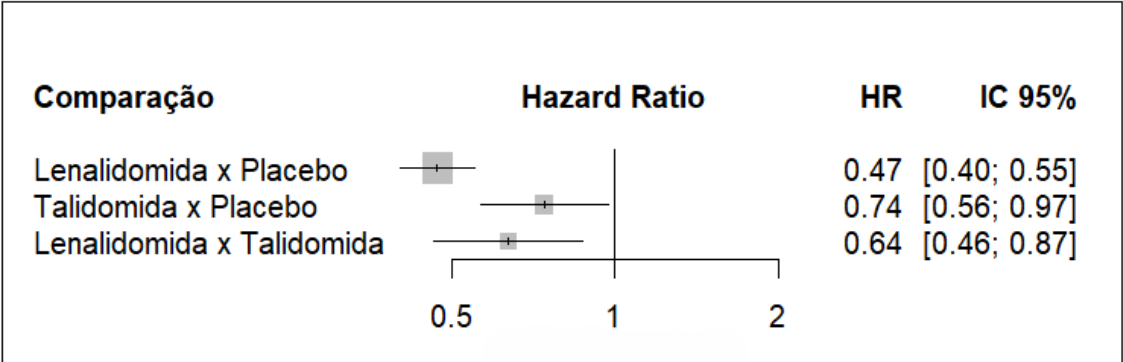


Legenda: LEN: lenalidomida; PBO: placebo/observação; SG: sobrevida global; TAL: talidomida.

### ***Sobrevida Livre de Progressão (SLP)***

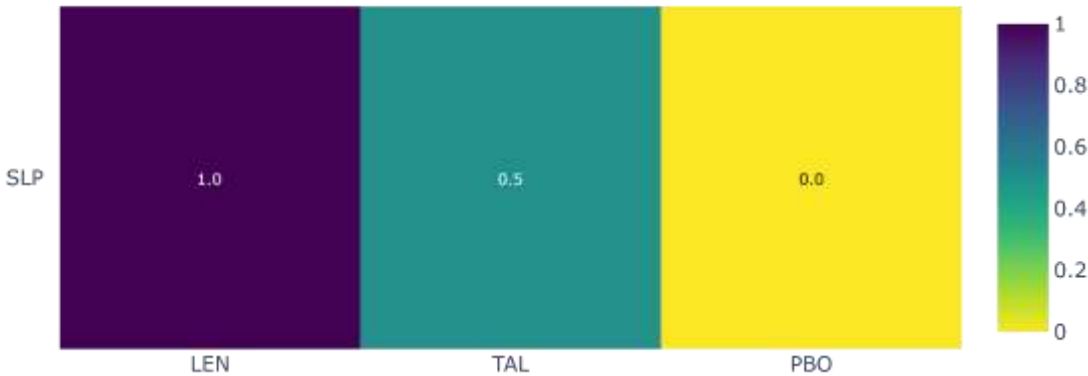
Na comparação lenalidomida vs. placebo/observação, a lenalidomida foi associada à melhora na SLP, reduzindo significativamente no risco de progressão ou morte (HR: 0,47; IC95%: 0,40-0,55). A talidomida vs. placebo também apresentou benefício, ainda que menor (HR: 0,74; IC95%: 0,56-0,97). Na comparação 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.

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.



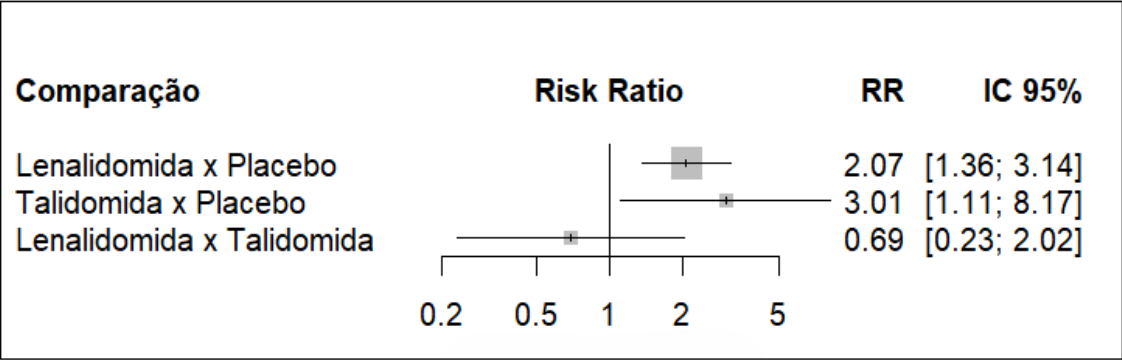
Legenda: LEN: lenalidomida; PBO: placebo/observação; SLP: sobrevida livre de progressão; TAL: talidomida.

6.2.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos 3 e 4

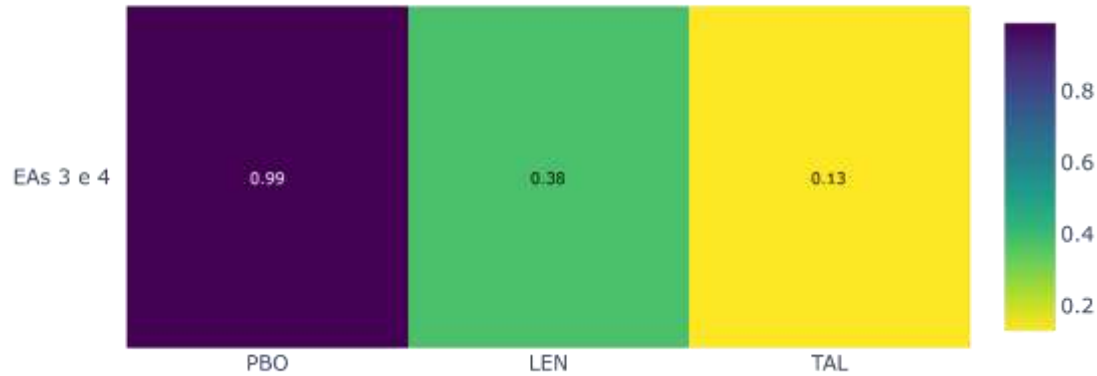
Na comparação lenalidomida vs. placebo/observação, observou-se aumento significativo no risco de eventos adversos 3 e 4 (RR: 2,07; IC95%: 1,36-3,14) com o uso da lenalidomida. De forma semelhante, a talidomida vs. placebo também esteve associada a maior ocorrência desses eventos (RR: 3,01; IC95%: 1,11-8,17). 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.

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.

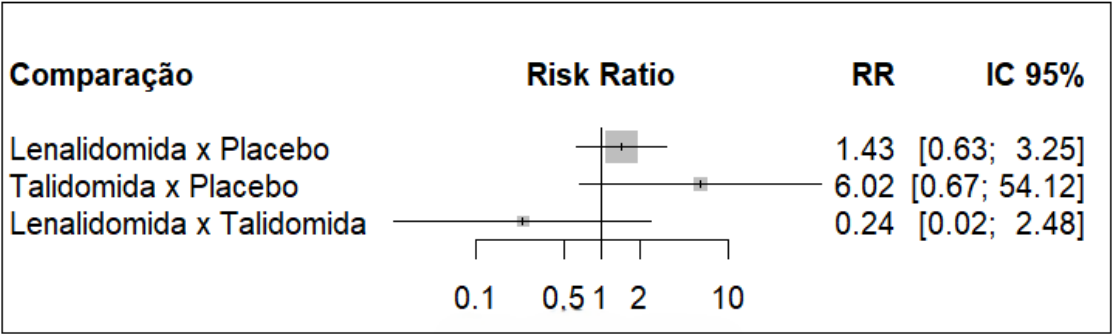


Legenda: EAs 3 e 4: eventos adversos 3 e 4; LEN: lenalidomida; PBO: placebo/observação; TAL: talidomida.

### Eventos adversos neurológicos

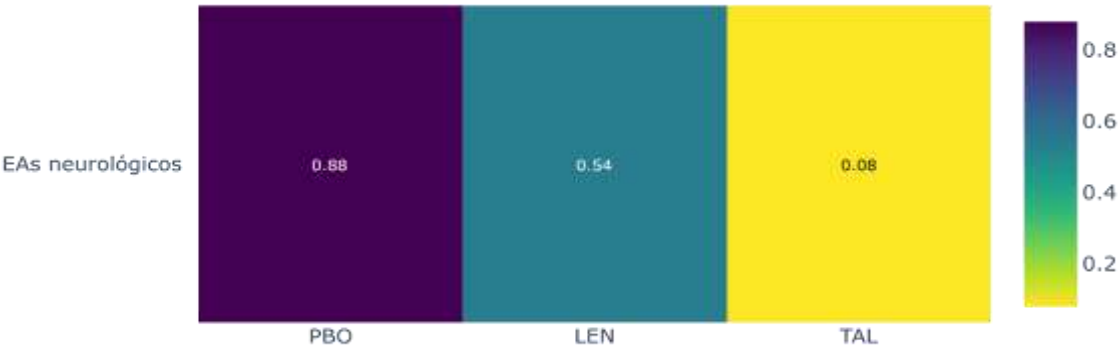
Na comparação lenalidomida vs. placebo/observação, não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de eventos adversos neurológicos (RR: 1,43; IC95%: 0,63-3,25). De forma semelhante, na comparação talidomida vs. placebo também não houve diferença estatisticamente significativa (RR: 6,02; 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.

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.

De acordo com a solicitação dos membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, durante a reunião de apreciação inicial, foram incluídas as taxas de descontinuação por eventos adversos. Com relação aos estudos que avaliaram a lenalidomida, as taxas de descontinuação por eventos adversos variaram entre 27,1% (IFM200502), cerca de 18% (CALGB100104) e 5,2% (RVMPPI209), conforme Quadro 10.

**Quadro 10. Apresentação das taxas de neuropatia e descontinuação do tratamento por eventos adversos ou toxicidade dos ensaios clínicos randomizados incluídos.**

| Estudo                 | Grupo | Neuropatia                             | Descontinuação do tratamento por eventos adversos ou toxicidade  |
|------------------------|-------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Myeloma IX (23,24)     | TAL   | 1,8 a 2,4% <sup>1</sup>                | 52,2%, sendo parestesia 26,6% das descontinuações por toxicidade |
| CALGB100104 (25–27,31) | LEN   | 2% sensorial grau 3; <1% motora grau 3 | 42 pacientes (18,2%)                                             |
| IFM 200502 (25,28)     | LEN   | 23% (qualquer grau) e 1% (graus 3 e 4) | 83 pacientes (27,1%)                                             |
| RVMPPI 209 (25,29)     | LEN   | Não relatado                           | 6 pacientes (5,2%)                                               |

Legenda: LEN: lenalidomida; TAL: talidomida  
Nota: <sup>1</sup>número de eventos adversos graves do sistema nervoso.

Foi realizada uma análise complementar pela CMTS (Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde) com relação ao tempo de utilização da talidomida por usuários em tratamento de mieloma múltiplo no SUS, considerando o período de janeiro de 2020 a março de 2024. No período analisado, foram identificados 419 pacientes e 473 episódios de uso de talidomida para tratamento do mieloma múltiplo no SUS. A mediana do tempo de utilização foi de 3 meses, com intervalo interquartil de 2 a 6 meses (Tabela 1).

**Tabela 1. Tempo de utilização da talidomida por usuários em tratamento de mieloma múltiplo no SUS, janeiro de 2020 a março de 2024.**

| Medida                 | Valor       |
|------------------------|-------------|
| Mediana                | 3 meses     |
| Intervalo interquartil | 2 a 6 meses |

Nota: Foram identificados 419 pacientes e 473 episódios de uso.  
Fonte: SABEIS (SIA/SUS).

Esses resultados devem ser interpretados com cautela. Como o período analisado se inicia em janeiro de 2020 e se encerra em março de 2024, parte dos episódios pode ter sido observada apenas parcialmente, seja porque o tratamento foi iniciado antes do início da série analisada, seja porque permaneceu em uso após o período de corte. Isso pode levar à subestimação do tempo de utilização. Além disso, o registro do quimioterápico está vinculado ao procedimento principal da APAC. Assim, em situações de renovação da APAC em que a talidomida não tenha sido novamente informada como procedimento principal, podem ter ocorrido perdas de registro do uso do medicamento ao longo do acompanhamento.

### 6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR

**Quadro 11. 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 |
| Eventos adversos 3 e 4        | Myeloma XI   |    |    |    |    |    | Baixo risco |
|                               | 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 11).

#### 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:**

○ Para SG, o *endpoint* é objetivo (óbito), e a informação pôde 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 12).

**Quadro 12. 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  |             |             |                       | Justificativa                 |
|                                                                     |               |                    | 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 <sup>a</sup> | NA                   | NA          | NA          | NA                    | Imprecisão                    |
|                                                                     | Lenalidomida  | Talidomida         | NA                   | NA          | NA          | NA                    | HR 0,53              | 0,29        | 0,99        | Baixa <sup>b,c</sup>  | Imprecisão e intransitividade |
| Sobrevida livre de progressão                                       |               |                    |                      |             |             |                       |                      |             |             |                       |                               |
|                                                                     | Intervenção 1 | Intervenção 2      | Estimativa direta    |             |             |                       | Estimativa indireta  |             |             |                       | Justificativa                 |
|                                                                     |               |                    | 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 <sup>c</sup> | Intransitividade              |
| Eventos adversos graus 3 e 4                                        |               |                    |                      |             |             |                       |                      |             |             |                       |                               |
|                                                                     | Intervenção 1 | Intervenção 2      | Estimativa direta    |             |             |                       | Estimativa indireta  |             |             |                       | Justificativa                 |
|                                                                     |               |                    | 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 <sup>a,c</sup>  | Imprecisão e intransitividade |
| Eventos adversos neurológicos                                       |               |                    |                      |             |             |                       |                      |             |             |                       |                               |
|                                                                     | Intervenção 1 | Intervenção 2      | Estimativa direta    |             |             |                       | Estimativa indireta  |             |             |                       | Justificativa                 |
|                                                                     |               |                    | 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 <sup>a</sup> | NA                   | NA          | NA          | NA                    | Imprecisão                    |

|  |              |                    |         |      |       |                    |         |      |      |                      |                               |
|--|--------------|--------------------|---------|------|-------|--------------------|---------|------|------|----------------------|-------------------------------|
|  | Talidomida   | Placebo/observação | RR 6,02 | 0,67 | 54,12 | Baixa <sup>d</sup> | NA      | NA   | NA   | NA                   | Imprecisão                    |
|  | Lenalidomida | Talidomida         | NA      | NA   | NA    | NA                 | RR 0,24 | 0,02 | 2,48 | Baixa <sup>a,c</sup> | 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.

### 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 eventos adversos.

Conforme solicitado pelos membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, durante a reunião de apreciação inicial, incluiu-se dos estudos, a duração do tratamento de manutenção. No estudo conduzido por Kang et al. (2025), a mediana de duração do tratamento de manutenção foi de 10,9 meses (intervalo: 0,5 a 44,3 meses) no grupo tratado com talidomida (n = 104) e de 21,7 meses (intervalo: 2,0 a 56,1 meses) no grupo tratado com lenalidomida (n = 33). No estudo de Salgado et al. (2023), a mediana de duração da terapia de manutenção com lenalidomida foi de 20,5 meses (n = 18/53). Para o grupo tratado com talidomida, o estudo não informa a mediana de tempo de uso, reportando apenas que o protocolo do sistema público previa a utilização de talidomida por 10 meses, exceto para pacientes que desenvolvessem neuropatia.

No quadro a seguir são apresentadas as principais características dos artigos incluídos como evidência complementar.

**Quadro 13. 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. | <b>Desfecho primário:</b> SLP<br><b>Desfechos secundários:</b> 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,                                                                              | <b>Desfecho primário:</b> SLP<br><b>Desfechos secundários:</b> SG, status de doença residual mínima, resposta progressão da doença, óbito.                       |

|  |  |                                                                                                                                                                                         |  |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  | 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. |  |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

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 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.

Conforme solicitado pelos membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, durante a reunião de apreciação inicial, incluiu-se dos estudos de evidência complementar, as taxas de neuropatia e descontinuação do tratamento por eventos adversos ou toxicidade, conforme Quadro 14.

**Quadro 14. Apresentação das taxas de neuropatia e descontinuação do tratamento por eventos adversos ou toxicidade dos estudos observacionais incluídos como evidência complementar.**

| Estudo               | Grupo                    | Neuropatia         | Descontinuação do tratamento por eventos adversos ou toxicidade |
|----------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Kang et al., 2025    | TAL (n=104)              | 6 pacientes (5,8%) | 22 pacientes (21,2%)                                            |
|                      | LEN (n=33)               | Nenhum registro    | 4 pacientes (12,1%)                                             |
| Salgado et al., 2023 | TAL (n=15 <sup>1</sup> ) | Não relatado       | Não relatado                                                    |
|                      | LEN (n=18)               | Não relatado       | Não relatado                                                    |

Legenda: LEN: lenalidomida; TAL: talidomida. Nota: <sup>1</sup>No estudo Salgado et al., o grupo “No Lenalidomide” (n=35) incluiu pacientes que utilizaram talidomida (n=15) e pacientes sem terapia de manutenção (n=20).

#### 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 15. 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 |
|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------------|-------------------------------|-------------|
| <b>Salgado et al. (29)</b> | Sobrevida global              | 1                        | 2                         |                            | 3                                    |                 |                        | 4                             | GRAVE       |
|                            | Sobrevida livre de progressão | 1                        | 2                         |                            | 3                                    |                 |                        | 4                             | GRAVE       |
| <b>Kang et al. (31)</b>    | 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 heterogêneos, cointervenções desbalanceadas e adesão variável ao tratamento.

### 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 16** 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 16. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores.**

| Parâmetro                                                                         | Especificação                                                                                                                      | Comentários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de estudo</b>                                                             | Análise de custo-efetividade                                                                                                       | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>              | Lenalidomida versus talidomida                                                                                                     | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>População em estudo e Subgrupos</b>                                            | A população-alvo são adultos entre 19 e 75 anos com mieloma múltiplo submetidos ao TACTH e com indicação de terapia de manutenção. | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>                                            | Anos de vida (AV) e anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ)                                                                      | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito</b>              | 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).                                                                                                                                                                                       |
| <b>Taxa de desconto</b>                                                           | 5% para custos e desfechos                                                                                                         | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Perspectiva da análise</b>                                                     | Sistema Único de Saúde                                                                                                             | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b> | 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).                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Medidas da efetividade</b>                                                     | 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%). |
| <b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>                             | 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                                                                                                                                                                            |

|                                                                                     |                                                                  |                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                  | justificativas para tal medida não foram apresentadas.                                                                                    |
| <b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b> | Unidade monetária utilizada: real.                               | Adequado.                                                                                                                                 |
| <b>Método de modelagem</b>                                                          | Sobrevida particionada                                           | Adequado                                                                                                                                  |
| <b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>                | 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.

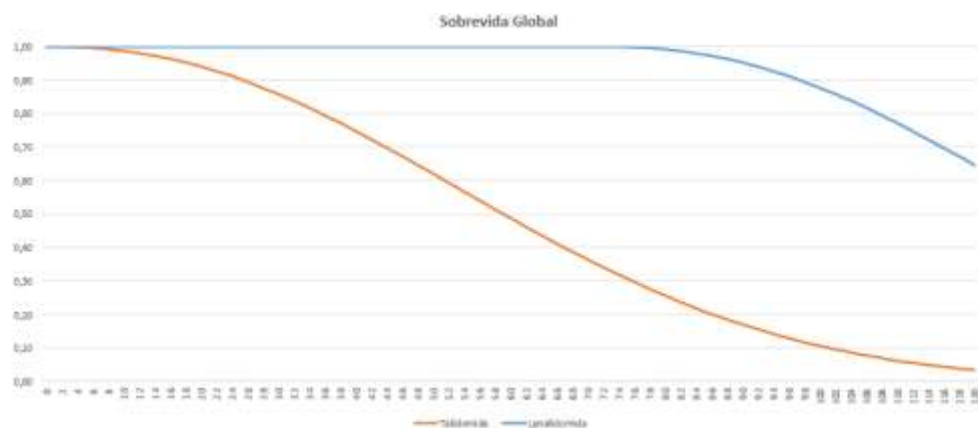
Segundo o demandante, o comparador definido foi a talidomida. Os dados utilizados para modelar a eficácia da intervenção e comparador basearam-se no artigo de Salgado et al. (36), um estudo observacional de coorte prospectivo, no qual foram avaliados pacientes com mieloma múltiplo atendidos tanto no 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).



**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.

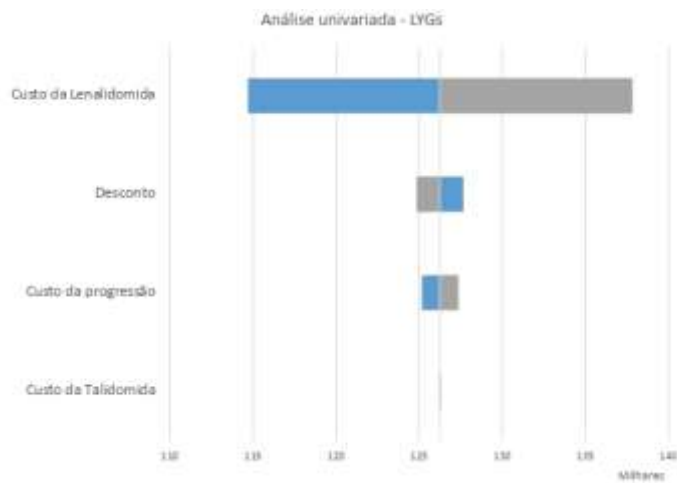
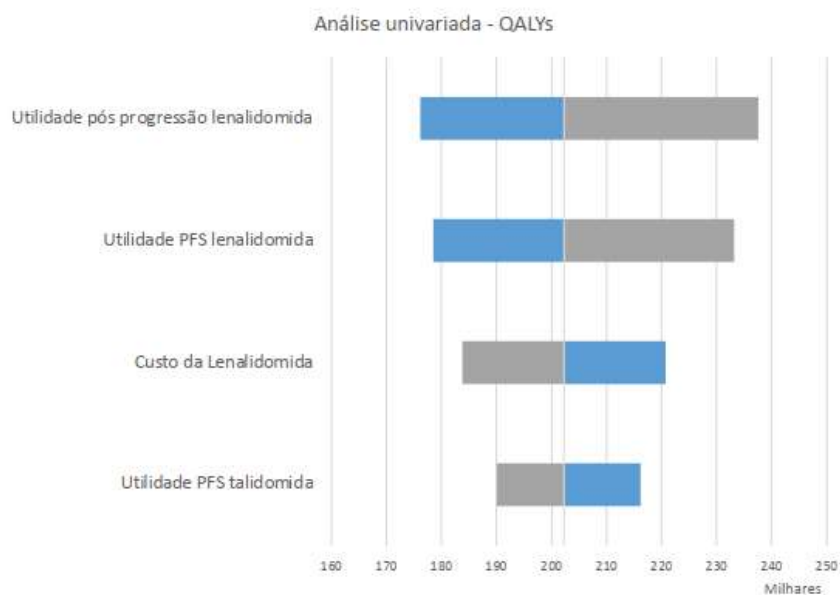


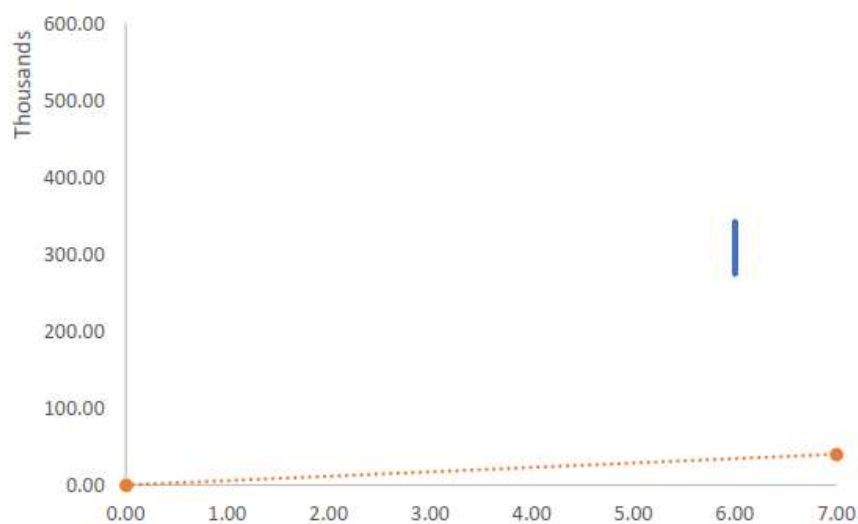
Figura 16. Análise de sensibilidade univariada do desfecho total de procedimentos (desfecho AV ganho).  
Fonte: material do demandante



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

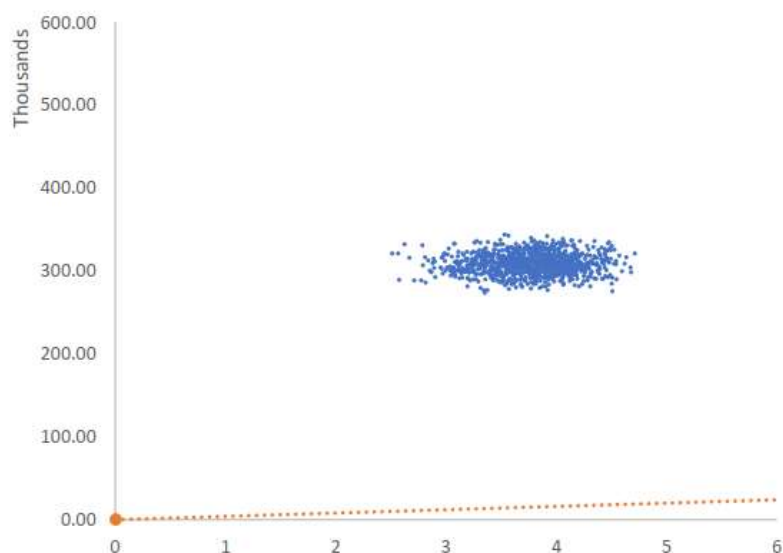
Fonte: material do demandante

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



**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 (sobrevivida 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

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 extrapolação, 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 contraindicação 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 17. Preços propostos para lenalidomida (comprimido 10 mg).**

| <b>Empresa</b>       | <b>Preço proposto para lenalidomida –<br/>(comprimido 10 mg)</b> |
|----------------------|------------------------------------------------------------------|
| 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 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 2. 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 3. 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    |

### 7.1.2.1 Informações complementares sobre a análise econômica

Conforme solicitado pelos membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, durante a reunião de apreciação inicial, incluiu-se a adaptação do modelo econômico para analisar a comparação entre lenalidomida e placebo. Para isso, tomando como base a planilha da avaliação econômica disponibilizada pelo demandante, a versão da análise complementar e adaptações que foram feitas pelo Nats, conforme apresentado no capítulo 7.1.2, foram realizadas as novas adequações.

Foram feitos ajustes nas curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global: considerando a mudança de comparador (originalmente talidomida, e nesta análise o placebo), o Nats buscou utilizar os dados identificados em seu PTC. O Nats realizou meta-análises de SLP e SG a partir de quatro estudos primários incluídos em seu PTC e que

compararam lenalidomida e placebo (CALGB 1000104; IFM 2005-02; MYELOMA XI; RV-MM-PI-209). Além disso, para o braço do placebo não foram considerados custos de tratamento antes da progressão.

| Model  | Study name | Statistics for each study |             |             |         |         | Hazard ratio and 95% CI |      |      |       |
|--------|------------|---------------------------|-------------|-------------|---------|---------|-------------------------|------|------|-------|
|        |            | Hazard ratio              | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value | 0,01                    | 0,10 | 1,00 | 10,00 |
|        | CALGB      | 0,380                     | 0,289       | 0,499       | -6,963  | 0,000   |                         | →    |      |       |
|        | IFM        | 0,530                     | 0,439       | 0,639       | -6,642  | 0,000   |                         | →    |      |       |
|        | MYELOMA    | 0,470                     | 0,369       | 0,599       | -6,122  | 0,000   |                         | →    |      |       |
|        | RV-MM-PI-2 | 0,500                     | 0,311       | 0,803       | -2,866  | 0,004   |                         | →    |      |       |
| Random |            | 0,472                     | 0,406       | 0,548       | -9,821  | 0,000   |                         | →    |      |       |

**Figura 20. Meta-análise: sobrevida livre de progressão (lenalidomida vs placebo)**

| Model  | Study name | Statistics for each study |             |             |         |         | Hazard ratio and 95% CI |      |      |       |
|--------|------------|---------------------------|-------------|-------------|---------|---------|-------------------------|------|------|-------|
|        |            | Hazard ratio              | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value | 0,01                    | 0,10 | 1,00 | 10,00 |
|        | CALGB      | 0,610                     | 0,463       | 0,804       | -3,501  | 0,000   |                         |      | →    |       |
|        | IFM        | 0,910                     | 0,720       | 1,150       | -0,789  | 0,430   |                         |      | →    |       |
|        | MYELOMA    | 0,690                     | 0,516       | 0,923       | -2,502  | 0,012   |                         |      | →    |       |
|        | RV-MM-PI-2 | 0,720                     | 0,371       | 1,396       | -0,973  | 0,331   |                         |      | →    |       |
| Random |            | 0,735                     | 0,599       | 0,902       | -2,942  | 0,003   |                         |      | →    |       |

**Figura 21. Meta-análise: sobrevida global (lenalidomida vs placebo)**

Os principais dados que alimentaram o modelo econômico do demandante foram provenientes de um estudo de vida real de Salgado et al. 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%).

Na sequência, tomando como base os dados do estudo do Salgado et al, e a modelagem econômica feita pelo demandante, seguiu-se o método aplicado por ele para o braço do comparador no desfecho sobrevida, 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 do placebo (lenalidomida vs placebo HR de 0,47 e 0,73, respectivamente para sobrevida livre de progressão e sobrevida global). Reconhece-se as limitações de tal ajuste, entretanto, entendeu-se que esta seria a forma possível de ajuste de curva, bem como as limitações do uso do estudo do Salgado para obtenção das curvas de sobrevida, que já foram amplamente debatidas ao longo deste relatório, e que podem ter impacto nos resultados obtidos.

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 4. RCEI: análise complementar feita pelo Nats**

| Tratamento   | Custo total (R\$) | Total AV | RCEI (AV) R\$ | Total AVAQ | RCEI (AVAQ) R\$ |
|--------------|-------------------|----------|---------------|------------|-----------------|
| Placebo      | R\$ 78.063,71     | 7,43     | 230.352,88    | 4,79       | 404.273,70      |
| Lenalidomida | R\$ 201.231,87    | 7,97     |               | 5,10       |                 |
| Incremental  | R\$ 123.168,16    | 0,53     |               | 0,30       |                 |

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

Esta versão do modelo econômico, assim como as anteriores (incluindo a análise feita pelo demandante), não englobou custos e probabilidades com eventos adversos. Nesse contexto, na análise feita pelo Nats comparando lenalidomida e talidomida, isso se deu em virtude da ausência de resultados significativos nas comparações indiretas entre esses medicamentos para os desfechos eventos graus 3 ou 4 (RR 0,69 [IC95% 0,23 a 2,02]) e eventos adversos neurológicos (RR 0,24 [IC95% 0,02 a 2,48]). Não foi possível realizar uma meta-análise indireta para comparar diretamente lenalidomida e talidomida quanto à taxa de descontinuação por eventos adversos.

## 7.2. Impacto orçamentário

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 18. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.**

| Parâmetro                        | Abordagem                                                                                                                                                                                                                    | Comentário                                                                                                                                                                |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intervenção</b>               | Lenalidomida                                                                                                                                                                                                                 | Adequado.                                                                                                                                                                 |
| <b>Comparador</b>                | Talidomida                                                                                                                                                                                                                   | Adequado.                                                                                                                                                                 |
| <b>População-alvo e subgrupo</b> | Pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas na fase de manutenção.                                                                                                                                 | Adequado.                                                                                                                                                                 |
| <b>Cenários</b>                  | 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.                                                                                                                                                                 |
| <b>População elegível</b>        | 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). |
| <b>Custos e recursos</b>         | Custos de aquisição dos medicamentos.                                                                                                                                                                                        | Adequado.                                                                                                                                                                 |
| <b>Perspectiva</b>               | SUS                                                                                                                                                                                                                          | Adequado.                                                                                                                                                                 |
| <b>Horizonte temporal</b>        | 5 anos                                                                                                                                                                                                                       | Adequado.                                                                                                                                                                 |

|                                 |                                                      |                                                                                          |
|---------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Resultados</b>               | Impacto orçamentário = cenário proposto - referência | Adequado.                                                                                |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | 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 hematopoiéticas no sistema único de saúde-SUS”. Os números de pacientes elegíveis estimados pelo demandante estão apresentados abaixo.

Tabela 1. Definição da população elegível



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

Figura 22. 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 23. Cenário atual da AIO. Fonte: material do demandante.

| 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 24. 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 25. 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         |
|-------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| <b>Cenário atual-<br/>Talidomida</b>                        | R\$ 50.691,20    | R\$ 50.691,20    | R\$ 50.691,20    | R\$ 50.691,20    | R\$ 50.691,20    | R\$ 253.456,00    |
| <b>Cenário proposto-<br/>Lenalidomida ou<br/>Talidomida</b> | 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 |
| <b>Impacto<br/>orçamentário</b>                             | 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 26. Avaliação do impacto orçamentário. 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 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**

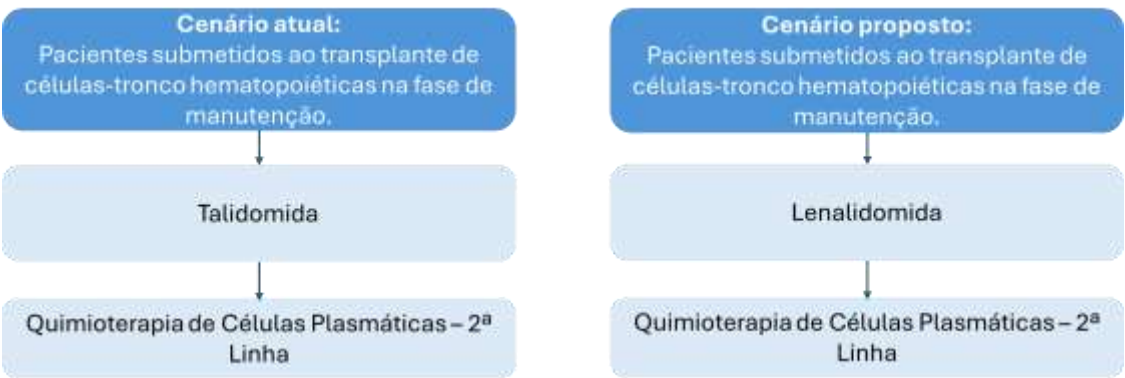
O Nats realizou uma análise crítica do relatório do demandante. Os principais pontos de atenção estão descritos a seguir.

(i) O tópico “Abordagem por demanda aferida” do relatório do demandante sugere que os procedimentos transplante alogênico 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).

- 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  $\pm 20\%$  os inputs das seguintes variáveis: população elegível, market share custo da talidomida e custo da progressão.



**Figura 27. Linha de cuidado – cenário atual e proposto**

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

**Tabela 5. Resultados da análise de impacto orçamentário (apenas custo de aquisição).**

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

| 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  $\pm 20\%$  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 6. Resultados da análise de impacto orçamentário (modelo dinâmico).**

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

O Nats realizou uma análise de sensibilidade univariada alterando em  $\pm 20\%$  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.

### 7.2.1.1 Informações complementares sobre a análise de impacto orçamentário

Foi realizada uma análise complementar pela CMTS (Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde) acerca do uso de talidomida para mieloma múltiplo, o qual utilizou dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2020 a março de 2024.

**Tabela 7. Usuários distintos com registros potencialmente relacionados à talidomida**

| Indicador  | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024* |
|------------|------|------|------|------|-------|
| Talidomida | 145  | 116  | 131  | 134  | 75    |

Fonte: SABEIS (SIA/SUS). \* Dados até março de 2024.

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

**Tabela 8. Custo anual dos medicamentos por paciente (análise do Nats)**

| Medicamento                         | Posologia considera                                                                                | Valor unitário (comprido/cápsula) | Custo mensal* | 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\$ 3.650     | R\$ 43.800,00 |
| Talidomida                          | 100 mg/dia, via oral, em uso contínuo por 12 meses.                                                | R\$ 2,14                          | R\$ 65,09     | R\$ 781,10    |

\*Custo anual dividido por 12.

**Tabela 9. Custo dos procedimentos SIGTAP para mieloma múltiplo (tratamento)**

| Medicamento                                                   | Posologia considera |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|
| 03.04.03.025-2 - QUIMIOTERAPIA DE MIELOMA MÚLTIPLO – 1ª LINHA | R\$ 5.224,65        |
| 03.04.03.026-0 - QUIMIOTERAPIA DE MIELOMA MÚLTIPLO – 2ª LINHA | R\$ 5.224,65        |

Conforme solicitado pelos membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, durante a reunião de apreciação inicial, o Nats realizou uma análise adicional na AIO. Foi considerado o modelo apresentado pelo demandante, os ajustes feitos pelo Nats no relatório inicial (conforme destacado no capítulo 7.2.1), considerando uma taxa de difusão de entrada da lenalidomida mais agressiva (Ano 1: 70%; Ano 2: 75%; Ano 3: 80%; Ano 4: 90%; Ano 5: 100%). Destaca-se que os demais parâmetros foram mantidos. Os resultados ajustados da análise de impacto orçamentário estão apresentados na tabela abaixo.

**Tabela 10. Resultados da análise de impacto orçamentário (apenas custo de aquisição).**

| Resumo impacto orçamentário (em reais) |      |      |      |      |      |                |
|----------------------------------------|------|------|------|------|------|----------------|
|                                        | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | Total (5 anos) |
| Cenário atual                          |      |      |      |      |      |                |
| População elegível                     | 102  | 104  | 106  | 107  | 109  |                |

| Market share - lenalidomida (cenário proposto) | 70%           | 75%           | 80%           | 90%           | 100%          |                |
|------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 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\$ 3.160.049 | R\$ 3.436.709 | R\$ 3.720.743 | R\$ 4.243.226 | R\$ 4.780.457 | R\$ 19.341.183 |
| Impacto orçamentário (R\$)                     | R\$ 3.080.153 | R\$ 3.355.474 | R\$ 3.638.170 | R\$ 4.159.313 | R\$ 4.695.206 | R\$ 18.928.316 |

## 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 19).

**Quadro 19. Medicamentos potenciais para o tratamento de manutenção (em monoterapia) de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco.**

| 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 <sup>a</sup> | -                                     | -                              |
| Elranatamabe    | Modulador BCMA; modulador CD3     | Subcutânea               | Fase 3 <sup>b</sup> | -                                     | -                              |
| Iberdomida      | Modulador da proteína cereblon    | Oral                     | Fase 3 <sup>b</sup> | -                                     | -                              |
| Ixazomibe*      | Inibidor de proteassoma           | Oral                     | Fase 3 <sup>a</sup> | -                                     | -                              |
| Teclistamabe    | Modulador BCMA; modulador CD3     | Intravenosa e Subcutânea | Fase 3 <sup>b</sup> | -                                     | -                              |

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://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

- <sup>a</sup> Completo
- <sup>b</sup> 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 clínicos foram ou estão sendo realizados no Brasil com o daratumumabe, 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 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 quimérico (CAR) biepítipo 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 quimérico (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 20, é resumida a recomendação de cada agência e sua respectiva conclusão.

**Quadro 20. Recomendação de agências internacionais de ATS.**

| Agência                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b><br>(60) | Recomendado como tratamento de manutenção após um transplante autólogo de células-tronco para mieloma múltiplo recém-diagnosticada em adultos, somente se:<br>- o esquema de dosagem é de 10 mg por dia nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias e<br>- a empresa fornece lenalidomida de acordo com o acordo comercial. |

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b><br>(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.                        |
| <b>Canada's Drug Agency (CDA-AMC)</b><br>(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.      |
| <b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b> (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. |
| <b>Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED)</b> | 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”.

## 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.

### 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. CONSULTA PÚBLICA

### 14.1 Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 06/2026, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

#### Análise

Na Consulta Pública nº 06/2026, aberta pela Conitec entre 13/3/2026 e 31/3/2026, foram recebidas 225 contribuições, das quais 210 foram consideradas válidas, visto que quinze contribuições não abordavam a tecnologia em questão. Majoritariamente, houve participação de pessoas com a condição de saúde (69; 32,9%), embora tenha sido significativo o envolvimento de pessoas que convivem ou cuidam de alguém com a condição de saúde (61; 29,0%). A maior parte dos respondentes declarou-se como mulher cisgênero (126; 60,0%), branca (124; 59,0%), com idade entre 40 e 59 anos (74; 35,2%) e residente na região Sudeste (111; 52,8%) (Tabela 11).

Tabela 11. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 06/2026.

| Características                                               | n (210) | %    |
|---------------------------------------------------------------|---------|------|
| Contribuição por segmento                                     |         |      |
| Pessoa com a condição de saúde                                | 69      | 32,9 |
| Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde | 61      | 29   |
| Interessados no tema                                          | 38      | 18,1 |
| Profissional de saúde                                         | 30      | 14,2 |
| Organização da Sociedade Civil                                | 10      | 4,8  |
| Empresa fabricante de outra tecnologia                        | 1       | 0,5  |
| Empresa fabricante da tecnologia avaliada                     | 1       | 0,5  |
| Gênero                                                        |         |      |
| Mulher cisgênero                                              | 126     | 60   |
| Homem cisgênero                                               | 78      | 37   |
| Outros                                                        | 2       | 1    |
| Homem transgênero                                             | 1       | 0,5  |
| Mulher transgênero                                            | 1       | 0,5  |
| Intersexo                                                     | 1       | 0,5  |
| Não informado                                                 | 1       | 0,5  |
| Faixa etária                                                  |         |      |
| Menor de 18 anos                                              | 2       | 1    |
| 18 a 24 anos                                                  | 8       | 3,8  |

|                     |     |      |
|---------------------|-----|------|
| 25 a 39 anos        | 62  | 29,5 |
| 40 a 59 anos        | 74  | 35,2 |
| 60 anos ou mais     | 45  | 21,5 |
| Não informado       | 19  | 9    |
| <b>Cor ou etnia</b> |     |      |
| Amarela             | 4   | 1,9  |
| Branca              | 124 | 59   |
| Parda               | 56  | 26,7 |
| Preta               | 26  | 12,4 |
| <b>Regiões</b>      |     |      |
| Norte               | 5   | 2,4  |
| Nordeste            | 44  | 21   |
| Sul                 | 37  | 17,6 |
| Sudeste             | 111 | 52,8 |
| Centro-Oeste        | 13  | 6,2  |

Fonte: Consulta Pública nº 6/2026, Conitec.

Com base nas contribuições analisadas, diversos argumentos foram apresentados em defesa da incorporação da tecnologia. O acesso equitativo ao tratamento foi apontado como um direito fundamental, com participantes enfatizando que a distribuição gratuita do medicamento é uma forma de cumprir com o dever do Estado em garantir a integralidade do cuidado no SUS.

Além disso, as barreiras de acesso constituíram um dos eixos centrais das contribuições. O alto custo da lenalidomida foi descrito como o principal obstáculo, tornando-a inacessível para a maioria dos pacientes dependentes do sistema público. O acesso, quando obtido, ocorre quase exclusivamente por meio de planos de saúde ou de ação judicial e, mesmo assim, o fornecimento continua incerto em algumas ocasiões. Esse cenário foi apontado como fonte de iniquidade entre usuários do SUS e beneficiários da saúde suplementar.

Os benefícios clínicos também foram amplamente destacados: controle da doença; aprofundamento da resposta terapêutica; redução da proteína monoclonal; remissão sustentada; e eficácia em pacientes refratários. Os contribuintes destacaram amplamente a maior tolerabilidade à lenalidomida quando comparada à talidomida, medicamento atualmente disponível no SUS para a mesma indicação. Aspectos como a comodidade da via oral, o alinhamento com padrões internacionais de tratamento e o potencial de redução de custos ao SUS a médio e longo prazo complementaram os argumentos favoráveis à incorporação.

#### **Quadro 21. Opiniões favoráveis à incorporação da lenalidomida ao SUS nas contribuições recebidas na CP nº 6/2026.**

| Categorias | Trechos |
|------------|---------|
|------------|---------|

|                                    |                                   |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acesso                             | Ampliação do acesso               | Direito à saúde                  | "A distribuição gratuita de medicamentos representa a materialização do dever do Estado em garantir o direito fundamental à saúde, atuando como o elo indispensável entre o diagnóstico clínico e a recuperação efetiva do paciente." (Interessado no tema)                                                            |
|                                    |                                   | Equidade                         | "Diante das evidências de Efetividade de Mundo Real e da Economicidade demonstrada, a ABHH recomenda a reversão do parecer preliminar. A incorporação da lenalidomida torna-se necessária para assegurar a equidade e o padrão eficaz ao tratamento aos pacientes com mieloma múltiplo no SUS." (Paciente)             |
|                                    |                                   | Disponível na rede privada       | "Farei uso desse medicamento custeado pelo meu plano de saúde, mas gostaria que todos os pacientes de Mieloma Múltiplo tivessem acesso a esse medicamento." (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                                           |
|                                    |                                   | Disponível na saúde complementar | "Estudos robustos já demonstraram benefício da incorporação da Lenalidomida em manutenção no tratamento de Mieloma Múltiplo e é uma prática amplamente utilizada na saúde complementar" (Profissional de saúde)                                                                                                        |
|                                    |                                   | Universalização                  | "Acho que a medicação LENALIDOMIDA deve ser incorporada ao SUS, pois ela é de fundamental importância para o controle da doença. Todos os pacientes devem ter acesso a ela." (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)                                                                           |
|                                    | Dificuldades de acesso            | Alto custo                       | "Devem ser incorporadas no SUS, tendo em vista que muitos pacientes não têm condições financeiras para ter acesso aos procedimentos e o acesso aos medicamentos, produtos ou procedimentos é um DIREITO de todo cidadão que paga seus impostos e não pode morrer sem esse tipo de acesso." (Interessado no tema)       |
|                                    |                                   | Indisponibilidade no SUS         | "Sou paciente de mieloma e trato pelo sus (inca 1) e preciso dessa medicação. Sou transplanta e preciso dessa medicação para manutenção. Mas como não faz parte do protocolo sus a judicialização me faz perder o prazo p usá-la." (Pessoa com a condição de saúde)                                                    |
| Judicialização                     |                                   |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Padrão internacional de tratamento |                                   |                                  | "Medicação já estudada e comprovada como melhor opção de primeira linha de tratamento. Aprovada pela ANVISA e FDA. Usada como padrão internacional de melhor tratamento na primeira linha. A não incorporação no SUS priva nossos pacientes do direito ao acesso à um tratamento padrão ouro." (Profissional de saúde) |
| Benefícios econômicos              | Possível redução de custos ao SUS |                                  | "Porém, é mais do que isso, a introdução dessa medicação no SUS tende a reduzir o custo geral do sistema, uma vez que reduzirá os casos de problemas renais e ósseos que poderão ser evitados com o uso mais abrangente da Lenalidomida." (Pessoa com a condição de saúde)                                             |
|                                    | Quebra de patente                 |                                  | "A lenalidomida é uma medicação de uso em longa data no mielomúltiplo, com excelentes respostas e um custo baixo, uma vez que já houve quebra de patente. Está para ser fabricada pelo Instituto Butantan o que reduzirá o custo mais ainda." (Profissional de saúde)                                                  |
| Efetividade                        | Controle da doença                |                                  | "Acho que a medicação LENALIDOMIDA deve ser incorporada ao SUS, pois ela é de fundamental importância para o controle da doença. Todos os pacientes devem ter acesso a ela." (Pessoa que                                                                                                                               |

|                           |                                               |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                                               |                                                  | convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                           | Resposta terapêutica em pacientes refratários |                                                  | “Vale ressaltar também <b>a eficácia da Lenalidomida no tratamento de pacientes refratários ou recidivados</b> pós tratamento de indução (com ou sem transplante autólogo).” (Profissional de saúde)                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                           | Remissão da doença                            |                                                  | “Eu sou portador de mieloma múltiplo. Fui submetido ao transplante autólogo em 2016 e tomei lenalidomida por 5 anos, como manutenção do TMO, via judicial. <b>Estou em remissão à 10 anos. Essa droga foi essencial ao meu tratamento.</b> ” (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                                                                                                                        |
|                           | Melhora na qualidade de vida                  |                                                  | “representa um avanço significativo no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, oferecendo <b>maior sobrevida</b> , melhor controle da doença e <b>melhor qualidade de vida</b> quando comparada a terapias mais antigas.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)                                                                                                                                                                                      |
|                           | Maior sobrevida                               |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Segurança do tratamento   |                                               |                                                  | “ <b>A Lenalidomida é de suma importância para um tratamento mais seguro e eficaz</b> , entendemos que seja um medicamento de alto valor, porém, todos os recursos necessários devem ser considerados diante de vidas.” (Interessado no tema)                                                                                                                                                                                                                                        |
| Adesão ao tratamento      | Tolerabilidade                                |                                                  | “ <b>Com a lenalidomida, consegue-se uma maior tolerância e assim maior adesão</b> , maior tempo de tratamento e assim melhores resposta (e por mais tempo) de controle da doença.” (Profissional de saúde)                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                           | Comodidade posológica                         | Redução de deslocamentos para centros de infusão | “ <b>Por ser administrada por via oral, reduz a necessidade de hospitalizações frequentes e deslocamentos constantes para centros de infusão</b> , algo particularmente relevante para pacientes que vivem longe de grandes centros ou que apresentam limitações físicas decorrentes da doença. <b>Isso facilita a adesão ao tratamento e diminui o impacto da terapia na rotina do paciente e de sua família.</b> ” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde) |
|                           |                                               | Redução de hospitalizações                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Relevância epidemiológica |                                               |                                                  | “ <b>O mieloma múltiplo é uma das neoplasias hematológicas mais frequentes</b> , e que após diagnóstico as pessoas passam conviver com ela, necessitando de múltiplas linhas de terapia.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)                                                                                                                                                                                                                            |

Fonte: Consulta Pública nº 6/2026, Conitec.

Ao todo, 97 (45,9%) dos respondentes afirmaram possuir experiência com a tecnologia em avaliação. Os efeitos positivos e facilidades apontados reforçam a efetividade clínica da lenalidomida, já mencionada na avaliação das opiniões sobre a incorporação da tecnologia.

Entre os benefícios clínicos mais destacados pelos participantes, sobressaíram-se o controle da doença e o aprofundamento da resposta terapêutica, com relatos de remissão sustentada após o uso contínuo como terapia de manutenção pós-transplante. A redução progressiva e a manutenção de níveis baixos da proteína monoclonal, assim como a redução do risco de recidiva também foram destacadas, com participantes relatando maior tempo sem progressão da doença.

A tolerabilidade da tecnologia foi apontada como uma vantagem significativa em relação a outras terapias, especialmente à talidomida (principal comparador dentro das contribuições). Os participantes destacaram que o perfil de

efeitos adversos mais favorável contribui para maior adesão ao tratamento e permite maior tempo de uso, resultando em melhores respostas clínicas. A comodidade posológica pela via oral foi amplamente valorizada: por dispensar deslocamentos frequentes a centros de infusão, a administração oral reduz hospitalizações e o impacto da terapia na rotina do paciente e de sua família. Também foram amplamente relatados a melhora na qualidade de vida e o aumento da sobrevida livre de progressão proporcionados pelo medicamento (Quadro 22).

**Quadro 22. Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes da CP nº 6/2026 sobre efeitos positivos/facilidades relativos à tecnologia avaliada.**

| Categorias              |                                                  | Trechos                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Efetividade             | Controle da doença                               | “Melhor reposta do paciente -> <b>maior controle da doença e aprofundamento de resposta, Efeitos colaterais toleráveis.</b> ” (Profissional de saúde)                                                                                                                                                             |
|                         | Tolerabilidade                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                         | Redução do risco de recidiva                     | “Paciente com manutenção de resposta ao TMO por mais tempo, <b>postergando a recidiva da doença</b> e mantendo qualidade de vida.” (Profissional de saúde)                                                                                                                                                        |
|                         | Redução e/ou controle da proteína monoclonal     | “ <b>E meus exames demonstram que a proteína monoclonal está cada vez reduzindo mais.</b> ” (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                                                                                                      |
|                         | Remissão da doença                               | “A LENALIDOMIDA, ACABOU COM A MINHA DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA, <b>EU ENTREI EM REMISSÃO COM A LENALIDOMIDA</b> ” (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                                                                                    |
|                         | Maior sobrevida                                  | “ <b>Possuem qualidade de vida e tempo maior sem a progressão da doença.</b> ” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)                                                                                                                                                                    |
| Adesão ao tratamento    | Melhora na qualidade de vida                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                         | Comodidade posológica                            | “ <b>Outro ponto positivo é a via de administração oral, que favorece a adesão ao tratamento</b> e proporciona maior comodidade ao paciente, reduzindo a necessidade de deslocamentos frequentes para serviços de saúde. (Profissional de saúde)                                                                  |
|                         | Redução de deslocamentos para centros de infusão |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Alternativa terapêutica | Tratamento de primeira linha                     | “A medicação em questão, lenalidomida, modifica o curso da doença, aprofundando resposta e aumento a sobrevida livre de progressão da doença, mieloma múltiplo. <b>Além de ser um ótimo medicamento de primeira linha para tratamento de mieloma múltiplo e para casos refratários.</b> ” (Profissional de saúde) |
|                         | Resposta terapêutica em pacientes refratários    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Fonte: Consulta Pública nº 6/2026, Conitec.

Entre os efeitos negativos e dificuldades relacionados à lenalidomida, os participantes voltaram a mencionar as barreiras de acesso como principal obstáculo. O alto custo do medicamento foi amplamente citado como impeditivo, levando muitos pacientes a dependerem exclusivamente da saúde suplementar ou a recorrer à judicialização para garantir o acesso. A indisponibilidade no SUS foi apontada como fator gerador de iniquidade entre os usuários do sistema público e os beneficiários de planos de saúde.

No âmbito clínico, foram relatados eventos adversos manejáveis, entre os quais se destacaram as citopenias que, em alguns casos, exigiram redução ou suspensão temporária da dose, com posterior reintrodução do medicamento. A baixa imunidade, a diarreia, as infecções respiratórias de repetição, as reações cutâneas com aumento da sensibilidade na pele e o risco de trombose também foram mencionadas. Casos de neuropatia foram relatados, embora com frequência e intensidade descritas como inferiores às observadas com a talidomida. Casos de recidiva da doença após uso prolongado também foram reportados (Quadro 23).

**Quadro 23. Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes da CP nº 6/2026 sobre efeitos negativos/dificuldades relativos à tecnologia avaliada.**

| Categorias             |                              | Trechos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dificuldades de acesso | Alto custo                   | <b>“O preço do medicamento é inacessível.”</b> (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                        | Processo burocrático         | <b>“Dificuldades de acesso e formulários de segurança com jornada burocrática difícil para o paciente.”</b> (Profissional de saúde)                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                        | Indisponibilidade no SUS     | <b>“Não tem no sus, logo os pacientes do SUS morrem.”</b> (Profissional de saúde)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                        | Restrito aos planos de saúde | <b>“Não ter a medicação no SUS. Só tenho a garantia de ter a mesma pagando um Plano de Saúde</b> no valor da minha aposentadoria. <b>Há incerteza mensal de receber a medicação pelo convênio.</b> Entrei com ação judicial para conseguir inicialmente.” (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                             |
|                        | Incerteza no fornecimento    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Efetividade limitada   | Recidiva da doença           | <b>“(…) utilizei o Lenalidomida pós o transplante de 2021 até final de 2014, mas a doença retornou no final de 2024,</b> e fiz tratamento o ano todo de 2025, realizando o tratamento CAR T CELL no final de 2025, hoje estou curada definitivamente do Mieloma Múltiplo.” (Pessoa com a condição de saúde)                                                                            |
| Eventos adversos       | Baixa imunidade              | <b>“Apenas tenho que me preocupar com a minha imunidade onde este medicamento contribui um pouco, as diarreias mas devo evitar alimentos como gorduras, refrigerantes e no momento derivados de leite</b> (apenas produtos sem lactose) nada que eu não consiga muito tranquilo, lembrando produtos mais caros mas vou driblando dou uma aposentada.” (Pessoa com a condição de saúde) |
|                        | Diarreia                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                        | Citopenia                    | <b>“Necessidade de redução de dose, eventualmente com período curto de suspensão, devido a alguma citopenia</b> (anemia, leucopenia, plaquetopenia). Manejável, com posterior reintrodução.” (Profissional de saúde)                                                                                                                                                                   |
|                        | Infecções respiratórias      | <b>“somente efeitos colaterais - infecção respiratória por repetição - controlada com uso de outros medicamentos.”</b> (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                                                                                                                                                |
|                        | Neuropatia                   | <b>“Meu esposo adquiriu uma neuropatia no pé esquerdo.”</b> (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                        | Reações cutâneas             | <b>“Alguns poucos efeitos adversos: imunidade baixa, fadiga e maior sensibilidade na pele.”</b> (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                        | Trombose                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Fonte: Consulta Pública nº 6/2026, Conitec.

Para além da tecnologia avaliada, os participantes mencionaram diversas outras tecnologias utilizadas no contexto do tratamento do mieloma múltiplo. Dentre as tecnologias medicamentosas, a talidomida foi a mais citada, seguida do bortezomibe. Também foram referenciados daratumumabe, dexametasona, ciclofosfamida, talquetamabe, melfalano, ácido zoledrônico, carfilzomibe, teclistamabe, elranatamabe, pomalidomida e isatuximabe. Em relação às tecnologias não medicamentosas, destacaram-se o transplante de medula óssea e a terapia com células CAR-T, conforme demonstrado na Figura 28.

Figura 28. Tecnologias citada na Consulta Pública nº 6/2026.



Fonte: CP nº 6/2026, Conitec

Entre os benefícios e facilidades das outras tecnologias, os participantes destacaram a efetividade da talidomida no controle do mieloma múltiplo, sobretudo pelo amplo acesso ao medicamento devido à sua disponibilidade no SUS e ao baixo custo. Nas combinações terapêuticas envolvendo bortezomibe, daratumumabe, dexametasona, carfilzomibe e ciclofosfamida foram apontados os efeitos positivos de elevadas taxas de resposta e controle efetivo da doença, sendo frequentemente descritas como complementares à lenalidomida. As terapias mais recentes, como talquetamabe e teclistamabe, foram destacadas pela efetividade em cenários de doença avançada ou refratária, representando alternativas relevantes para pacientes sem resposta às linhas anteriores de tratamento. A melhora na qualidade de vida e a contribuição para a remissão foram mencionadas em relação a diversas dessas tecnologias (Quadro 24).

Quadro 24. Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes da CP nº 6/2026 sobre efeitos positivos/facilidades relacionados a outras tecnologias.

| Categorias           |                        | Tecnologia   | Trechos                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Facilidade de acesso | Baixo custo            | talidomida   | “Acesso fácil e custo menor.” (Profissional de saúde)                                                                                                                                                                                           |
|                      | Disponibilidade no SUS |              | “principal ponto positivo da talidomida é que ela é eficaz no controle do mieloma múltiplo, <b>relativamente acessível e disponível no SUS</b> , o que permite tratar um grande número de pacientes.” (Pessoa com a condição de saúde)          |
| Efetividade          | Remissão da doença     | bortezomibe  | “A resposta ao Mieloma Múltiplo foi excelente com o uso combinado da lenalidomida, daratumumabe, bortezomibe e dexametasona e quase não tive efeitos colaterais. Chegou a 90% de resposta com 4 meses de uso.” (Pessoa com a condição de saúde) |
|                      |                        | daratumumabe |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                      |                        | dexametasona |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                      | Controle da doença     | carfilzomibe | “Elas são complementares a lenalidomida e mantém a doença controlada.” (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                                                         |
|                      |                        | zometa       |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                      |                        | talidomida   | “principal ponto positivo da talidomida é que ela é eficaz no controle do mieloma múltiplo (...)” (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                              |
|                      |                        | talquetamabe |                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                              |  |                |                                                                                                                                                                   |
|------------------------------|--|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |  | teclistamabe   | <b>“As medicações acima aumento a taxa de resposta e controle da doença.”</b> (Pessoa com a condição de saúde)                                                    |
| Melhora na qualidade de vida |  | bortezomibe    | <b>“Qualidade de vida.”</b> (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                      |
|                              |  | ciclofosfamida |                                                                                                                                                                   |
|                              |  | dexametasona   |                                                                                                                                                                   |
|                              |  | daratumumabe   | <b>“Ajudaram na remissão trazendo qualidade de vida.”</b> (Pessoa com a condição de saúde)                                                                        |
|                              |  | melfalano      |                                                                                                                                                                   |
|                              |  | talidomida     | <b>“Meu marido usa talidomida que vem ajudando na qualidade de vida no início do tratamento.”</b> (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde) |

Fonte: CP nº 6/2026, Conitec.

Os efeitos negativos e dificuldades associados às outras tecnologias foram amplamente relacionados ao alto custo e à indisponibilidade no SUS, especialmente em relação ao talquetamabe, teclistamabe, daratumumabe e elranatamabe. A efetividade limitada de algumas tecnologias também foi destacada: a talidomida, embora amplamente disponível no SUS, foi descrita por profissionais de saúde como uma opção já ultrapassada, com resposta parcial e alto índice de recidiva. De forma semelhante, a ciclofosfamida e a dexametasona foram mencionadas como opções com resposta insatisfatória em parte dos pacientes.

Entre os eventos adversos, a neuropatia associada à talidomida foi o efeito mais frequentemente relatado pelos participantes, sendo apontada como seu principal ponto negativo; sonolência, constipação e risco de trombose também foram mencionados em relação a esse medicamento.

Já o carfilzomibe foi associado a complicações cardíacas, enquanto o melfalano foi relacionado à mielotoxicidade. O daratumumabe e a dexametasona foram vinculados a fadiga, maior sensibilidade na pele e baixa imunidade. O aumento da proteína monoclonal e a piora da anemia também foram relatados por participantes em uso de talidomida (Quadro 25).

**Quadro 25. Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes da CP nº 6/2026 sobre efeitos negativos/dificuldades relacionados a outras tecnologias.**

| Categorias           |          | Tecnologia     | Trechos                                                                                                                                                                                 |
|----------------------|----------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alto custo           |          | talquetamabe   | <b>“Aspecto financeiro.”</b> (Profissional de saúde)                                                                                                                                    |
|                      |          | teclistamabe   |                                                                                                                                                                                         |
|                      |          | daratumumabe   |                                                                                                                                                                                         |
|                      |          | elranatamabe   |                                                                                                                                                                                         |
| Efetividade limitada |          | bortezomibe    | <b>“Ela é utilizada no sus, embora já ultrapassada, mas muitos não respondem a ela e precisam de outro tratamento.”</b> (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde) |
|                      |          | ciclofosfamida | <b>“Fiz 5 ciclos com a ciclofosfamida e não obtive boa resposta em termos de negatividade do MM.”</b> (Pessoa com a condição de saúde)                                                  |
|                      |          | dexametasona   | <b>“Por um breve período ajudou, depois não causou efeito.”</b> (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                        |
|                      |          | talidomida     | <b>“Resposta muito parcial e alto índice de recidiva.”</b> (Profissional de saúde)                                                                                                      |
| Eventos adversos     | Enjoo    | bortezomibe    | <b>“Tive enjojo e diarreia, algumas poucas vezes.”</b> (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                 |
|                      | Diarreia |                |                                                                                                                                                                                         |

|  |                                |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|--------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | Cardiotoxicidade               | carfilzomibe   | <b>“O carfilzomibe pode gerar Problemas no coração.”</b> (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                                                                                                         |
|  | Fadiga                         | dexametasona   | <b>“Fadiga, sensibilidade na pele e baixa de imunidade.”</b> (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                                                                                                     |
|  | Baixa imunidade                | daratumumabe   |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|  | Reações cutâneas               | R              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|  | Mielotoxicidade                | ciclofosfamida | <b>“Maior mielotoxicidade.”</b> (Pessoa com a condição de saúde)                                                                                                                                                                                                                  |
|  |                                | melfalano      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|  | Anemia                         | talidomida     | <b>“O aumento da proteína monoclonal e piora na anemia.”</b> (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)                                                                                                                                                      |
|  | Aumento da proteína monoclonal | A              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|  | Neuropatia                     | N              | <b>“principal ponto negativo da talidomida para pacientes com mieloma múltiplo é a NEUROPATIA PERIFÉRICA potencialmente permanente, além de outros efeitos como sonolência, constipação e risco de trombose.”</b> (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde) |
|  | Sonolência                     | S              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|  | Constipação                    | Constipação    |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|  | Trombose                       | Trombose       |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Fonte: CP nº 6/2026, Conitec.

As contribuições analisadas evidenciam uma percepção amplamente favorável à incorporação da lenalidomida para manutenção pós-transplante de células-tronco em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, com 98,1% dos respondentes favoráveis à incorporação. Os principais benefícios apontados foram o controle da doença, a remissão, a redução da proteína monoclonal, a maior sobrevida livre de progressão, a tolerabilidade superior e a melhora na qualidade de vida. A via oral de administração foi amplamente valorizada pela comodidade posológica, com o efeito de redução de hospitalizações e maior adesão ao tratamento.

Embora tenham sido mencionados eventos adversos manejáveis - como citopenias, diarreia e reações cutâneas - e casos de recidiva após uso prolongado, esses fatores foram apresentados pelos participantes como elementos gerenciáveis e não como impeditivos à incorporação. As principais barreiras identificadas foram o alto custo, a indisponibilidade no SUS e a necessidade de judicialização, que comprometem o acesso equitativo ao medicamento.

Em relação às perguntas apontada no Relatório para a Sociedade, as contribuições ajudaram a entender os motivos para a interrupção do uso da talidomida. Com base nas contribuições analisadas, diversos participantes relataram experiência prévia com o medicamento, sendo a neuropatia, por vezes descrita como irreversível, como o principal motivo de interrupção.

Em relação ao tempo de uso da lenalidomida, os relatos variaram de poucos meses a vários anos, com um participante relatando uso por cinco anos como manutenção pós-transplante e permanência em remissão por dez anos.

Quanto à previsão de interrupção, essa questão não foi respondida diretamente nas contribuições.

Já no que se refere ao retorno da atividade da doença, um participante relatou recidiva após uso prolongado da lenalidomida. Contudo, outras contribuições destacaram que o medicamento prolonga o tempo de resposta ao transplante e posterga a ocorrência da recidiva, contribuindo para um maior período de controle da doença.

Finalmente, vale destacar que, inicialmente, foram recebidas 632 contribuições por meio do formulário de consulta pública do PCDT, que foi posteriormente interrompido por se tratar de um processo distinto do aplicado na avaliação de medicamentos e produtos. Não obstante, todas as respostas recebidas foram devidamente analisadas e incorporadas à presente análise, sendo que, do conjunto das contribuições, verificou-se que as informações apresentadas eram recorrentes. Trechos obtidos nessas contribuições foram incluídos nos Quadros 21 a 25.

## 14.2 Contribuições para o tópico evidências científicas

Foram analisadas 52 contribuições de evidências clínicas, enviadas na consulta pública (CP) 06/2026, tanto na primeira abertura como na reabertura, sendo que 22 dessas enviaram anexos. Estudos já incluídos nesse relatório foram citados, além de outros que não atenderam aos critérios de elegibilidade e foram desconsiderados. Algumas contribuições reforçaram a eficácia e a segurança da lenalidomida:

*“(...) a manutenção com lenalidomida pode contribuir para prolongar o controle da doença e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes submetidos ao transplante (...)” GSK*

*“Incluir Lenalidomida na manutenção pós transplante traz benefício dobrando o tempo de sobrevida livre de progressão em relação a pacientes que não utilizam (...)”*

*“As principais vantagens da lenalidomida incluem melhor tolerabilidade para uso prolongado, menor incidência de neuropatia periférica, maior adesão ao tratamento, benefício em SLP independentemente do risco citogenético (incluindo pacientes de alto risco, nos quais a talidomida não demonstrou eficácia) e recomendação por diretrizes internacionais de alto impacto (...)”*

**Secretaria de Estado da Saúde Pública do Rio Grande do Norte**

*“É imperativo observar que, ao contrário da avaliação anterior, o cenário atual apresenta uma mudanças relevantes, a incorporação de novos dados que indicam um benefício favorável da lenalidomida sobre a sobrevida global, para os pacientes, esse ganho representa não apenas tempo, mas a manutenção da resposta terapêutica e a redução drástica de recaídas.”*

Também foram enviadas contribuições sobre a talidomida, criticando seu uso como comparador ou destacando seus eventos adversos, como os seguintes trechos:

*“A Talidomida utilizada como comparador não é uma medicamento tolerado em um esquema de manutenção a longo prazo uma vez que causa sequelas neurológicas intoleráveis. “*

*“A manutenção exclusiva da talidomida ignora que a neuropatia periférica associada a ela é frequentemente irreversível e incapacitante, gerando um impacto funcional severo de qualidade de vida e autonomia do paciente.”*

*“A talidomida é um imunomodulador historicamente utilizado no tratamento do mieloma múltiplo, porém está associada a eventos adversos neurológicos relevantes, particularmente neuropatia periférica. (...) Análise retrospectiva conduzida em serviço público brasileiro avaliando pacientes com mieloma múltiplo demonstrou que a principal causa de interrupção do tratamento com talidomida foi a ocorrência de neuropatia periférica associada ao medicamento. No estudo, eventos de neuropatia periférica grau 2 ou superior foram observados em aproximadamente 57% dos pacientes, evidenciando um perfil de toxicidade que frequentemente limita a continuidade do tratamento.”* **GSK**

*“Considerando exclusivamente o cenário de manutenção pós-TCTH, talidomida está associada a uma alta frequência de neuropatia periférica, com incidência de até 50% em pacientes, sendo que neuropatia de grau 3 ocorre em cerca de 10-16% dos casos. (...) Em contraste, lenalidomida tem perfil de neurotoxicidade muito mais favorável, com neuropatia periférica grave (grau 3) ocorrendo em apenas 1-2% dos pacientes em manutenção, e geralmente se manifesta como neuropatia leve ou subclínica, sem impacto significativo na função ou necessidade de interrupção do tratamento.”*

*“A talidomida , na terapia de manutenção pós transplante do tratamento do mieloma múltiplo não possui autorização da ANVISA e seu uso é off label.”* **EUROFARMA**

*A recomendação preliminar desfavorável fundamentou-se na comparação com a talidomida, fato que a ABHH considera tecnicamente impreciso para o cenário de manutenção (...) a talidomida apresenta um perfil de segurança desfavorável, marcado por neuropatia periférica dose-dependente e frequentemente irreversível, o que impede sua utilização como terapia de manutenção prolongada (...) na prática clínica do SUS, a talidomida é utilizada apenas como terapia de consolidação transitória (2 a 4 ciclos) e não como manutenção contínua.* **ABHH (DEMANDANTE)**

*“Na prática clínica, o tratamento com a talidomida acaba sendo limitado a poucos ciclos devido à sua toxicidade inaceitável... nenhum guideline terapêutico nacional ou internacional, sustenta o uso da talidomida como terapia de manutenção.”* **BMS**

*“Para pacientes que realizaram o transplante de medula, hoje infelizmente não temos um tratamento de manutenção eficaz, visto que a talidomida é um medicamento com neurotoxicidade e com altas taxas de descontinuação precoce (...) não há nenhuma evidência científica nem experiência clínica que suporta o uso de talidomida no contexto de manutenção após transplante.”* **HEMOCENTRO UNICAMP**

Algumas contribuições destacaram a desigualdade entre os tratamentos no SUS ou na saúde suplementar, como os trechos a seguir:

“Atualmente somente os pacientes com planos de saúde (ou os pouquíssimos que podem pagar) têm acesso a essa medicação em todas as fases dos seus tratamentos.”

“(…) a incorporação da lenalidomida como terapia de manutenção no SUS representa uma medida importante para reduzir desigualdades no acesso ao tratamento e melhorar os desfechos clínicos de pacientes com mieloma múltiplo no Brasil.”

“(…) a eficiência da Lenalidomida com baixa toxicidade já se comprovou há vários anos no mundo todo e é utilizada na rede privada também há anos.”

“(…) a recomendação atual promove uma clara iniquidade de acesso, restringindo o padrão-ouro terapêutico a quem possui plano de saúde, enquanto o SUS permanece estagnado em uma tecnologia de maior toxicidade.”

Empresas e Organizações da Sociedade Civil identificadas, que enviaram contribuições e se manifestaram favoráveis à incorporação da lenalidomida:

- Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular - ABHH
- Secretaria de Estado da Saúde Pública do Rio Grande do Norte (SESAP-RN)
- Hospital Aristides Maltez (Liga Bahiana contra o câncer)
- Federação das Santas Casas e Hospitais Beneficentes do Estado de São Paulo
- Bristol Myers Squibb Farmacêutica LTDA (BMS)
- Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES)
- Hemocentro UNICAMP
- GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA
- Eurofarma Laboratórios S.A.
- Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE)
- Federação das Santas Casas e Hospitais Beneficentes do Estado de São Paulo (FEHOSP)
- Casa Hunter

### 14.3 Contribuições sobre os aspectos econômicos

Algumas contribuições (n=8) foram recebidas no campo “Estudos econômicos” da Consulta Pública. Além disso, outras contribuições submetidas como anexo (n=6) durante a primeira abertura de consulta pública também avaliaram destaques econômicos. Entre os principais pontos destacados estão:

- O uso da lenalidomida promove a remissão da doença, redução de progressão e tratamentos subsequentes, e consequente redução do número de hospitalização/internações;
- Potencial de redução de gastos com complicações e economia indireta;
- Ampliação do acesso ao medicamento na rede pública;
- A concorrência de mercado entre fabricantes indica que um modelo de aquisição e financiamento descentralizado pode ser o mais adequado.
- A entrada de similares e genéricos reduziria significativamente o custo do tratamento, e absorvido pela APAC de Mieloma Múltiplo.
- A empresa fabricante Eurofarma atualizou o preço de incorporação da apresentação de 10 mg para R\$ 188,00 (preço anterior: R\$ 230,00). Observação: O preço considerado pelo Nats em suas análises complementares foi de R\$ 120,00, sendo este preço proposto pela empresa Sun Farmacêutica do Brasil Ltda.
- Sugestão de mecanismos de remuneração paralelos (como uma APAC secundária) para cobrir os expressivos custos de farmácia clínica e monitoramento;
- Uso impreciso da talidomida como comparador, um imunomodulador historicamente utilizado em outras fases do tratamento do mieloma múltiplo, porém que está associada a eventos adversos neurológicos relevantes, particularmente neuropatia periférica.
- Além disso, devido ao seu baixo custo, o uso da talidomida como comparador pode ocultar custos reais gerados pela progressão precoce da doença. Neste cenário, a ausência de tratamento de manutenção ativo (placebo/observação) poderia melhor representar a prática clínica.

#### 14.4 Considerações pós-consulta pública

As contribuições recebidas quanto às evidências científicas reforçaram a eficácia e segurança da lenalidomida, críticas quanto ao uso da talidomida como comparador, no âmbito do SUS e desigualdade dos tratamentos no SUS e na saúde suplementar. Além disso, em relação aos aspectos econômicos, foram recebidas contribuições destacando que a lenalidomida pode reduzir progressão da doença, hospitalizações e custos indiretos, além de ampliar o acesso no SUS. Também foram sugeridos ajustes no modelo de financiamento e remuneração para cobrir custos assistenciais. Ressaltou-se ainda que o uso da talidomida como comparador pode ser indevido e subestimar custos devido à progressão da doença e eventos adversos.

## 15. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO FINAL

Na 151ª reunião ordinária da Conitec, após a apresentação das contribuições de consulta pública e avaliação da análise complementar econômica, o Comitê de Medicamentos discutiu sobre a baixa tolerabilidade da talidomida na terapia de manutenção, etapa posterior ao transplante. Também foram debatidos os possíveis impactos de um tratamento com baixa eficácia sobre a perda do transplante, o que poderia resultar em um incremento de custos não contemplados no modelo econômico. Também foram destacadas as reações adversas associadas à talidomida, e a baixa mediana de tempo de tratamento observada tanto em estudos clínicos quanto nas bases de dados do SUS. Outro ponto levantado foi a possibilidade do aumento de custos em casos de recidiva ou refratariedade na fase de manutenção, devido ao custo elevado nos tratamentos de segunda linha. O comitê discutiu também a eficácia da lenalidomida nos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, associada ao baixo impacto orçamentário incremental observado em um cenário de possível incorporação da tecnologia.

## 16. RECOMENDAÇÃO FINAL

Aos 6 (seis) dias do mês de maio de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 151ª reunião ordinária da Conitec, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da lenalidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas no SUS. Para essa recomendação, considerou-se a eficácia da lenalidomida nos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, associado ao baixo impacto orçamentário incremental. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1099/2026.

## 17. 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 - Secretária de Atenção Especializada à Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE Nº 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.
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.
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.
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, Rochwerf 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, Terebelo 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.
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/pesquisaclinica/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.
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. REVLIMID (lénalidomide) Opinions on drugs - Posted on May 07 2020. Disponível em: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3181646/en/revlimid-lenalidomide](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3181646/en/revlimid-lenalidomide).



# APÊNDICES

## Apêndice 1. Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics<sup>1</sup>, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>2</sup>, PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>3</sup>, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)<sup>4</sup> e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)<sup>5</sup>, 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 <sup>(a)</sup> ; Novo uso <sup>(b)</sup> |
| BR112013006769             | Combinação sinérgica                                                                                                                                                                                                                       | MORPHOSYS AG (DE)                | 26/09/2031        | Combinação de medicamentos <sup>(a)</sup>                           |
| BR112015026006             | Uso de um composto em combinação com um fármaco                                                                                                                                                                                            | SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (US) | 16/04/2034        | Combinação de medicamentos <sup>(a)</sup>                           |

|                |                                                                                                                                    |                                   |            |                                                                                                                                   |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | 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 <sup>(a)</sup> ; Formulação <sup>(c)</sup>                                                             |
| BR112015032529 | Composto de glicosaminoglicano e seu método de preparação, bem como sua aplicação                                                  | AIHOL CORPORATION (US)            | 27/08/2034 | Combinação de medicamentos <sup>(a)</sup> ; Formulação <sup>(c)</sup>                                                             |
| BR112016024016 | Moduladores de proteólise baseados em imida, composição farmacêutica e uso dos mesmos                                              | ARVINAS OPERATIONS, INC. (US)     | 14/04/2035 | Formulação <sup>(c)</sup>                                                                                                         |
| BR112017019785 | Anticorpo biespecífico, seu uso e composição farmacêutica                                                                          | PFIZER INC. (US)                  | 30/03/2036 | Diagnóstico, análise e ensaio <sup>(d)</sup> ; combinação de medicamentos <sup>(a)</sup> ; produto (macromolécula) <sup>(e)</sup> |

*“sub judice”*

<sup>(a)</sup>Combinação de medicamentos: Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. <sup>(b)</sup>Novo Uso: Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). <sup>(c)</sup>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. <sup>(d)</sup>Diagnóstico, Análise e Ensaio: Aplicações analíticas e de diagnóstico. <sup>(e)</sup>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 Inteligente<sup>1</sup> e INPI<sup>4</sup>

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 9.279/1996<sup>6</sup>. 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 Lei<sup>6</sup>.

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 nula<sup>7</sup>.

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

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)<sup>6</sup>.

## Referências

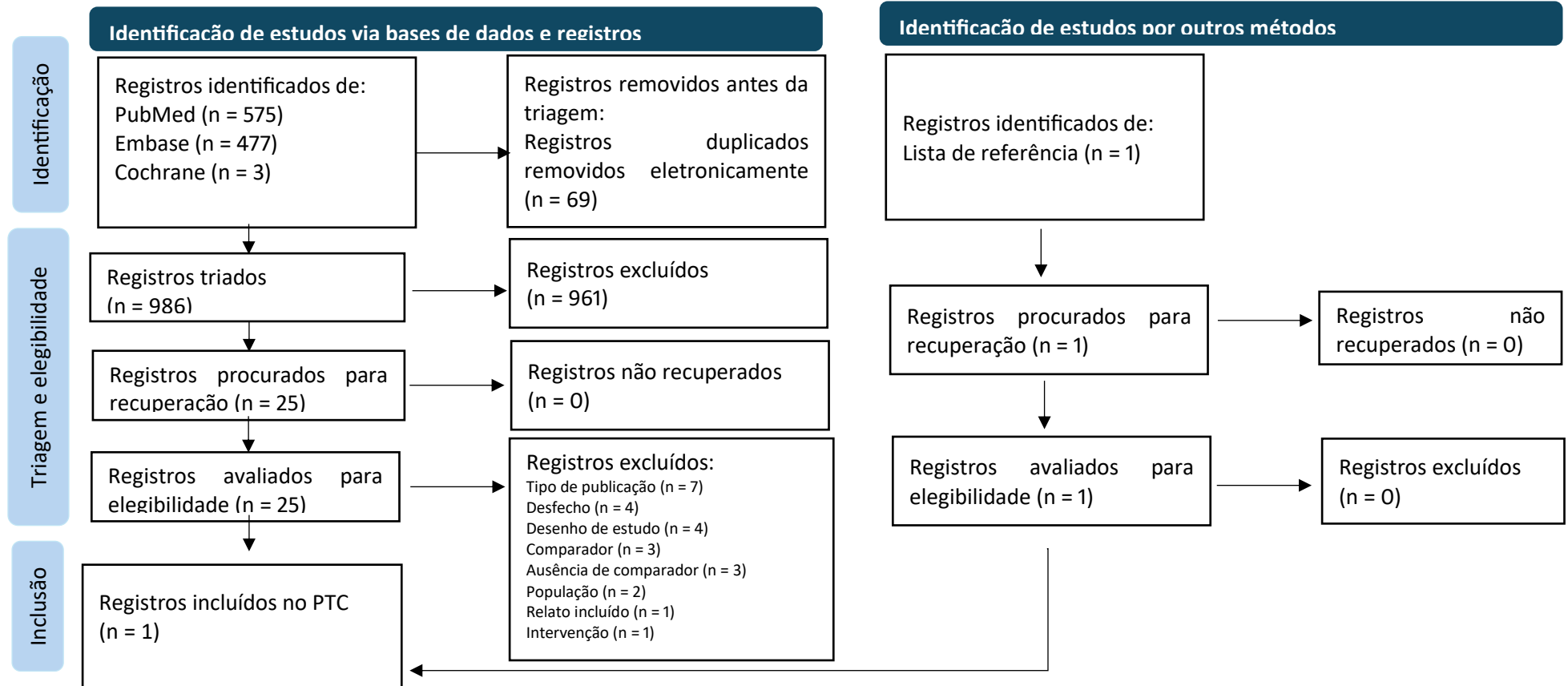
1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 17 de dez. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). 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](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](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 17 de dez. de 2025.

## 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'<br>#2 'maintenance therapy'/exp OR 'maintenance therapy'<br>#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)<br>#4 [medline]/lim<br>#5 #1 AND #2 AND #3 NOT #4 AND [2021-2025]/py | 477 registros  |
| The Cochrane Library | (myeloma AND maintenance):ti,ab,kw<br>(myeloma AND maintenance):ti,ab,kw Publication Year from 2021 to 2025 in 'Trials'                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3 registros    |
| Total                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1055 registros |

### 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/>

#### 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     |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Asghar, 1988</b>      | 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     |
| <b>Bhutani, 2025</b>     | MRD-driven phase 2 study of daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma                                                                                            | Ausência de comparador |
| <b>Boquoi, 20233</b>     | 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  |
| <b>Brazauskas, 2024</b>  | Symptom clusters and their impact on quality of life in multiple myeloma survivors: Secondary analysis of BMT CTN 0702 trial                                                                                         | Comparador inelegível  |
| <b>Byun, 2022</b>        | 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 |
| <b>De Tute, 2022</b>     | 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     |
| <b>Han, 2021</b>         | Different Patient Subgroup Different Maintenance, Proteasome Inhibitors or Immunomodulators Maintenance for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A 7-Year Single-Center Data in China                                   | Desenho de estudo      |
| <b>Jenner, 2023</b>      | 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  |
| <b>Jones, 2023</b>       | 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               |
| <b>Kaiser, 2023</b>      | Daratumumab, Cyclophosphamide, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone as Induction and Extended Consolidation Improves Outcome in Ultra-High-Risk Multiple Myeloma                                              | Desenho de estudo      |
| <b>Kroger, 2021</b>      | 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     |
| <b>Kroger, 2024</b>      | 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               |
| <b>Langerhorst, 2021</b> | Multiple Myeloma Minimal Residual Disease Detection: Targeted Mass Spectrometry in Blood vs Next-Generation Sequencing in Bone Marrow                                                                                | Desfecho               |
| <b>Mai, 2022</b>         | Implications and Prognostic Impact of Mass Spectrometry in Patients with Newly-Diagnosed Multiple Myeloma                                                                                                            | Tipo de publicação     |
| <b>Mai, 2023</b>         | Implications and prognostic impact of mass spectrometry in patients with newly-diagnosed multiple myeloma                                                                                                            | Desfecho               |

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

