

Relatório de **recomendação**

Dezembro/2021

M E D I C A M E N T O

Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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 análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos 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 população¹.

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 DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de Monitoramento de Horizonte Tecnológico (MHT) nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e a prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preço das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos dos medicamentos avaliados.....	20
Tabela 2. Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo em terapia de manutenção no cenário base.	30
Tabela 3. Variáveis e população elegível utilizadas na análise de impacto orçamentário.....	32
Tabela 4. Utilidade para os pacientes com mieloma múltiplo com uso de cada tecnologia nos estados de saúde do modelo econômico.	80
Tabela 5. Custo mensal e anual do tratamento com as terapias para pacientes com mieloma múltiplo em manutenção.	82
Tabela 6. Variáveis utilizadas na análise de sensibilidade determinística.	83
Tabela 7. Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo em terapia de manutenção no cenário base.	84
Tabela 8. Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo em terapia de manutenção no cenário 1...85	
Tabela 9. Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo em terapia de manutenção no cenário 2...85	

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Sistemas de estadiamento da doença para pacientes com Mieloma Múltiplo, de acordo com os Sistemas Durie-Salmon e de Estadiamento Internacional.....	16
Quadro 2. Estadiamento para pacientes com Mieloma Múltiplo, de acordo com as alterações citogenéticas, idade e estimativa de sobrevida.....	16
Quadro 3. Critérios de resposta ao tratamento, de acordo com as Diretrizes do Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 pelo Ministério da Saúde.....	18
Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da tecnologia avaliada.	19
Quadro 5. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida global, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.....	23
Quadro 6. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida livre de progressão, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.....	23
Quadro 7. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho eventos adversos graus 3 e 4, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.....	24
Quadro 8. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho de eventos neurológicos, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.	25
Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre lenalidomida e talidomida para os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graus 3 e 4, eventos adversos neurológicos.	27

Quadro 10. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, que necessitam de terapia de manutenção após serem submetidos ao TCTH.	34
Quadro 11. Pergunta de pesquisa, baseada no acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparador e desfechos).	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama da rede utilizada na meta-análise.	22
Figura 2. Gráfico de floresta referente ao desfecho da sobrevida global.	22
Figura 3. Gráfico de floresta referentes ao desfecho da sobrevida livre de progressão.	23
Figura 4. Gráfico de floresta referentes ao desfecho de eventos adversos graus 3 e 4.	24
Figura 5. Gráfico de floresta referentes ao desfecho de eventos adversos neurológicos.	25
Figura 6. Estrutura do modelo econômico	30
Figura 7. Diagrama de Tornado lenalidomida comparada a talidomida.	31

1.	APRESENTAÇÃO	11
2.	CONFLITO DE INTERESSES	11
3.	RESUMO EXECUTIVO	12
4.	INTRODUÇÃO.....	15
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	15
4.2.	Tratamento recomendado	17
5.	FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS.....	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
6.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	22
6.1.1.	Sobrevida Global (SG).....	22
6.1.2.	Sobrevida Livre de Progressão (SLP).....	23
6.2.	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	24
6.2.1.	Eventos Adversos Grau 3 e 4	24
6.2.2.	Eventos Adversos Neurológicos	24
6.2.3.	Descontinuação devido a Eventos Adversos	25
6.3.	Qualidade geral das evidências (GRADE)	26
6.4.	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	29
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	29
7.1.	Análise de custo-efetividade	29
7.2.	Análise de Impacto Orçamentário.....	31
8.	ACEITABILIDADE	33
9.	IMPLANTAÇÃO E VIABILIDADE	33
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	34
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	35
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	35
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	36
	REFERÊNCIAS	38
	MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - Síntese de evidências.....	41
1.	APRESENTAÇÃO	42
2.	DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES	42
3.	RESUMO EXECUTIVO	43
4.	CONTEXTO	44
4.1.	Objetivo do parecer.....	44
4.2.	Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.....	44
5.	PERGUNTA DE PESQUISA.....	44
5.1.	População	45
5.2.	Intervenção.....	45
5.3.	Comparador.....	45
5.4.	Desfechos	45
5.5.	Tipos de estudo	46
6.	BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	46
6.1.	Etapa 1: Busca e seleção das revisões sistemáticas	46
6.1.1.	Termos de busca e bases de dados para seleção de revisões sistemáticas	46
6.1.2.	Elegibilidade e triagem das revisões sistemáticas.....	47
6.1.3.	Revisões sistemáticas selecionadas.....	47
6.1.4.	Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas	48
6.1.5.	Caracterização das revisões sistemáticas.....	50
6.2.	Etapa 2: Atualização da revisão sistemática publicada por Gay et al. 2018	52
6.2.1.	Termos de busca e bases de dados para atualização da revisão sistemática	52

6.2.2. Elegibilidade e triagem dos ensaios clínicos randomizados	52
6.2.3. Ensaios clínicos incluídos	52
6.2.4. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos	53
6.2.5. Meta-análise por pares e em rede	57
6.2.6. Avaliação da qualidade da evidência.....	58
6.2.7. Caracterização dos ensaios clínicos incluídos	59
7. SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	64
7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia.....	64
7.1.1. Sobrevida global	64
7.1.2. Sobrevida livre de progressão	64
7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	65
7.2.1. Eventos adversos graus 3 e 4	65
7.2.2. Eventos adversos neurológicos	66
7.2.3. Descontinuação por eventos adversos.....	67
8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	68
8.1. Limitações gerais das evidências	70
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
10. REFERÊNCIAS	71
11. APÊNDICE 1 - Estudos excluídos e motivos de exclusão na busca e seleção de revisões sistemáticas (n=21)	73
12. APÊNDICE 2 - Estudos excluídos e motivos de exclusão na busca e seleção de ensaios clínicos randomizados (n=80) 74	
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - Avaliação Econômica	76
1. APRESENTAÇÃO	77
2. CONFLITO DE INTERESSES	77
3. INTRODUÇÃO.....	78
4. MÉTODOS	78
4.1. População-alvo	78
4.2. Perspectiva	79
4.3. Comparador.....	79
4.4. Horizonte temporal	79
4.5. Taxa de desconto.....	79
4.6. Desfechos de saúde.....	79
4.7. Estimativa de recursos e custos	82
4.8. Modelo econômico.....	82
4.9. Análise de sensibilidade	83
5. RESULTADOS.....	83
5.1. Cenário Base.....	84
5.2. Cenário 1.....	85
5.3. Cenário 2.....	85
6. LIMITAÇÕES	85
7. REFERÊNCIAS	86
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – Análise de Impacto Orçamentário	88
1. APRESENTAÇÃO	89
2. CONFLITO DE INTERESSES	89
3. INTRODUÇÃO.....	90
4. MÉTODOS	90
4.1. Perspectiva	90
4.2. Horizonte temporal	90
4.3. Intervenção e comparador.....	90
4.4. Custos de tratamento.....	90
4.5. População	91
4.6. <i>Market share</i>	93

4.7.	Pressupostos da análise.....	93
5.	RESULTADOS.....	94
6.	LIMITAÇÕES.....	95
7.	REFERÊNCIAS.....	95

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório de Recomendação, demandado pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Unicamp (NATS/HC Unicamp), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde. O objetivo deste Relatório é avaliar eficácia, segurança e impactos econômicos da lenalidomida para a terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Lenalidomida.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

Introdução: O mieloma múltiplo é uma neoplasia de plasmócitos com incidência anual no Brasil de 1,24 casos a cada 100.000 habitantes. Apesar de avanços no tratamento da doença, o mieloma múltiplo é considerado incurável e o objetivo da terapia é induzir a remissão e prolongar a sobrevida do paciente, preservando sua qualidade de vida. Uma parte dos pacientes é considerada elegível para realização de TCTH após a administração de medicamentos com atividade anti-mieloma. Após o TCTH, os pacientes podem receber a terapia de manutenção, que consiste na administração prolongada de medicamentos com baixa toxicidade na tentativa de prevenir a progressão da doença. A lenalidomida é um imunomodulador que pode ser utilizado na terapia de manutenção. Desta forma, o objetivo deste relatório é comparar eficácia, segurança, custo efetividade e impacto orçamentário da lenalidomida em relação à talidomida, imunomodulador disponível no SUS.

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: Para a análise das evidências clínicas, a busca e a seleção dos artigos foram realizadas em duas etapas. Na primeira etapa, foram identificadas revisões sistemáticas com meta-análise das quais pudessem ser extraídas comparações diretas entre a tecnologia proposta e o comparador. A estratégia de busca e a seleção dos artigos não gerou resultados de comparação direta. Entre as revisões sistemáticas identificadas nesta primeira etapa, foram encontrados dois artigos (Gay et al. 2018 e Li et al. 2018), que satisfaziam a pergunta de pesquisa de maneira indireta, por meio de meta-análise em rede. Decidiu-se então pela atualização da meta-análise em rede realizada em Gay et al. 2018 devido a reprodutibilidade da busca realizada. Assim, a segunda etapa deste PTC constituiu na atualização da meta-análise em rede publicada por Gay (2018), a fim de se obter comparações indiretas entre a lenalidomida e a talidomida. A estratégia de busca foi estruturada com a finalidade de atualizar temporalmente as bases de dados utilizadas em Gay 2018 (Medline e Cochrane Library), e de acrescentar a base de dados EMBASE. Foram obtidas 2.491 publicações. Após a leitura e a seleção dos artigos, foram mantidos os cinco estudos incluídos na revisão sistemática original e acrescentadas duas publicações, totalizando 12 para compor a presente meta-análise. O risco de viés dos ensaios clínicos incluídos foi classificado como baixo para todos os desfechos avaliados. Quanto as estimativas obtidas na meta-análise em rede, a lenalidomida foi superior a talidomida no desfecho sobrevida livre de progressão - SLP (HR: 0,64; IC 95%: 0,48-0,86). Quanto aos desfechos sobrevida global - SG (HR: 0,58; IC95% 0,30-1,11), eventos adversos graus 3 e 4 (RR: 0,75; IC 95%: 0,20-2,86) e eventos adversos relacionados ao sistema nervoso (RR: 0,33; IC 95%: 0,03-3,11) não houve diferença entre os grupos que receberam talidomida e lenalidomida para terapia de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH.

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

apresentou efetividade incremental de 2,07 LY e 1,77 QALY, sendo a RCEI de R\$ 772.226,66/QALY. No Cenário 1, quando se obteve o máximo de efetividade para a lenalidomida (12,66 LY e 10,42 QALY), a RCEI foi de R\$ 481.656,22/QALY. No Cenário 2, quando se obteve o mínimo de efetividade para a lenalidomida (8,28 LY e 6,83 QALY), a RCEI demonstrou dominância da talidomida.

Análise de impacto orçamentário: 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 poderá variar de R\$ 361.164.397,28 a 1.083.493.191,84, de acordo com os cenários apresentados.

Recomendações internacionais: As agências internacionais *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* recomendam o uso de lenalidomida para terapia de manutenção após o TCTH. No entanto, tanto o NICE quanto o CADTH condicionam a recomendação a acordos comerciais e melhora da relação custo-efetividade da lenalidomida.

Monitoramento do horizonte tecnológico (MHT): Foram considerados estudos clínicos concluídos, de fases 3 e 4, nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, e os dados da situação regulatória das tecnologias na *European Medicines Agency (EMA)* e na *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*. Foram detectados cinco potenciais medicamentos – carfilzomibe, daratumumabe, elotuzumabe, isatuximabe e ixazomibe - para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que utilizam terapia de manutenção após o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Carfilzomibe, ixazomibe e elotuzumabe são medicamentos que já possuem registro na Anvisa, EMA e FDA, e o isatuximabe no FDA e EMA, para tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Entretanto, estão em fase de pesquisa clínica para pacientes que não receberam tratamento prévio, e que são elegíveis a tratamento de indução com alta dose de quimioterapia e TCTH.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública conjunta para Perspectiva do Paciente durante o período de 18/10/2021 a 24/10/2021, que contou com quinze inscrições, sendo o representante definido por consenso do grupo. No relato, o participante descreveu aspectos da sua vivência como paciente com mieloma múltiplo, destacando a rapidez na obtenção de diagnóstico, a realização do transplante de medula óssea e o uso de diferentes tecnologias durante o tratamento. Além disso, informou ter tido boa resposta terapêutica à lenalidomida durante cinco anos, em virtude da progressão da doença depois desse intervalo temporal, passou a utilizar protocolo com daratumumabe, apresentando melhora geral do quadro clínico.

Considerações finais: A lenalidomida melhorou a SLP dos pacientes com mieloma múltiplo quando comparada à talidomida. No entanto, não houve diferença quanto à SG, EA graus 3 e 4 e EA neurológicos. Os resultados devem considerar a qualidade da evidência para os desfechos avaliados, que variou de baixa a moderada de acordo com as estimativas da meta-análise em rede, bem como a ausência de ECR com comparação direta entre lenalidomida e talidomida.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 104ª Reunião da Conitec, no dia 08/12/2021, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes adultos com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Considerou-se o elevado impacto orçamentário incremental e a relação de custo-efetividade da lenalidomida diante da talidomida.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O mieloma múltiplo é uma neoplasia de plasmócitos que, de acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer da Organização Mundial de Saúde (OMS), é responsável por 176.404 novos casos, diagnosticados globalmente em ambos os sexos, com 117.077 óbitos em 2020. A incidência mundial, neste mesmo ano, foi de 1,8 casos de mieloma múltiplo em 100.000 habitantes para ambos os sexos; e a taxa de mortalidade mundial em ambos os sexos foi de 1,1 óbitos em 100 mil habitantes. Na América do Sul, a incidência foi de 2,0 casos/100 mil habitantes e a taxa de mortalidade foi de 1,5 óbitos a cada 100 mil habitantes, para ambos os sexos (1).

No Brasil, dados do PAINEL Oncologia Brasil (2) mostram que, entre 2013 e 2019, a média de novos casos de mieloma múltiplo diagnosticados anualmente foi de 2.558 indivíduos em ambos os sexos. Esses dados possibilitam a estimativa de incidência anual do mieloma múltiplo entre 2013 e 2019 em 1,24 casos por 100 mil habitantes (3). Em relação aos dados de mortalidade obtidos no Sistema de Informação de Mortalidade, a média de mortes anuais entre 2013 e 2019 por mieloma múltiplo foi de 3.092 óbitos, para ambos os sexos, e a taxa de mortalidade foi de 1,5 óbitos em 100 mil habitantes (2). Já a mortalidade proporcional não ajustada por mieloma múltiplo e neoplasia maligna de plasmócitos, expressa pela porcentagem de mortes por esta condição entre todas as mortes causadas por neoplasias malignas, obtida no Atlas On-line de Mortalidade, foi de 0,21 em 2013, e atingiu 0,27 em 2019 para ambos os sexos (3).

O risco de mieloma múltiplo aumenta com a idade, sendo que mais de 90% dos casos da doença ocorrem após os 50 anos. No Brasil, a mediana da idade dos pacientes ao diagnóstico é de 60 anos (4). A maior parte dos pacientes com mieloma múltiplo têm ao diagnóstico sinais e sintomas decorrentes da infiltração plasmocitária (óssea ou em outros órgãos) ou da produção de imunoglobulinas monoclonais disfuncionais (proteína M). Os sintomas são inespecíficos e variam de acordo com o órgão-alvo envolvido e o estágio da doença. A dor óssea e a anemia são bastante comuns, afetando 60 a 70% dos pacientes. Outras alterações com destaque incluem insuficiência renal, hipercalcemia e sintomas associados à infecção (5,6).

O diagnóstico definitivo é realizado com a avaliação dos seguintes exames (7,8): eletroforese de proteínas séricas/urinárias; dosagem sérica das imunoglobulinas; radiografia do esqueleto ou, se disponível, tomografia computadorizada de baixa dose de corpo inteiro; técnica de detecção de cadeias leves livres no soro; aspirado e biópsia de medula óssea; albumina e beta-2 microglobulina sérica; desidrogenase láctica; hemograma completo; cálcio sérico; função renal e hepática. Os critérios diagnósticos incluem: detecção da proteína monoclonal no soro ou urina; infiltração medular igual ou superior a 10% por plasmócitos clonais ou plasmocitoma ósseo ou de partes moles e; pelo menos, uma lesão de órgão alvo (LOA) (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, doença óssea) ou, pelo menos, uma característica biológica de agressividade (infiltração plasmocitária clonal da medula óssea igual ou superior a 60%, razão de cadeias leves séricas envolvidas/não envolvidas igual ou superior a 100 ou duas lesões focais maiores que 5mm em exame de ressonância magnética).

O estadiamento da doença pode ser realizado pelo Sistema Durie-Salmon (DS) ou pelo Sistema de Estadiamento Internacional (ISS), descritos no Quadro 1 (9).

Quadro 1. Sistemas de estadiamento da doença para pacientes com Mieloma Múltiplo, de acordo com os Sistemas Durie-Salmon e de Estadiamento Internacional.

ESTÁGIOS	SISTEMA DURIE-SALMON (DS)	SISTEMA DE ESTADIAMENTO INTERNACIONAL (ISS)
I	Níveis baixos de proteína-M: IgG<5g/dL ou IgA<3g/dL Proteinúria de Bence Jones < 4g/24h Ausência de lesão óssea ou lesão óssea solitária Níveis fisiológicos de hemoglobina, cálcio sérico, e imunoglobulinas não-proteína-M	Beta-2 microglobulina < 3,5mg/dL Albumina ≥ a 3,5g/dL
II	Não preenche critérios para estágio I ou III	Não preenche critérios para estágios I ou III
III	Níveis elevados de proteína-M: IgG>7g/dL ou IgA>5g/dL Proteinúria de Bence Jones > 12g/24 horas <u>ou</u> Lesões osteolíticas múltiplas <u>ou</u> Hemoglobina < 8,5g/dL ou cálcio sérico > 12mg/dL	Beta-2 microglobulina ≥ 5,5mg/dL

Quando disponíveis, as informações de citogenética sugeridas na versão revisada do Sistema de Estadiamento Internacional (R-ISS) podem ser utilizadas. Segundo esta classificação, os pacientes podem ser divididos em 2 grupos de acordo com alterações específicas encontradas no teste de hibridização in situ fluorescente (FISH) e classificados como alto risco, risco padrão e baixo risco (10) (Quadro 2). As alterações cromossômicas identificadas na avaliação do risco estão associadas a um pior prognóstico. Pacientes classificados como alto risco têm sobrevida global de 24,5 meses *versus* 50,5 meses para pacientes com risco padrão. As informações citogenéticas podem ainda ser utilizadas na tomada de decisão sobre início do tratamento, momento do transplante e esquema terapêutico a ser utilizado (11).

Quadro 2. Estadiamento para pacientes com Mieloma Múltiplo, de acordo com as alterações citogenéticas, idade e estimativa de sobrevida.

Risco	ISS	Citogenético/idade/sobrevida
Baixo	I/II	Idade < 55 anos Ausência de marcadores citogenéticos Estimativa de sobrevida > 10 anos
Alto	II/III	t(4;14) ou del17p13

		Estimativa de sobrevida 2 anos
Padrão	Características intermediárias Estimativa de sobrevida 7 anos	

4.2. Tratamento recomendado

Em relação ao tratamento da doença, recomenda-se que ele seja iniciado logo após o diagnóstico da doença ativa. O mieloma múltiplo é considerado incurável, portanto, o objetivo do tratamento é induzir a remissão e prolongar a sobrevida do paciente preservando sua qualidade de vida. Todos os pacientes são submetidos à terapia de indução antitumoral. No sentido de se obter respostas mais prolongadas, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é fundamental. A idade e as comorbidades determinam se um paciente é candidato a esta modalidade terapêutica (8). No Brasil, os critérios de elegibilidade ao TCTH são definidos pela Política Nacional de Transplantes, e se baseiam na idade, nos níveis de bilirrubina, creatinina e capacidade funcional (12,13). Entretanto, há discussões na literatura a respeito da utilização da idade e da função renal como critérios isolados para realização do TCTH. Outras discussões relacionadas a este tópico dizem respeito ao momento ideal para realização do transplante e à realização ou não de transplantes sequenciais (7,14).

Os **pacientes elegíveis ao TCTH** recebem como tratamento preconizado a terapia de indução, que associa medicamentos quimioterápicos (como ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina) e não quimioterápicos (como dexametasona, talidomida, lenalidomida e bortezomibe). Atualmente, os protocolos contendo apenas medicamentos não quimioterápicos têm sido escolhidos devido ao perfil de eficácia e tolerabilidade superiores aos protocolos com quimioterapia convencional (8). A DDT do mieloma múltiplo do Ministério da Saúde, publicada em 2015, recomenda de três a quatro ciclos de quimioterapia antineoplásica citorrredutora, seguidos por coleta de células-tronco hematopoiéticas, quimioterapia em altas doses com melfalana e TCTH I (12).

Os pacientes submetidos ao TCTH podem receber a terapia de manutenção, que consiste na administração prolongada de medicamentos com baixa toxicidade na tentativa de prevenir a progressão da doença (15). Tal prática já foi considerada nas DDT publicadas em 2015 (12), mas uma revisão é necessária devido à disponibilidade de novas tecnologias e novos estudos sobre o tema.

A monitorização do tratamento inclui a medição de proteína-M, radiografia de esqueleto e a biópsia de medula óssea para avaliação da resposta completa. Os critérios de resposta estão definidos nas DDT do mieloma múltiplo publicadas em 2015 (5,12), e estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3. Critérios de resposta ao tratamento, de acordo com as Diretrizes do Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 pelo Ministério da Saúde.

CRITÉRIOS DE RESPOSTA	
Resposta completa	Imunofixação sérica e urinária negativas Desaparecimento de plasmocitoma de tecidos moles Até 5% de plasmócitos na Medula Óssea (MO)
Resposta completa estrita	Critérios de resposta completa atendidos Relação entre cadeias leves livres normal Ausência de plasmócitos clonais na MO por imuno-histoquímica ou citometria de fluxo
Resposta parcial muito boa	Componente-M sérico e urinário detectável por imunofixação, mas não por eletroforese de proteínas Redução $\geq 90\%$ do componente-M sérico Redução do componente-M urinário para menos de 100mg/24h
Resposta parcial	Redução $\geq 50\%$ na proteína-M sérica Redução $\geq 90\%$ na proteína-M urinária ou menos de 200mg/24h OU Redução $\geq 50\%$ da diferença entre cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas OU Redução $\geq 50\%$ dos plasmócitos da MO (se basal $\geq 30\%$)
Resposta parcial muito boa	Componente-M sérico e urinário detectável por imunofixação, mas não por eletroforese de proteínas Redução $\geq 90\%$ do componente-M sérico Redução do componente-M urinário para menos de 100mg/24h
Resposta parcial	Redução $\geq 50\%$ na proteína-M sérica Redução $\geq 90\%$ na proteína-M urinária ou menos de 200mg/24h OU Redução $\geq 50\%$ da diferença entre cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas OU Redução $\geq 50\%$ dos plasmócitos da MO (se basal $\geq 30\%$)
Recaída após resposta completa	Reaparecimento de proteína-M sérica ou urinária por eletroforese ou imunofixação Desenvolvimento de plasmocitose medular $\geq 5\%$ OU Qualquer outro sinal de progressão: novo plasmocitoma, lesão óssea lítica ou hipercalemia
Recaída clínica	Desenvolvimento de novos plasmocitomas solitários Aumento do tamanho dos plasmocitomas existentes ou lesões ósseas ($\geq 50\%$ ou 1cm) Hipercalemia ($\geq 11,5\text{mg/dL}$) Diminuição da hemoglobina $\geq 2\text{g/dL}$ Aumento de 2mg na creatinina sérica

5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da tecnologia avaliada.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Lenalidomida
Característica	Imunomodulador (ativação de linfócitos T e natural Killer (NK)), classificado como agente imunossupressor, de administração oral, que apresenta atividade tumoricida direta, imunomodulação, pró-eritropoiese (expansão de células-tronco hematopoiéticas CD34+ e o aumento da produção de hemoglobina fetal) e anti-angiogênese. Inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoiéticas, que incluem os plasmócitos do mieloma múltiplo. Induz a expressão dos genes supressores tumorais, levando à interrupção do ciclo celular. Nas células do mieloma múltiplo, a combinação de lenalidomida e dexametasona induz a expressão de genes supressores tumorais, ativa as caspases envolvidas na apoptose, inibindo sua proliferação.
Nome comercial	Revlimid®
Apresentação	Cápsulas duras de 25mg (embalagens com 14 cápsulas) Cápsulas duras de 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg (embalagens com 21 cápsulas) Cápsulas duras de 10mg, 15mg (embalagens de 28 cápsulas)
Detentor do registro	Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Fabricante	Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Em monoterapia, indicada para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a TCTH autólogo; Em terapia combinada com dexametasona ou melfalana e prednisona para pacientes inelegíveis ao TCTH; Em terapia combinada com bortezomibe e dexametasona para pacientes que serão submetidos a TCTH e para aqueles sem planejamento de transplante imediato.
Indicação proposta	Terapia de manutenção em pacientes que foram submetidos ao TCTH autólogo.
Posologia e Forma de Administração	A dose inicial recomendada de lenalidomida para tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH é de 10 mg/dia de forma contínua (Dias 1-28, em ciclos de 28 dias), administrados por via oral 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 o medicamento for bem tolerado. São necessários ajustes das doses na vigência de trombocitopenia, neutropenia e de outras toxicidades grau 3 e 4. A interrupção deve ser considerada para toxicidade cutânea grau 2-3 e o medicamento deve ser descontinuado definitivamente nos casos de angioedema, anafilaxia, erupção cutânea grau 4, esfoliativa ou bolhosa e nas suspeitas de Síndrome Stevens-Johnson (SSJ), Necrose Epidérmica Tóxica (NET) ou rash relacionado com droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). Para todos os esquemas, modificações de doses são recomendadas nos pacientes com neutropenia grau 4 ou febril, trombocitopenia grau 4 e outras toxicidades não hematológicas de graus 3 ou 4 relacionadas à lenalidomida.

	Outras indicações de lenalidomida possuem esquemas de tratamento e doses distintas das descritas neste quadro.
Patente	PI 0315315-0 C8 - Proteção patentária com validade até 13/04/2023.*
Contraindicações	A lenalidomida não é indicada durante a gravidez, para mulheres em idade fértil e pacientes com hipersensibilidade à lenalidomida ou qualquer um dos excipientes.
Eventos adversos	As principais reações adversas, com incidência superior a 20%, graus 3 e 4, incluem anemia, neutropenia, trombocitopenia, fadiga, astenia, pirexia, diarreia, espasmos musculares, dor torácica, tosse, redução do apetite, erupção cutânea e insônia.

Fonte: Bula do medicamento Revlimid® aprovada pela Anvisa.

*Fonte: Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br/instituto-nacional-da-propriedade-industrial>. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>

1.1 Preços das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços fornecidos na tabela Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), para as tecnologias avaliadas. Os custos mensais dos tratamentos, de acordo com a posologia recomendada na bula, estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Custos dos medicamentos avaliados.

Medicamentos	Apresentação	Custo unitário para compras públicas* SIASG/BPS	Menor valor de comprar registrado no período* SIASG/BPS	Custo unitário PMVG 18%** CMED	Custo mensal considerando custo unitário para compras públicas
LENALIDOMIDA	Cápsula 10mg	R\$ 650,70 ¹	607,02 ³	689,58 ⁵	R\$ 18.219,60
TALIDOMIDA	Comprimido 100mg	R\$ 1,55 ²	0,76 ⁴	7,33 ⁶	R\$ 33,00

Fonte: Elaboração própria.

Nota: * Consulta realizada em 27 de setembro de 2021 em <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>. ** Consulta realizada em 09 de novembro de 2021 em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>. 1. Custo médio ponderado, unitário, calculado a partir das compras públicas, publicadas no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras realizadas no período de 01 de janeiro de 2018 a 27 de setembro de 2021. 2. Custo unitário da última aquisição pelo Departamento de Logística em Saúde, com dispensa de licitação, em 14 de agosto de 2020, de acordo com a consulta realizada em 19 de novembro de 2021. 3. Compra realizada pelo Hospital Militar da Área de Porto Alegre em 12 de dezembro de 2018. 4. Compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde em 30 de novembro de 2018. 5. Custo médio do comprimido de 10mg, considerando a apresentação com 28 cápsulas. 6. Custo médio considerando a apresentação com 30 comprimidos.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A pergunta de pesquisa considerada neste relatório foi: A lenalidomida é eficaz e segura para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH, em comparação com a talidomida?

A partir da pergunta PICO foram elaboradas estratégias de busca para as bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Epistemonikos. A busca nas bases de dados recuperou 704 publicações, sendo excluídos 135 registros duplicados. Dois pesquisadores realizaram de modo independente a seleção das 569 publicações por títulos e resumos, das quais 23 foram selecionadas para leitura completa. Os mesmos pesquisadores fizeram a revisão desses artigos completos, de forma independente, conforme os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador, resolvidas por meio de consenso e ao final foram selecionados 2 estudos para avaliação (16,17). As duas RS selecionadas foram avaliadas quanto à qualidade metodológica com a ferramenta AMSTAR 2.0 e os ECR incluídos nas RS foram mapeados. Apesar das duas RS possuírem falhas metodológicas em domínios críticos, a RS publicada por Gay et al. 2018 (16) foi selecionada para atualização devido à amplitude e reprodutibilidade da busca realizada.

A atualização da RS foi realizada com uma nova busca por ECR nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Cochrane Library utilizando as mesmas estratégias de busca publicadas por Gay et al. 2018. Com a utilização do filtro de data, as potenciais publicações posteriores a novembro de 2017 foram recuperadas. Adicionalmente, com base nos termos utilizados nas buscas das bases de dados Medline e Cochrane Library, foram realizadas as buscas no EMBASE, sem restrição do período de publicação. Todas as buscas foram realizadas no dia 27 de agosto de 2021.

Na busca por ECR, foram identificados 2491 registros, dos quais 416 estavam duplicados. Após a seleção de títulos e resumos por dois pesquisadores de forma independente, 92 publicações foram selecionadas para leitura completa. A busca realizada não encontrou ensaios clínicos adicionais, mantendo os cinco ensaios clínicos incluídos na RS publicada por Gay et al. 2018 (16), denominados MYELOMA IX (18,19), CALGB 100104 (20–22), IFM 2005-02 (22,23), RV-MM-PI-209 (22,24) e MYELOMA XI (25). Foram identificadas duas novas publicações dos estudos incluídos na RS, republicação dos dados do estudo CALGB 100104 (26) e do MYELOMA XI (27), totalizando o número de cinco ensaios clínicos (MYELOMA IX, CALGB 100104, IFM 2005-02, RV-MM-PI-209, MYELOMA XI) e 10 publicações (18–27). Os ECR foram avaliados quanto ao risco de viés, com a ferramenta RoB 2.0 (28). Todos os ECR foram classificados como baixo risco de viés para os desfechos SG, SLP, EA graus 3 e 4 e EA neurológicos.

A meta-análise em rede foi atualizada e está apresentada na Figura 1. Os traços contínuos representam comparações para as quais há estudos. A comparação entre lenalidomida e talidomida foi realizada considerando apenas evidência indireta, sendo placebo/observação o comparador comum.

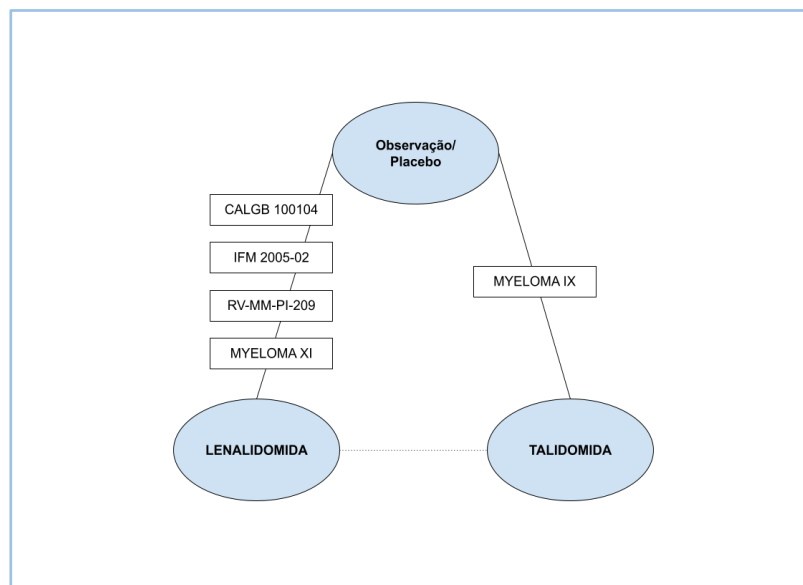


Figura 1. Diagrama da rede utilizada na meta-análise.

Nota: A linha contínua representa as comparações direta e a linha pontilhada representa a comparação indireta.

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

6.1.1. Sobrevida Global (SG)

A estimativa de efeito da comparação indireta entre lenalidomida e talidomida (HR: 0,58; IC de 95%: 0,30 a 1,11) não mostrou diferença entre as duas tecnologias para o desfecho SG (Figura 2). Segundo o ranqueamento realizado para este desfecho (Quadro 5), a lenalidomida foi considerada o tratamento com maior benefício para SG, seguida da talidomida.

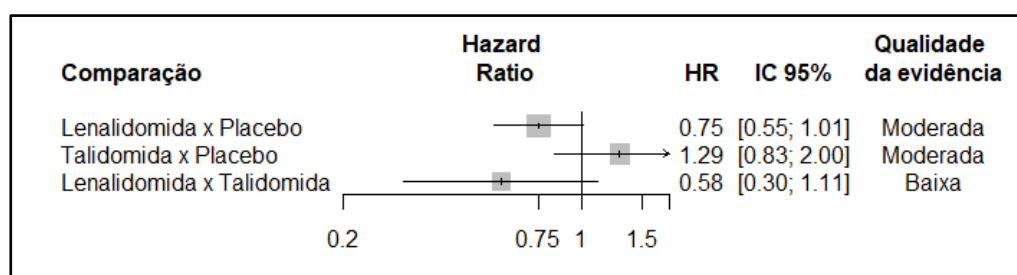


Figura 2. Gráfico de floresta referente ao desfecho da sobrevida global.

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

Quadro 5. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida global, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.

Rank	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Lenalidomida	0,96
2	Talidomida	0,42
3	Placebo	0,12

6.1.2. Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

Em relação à SLP, o resultado da meta-análise foi favorável à lenalidomida, indicando que esta é 36% superior à talidomida (HR: 0,64; IC de 95%: 0,48 a 0,86), com qualidade da evidência moderada (Figura 3). Em relação à SLP, o ranqueamento (Quadro 6) também mostrou superioridade da lenalidomida em relação à talidomida.

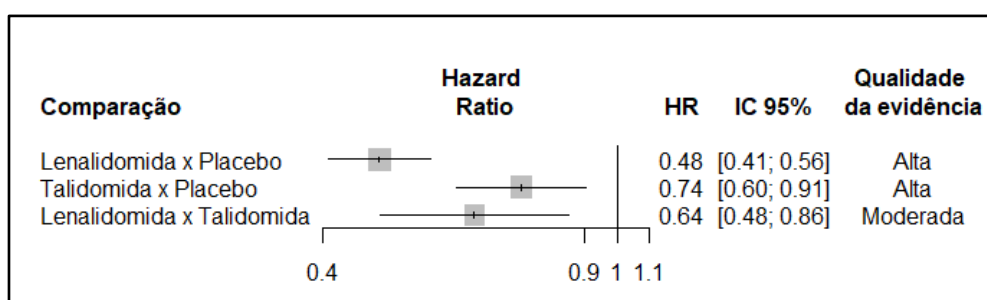


Figura 3. Gráfico de floresta referentes ao desfecho da sobrevida livre de progressão.

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

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

Rank	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Lenalidomida	0,99
2	Talidomida	0,49
3	Placebo	0,00

6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

A partir da leitura dos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta meta-análise, foi possível obter a estimativa de três diferentes EA de interesse: EA grau 3 e 4, EA neurológicos e descontinuação devido a EA relacionados à Intervenção.

6.2.1. Eventos Adversos Grau 3 e 4

A Figura 4 mostra que não houve diferença na ocorrência de EA graus 3 e 4 entre a lenalidomida e a talidomida (RR: 0,75; IC de 95%: 0,20 a 2,86). Quanto à avaliação do ranqueamento da rede, houve superioridade de lenalidomida, seguida de talidomida (Quadro 7).

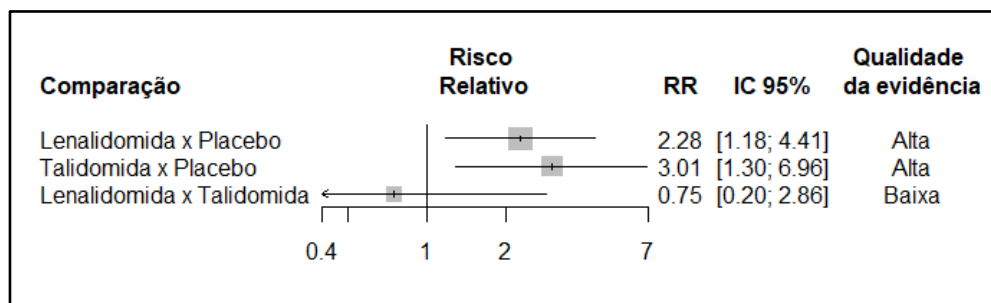


Figura 4. Gráfico de floresta referentes ao desfecho de eventos adversos graus 3 e 4.

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

Quadro 7. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho eventos adversos graus 3 e 4, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.

Rank	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Placebo	0,99
2	Lenalidomida	0,50
3	Talidomida	0,00

6.2.2. Eventos Adversos Neurológicos

Quanto aos EA neurológicos, incluindo a neuropatia periférica, a estimativa de efeito indireta também se apresentou inconclusiva quanto à superioridade da lenalidomida (RR: 0,33; IC de 95% 0,73 a 3,11) (Figura 5).

Por fim, em relação aos EA neurológicos, o ranqueamento (Quadro 8) evidenciou superioridade da lenalidomida em relação à talidomida.

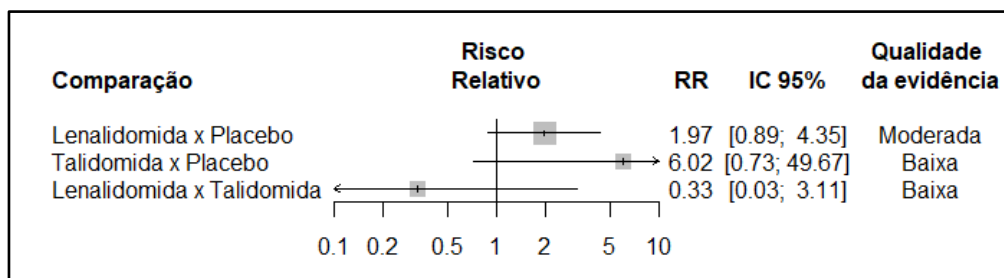


Figura 5. Gráfico de floresta referentes ao desfecho de eventos adversos neurológicos.

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

Quadro 8. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho de eventos neurológicos, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.

Rank	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Placebo	0,95
2	Lenalidomida	0,44
3	Talidomida	0,11

6.2.3. Descontinuação devido a Eventos Adversos

Não foi possível realizar a meta-análise em rede que comparasse a lenalidomida e a talidomida quanto a descontinuação por EA. O único estudo encontrado contendo a talidomida em um dos braços, MYELOMA IX (18,19) utilizou desenho fatorial dividido em duas fases. Na primeira fase, os pacientes foram randomizados entre terapia de indução intensiva (com TCTH) e terapia de indução não-intensiva (sem TCTH). Na segunda fase, ambos os grupos foram randomizados para receber manutenção ou não com talidomida. Assim, a taxa de descontinuação apresentada pelo estudo (52,2%) não diz respeito somente aos pacientes em terapia de manutenção pós TCTH (18,19).

Em consenso IMWG sobre terapia de manutenção no mieloma múltiplo (29), foi apresentado uma tabela descritiva com seis ECRs que avaliaram a taxa de descontinuação devido à EA, em que a talidomida pós-TCTH configurava em um dos braços da comparação. Na referida revisão, a taxa de descontinuação da talidomida variou entre 30 e 80%,

incluindo a taxa apresentada pelo estudo MYELOMA IX (18,19). Este mesmo consenso apresentou também uma tabela descritiva com três ECR que utilizaram a lenalidomida em um dos braços, e a taxa de descontinuação por eventos adversos no grupo de pacientes que receberam lenalidomida variou entre 12 e 21% (29).

6.3. Qualidade geral das evidências (GRADE)

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada a partir dos dados obtidos na meta-análise em rede deste parecer para os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, EA graus 3 e 4 e EA neurológicos. O Quadro 9 contém as estimativas e avaliação da qualidade das evidências diretas, indiretas e da rede, e as justificativas para cada avaliação.

Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre lenalidomida e talidomida para os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graus 3 e 4, eventos adversos neurológicos.

#	Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta				Estimativa indireta				Estimativa da meta-análise em rede				Justificativa
			Efeito relativo			GRADE	Efeito relativo			GRADE	Efeito relativo			GRADE	
			Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		
Sobrevida Global															
1	Lenalidomida	Placebo	HR 0,75	0,55	1,01	Moderada	NA	NA	NA	NA	HR 0,75	0,55	1,01	Moderada	Imprecisão ^a
2	Talidomida	Placebo	HR 1,29	0,83	1,99	Moderada	NA	NA	NA	NA	HR 1,29	0,72	2,31	Moderada	Imprecisão ^a
3	Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	HR 0,58	0,30	1,11	Baixa	HR 0,58	0,30	1,11	Baixa	Imprecisão ^a e intransitividade ^b
Sobrevida livre de progressão															
1	Lenalidomida	Placebo	HR 0,47	0,41	0,55	Alta	NA	NA	NA	NA	HR 0,47	0,40	0,54	Alta	
2	Talidomida	Placebo	HR 0,74	0,6	0,9	Alta	NA	NA	NA	NA	HR 0,74	0,57	0,95	Alta	
3	Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	HR 0,64	0,48	0,86	Moderada	HR 0,64	0,48	0,86	Moderada	Intransitividade ^b
Eventos adversos graus 3 e 4															
1	Lenalidomida	Placebo	RR 2,28	1,18	4,41	Alta	NA	NA	NA	NA	RR 2,27	1,21	4,26	Alta	
2	Talidomida	Placebo	RR 3,01	1,3	6,96	Alta	NA	NA	NA	NA	RR 3,01	0,93	9,78	Moderada	Imprecisão ^a
3	Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	RR 0,75	0,20	2,86	Baixa	RR 0,75	0,20	2,86	Baixa	Imprecisão ^a e intransitividade ^b
Eventos adversos neurológicos															

1	Lenalidomida	Placebo	RR 1,97	0,89	4,35	Moderada	NA	NA	NA	NA	RR 1,97	0,89	4,35	Moderada	Imprecisão ^a
2	Talidomida	Placebo	RR 6,02	0,73	49,67	Baixa	NA	NA	NA	NA	RR 6,02	0,73	49,67	Baixa	Imprecisão ^c
3	Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	RR 0,33	0,03	3,11	Baixa	RR 0,33	0,03	3,11	Baixa	Imprecisão ^c 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 ponto devido às diferenças das populações do estudo quanto ao estadiamento da doença e protocolos de tratamento administrados antes da etapa de manutenção.

c. A certeza da evidência foi rebaixada dois níveis, pois o intervalo de confiança da medida passa pelo efeito nulo e é amplo.

6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A lenalidomida proporcionou aumento da sobrevida livre de progressão, mas este benefício não foi alcançado para o desfecho da sobrevida global. Quanto aos efeitos indesejáveis, também não foi possível estabelecer benefício claro de uma tecnologia sobre a outra.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Análise de custo-efetividade

Foi realizada análise de custo-efetividade da utilização da lenalidomida, comparada a talidomida, para a terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH.

Para avaliação dos desfechos de saúde, foi utilizado como base o estudo de qualidade de vida de Abonour et al. 2018 (30), que comparou diversos regimes do tratamento de manutenção. Para os pacientes submetidos ao tratamento com talidomida, foram utilizados os valores de utilidades na sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) considerados para pacientes que foram submetidos a terapia de manutenção, independente do medicamento utilizado. E para os pacientes submetidos a terapia de manutenção com lenalidomida, foram selecionados os valores de utilidade descritos para este subgrupo (30). O desfecho avaliado para medir a efetividade das tecnologias foi anos de vida ganhos (LY) e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), o qual combina a quantidade e a qualidade dos anos adicionais de vida conferidos pela intervenção. Por meio da revisão sistemática conduzida previamente, foram obtidos os dados de SLP e SG dos pacientes submetidos à terapia de manutenção com lenalidomida e talidomida.

O custo da terapia de manutenção foi estimado de acordo com as recomendações da bula, considerando para a lenalidomida ciclos de 28 dias, com administração de 100mg por 28 dias (31); e, para a talidomida, administração diária de 100mg, de forma contínua (32). Após a progressão da doença, em cada uma das tecnologias avaliadas, os pacientes passam a utilizar a segunda linha de tratamento. Para estimar este custo, foi considerado o procedimento SIGTAP 03.04.03.019-8 - QUIMIOTERAPIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS – 2ª LINHA, mensal, no valor de R\$1.715,60. Todos os pacientes com doença progressiva foram considerados elegíveis para o tratamento de segunda linha, independente da terapia de manutenção utilizada.

O modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (PartSA) foi elaborado considerando três estados (sobrevida livre de progressão, progressão e morte) (Figura 6). A proporção de pacientes em cada estado foi baseada nos parâmetros de SLP e SG obtidos a partir das curvas de Kaplan-Meier.

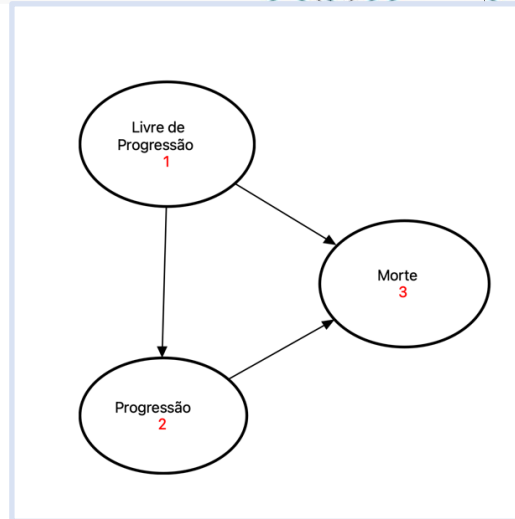


Figura 6. Estrutura do modelo econômico

Para o cenário base, foi realizada a análise de sensibilidade determinística, representada pelo Diagrama de Tornado, permitindo a avaliação das variáveis de maior impacto no modelo. Os parâmetros foram variados de acordo com os intervalos de confiança ou em 20%, de forma arbitrária. Análises adicionais por cenário foram conduzidas, para avaliar a máxima (Cenário 1) e a mínima (Cenário 2) efetividade da lenalidomida, com o objetivo de identificar as respectivas variações no custo-efetividade. Para estes cenários, foram utilizados os parâmetros mínimos e máximos dos intervalos de confiança para SG (HR: 0,59; IC de 95%: 0,30 a 1,11) e SLP (HR: 0,64; IC de 95%: 0,48 a 0,86).

No **cenário base**, para todos os pacientes com mieloma múltiplo, a efetividade acumulada durante o horizonte temporal da análise foi de 10,92LY e 8,90QALY para lenalidomida e de 8,75LY e 7,13QALY 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 2,07LY e 1,77 QALY, sendo a RCEI de R\$772.226,66/QALY (Tabela 2).

Tabela 2. Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo em terapia de manutenção no cenário base.

Tecnologias	Custo	Custo incremental	Efetividade (LY)	Efetividade incremental (LY)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI
Talidomida	R\$ 64.150,21	-	8,75	-	7,13	-	-
Lenalidomida	R\$ 1.430.770,52	R\$1.366.620,30	10,82	2,07	8,90	1,77	R\$772.226,66

Na análise de sensibilidade determinística, o custo do tratamento com lenalidomida foi a variável que mais impactou na comparação com a talidomida. Nenhuma dessas variáveis (custo unitário da lenalidomida, custo unitário da

talidomida, *hazard ratio* lenalidomida versus talidomida para SG e *hazard ratio* lenalidomida versus talidomida para SLP) foi capaz de reduzir o ICER para valores menores que R\$600.000,00/QALY (Figura 7).

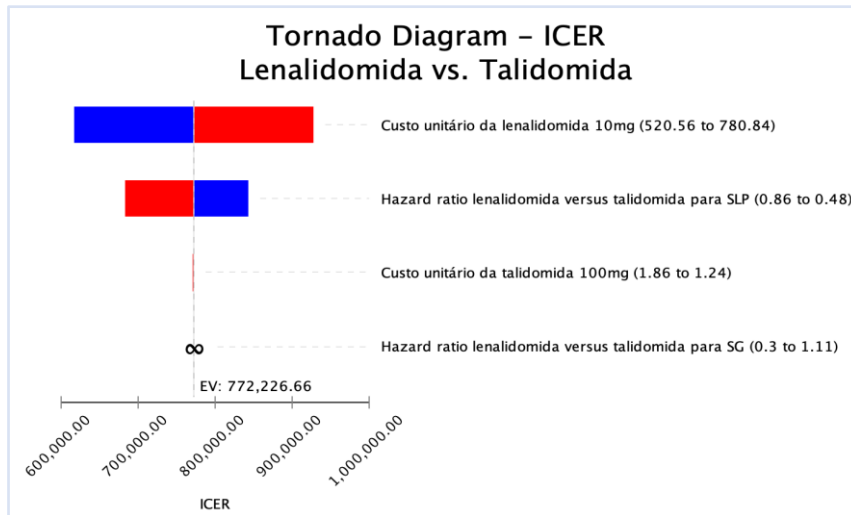


Figura 7. Diagrama de Tornado lenalidomida comparada a talidomida.

No **cenário 1**, quando se obteve o máximo de efetividade para a lenalidomida (12,66 LY e 10,42 QALY), a RCEI foi de R\$481.656,22/QALY.

No **cenário 2**, quando se obteve a mínima de efetividade para a lenalidomida (8,28 LY e 6,83 QALY), a RCEI foi de -R\$3.756.954,19/QALY, demonstrando **dominância** da talidomida.

7.2. Análise de Impacto Orçamentário

A análise do 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. Para a lenalidomida, os custos com o medicamento foram considerados até a progressão da doença, com dosagens de acordo com a bula (10mg/dia, 28 dias, ciclos 28 dias) (31) e, para a talidomida, foram considerados 12 meses de tratamento (365 dias), de acordo com as DDT do Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 (12), na dose preconizada pela bula (100mg/dia, contínuo) (32). Não foram considerados os custos do tratamento quando o paciente apresenta doença progressiva.

Para o cálculo da população elegível às modalidades de tratamento, a estimativa anual de mieloma múltiplo para o Brasil, foi obtida por meio da publicação do *Global Cancer Observatory* – GLOBOCAN, sendo a incidência de 2 casos de mieloma a cada 100.000 habitantes (1), aplicada à projeção da população brasileira conforme dados do Instituto Brasileiro

de Geografia e Estatística - IBGE (33), na faixa etária de 20 a 74 anos, conforme as DDT de Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 (pacientes com idade superior a 19 anos) (12) e a idade inferior a 75 anos para TCTH no Brasil (75 anos) (13).

A porcentagem de pacientes submetidos a terapia de manutenção após o TCTH foi obtida de Hungria *et. al.* 2020, estudo observacional realizado no contexto nacional e da América Latina (34), em que 33,9% dos pacientes receberam TCTH, sendo, portanto, elegíveis a terapia de manutenção. A taxa de progressão da doença foi aplicada apenas para a população submetida ao tratamento com lenalidomida e foi estimada de acordo com a sobrevida livre de progressão (SLP) obtida no estudo de custo-efetividade, a qual considerou a meta-análise em rede dos estudos CALGB 100104 (20–22,26), IFM 2005-02 (22,23), RV-MM-PI-209 (22,24) e MYELOMA XI (25,27). Para a talidomida, os pacientes foram considerados elegíveis ao tratamento por 12 meses, desta forma, não foram aplicadas as taxas de sobrevida livre de progressão (12).

Desta forma, a SLP foi a mesma utilizada na avaliação econômica. O tempo de tratamento referiu-se às taxas de progressão para lenalidomida e, de 12 meses, para a talidomida. Os pacientes anteriores a 2021 não foram considerados nesta análise, com a finalidade de demonstrar cenários com populações comparáveis. A Tabela 3 demonstra a população elegível, estimada por ano, para cada modalidade de tratamento.

Tabela 3. Variáveis e população elegível utilizadas na análise de impacto orçamentário.

VARIÁVEIS	ESTIMATIVAS					Referencial
	2022	2023	2024	2025	2026	
População brasileira	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.096	220.316.530	Projeção populacional ¹
População brasileira (20-74 anos)	146.813.824	148.197.981	149.418.615	157.832.367	151.709.963	% 20-74 anos
Casos de mieloma múltiplo na população (20-74 anos)	2.936	2.964	2.988	3.157	3.034	2 casos/100 mil hab ²
Pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH	996	1.005	1.013	1.070	1.029	33,9% TCTH ³
Pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH em terapia de manutenção com lenalidomida (até progressão)	100	201	304	428	514	SLP (meta-análise em rede ⁴)
Pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH em terapia de manutenção com talidomida (12 meses)	896	804	709	642	514	12 meses tratamento ⁵

Referências: 1. Brasil 2021b; 2. Sung et al., 2021; 3. Hungria et al, 2020; 4. Material Suplementar 1; 5. Brasil, 2019.

Fonte: Elaboração própria.

Para fins de comparação, a participação de cada tecnologia, de acordo com o *market share*, foi considerada de acordo com três cenários (1, 2 e 3), que foram comparados ao cenário atual. No cenário atual, todos os pacientes submetidos ao transplante foram considerados como em terapia de manutenção com talidomida.

No **cenário 1**, a terapia de manutenção com lenalidomida seria ofertada para 5% dos pacientes que foram submetidos ao TCTH, com aumento de 5% ao ano e igual redução dos pacientes submetidos a terapia de manutenção com talidomida. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação da lenalidomida seria de R\$ R\$11.792.464,44 no primeiro ano (2022) é de R\$ 149.103.872,81 no quinto ano (2026) após incorporação, sendo o custo total acumulado ao longo dos cinco anos de R\$ 361.164.397,28.

No **cenário 2**, considerando que a lenalidomida fosse incorporada para a terapia de manutenção para 10% pacientes submetidos ao TCTH, com aumento progressivo de 10% ao ano, aplicando-se a mesma porcentagem para redução dos pacientes tratados com talidomida, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 23.584.928,89 para o primeiro ano (2022) atingindo R\$ 298.207.745,60 no quinto ano de incorporação (2026). O custo acumulado ao longo dos anos 2022-2026 será de R\$ 722.328.794,56.

No **cenário 3**, a terapia de manutenção com lenalidomida seria ofertada para 15% dos pacientes que foram submetidos ao TCTH, com aumento de 15% ao ano e igual redução dos pacientes submetidos a terapia de manutenção com talidomida. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação da lenalidomida seria de R\$ 35.377.393,33 no primeiro ano (2022) é de R\$ 447.311.618,40, no quinto ano (2026) após incorporação. O custo acumulado ao longo dos anos 2022-2026 será de R\$ 1.083.493.191,84.

8. ACEITABILIDADE

Durante reunião de escopo para a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo (Portaria SAS/MS nº 708, de 6 de agosto de 2015) (12), o painel recomendou a avaliação de novos medicamentos para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo que receberam TCTH. A justificativa para esta avaliação considerou as altas taxas de interrupção do tratamento devido a ocorrência de eventos adversos (EA), como neuropatia periférica, em pacientes que recebem talidomida (29). Neste cenário, não foram identificadas barreiras para aceitabilidade da lenalidomida no SUS pelos pacientes ou partes interessadas.

9. IMPLANTAÇÃO E VIABILIDADE

A lenalidomida é um medicamento de uso oral com possibilidade de favorecer a adesão ao tratamento. A maior questão referente à implementação diz respeito à necessidade dos pacientes de receber a assistência em serviço de saúde

habilitado como CACON, UNACON, UNACON com serviço de hematologia, UNACON com serviço de radioterapia ou Serviço de Oncologia Clínica de Complexo Hospitalar.

A viabilidade da intervenção é comprometida pelas estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apresentadas, com necessidade de grande incremento de recursos para aquisição da lenalidomida. A implementação do tratamento no SUS poderá depender do ajuste do valor do procedimento.

10. 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 localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com MM que necessitam de terapia de manutenção após serem submetidos ao TCTH.

Utilizaram-se os termos “*multiple myeloma*”, “*multiple myeloma, refractory*”, “*refractory multiple myeloma*” e “*refractory plasma cell myeloma*” no ClinicalTrials.gov e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Multiple myeloma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos concluídos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos contemplados na DDT do Mieloma Múltiplo, o bortezomibe, que foi incorporado recentemente, e o lenalidomida, objeto de análise deste Relatório de Recomendação. Também não foram considerados os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) e na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nessa análise foram detectados cinco medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com MM, que necessitam de terapia de manutenção após serem submetidos ao TCTH (Quadro 10).

Quadro 10. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, que necessitam de terapia de manutenção após serem submetidos ao TCTH.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação o tratamento de pacientes com MM, que necessitam de terapia de manutenção após serem submetidos ao TCTH
Carfilzomibe	Inibidor de proteassoma	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA - Sem registro
Daratumumabe	Inibidor de CD-38	Intravenosa	Fase 3	Anvisa - Sem registro EMA e FDA - Registrado (2020)

Elotuzumabe	Modulador do receptor LFA-3; Inibidor de SLAM-7	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA - Sem registro
Isatuximabe	Inibidor de CD-38	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA - Sem registro
Ixazomibe	Inibidor de proteassoma	Oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA - Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br ; www.ema.europa.eu ; www.fda.gov . Atualizado em: 24/11/2021.

Legenda: ANVISA - ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration. ADP – adenosina difosfato; LFA-3 – antígeno 3 associado à função linfocitária; SLAM-7 – molécula de sinalização de ativação linfocítica; TCTH – transplante de células tronco hematopoiéticas.

O carfilzomibe, ixazomibe e elotuzumabe são medicamentos que já possuem registro na Anvisa, EMA e FDA, e o isatuximabe no FDA e EMA, para tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário (35-37). Contudo, ainda estão em fase de pesquisa clínica para pacientes que não receberam tratamento prévio, e que são elegíveis a tratamento de indução com alta dose de quimioterapia e TCTH (38).

O daratumumabe, que já possuía indicação em bula para o tratamento do MM recidivado ou refratário, foi registrado recentemente no FDA e EMA para uso em associação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomibe, melfalano e prednisona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente, elegíveis e não elegíveis para TCTH (35-37).

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda que a lenalidomida seja utilizada como terapia de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo submetido ao TCTH, desde que a dose utilizada seja de 10 mg por dia administrada nos dias 1 a 21 em cada ciclo de 28 dias. Outra ressalva da recomendação diz respeito ao cumprimento do acordo comercial feito junto ao fabricante com garantia de desconto no preço do medicamento (39).

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) também recomenda a lenalidomida em monoterapia para tratamento de manutenção da mesma população. A dose recomendada pela agência foi de 10 mg contínuos em ciclos de 28 dias administrada até progressão da doença ou intolerância. A dose pode ser aumentada para 15 mg após 3 ciclos de tratamento, se bem tolerada (40).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) divulgou relatório que recomenda o uso de lenalidomida para terapia de manutenção pós-TCTH condicionado à melhoria da relação custo-efetividade do medicamento (41).

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública conjunta para a Perspectiva do Paciente sobre esse tema durante o período de 18/10/2021 a 24/10/2021, com registro de quinze inscrições. Durante a apreciação inicial do tema na 104ª Reunião

da Conitec, ocorrida no dia 8/12/2021, na condição de paciente com mieloma múltiplo, o representante titular relatou ter obtido diagnóstico em curto intervalo de tempo, considerando o início dos sinais e sintomas da doença em 2013. Segundo ele, o tratamento inicial com bortezomibe combinado com ciclofosfamida, dexametasona e talidomida foi realizado logo após o diagnóstico e resultou em controle parcial da doença. O participante informou ter realizado transplante de medula óssea em 2014, entretanto, não obteve resultado satisfatório e começou a fazer uso de um novo protocolo com lenalidomida, bortezomibe e dexametasona. Ele salientou que, em 2015, iniciou terapia de manutenção com uso de lenalidomida e durante cinco anos teve resposta clínica completa. No entanto, em 2021, foram identificados novos focos da doença e ele começou a utilizar o esquema carfilzomibe em combinação com dexametasona e daratumumabe. Com esse tratamento, o paciente afirmou que vem apresentando resposta terapêutica adequada, como redução do pico monoclonal, controle de sinais e sintomas e melhora geral do quadro clínico, além disso, não teve reações adversas significativas. No mais, informou ter conhecimento da experiência de outros pacientes que não obtiveram bons resultados terapêuticos com estes medicamentos e precisaram recorrer a outras tecnologias. O participante ainda destacou que o alto custo dos medicamentos dificulta o acesso dos pacientes ao tratamento. Por fim, ele ressaltou a importância da incorporação de novas tecnologias no SUS, que na sua perspectiva possui um rol desatualizado de medicamentos disponíveis para a doença em comparação com outros países.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A lenalidomida melhorou a SLP dos pacientes com mieloma múltiplo quando comparada à talidomida. No entanto, não houve diferença quanto à SG, EA graus 3 e 4 e EA neurológicos.

Na análise de custo-efetividade, a lenalidomida apresentou efetividade incremental que variou de -0,47 LY a 3,92 LY e de -0,30QALY a 3,29QALY quando comparada a talidomida, considerando-se os cenários propostos. A RCEI variou de -R\$3.756.954,19/QALY a R\$772.226,66/QALY dependendo da efetividade da lenalidomida. O impacto orçamentário incremental estimado, no período de cinco anos, com a incorporação da lenalidomida poderá variar de R\$ 361.164.397,28 a 1.083.493.191,84, de acordo com a porcentagem de pacientes que fará uso da tecnologia.

As agências de ATS avaliadas (NICE, SMC, CADTH) recomendam o uso de lenalidomida para terapia de manutenção após o TCTH. No entanto, tanto o NICE quanto o CADTH condicionam a recomendação a acordos comerciais e melhora da relação custo-efetividade da lenalidomida.

Os resultados devem considerar a qualidade da evidência para os desfechos avaliados, que variou de baixa a moderada de acordo com as estimativas da meta-análise em rede, bem como a ausência de ECR com comparação direta entre lenalidomida e talidomida.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 104ª Reunião da Conitec, no dia 08 de dezembro de 2021, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes adultos com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Considerou-se o elevado impacto orçamentário incremental e a relação de custo-efetividade da lenalidomida diante da talidomida.

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;0(0):1–41.
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS: Departamento de Informática do SUS. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def Acesso em: 27 de jan 2021.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Atlas On-line de Mortalidade. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml;jsessionid=855FD90F49EC8C7FA3F74A6091909DB0#panelResultado>. Acesso em: 27 de jan 2021a.
4. Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GWB, Coelho ÉODM, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2008;93(5):791–2.
5. Kyle RA, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* [Internet]. 2009 Jan 30;23(1):3–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/leu2008291>
6. Laubach, Jacob P. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis Uptodate, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=mieloma%20multiplo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H839433530. Acesso em: 29 jan 2021.
7. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V., Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309–22.
8. Santo, Loredana, Vallet, Sonia, Raje, Noopur. Multiple myeloma. *BMJ*; 2018. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/179?q=Multiple%20myeloma&c=suggested>. Acesso em 31 jan 2021.
9. RAJKUMAR, Vincent S. Multiple myeloma: Staging and prognostic studies. Uptodate, 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-staging-and-prognostic-studies?search=mieloma%20multiplo&topicRef=6649&source=see_link. Acesso em: 29 jan 2021.
10. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863–9.
11. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J* [Internet]. 2020;10(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-020-00359-2>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708 de 6 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 7 de ago. 2015, Sec. 1. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2011/prt0708_25_10_2011.html Acesso em 17 de setembro de 2021.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS no 2.600, de 21 de outubro de 2009 - Aprova o novo Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Imprensa Nacional - DOU de 22/10/2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html14. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar M V., Kumar S, et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1228–63.
15. RAJKUMAR, Vincent S. Multiple myeloma: Use of autologous hematopoietic cell transplantation. Uptodate, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-use-of-autologous-hematopoietic-cell-transplantation?search=mieloma%20m%C3%BAltiplo%20manuten%C3%A7%C3%A3o&source=search_result&sel

16. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients with Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Oct;4(10):1389–97.
17. Li J-L, Fan G-Y, Liu Y-J, Zeng Z-H, Huang J-J, Yang Z-M, et al. Long-Term Efficacy of Maintenance Therapy for Multiple Myeloma: A Quantitative Synthesis of 22 Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Apr 30;9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.00430/full>
18. 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* [Internet]. 2012 Jan 5;119(1):7–15. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/119/1/7/125748/The-role-of-maintenance-thalidomide-therapy-in>
19. 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. *Clin Cancer Res*. 2013;19(21):6030–8.
20. Holstein SA, Jung S-H, 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* [Internet]. 2017 Sep;4(9):e431–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302617301400>
21. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1770–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114083>
22. 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. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Oct 10;35(29):3279–89. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.72.6679>
23. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1782–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114138>
24. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Sep 4;371(10):895–905. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402888>
25. 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* [Internet]. 2017;Supplement:436. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement_1/436/72685/Lenalidomide-Maintenance-Significantly-Improves
26. 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* [Internet]. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):4737–4737. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement_1/4737/262206/Survival-Analysis-from-the-CALGB-Study-of
27. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Corinne C, 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* [Internet]. 2021 Jun 4;106(7):1957–67. Available from: <https://haematologica.org/article/view/9773>
28. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 62 [Internet]. 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.



29. Ludwig H, Durie BGM, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012 Mar 29;119(13):3003–15.
30. Abonour R, Lynne W, 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*. 2018;97:2425–36.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico - Revlimid[®] (2021a). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=REVLIMID> [Atualizada em 12 de abril de 2021]. Acesso em 01 de julho de 2021.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico - FUNED-Talidomida (2019). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FUNED%20-%20TALIDOMIDA> [Atualizada em 28 de fevereiro de 2019]. Acesso em 01 de julho de 2021.33. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2021.
34. Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, Miguel CE, Vela-Ojeda J, Remaggi G, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008–2016. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Feb 7;188(3):383–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16124>
35. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
36. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
37. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
38. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
39. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Lenalidomide maintenance treatment after an autologous stem cell transplant for newly diagnosed multiple myeloma | Search results | NICE [Internet]. Technology appraisal guidance [TA680]. NICE; 2021 [Acesso em 29 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta680>.
40. SMC. lenalidomide hard capsules (Revlimid[®]) is accepted for use within NHSScotland [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 2]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenalidomide-revlimid-full-smc2289/>
41. CADTH. Revlimid for Multiple Myeloma - Details (2013). [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 2]. Available from: em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-revlimid-mm-fn-rec.pdf>

Parecer Técnico Científico

Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas

Brasília – DF
Dezembro de 2021



1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico (PTC), demandado pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Unicamp (NATS/HC UNICAMP), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, cujo objetivo é avaliar eficácia, efetividade e segurança da lenalidomida, para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

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

População-alvo: Pacientes adultos (idade maior ou igual a 19 anos) com diagnóstico de mieloma múltiplo.

Tecnologia: Lenalidomida.

Comparador: Talidomida isolada ou combinada a outros medicamentos.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Para a análise das evidências científicas, a busca e a seleção dos artigos foram realizadas em 2 etapas. Na primeira etapa, foram identificadas revisões sistemáticas com meta-análise das quais pudessem ser extraídas comparações diretas entre a tecnologia proposta e o comparador. A estratégia de busca e a seleção dos artigos não geraram resultados de comparação direta. Entre as revisões sistemáticas identificadas nesta primeira etapa, foram encontrados dois artigos (Gay et al. 2018 e Li et al. 2018) que satisfaziam a pergunta de pesquisa de maneira indireta, por meio de meta-análise em rede. Decidiu-se então pela atualização da meta-análise em rede realizada em Gay 2018 devido a reprodutibilidade da busca realizada. Assim, a segunda etapa deste PTC constituiu a atualização da meta-análise em rede publicada por Gay (2018) a fim de se obterem comparações indiretas entre a lenalidomida e a talidomida. A estratégia de busca foi estruturada com a finalidade de atualizar temporalmente as bases de dados utilizadas em Gay 2018 (Medline e Cochrane Library), e de acrescentar a base de dados EMBASE. Foram obtidas 2491 publicações. Após a leitura e seleção dos artigos, foram mantidos os cinco estudos incluídos na revisão sistemática original e acrescentadas 2 publicações, totalizando 12 para compor a presente meta-análise.

Síntese das evidências: O risco de viés dos ensaios clínicos incluídos foi classificado como baixo para todos os desfechos avaliados. Quanto às estimativas obtidas na meta-análise em rede, a lenalidomida foi superior a talidomida no desfecho sobrevida livre de progressão (HR 0,64; IC 95% 0,48 a 0,86). Já quanto aos desfechos sobrevida global (HR 0,58; IC95% 0,30 a 1,11), eventos adversos graus 3 e 4 (RR0,75; IC 95% 0,20 a 2,86) e eventos adversos neurológicos (RR 0,33; IC 0,03 a 3,11) não houve diferença entre os grupos que receberam talidomida e lenalidomida para terapia de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH.

Qualidade da evidência (GRADE): A qualidade da evidência foi considerada moderada para o desfecho sobrevida livre de progressão, devido à intransitividade. Já para os demais desfechos selecionados (sobrevida global eventos adversos graus 3 e 4 e eventos adversos neurológicos) a qualidade da evidência foi considerada baixa, devido à imprecisão dos resultados (amplitude dos intervalos de confiança da estimativa da meta-análise em rede) e intransitividade.

Desfechos	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Sobrevida Global	1702 (4 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida Livre de Progressão	2530 (5 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Eventos Adversos Grau 3 e 4	1546 (3 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Eventos Adversos Neurológicos	1546 (3 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA

4. CONTEXTO

4.1. Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança da lenalidomida, comparada à talidomida, para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Durante reunião de escopo para a atualização dos Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo (Portaria SAS/MS nº 708, de 6 de agosto de 2015)(1), o painel de especialistas recomendou a avaliação de novos medicamentos para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo que receberam TCTH. Uma das justificativas são as altas taxas de interrupção do tratamento devido a ocorrência de eventos adversos (EA), como neuropatia periférica, em pacientes que recebem talidomida (2).

5. PERGUNTA DE PESQUISA

A pergunta de pesquisa foi elaborada após reunião de escopo para atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo publicadas em 2015, em que os especialistas apontaram para a necessidade de incorporação de lenalidomida para essa população. Para este PTC, foi considerada a seguinte pergunta de pesquisa: A lenalidomida é eficaz e segura para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH, em comparação com a talidomida? A estruturação da pergunta de pesquisa, baseada no acrônimo PICO, está apresentada no Quadro 11.

Quadro 11. Pergunta de pesquisa, baseada no acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparador e desfechos).

População	Pacientes adultos com mieloma múltiplo, submetidos ao TCTH, em terapia de manutenção
Intervenção (tecnologia)	Lenalidomida
Comparador	Talidomida
Desfechos	<u>Primários:</u> Sobrevida global (SG) <u>Secundários:</u>

	Sobrevida Livre de Progressão (SLP) Eventos Adversos (EA): eventos adversos graus 3 e 4 (alterações hematológicas, cardiovasculares, gastrointestinais, músculo-esqueléticas, neurológicas, do sistema reprodutivo, pele e subcutâneo, infecções), eventos adversos neurológicos, descontinuação devido a eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com meta-análise e Ensaios Clínicos Randomizados (ECR)

Fonte: elaboração própria.

5.1. População

Foram considerados elegíveis os estudos que incluíram pacientes adultos (idade maior ou igual a 19 anos), com diagnóstico de mieloma múltiplo e submetidos ao TCTH, que receberam terapia de manutenção.

5.2. Intervenção

Foram selecionados os estudos que consideraram a lenalidomida como terapia de manutenção em pacientes submetidos ao TCTH, em esquemas terapêuticos semelhantes aos descritos na bula aprovada pela ANVISA para pacientes em tratamento de manutenção após o TCTH (3). A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 10 mg/dia de forma contínua (dias 1-28 em ciclos repetidos de 28 dias), administrados por via oral 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.

5.3. Comparador

A talidomida para terapia de manutenção foi utilizada como comparador. Foram considerados elegíveis os estudos que utilizaram esquemas terapêuticos análogos ao descrito na bula aprovada pela ANVISA (4), considerando a dose de 100mg por dia, administrados por via oral, de forma contínua, até a progressão da doença ou intolerância. Quando a evidência estava disponível, os tratamentos avaliados foram comparados entre si.

5.4. Desfechos

Foram considerados elegíveis os estudos que relataram os desfechos de eficácia em termos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). Para segurança, foram considerados os Eventos Adversos (EA), grau 3 e 4, de acordo com os critérios do *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (CTC) (5). Os EA incluíram alterações hematológicas, cardiovasculares, gastrointestinais, músculo-esqueléticas, neurológicas, do sistema reprodutivo, pele e subcutâneo, infecções, EA neurológicos e descontinuação devido a EA.

5.5. Tipos de estudo

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas: na **Etapa 1**, foram selecionadas revisões sistemáticas com meta-análise e que apresentassem resultados comparativos entre a lenalidomida e a talidomida e, na **Etapa 2**, a seleção dos estudos considerou ensaios clínicos randomizados, publicados a partir da revisão sistemática selecionada para atualização.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1. Etapa 1: Busca e seleção das revisões sistemáticas

6.1.1. Termos de busca e bases de dados para seleção de revisões sistemáticas

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada a busca em 10 de agosto de 2021 com foco em RS. As plataformas de busca MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Epistemonikos foram utilizadas para identificação dos estudos disponíveis. O Quadro 2 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de relatos encontrados.

Quadro 2. Estratégias de busca nas bases consultadas para identificação de revisões sistemáticas.

Bases	Estratégia de busca	Relatos
MEDLINE (via Pubmed)	((Multiple Myeloma[MeSH Terms]) OR (Multiple Myelomas OR Myelomas, Multiple OR Myeloma, Multiple OR Myeloma, Plasma-Cell OR Myeloma, Plasma Cell OR Myelomas, Plasma-Cell OR Plasma-Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myelomas OR Myelomatosis OR Myelomatoses OR Plasma Cell Myeloma OR Cell Myeloma, Plasma OR Cell Myelomas, Plasma OR Myelomas, Plasma Cell OR Plasma Cell Myelomas OR Kahler Disease OR Disease, Kahler OR Myeloma-Multiple OR Myeloma Multiple OR Myeloma-Multiples)) AND (((Lenalidomide[MeSH Terms]) OR (3-(4-Amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione OR 2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)- OR IMiD3 Cpd OR CC 5013 OR CC5013 OR CC-5013 OR Revlimid OR Revimid))) AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]))	48
EMBASE	#1 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' (93,799) #2 'lenalidomide' (21,484) #3 'systematic review' (372,797) #4 'meta analysis' (316,302) #5 #3 OR #4 (521,440) #6 #1 AND #2 (12,251) #7 #5 AND #6 (511)	511
The Cochrane Library	("Multiple Myeloma" OR "Myeloma, Plasma-Cell") AND ("lenalidomide") in All text	10
LILACS	("Multiple Myeloma" OR "Mieloma Múltiple" OR "Mieloma Múltiplo") AND ("Lenalidomide" OR "Lenalidomida")	17
Epistemonikos	("Multiple Myeloma" OR "Myeloma, Plasma-Cell") AND ("Lenalidomide" OR "Lenalidomida"). FILTRO: Revisões sistemáticas	118

Fonte: Elaboração própria.

6.1.2. Elegibilidade e triagem das revisões sistemáticas

Foram incluídas RS com meta-análise que avaliaram a utilização de lenalidomida isolada para tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH, sem restrição de data de publicação, que avaliassem os desfechos SG, SLP, qualidade de vida ou outros desfechos relatados pelo paciente e eventos adversos. Foram excluídos relatos de estudos que não envolveram seres humanos, com comparadores não disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), assim como revisões narrativas, análises exploratórias, relatos e séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, teses e dissertações. O processo de seleção dos estudos foi realizado utilizando o *software* Rayyan®.

6.1.3. Revisões sistemáticas selecionadas

A busca nas bases de dados recuperou 704 publicações, sendo excluídos 135 registros duplicados. Dois pesquisadores realizaram de modo independente a seleção das 569 publicações por títulos e resumos, das quais 23 foram selecionadas para leitura completa. Os mesmos pesquisadores fizeram a revisão desses artigos completos, de forma independente, conforme os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador, resolvidas por meio de consenso e ao final foram selecionados 2 estudos para avaliação. Os estudos excluídos e os motivos de exclusão estão descritos no Apêndice 1. A Figura 1 abaixo descreve o fluxo de seleção dos estudos.

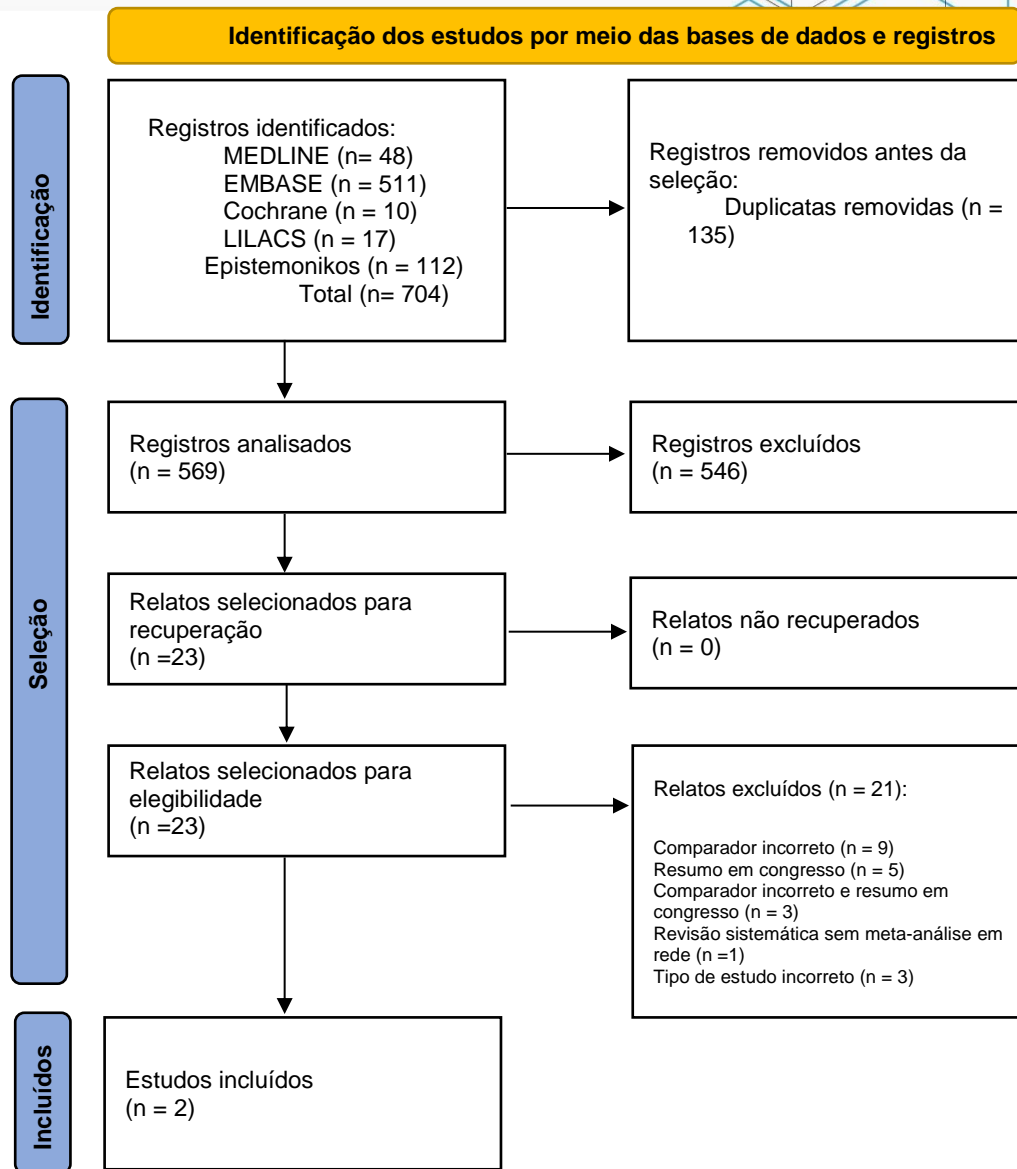


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos. Fonte: Elaboração própria.

6.1.4. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas

A avaliação da qualidade metodológica das RS foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR 2.0 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*)(6). A versão 2.0 da ferramenta foi desenvolvida para avaliação de RS de ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados e é comumente utilizada em *Overviews* (7). Por meio do AMSTAR 2.0 são avaliados 16 domínios, dos quais sete são considerados críticos: registro do protocolo antes do início da RS (Item 2), adequação da busca na literatura (Item 4), justificativa para exclusão de estudos (Item 7), avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (Item 9), métodos meta-analíticos (Item 11), interpretação dos resultados considerando o risco de viés (Item 13), avaliação e impacto de viés de publicação (Item 15) (6). A ferramenta permite avaliar as RS quanto à confiança

nos resultados de acordo com o número de falhas em domínios críticos e não críticos identificadas: qualidade alta, moderada, baixa ou criticamente baixa (Quadro 3) (6).

Quadro 3. Avaliação da confiança nos resultados das revisões sistemáticas de acordo com a ferramenta AMSTAR 2.0.

Qualidade da RS	Critérios de avaliação	Interpretação
ALTA	Nenhuma ou uma falha em domínio não crítico	A RS fornece um sumário preciso e compreensível dos resultados dos estudos disponíveis para a pergunta de interesse.
MODERADA	Mais de uma falha em domínio não crítico	A RS pode fornecer um sumário preciso dos resultados dos estudos disponíveis incluídos na revisão.
BAIXA	Uma falha em domínio crítico com ou sem falhas em domínios não críticos	A RS possui uma falha em domínio crítico e pode não fornecer um sumário preciso e compreensível dos estudos disponíveis para a pergunta de interesse.
CRITICAMENTE BAIXA	Mais de uma falha em domínios críticos com ou sem falhas em domínios não críticos	A RS não deve ser utilizada para fornecer um sumário preciso e compreensível dos estudos disponíveis.

Fonte: Traduzido de Shea *et al*, 2017.

Observa-se grande similaridade entre as duas RS quanto aos ensaios clínicos randomizados incluídos. Foram avaliados apenas os ECR pertinentes à pergunta PICO especificada neste parecer. As duas RS possuem falhas em domínios críticos (Quadro 4), entretanto, no que se refere à amplitude e reprodutibilidade da busca, a revisão publicada por Gay et al. 2018 (8), não apresenta falhas metodológicas, e por este motivo, foi selecionada para atualização dos ECR posteriores a sua publicação.

Quadro 4. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas com meta-análises usando a ferramenta AMSTAR 2.0.

Autor ano	Itens do AMSTAR 2.0																Número de falhas críticas
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
Gay et al. 2018(8)	S	N	N	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	N	N	S	3
Li et al. 2018 (9)	S	N	N	N	S	S	N	P	S	N	S	N	N	S	S	S	4

Fonte: elaboração própria

Nota: *Domínios críticos.

Legenda: S, sim; N, não; P, parcialmente sim. **Item 1:** Pergunta e inclusão; **Item 2:** Protocolo; **Item 3:** Desenho de Estudo; **Item 4:** Pesquisa abrangente; **Item 5:** Seleção dos estudos; **Item 7:** Justificativa dos estudos excluídos; **Item 8:** Detalhes dos estudos incluídos; **Item 9:** Risco de viés; **Item 10:** Fontes de financiamento; **Item 11:** Métodos estatísticos; **Item 12:** Risco de viés na meta-análise; **Item 13:** Risco de viés em estudos individuais; **Item 14:** Explicação da heterogeneidade; **Item 15:** Viés de publicação; **Item 16:** Conflito de interesse.

6.1.5. Caracterização das revisões sistemáticas

As duas revisões sistemáticas incluídas na etapa 1 incluem pacientes com mieloma múltiplo elegíveis ao TCTH e que foram submetidos a terapia de manutenção com lenalidomida ou talidomida. Ambas incluem os mesmos ensaios clínicos, entretanto a publicação de Gay et al. 2018 apresenta menor número de falhas metodológicas, conforme descrição no item 6.1.4 (Quadro 5).

Quadro 5. Caracterização das revisões sistemáticas e dos ensaios clínicos incluídos nestas revisões, selecionados na Etapa 1.

Autor ano	Desenho	Busca	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Tipos de estudos	ECR (Lenalidomida vs placebo ou Talidomida vs placebo)				
								Myeloma IX ^{1,2}	CALGB 100104 ^{3,4,5}	IFM 2005-02 ^{5,6}	RV-MM-PI-209 ^{5,7}	Myeloma XI ⁸
Gay et al. 2018 (8)	RS com NMA	01/01/2000 a 20/11/2017	Pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados	Tratamento de manutenção com talidomida, lenalidomida ou bortezomibe	Tratamento de manutenção com qualquer medicamento, placebo ou nenhuma manutenção	SG SLP	ECR fase III	+	+	+	+	+
Li et al. 2018 (9)	RS com NMA	30/05	Pacientes com mieloma múltiplo sintomático recém-diagnosticados ou previamente tratados	Tratamento de manutenção com talidomida, lenalidomida ou bortezomibe	Tratamento de manutenção com talidomida, lenalidomida ou bortezomibe	SLP SG Sobrevida livre de eventos Tempo para progressão	ECR	+	+	+	+	+

Legenda: RS: revisão sistemática; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global, ECR: ensaio clínico randomizado.

Nota: 1. Morgan et al. 2012, 2. Morgan et al. 2013, 3. Holstein et al. 2017, 4. McCarthy et al. 2012, 5. McCarthy et al. 2017, 6. Attal et al. 2012, 7. Palumbo et al. 2014, 8. Jackson et al. 2017.

6.2. Etapa 2: Atualização da revisão sistemática publicada por Gay et al. 2018

6.2.1. Termos de busca e bases de dados para atualização da revisão sistemática

A busca nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Cochrane Library utilizaram as estratégias de busca publicadas por Gay et al. 2018. Com a utilização do filtro de data, as potenciais publicações posteriores a novembro de 2017 foram recuperadas. Adicionalmente, com base nos termos utilizados nas buscas das bases de dados Medline e Cochrane Library, foram realizadas as buscas na EMBASE, sem restrição do período de publicação. Todas as buscas foram realizadas no dia 27 de agosto de 2021 (Quadro 6).

Quadro 6. Estratégias de busca nas bases consultadas para identificação dos ensaios clínicos randomizados.

Bases	Estratégia de busca	Relatos
MEDLINE (via 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 ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])	476
EMBASE	#4. #1 AND #2 AND #3 (1,637) #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) (3,293,314) #2. 'maintenance therapy'/exp OR 'maintenance therapy' (70,802) #1. 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' (97,003)	1637
The Cochrane Library	(myeloma AND maintenance):ti,ab,kw (1051) (myeloma AND maintenance):ti,ab,kw Publication Year from 2017 to 2021 in 'Trials' (378)	378
TOTAL		2491

Fonte: elaboração própria

6.2.2. Elegibilidade e triagem dos ensaios clínicos randomizados

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a utilização de lenalidomida ou talidomida para tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH. Já os critérios de exclusão nesta segunda etapa de busca por evidências foram os mesmos descritos no item 6.1.2.

6.2.3. Ensaios clínicos incluídos

A Figura 2 descreve o fluxograma de atualização da meta-análise em rede publicada por Gay et al. 2018 (8). Foram identificados 2491 registros, dos quais 416 estavam duplicados. Após a seleção de títulos e resumos por dois pesquisadores de forma independente, 92 publicações foram selecionadas para leitura completa. A busca realizada não encontrou ensaios clínicos adicionais, mantendo os cinco ensaios clínicos incluídos na RS publicada por Gay et al. 2018

(8), denominados MYELOMA IX (10,11), CALGB 100104 (12–14), IFM 2005-02 (14,15), RV-MM-PI-209 (14,16) e MYELOMA XI (17). Foram identificadas duas novas publicações dos estudos incluídos na RS, republicação dos dados do estudo CALGB 100104 (18) e do MYELOMA XI (19), totalizando o número de cinco ensaios clínicos (MYELOMA IX, CALGB 100104, IFM 2005-02, RV-MM-PI-209, MYELOMA XI) e 10 publicações (10–19). Os motivos de exclusão estão descritos no Apêndice 2.

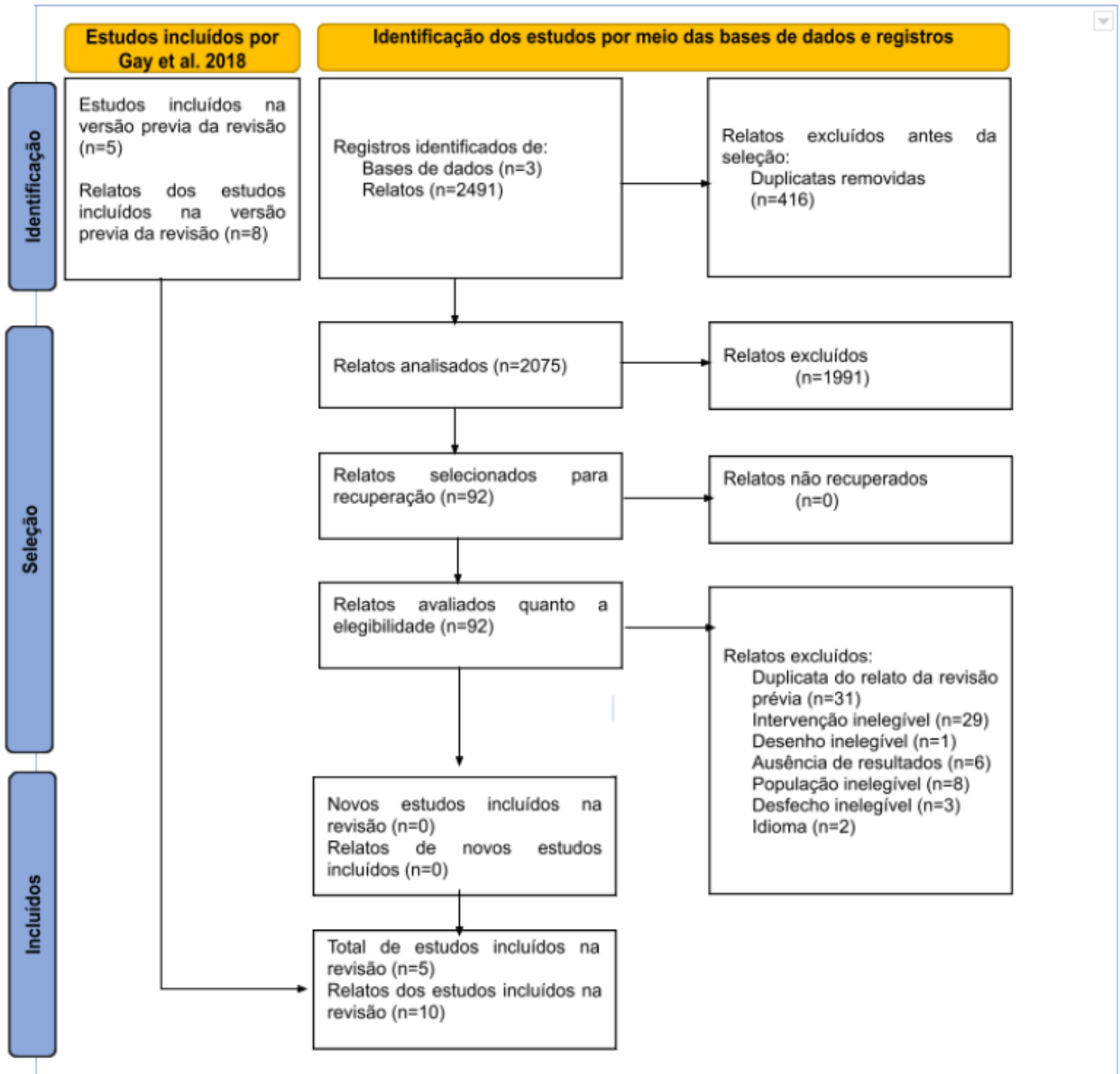


Figura 2. Fluxograma de seleção dos ensaios clínicos randomizados para atualização da RS publicada por Gay et al. (2018).

6.2.4. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi avaliado utilizando a ferramenta RoB 2.0 elaborada pela Cochrane, considerando cinco domínios para cada desfecho de interesse (20): 1. Viés gerado pelo processo de randomização (*bias arising from the randomization process*); 2. Viés devido a desvios nas intervenções planejadas (*bias due to deviations from intended interventions*); 3. Viés devido a dados faltantes (*bias due to missing outcome data*); 4. Viés de aferição do desfecho (*bias in measurement of the outcome*); 5. Viés de seleção dos resultados relatados (*bias in selection of the reported result*). Cada domínio possui um conjunto de perguntas sinalizadoras e respostas pré-estruturadas para cada pergunta. Após responder a cada conjunto de perguntas, um algoritmo sugere um julgamento sobre o risco de viés referente àquele domínio classificado em baixo, algumas preocupações ou alto. Baseado no julgamento de cada domínio, chega-se no julgamento de risco de viés geral por desfecho, conforme descrito no Quadro 7.

Quadro 7. Classificação do risco de viés geral para desfechos específicos conforme a ferramenta RoB 2.0.

Julgamento do risco de viés geral	Critérios
BAIXO RISCO	O estudo foi avaliado como apresentando BAIXO RISCO de viés em todos os domínios neste desfecho.
ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	O estudo foi avaliado como apresentando ALGUMAS PREOCUPAÇÕES em pelo menos um domínio neste desfecho, sem apresentar alto risco de viés em outros domínios.
ALTO RISCO	O estudo foi avaliado como apresentando ALTO RISCO de viés em pelo menos UM DOMÍNIO para este desfecho. Ou O estudo foi avaliado como apresentando ALGUMAS PREOCUPAÇÕES em MÚLTIPLOS DOMÍNIOS de maneira a diminuir substancialmente a confiança no resultado.

Fonte: *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2)*

A avaliação do risco de viés, conforme ilustrado abaixo, foi realizada para os desfechos SG, SLP, EA graus 3 e 4 e EA neurológicos. Todos os desfechos foram avaliados como apresentando baixo risco de viés geral (Figura 3, Figura 4, Figura 5, Figura 6). Abaixo segue a descrição dos principais aspectos discutidos na avaliação do risco de viés.

Os domínios D1 e D2 (“viés gerado pelo processo de randomização” e “viés devido a desvios nas intervenções planejadas”) são comuns a todos os desfechos. Quanto ao processo de randomização (D1), todos os estudos foram devidamente randomizados. Três estudos (MYELOMA IX (10,11), IFM 2005-02 (14,15) e MYELOMA XI (17,19)) não apresentaram dados explícitos sobre o método de alocação dos pacientes. No entanto, conforme orientação do “*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2)*” (20) foram julgados como apresentando baixo risco de viés, por tratar-se de ensaios clínicos randomizados fase III, publicados em grandes jornais científicos e por apresentar homogeneidade interna quanto à distribuição dos pacientes entre intervenção e controle. No quesito “viés devido a desvios nas intervenções planejadas” (D2), todos os estudos foram avaliados conforme análise por intenção de tratar

[*Intention to Treat* (ITT)]. Três estudos não tiveram cegamento (MYELOMA IX (10,11), RV-MM-PI-209 (14,16) e MYELOMA XI (17,19)), mas foram considerados como apresentando baixo risco de viés por não terem sido detectados desvios na intervenção. Dois estudos (IFM 2005-02 (14,15) e CALGB 100104 (12–14,18)) iniciaram como duplo-cego com posterior retirada do cegamento, entretanto, por não apresentar evidências sobre desvios na intervenção, as análises apresentadas, baseadas em ITT foram consideradas adequadas.

A avaliação dos domínios D3, D4 e D5 (“viés devido a dados faltantes”, “viés de aferição do desfecho” e “viés de seleção dos resultados relatados”, respectivamente) variou de acordo com o desfecho de interesse. A seguir apresentamos aspectos relevantes da avaliação por desfecho desses três domínios.

Em relação à SG (Figura 3) o endpoint (evento morte) é mensurado de forma objetiva e a informação pode ser facilmente obtida mesmo para aqueles pacientes que deixaram o estudo. Assim, quatro estudos (MYELOMA IX (10,11), CALGB 100104 (12–14,18), IFM 2005-02 (14,15) e RV-MM-PI-209 (14,16)) dos quais foram extraídas as informações a respeito deste desfecho foram avaliados como tendo baixo risco de viés para os domínios D4 e D5.

Quanto à SLP (Figura 4), o endpoint de todos os estudos (progressão) e as ferramentas para definição de caso foram descritos de forma clara, de acordo com o *International Myeloma Working Group* (IMWG), *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) e *International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma* (IURCMM). Um estudo, CALGB 100104 (12–14,18), modificou sua ferramenta de avaliação do EBMT para IMWG. Apesar de não ter sido possível avaliar a razão para a troca de ferramenta, optou-se por não penalizar o estudo quanto ao viés de aferição, uma vez que o acompanhamento da progressão foi realizado de forma sistematizada, centralizada e cega por quatro avaliadores e pela equipe clínica responsável pelo caso.

Estudo	Intervenção	Controle	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Myeloma IX	Talidomida	Observação	+	+	+	+	+	+	+
CALGB 100104	Lenalidomida	Placebo	+	+	+	+	+	+	!
IFM 2005-02	Lenalidomida	Placebo	+	+	+	+	+	+	-
RV-MM-PI-209	Lenalidomida	Observação	+	+	+	+	+	+	-

Legenda: D1 - viés gerado pelo processo de randomização; D2 - viés devido a desvios nas intervenções planejadas; D3 - viés devido a dados faltantes; D4 - viés de aferição do desfecho; D5 - viés de seleção dos resultados relatados.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho sobrevida global, de acordo com o RoB 2.0.

<u>Estudo</u>	<u>Intervenção</u>	<u>Controle</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>	
Myeloma IX	Talidomida	Observação	+	+	+	+	+	+	+
CALGB 100104	Lenalidomida	Placebo	+	+	+	+	+	+	!
IFM 2005-02	Lenalidomida	Placebo	+	+	+	+	+	+	!
RV-MM-PI-209	Lenalidomida	Observação	+	+	+	+	+	+	+
Myeloma XI	Lenalidomida	Observação	+	+	+	+	+	+	+

+ Baixo risco

! Algumas preocupações

- Alto risco

Legenda: D1 - viés gerado pelo processo de randomização; D2 - viés devido a desvios nas intervenções planejadas; D3 - viés devido a dados faltantes; D4 - viés de aferição do desfecho; D5 - viés de seleção dos resultados relatados.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 4. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho sobrevida livre de progressão, de acordo com o RoB 2.0.

Sobre o desfecho EA graus 3 e 4 (Figura 5), apesar de um estudo (MYELOMA IX (10,11)) não explicitar a ferramenta de aferição do evento adverso, considerou-se, por se tratar de um ensaio clínico randomizado com registro apropriado e publicado em jornal de alto impacto, que não haveria motivo para acreditar que não utilizaram uma ferramenta adequada. Em relação aos dados faltantes, todos os estudos (MYELOMA IX (10,11), CALGB 100104 (12–14,18), IFM 2005-02 (14,15), RV-MM-PI-209 (14,16) e MYELOMA XI (17,19)) realizaram análise por ITT englobando todos ou quase todos os pacientes, o que levou à classificação como baixo risco de viés.

<u>Estudo</u>	<u>Intervenção</u>	<u>Controle</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>	
Myeloma IX	Talidomida	Observação	+	+	+	+	+	+	+
CALGB 100104	Lenalidomida	Placebo	+	+	+	+	+	+	!
IFM 2005-02	Lenalidomida	Placebo	+	+	+	+	+	+	!

+ Baixo risco

! Algumas preocupações

- Alto risco

Legenda: D1 - viés gerado pelo processo de randomização; D2 - viés devido a desvios nas intervenções planejadas; D3 - viés devido a dados faltantes; D4 - viés de aferição do desfecho; D5 - viés de seleção dos resultados relatados.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 5. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho de eventos adversos graus 3 e 4, de acordo com o RoB 2.0.

Por fim, em relação ao desfecho EA neurológicos (Figura 6) não foram encontradas evidências que pudessem representar viés, além do que foi apresentado no parágrafo anterior. Assim, os domínios D3, D4 e D5 foram considerados como apresentando baixo risco de viés.

Estudo	Intervenção	Controle	D1	D2	D3	D4	D5	Geral		
Myeloma IX	Talidomida	Observação	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
CALCGB 100104	Lenalidomida	Placebo	+	+	+	+	+	+	!	Algumas preocupações
IFM 2005-02	Lenalidomida	Placebo	+	+	+	+	+	+	-	Alto risco

Legenda: D1 - viés gerado pelo processo de randomização; D2 - viés devido a desvios nas intervenções planejadas; D3 - viés devido a dados faltantes; D4 - viés de aferição do desfecho; D5 - viés de seleção dos resultados relatados.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 6. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho de eventos adversos neurológicos, de acordo com o RoB 2.0.

6.2.5. Meta-análise por pares e em rede

Para todas as análises e construção de representação gráfica, foram utilizados o *software* estatístico R-Project (versão 4.1.1, R Foundation), na interface R Studio. A meta-análise por pares (lenalidomida versus placebo), para os resultados de SG e SLP foram conduzidas utilizando log natural dos HR e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC de 95%) para estimar os erros-padrão. Para os desfechos binários (EA e EA neurológicos), foram utilizados o número de eventos e o total de pacientes em cada braço e o total de pacientes. A análise foi realizada utilizando o método de efeitos aleatórios, com estimativa do HR como valor médio para os desfechos de sobrevida, e RR para os desfechos binários, com os respectivos intervalos de confiança de 95% (21–23).

A meta-análise em rede foi realizada utilizando o log natural dos HR e seus respectivos intervalos de confiança de 95% para estimar os erros-padrão, para os desfechos de sobrevida e, para os desfechos binários, foram utilizadas as estimativas do RR e os intervalos de confiança de 95% para estimar os erros-padrão. Para incluir os testes na estrutura da meta-análise em rede, o comparador placebo/observação foi elencado como comum. O tratamento placebo foi considerado equivalente à observação e as variações na eficácia em relação a diferença de dosagens ou esquemas (talidomida e lenalidomida) não foram consideradas para as estimativas. Também não foram considerados nas estimativas os diferentes tratamentos de indução e consolidação realizados antes da manutenção. As análises foram realizadas utilizando os pacotes estatísticos *netmeta*, com abordagem frequentista e modelo de efeitos aleatórios. A saída da meta-análise em rede frequentista foi apresentada como o HR como valor médio e os respectivos intervalos de confiança de 95%. Estes resultados foram apresentados por meio de gráficos de floresta contendo as comparações de interesse, o HR, IC95% e o resultado da avaliação da qualidade da evidência por meio do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), baseado nas estimativas da meta-análise.

Para ordenar os tratamentos avaliados na rede, foi utilizada a estatística *P-score*, sendo o método frequentista análogo ao SUCRA. O *P-score* é baseado nas estimativas pontuais e erros-padrão de cada uma das estimativas da rede, medindo a magnitude de certeza de que um tratamento é melhor do que o outro. O escore varia de 0 a 1 e, quanto maior

o *P-score*, maior é a certeza de que é o melhor tratamento (22,23). Na descrição dos resultados de *P-score*, utilizou-se uma escala de cores onde a cor verde para sinalizar a intervenção com maior benefício e a cor vermelha para a intervenção com menor benefício.

A estrutura da rede utilizada para a meta-análise em rede está apresentada na Figura 7. Os traços contínuos representam comparações para as quais há estudos. A comparação entre lenalidomida e talidomida foi realizada considerando apenas evidência indireta, sendo placebo/observação o comparador comum.

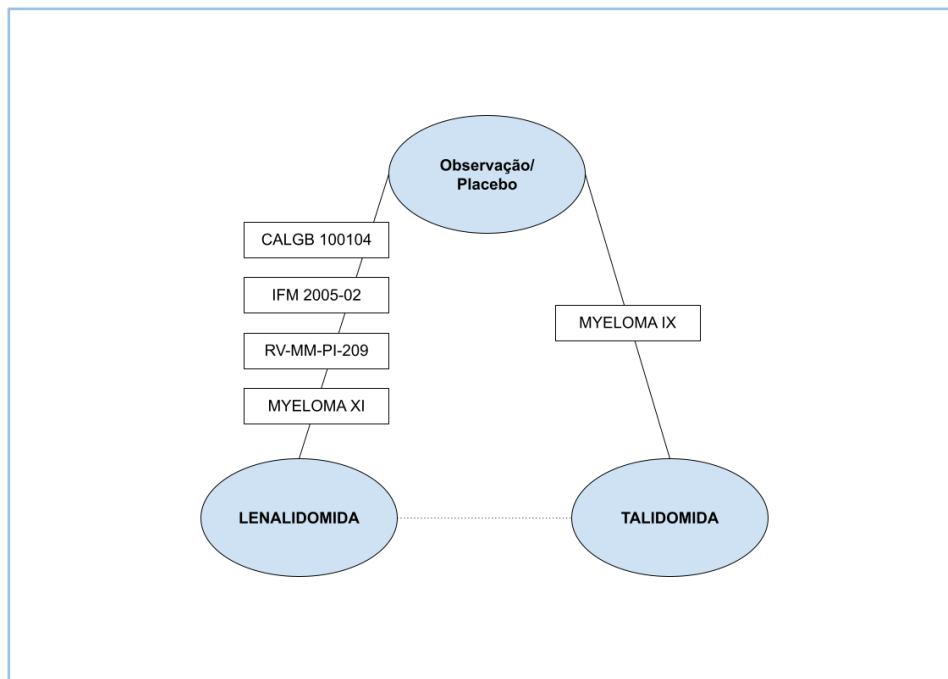


Figura 7. Diagrama da rede utilizada na meta-análise. A linha contínua representa as comparações direta e a linha pontilhada representa a comparação indireta.

6.2.6. Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada pelo método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) com as recomendações específicas para meta-análise em rede (24). A avaliação da qualidade da evidência seguiu as etapas propostas pelo método e descritas na Figura 8:

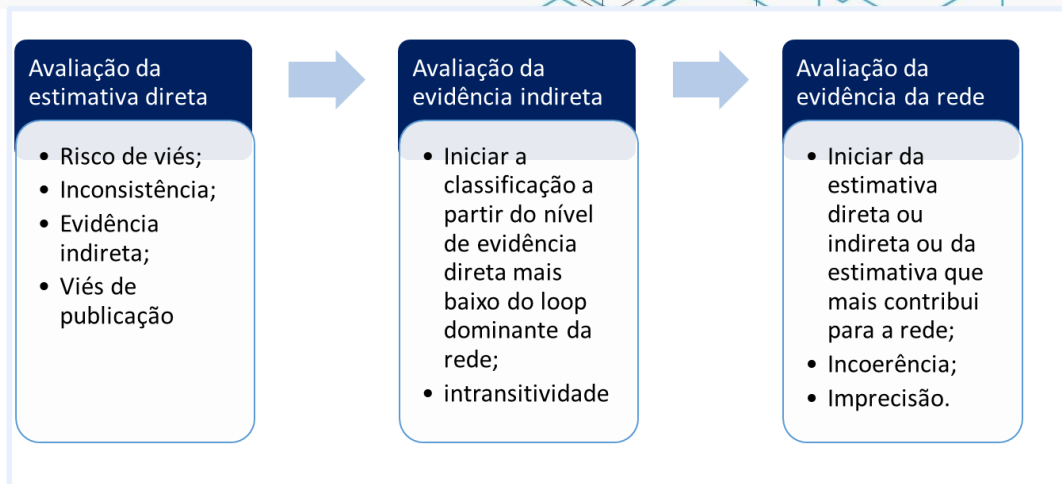


Figura 8. Processo de avaliação da certeza da evidência para meta-análise em rede para cada comparação. Fonte: Traduzido e adaptado de Brignardello-Petersen, 2018.

6.2.7. Caracterização dos ensaios clínicos incluídos

A Tabela 1 apresenta as características dos cinco ensaios clínicos que compõem as evidências de eficácia e segurança da talidomida (MYELOMA IX) (10,11) e lenalidomida (CALGB 100104 (12–14,18), IFM 2005-02 (14,15), RV-MM-PI-209 (14,16) e MYELOMA XI (17,19)), dos quais quatro (MYELOMA IX), CALGB 100104 (12–14,18), IFM 2005-02 (14,15) e MYELOMA XI (17,19)) receberam financiamento de indústrias farmacêuticas. O estudo MYELOMA IX (10,11) foi o único que avaliou a utilização de talidomida isoladamente como terapia de manutenção. Os outros quatro estudos avaliaram a eficácia e segurança de lenalidomida - CALGB 100104 (12–14,18), IFM 2005-02 (14,15), RV-MM-PI-209 (14,16) e MYELOMA XI (17,19). Não foram identificados ensaios clínicos que compararam diretamente os dois medicamentos e nem estudos que avaliaram a qualidade de vida.

A Tabela 2 mostra a caracterização dos participantes dos ensaios clínicos incluídos. Foram avaliados 493 pacientes no estudo com talidomida (MYELOMA IX (10,11)) e 2037 pacientes nos estudos com lenalidomida (CALGB 100104 (12–14,18)), IFM 2005-02 (14,15), RV-MM-PI-209 (14,16) e MYELOMA XI (17,19)). A idade dos participantes foi semelhante entre os estudos, com mediana variando entre 55 e 65 anos. Em todos os estudos a população era majoritariamente masculina, variando entre 52,4% até 65,2%. Quanto ao estadiamento avaliado pelo *International Staging System* (ISS), foi possível observar uma distribuição semelhante entre os ensaios clínicos, exceto no estudo CALGB 100104 (12–14,18), que apresentou uma proporção menor de pacientes classificados no estágio III, que representa pacientes com doença mais avançada.

Tabela 1. Caracterização dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	Recrutamento	Terapia pré-manutenção	Intervenção		Comparador (n)	Desfechos	Principais resultados
			Medicamento (n)	Esquema de administração			
MYELOMA IX ^{1,2}	2003-2007	Mel-Pred/Ciclo-Dexa-Tali ajustada (50%) Ciclo-Dexa-Tali-Mel200-TCTH(50%)	Talidomida (n=246)	50mg, aumentando para 100mg/dia se bem tolerado	Observação (n=247)	SG SLP Eventos adversos	SG (HR: 1,29, IC 95% 0,83 a 1,99) SLP (HR:0,74, IC 95% 0,60 a 0,90) EA graus 3 e 4 Talidomida (21/246; 8,5%) Observação (7/247; 2,8%) EA neurológicos Talidomida (6/246; 2,4%) Observação (1/247; 0,4%) Descontinuação por EA: NR
CALGB 100104 ^{3,4,5,9}	2005-2009	Regimes baseados em Bortezomibe e/ou Tali e/ou Lena (94%) Regimes sem Bortezomibe/Tali/Lena (6%) Seguido de Mel200-TCTH	Lenalidomida (n=231)	10mg/dia contínuo	Placebo (n=229)	SG SLP Eventos adversos	SG (HR: 0,61, IC 95% 0,46 a 0,80) SLP (HR:0,38, IC 95% 0,29 a 0,50) EA graus 3 e 4 Lenalidomida (63/224; 28,1%) Placebo (19/221; 8,6%) EA neurológicos Lenalidomida (5/224; 2,2%) Placebo (3/221; 1,4%) Descontinuação por EA: Lenalidomida (63/224; 28,1%) Placebo (19/221; 1,4%)
IFM 2005-02 ^{5,6}	2006-2008	Bortezomibe-Dexa (49%) Vincristina-Doxo-Dexa (45%) Outros (6%) Seguido de Mel200-TCTH	Lenalidomida (n=307)	10mg/dia, podendo aumentar para 15mg após 3 meses	Placebo (n=307)	SG SLP Eventos adversos	SG (HR: 0,91, IC 95% 0,72 a 1,15) SLP (HR:0,53, IC 95% 0,44 a 0,64) EA graus 3 e 4 Lenalidomida (225/306; 74,0%) Placebo (130/302; 43%) EA neurológicos Lenalidomida (13/306; 4,2%) Placebo (6/302; 2,0%) Descontinuação por EA: Lenalidomida (91/306; 29,7%) Placebo (45/302; 14,9%)

RV-MM-PI-209 ^{5,7}	2007-2009	Lena-Dexa/Mel-Pred-Lena (50%) Mel200-TCTH (50%)	Lenalidomida (n=67)	10mg/dia - 21 dias - ciclos 28 dias	Observação (n=68)	SG SLP Eventos adversos	SG (HR: 0,72, IC 95% 0,37 a 1,39) SLP (HR:0,50, IC 95% 0,31 a 0,80) EA graus 3 e 4: NR EA neurológicos: NR Descontinuação por EA: Lenalidomida (6/116; 5,2%*) Observação (0/115; 0%)*
MYELOMA XI ^{8,10}	2010-2016	Ciclo-Dexa-Tali/Ciclo-Dexa-Lena (50%) Ciclo-Dexa-Tali/Ciclo-Dexa-Lena - Mel200 - TCTH (50%)	Lenalidomida (n=451)	10mg/dia - 21 dias - ciclos 28 dias	Observação (n=377)	SLP	SG: NA SLP (HR:0,47, IC 95% 0,37 a 0,60) EA graus 3 e 4: NA EA neurológicos: NA Descontinuação por EA: NA

Legenda: Ciclo - ciclofosfamida; Dexa - dexametasona; Doxo - doxorubicina; ISS - International Staging System; Lena - lenalidomida; MRC - Medical Research Council; Mel - melfalana; Mel200 - melfalana 200mg/m²; n - número de pacientes; Pred - prednisona; SAKK - Swiss Groups for Clinical Cancer Research; SG - sobrevida global; SLP - sobrevida livre de progressão; Tali - talidomida; TCTH - transplante de células-tronco hematopoiéticas; UK - Reino Unido. NA - Não avaliado; NR - não relatado.

Nota: 1. Morgan et al. 2012, 2. Morgan et al. 2013, 3. Holstein et al. 2017, 4. McCarthy et al. 2012, 5. McCarthy et al. 2017, 6 Attal et al. 2012, 7. Palumbo et al. 2014, 8. Jackson et al. 2017, 9. McCarthy et al. 2018, 10. Jackson et al 2021.

*Eventos relatados para pacientes elegíveis e inelegíveis ao TCTH.

Tabela 2. Caracterização dos participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	Idade (Mediana, min-máx)		Sexo masculino (%) n/N (%)		Estadiamento pelo ISS n/N (%)		Risco genético * n/N (%)	
	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador
Myeloma IX ^{1,2} (Talidomida vs placebo)	65 (34 - 89)	64 (31 - 86)	245/408 (60)	254/410 (62)	I - 88/408 (21,6) II - 155/408 (38)	I - 90/410 (22) II - 143/410 (34,9)	alto risco - 99/225 (44)	alto risco - 98/227 (43)

					III - 124/408 (30,4) sem dados - 41/408 (10)	III - 130/410 (31,7) sem dados - 47/410 (11,5)		
CALGB 100104 ^{3,4,5,9} (Lenalidomida vs placebo)	59 (29 - 71)	58 (40 - 71)	121/231 (52,4)	129/229 (56,3)	I - 177/231 (77) II - 11/231 (5) III - 4/231 (2) sem dados - 39/231 (17)	I - 170/229 (74) II - 16/229 (7) III - 3/229 (1) sem dados - 40/229 (17)	NR	NR
IFM 2005-02 ^{5,6} (Lenalidomida vs placebo)	55 (22 - 67)**	55 (32 - 66)	169/307 (55)	181/307 (59)	I - 132/307 (43) II - 107/307 (35) III - 68/307 (22)	I - 150/307 (49) II - 111/307 (36) III - 46/307 (15)	del13 - 114/275 (41,4) t(4;14) - 26/255 (10,1) del17 - 30/265 (11,3) t(4;14) ou del17 - 52/255 (20,4)	del13 - 116/283 (41,0) t(4;14) - 12/252 (4,7) del17 - 19/269 (7,1) t(4;14) ou del17 - 29/253 (11,5)
RV-MM-PI-209 ^{5,7} (Lenalidomida vs observação)	57 (51 - 61)	57 (50 - 61)	69/126 (54,8)	68/125 (54,4)	I - 69/126 (54,8) II - 36/126 (28,6) III - 21/126 (16,7)	I - 64/125 (51,2) II - 37/125 (29,6) III - 24/125 (19,2)	del13 - 47/94 (50) t(4;14) - 16/94 (17) del17 - 9/94 (9,6) t(11;14) - 18/94 (19,1)	del13 - 46/89 (51,1) t(4;14) - 12/89 (13,3) del17 - 11/89 (12,2) t(11;14) - 20/89 (22,2)
Myeloma XI ^{8,10}	61 (29 - 75)	61 (30 - 74)	294/451 (65,2)	235/377 (62,3)	I - 149/451 (33)	I - 137/377 (36,3)	alto risco - 66/178 (37,1)	alto risco - 41/155 (26,5)

(Lenalidomida vs observação)					II - 168/451 (37,3) III - 97/451 (21,5) sem dados - 15/451 (8,2)	II - 148/377 (39,3) III - 71/377 (18,8) sem dados - 21/377 (5,6)	ultra-alto risco - 26/178 (14,6)	ultra-alto risco - 17/155 (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.

Nota: 1. Morgan et al. 2012, 2. Morgan et al. 2013, 3. Holstein et al. 2017, 4. McCarthy et al. 2012, 5. McCarthy et al. 2017, 6 Attal et al. 2012, 7. Palumbo et al. 2014, 8. Jackson et al. 2017, 9. McCarthy et al. 2018, 10. Jackson et al 2021. *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

7. SÍNTESE DOS RESULTADOS

A síntese dos resultados foi apresentada por desfecho, e foram descritos em termos de SG, SLP, EA graus 3 e 4, EA neurológicos para as comparações indiretas entre lenalidomida e talidomida. O desfecho descontinuação por EA foi descrito de forma narrativa, uma vez que não estão disponíveis informações para o estudo MYELOMA IX (10,11) que utilizou talidomida.

7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

7.1.1. Sobrevida global

A estimativa de efeito da comparação indireta entre lenalidomida e talidomida (HR: 0,58; IC de 95%: 0,30 a 1,11) não mostrou diferença entre as duas tecnologias para o desfecho SG, podendo ser favorável tanto à lenalidomida quanto à talidomida (Figura 9).

De acordo com o ranqueamento (Quadro 8), a lenalidomida foi considerada o tratamento com maior benefício para SG, seguida da talidomida.

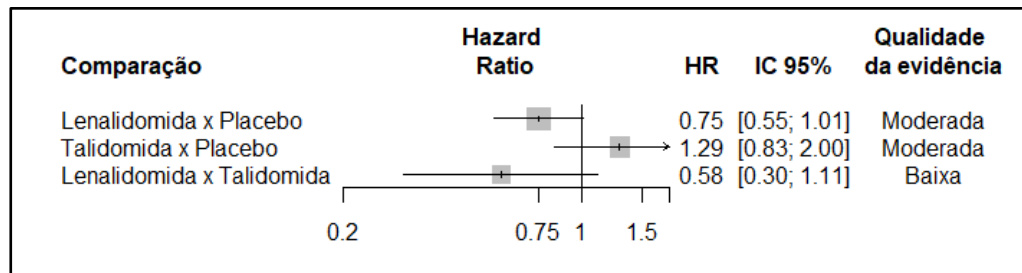


Figura 9. Gráfico de floresta referente ao desfecho da sobrevida global. Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo e da análise em rede na comparação de lenalidomida e talidomida.

Quadro 8. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida global, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.

Rank	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Lenalidomida	0,96
2	Talidomida	0,42
3	Placebo	0,12

7.1.2. Sobrevida livre de progressão

Em relação à SLP, o resultado da meta-análise foi favorável à lenalidomida, indicando que esta é 36% superior à talidomida (HR: 0,64; IC de 95%: 0,48 a 0,86), com qualidade da evidência moderada (Figura 10). O intervalo de confiança

sugere que tanto melhor quanto no pior cenário que a taxa de SLP nos pacientes que recebem lenalidomida pode ser de 52% maior, e no pior cenário apenas 14% superior.

Em relação à SLP, o ranqueamento (Quadro 9) também mostrou superioridade da lenalidomida em relação à talidomida.

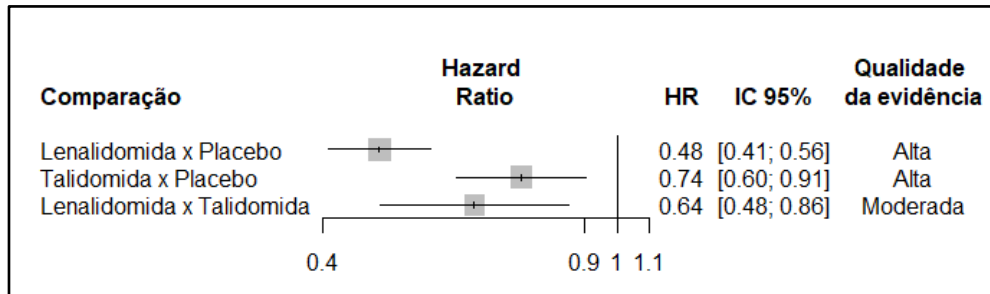


Figura 10. Gráfico de floresta referentes ao desfecho da sobrevida livre de progressão. Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo e da análise em rede na comparação de lenalidomida e talidomida.

Quadro 9. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida livre de progressão, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.

Rank	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Lenalidomida	0,99
2	Talidomida	0,49
3	Placebo	0,00

7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

7.2.1. Eventos adversos graus 3 e 4

O risco relativo de EA graus 3 e 4 nos pacientes que receberam lenalidomida em relação à talidomida não é conclusivo em relação à superioridade da lenalidomida (RR: 0,75; IC de 95%: 0,20 a 2,86) e a qualidade da evidência para este desfecho foi avaliada como baixa (Figura 11).

Em relação aos EA, o *p-score* (Quadro 10), a intervenção com lenalidomida se mostrou mais segura do que a talidomida.

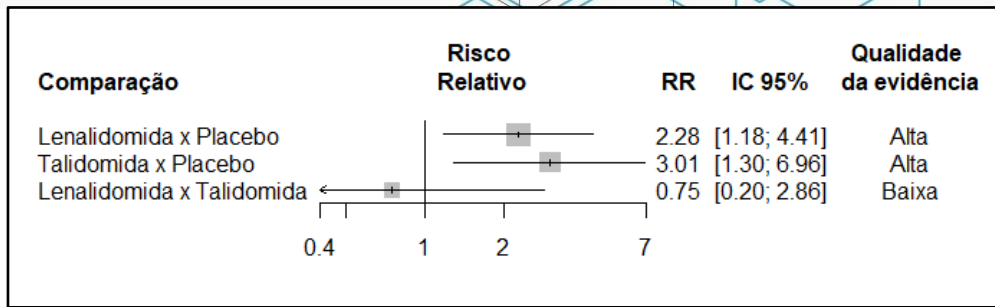


Figura 11. Gráfico de floresta referentes ao desfecho de eventos adversos graus 3 e 4. Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo e da análise em rede na comparação de lenalidomida e talidomida.

Quadro 10. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho eventos adversos graus 3 e 4, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.

Rank	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Placebo	0,99
2	Lenalidomida	0,50
3	Talidomida	0,00

7.2.2. Eventos adversos neurológicos

Quanto aos EA neurológicos, incluindo a neuropatia periférica, a estimativa de efeito indireta também apresentou-se inconclusiva quanto à superioridade da lenalidomida (RR: 0,33; IC de 95% 0,73 a 3,11) (Figura 12).

Por fim, em relação aos EA neurológicos, o ranqueamento (Quadro 11) evidenciou superioridade da lenalidomida em relação à talidomida.

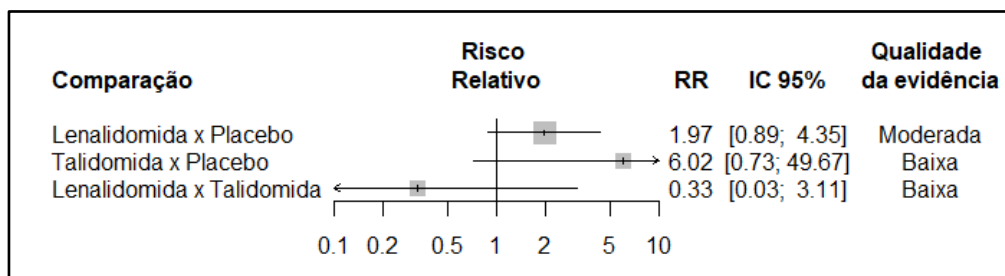


Figura 12. Gráfico de floresta referentes ao desfecho de eventos adversos neurológicos. Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo e da análise em rede na comparação de lenalidomida e talidomida.

Quadro 11. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho de eventos neurológicos, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.

Rank	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Placebo	0,95
2	Lenalidomida	0,44
3	Talidomida	0,11

7.2.3. Descontinuação por eventos adversos

Não foi possível realizar a meta-análise em rede que comparasse a lenalidomida e a talidomida quanto a descontinuação por EA. O único estudo encontrado contendo a talidomida em um dos braços, MYELOMA IX (10,11) utilizou desenho fatorial dividido em duas fases. Na primeira fase, os pacientes foram randomizados entre terapia de indução intensiva (com TCTH) e terapia de indução não-intensiva (sem TCTH). Na segunda fase, ambos os grupos foram randomizados para receber manutenção ou não com talidomida. Assim, a taxa de descontinuação apresentada pelo estudo (52,2%) não diz respeito somente aos pacientes em terapia de manutenção pós TCTH (10,11).

Em consenso IMWG sobre terapia de manutenção no mieloma múltiplo (2), foi apresentado uma tabela descritiva com seis ECRs que avaliaram a taxa de descontinuação devido à EA, em que a talidomida pós-TCTH configurava em um dos braços da comparação. Na referida revisão, a taxa de descontinuação da talidomida variou entre 30 e 80%, incluindo a taxa apresentada pelo estudo MYELOMA IX (10,11). Este mesmo consenso apresentou também uma tabela descritiva com três ECR que utilizaram a lenalidomida em um dos braços, a taxa de descontinuação por eventos adversos no grupo de pacientes que receberam lenalidomida variou entre 12 e 21% (2).

8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada a partir dos dados obtidos na meta-análise em rede deste parecer para os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, EA graus 3 e 4 e EA neurológicos. O Quadro 12 contém as estimativas e avaliação da qualidade das evidências diretas, indiretas e da rede, e as justificativas para cada avaliação.

Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre lenalidomida e talidomida para os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graus 3 e 4, eventos adversos neurológicos.

#	Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta				Estimativa indireta				Estimativa da meta-análise em rede				Justificativa
			Efeito relativo			GRADE	Efeito relativo			GRADE	Efeito relativo			GRADE	
			Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		
Sobrevida Global															
1	Lenalidomida	Placebo	HR 0,75	0,55	1,01	Moderada	NA	NA	NA	NA	HR 0,75	0,55	1,01	Moderada	Imprecisão
2	Talidomida	Placebo	HR 1,29	0,83	1,99	Moderada	NA	NA	NA	NA	HR 1,29	0,72	2,31	Moderada	Imprecisão
3	Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	HR 0,58	0,30	1,11	Baixa	HR 0,58	0,30	1,11	Baixa	Imprecisão e intransitividade
Sobrevida livre de progressão															
1	Lenalidomida	Placebo	HR 0,47	0,41	0,55	Alta	NA	NA	NA	NA	HR 0,47	0,40	0,54	Alta	
2	Talidomida	Placebo	HR 0,74	0,6	0,9	Alta	NA	NA	NA	NA	HR 0,74	0,57	0,95	Alta	
3	Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	HR 0,64	0,48	0,86	Moderada	HR 0,64	0,48	0,86	Moderada	Intransitividade

Eventos adversos graus 3 e 4

1	Lenalidomida	Placebo	RR 2,28	1,18	4,41	Alta	NA	NA	NA	NA	RR 2,27	1,21	4,26	Alta	
2	Talidomida	Placebo	RR 3,01	1,3	6,96	Alta	NA	NA	NA	NA	RR 3,01	0,93	9,78	Moderada	Imprecisão
3	Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	RR 0,75	0,20	2,86	Baixa	RR 0,75	0,20	2,86	Baixa	Imprecisão e intransitividade

Eventos adversos neurológicos

1	Lenalidomida	Placebo	RR 1,97	0,89	4,35	Moderada	NA	NA	NA	NA	RR 1,97	0,89	4,35	Moderada	Imprecisão
2	Talidomida	Placebo	RR 6,02	0,73	49,67	Baixa	NA	NA	NA	NA	RR 6,02	0,73	49,67	Baixa	Imprecisão
3	Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	RR 0,33	0,03	3,11	Baixa	RR 0,33	0,03	3,11	Baixa	Imprecisão e intransitividade

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

Notas:

- A certeza da evidência foi rebaixada em um nível, pois o intervalo de confiança da medida passa pelo efeito nulo.
- 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.
- A certeza da evidência foi rebaixada dois níveis, pois o intervalo de confiança da medida passa pelo efeito nulo e é amplo.

8.1. Limitações gerais das evidências

Os ensaios clínicos que avaliaram o uso de talidomida e lenalidomida possuem diferenças quanto aos esquemas terapêuticos administrados antes da etapa de manutenção, fato este apontado na avaliação da qualidade da evidência pela metodologia GRADE no domínio da intransitividade.

A ausência de ensaios clínicos que comparem diretamente lenalidomida e talidomida prejudica a análise da certeza da evidência, pois impede o julgamento do critério da incoerência, já que a avaliação deste domínio exigiria a comparação entre as medidas obtidas direta e indiretamente.

Assim como na revisão sistemática selecionada para atualização (8), os grupos placebo e observação foram considerados equivalentes. Essa decisão tem baixa possibilidade de viés na avaliação de desfechos objetivos como a SG. Além disso, o cegamento dos dois artigos que utilizaram placebo foi retirado. Conforme avaliado por Feyes e colaboradores (2014), a retirada do cegamento em estudos contendo placebo, causa a redução do efeito placebo. Assim, consideramos que, também para os EA, a equivalência entre placebo e observação não resultou em heterogeneidade para o cálculo das estimativas da meta-análise em rede (25).

Outra limitação foi a ausência de ensaios clínicos que avaliaram a qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, não foi possível descrever resultados para este desfecho planejado na pergunta estruturada PICO. Da mesma forma, não foi possível obter estimativas de efeito comparáveis para descontinuação do tratamento por EA, devido à falta de dados no ensaio clínico MYELOMA IX (10,11), que envolve a talidomida.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH no SUS é atualmente realizada com a talidomida. A lenalidomida é um medicamento de mesma classe terapêutica, mas indisponível no SUS.

A meta-análise em rede realizada incluiu dados de cinco ensaios clínicos que avaliaram o uso de talidomida (MYELOMA IX (10,11)) ou lenalidomida (CALGB 100104 (12–14,18), IFM 2005-02 (14,15), RV-MM-PI-209 (14,16) e MYELOMA XI (17,19)) para terapia de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo após TCTH. Quanto aos desfechos SG, EA graus 3 e 4 e EA neurológicos não foi possível determinar a superioridade de uma tecnologia sobre a outra, evidência essa classificada como baixa devido à imprecisão e intransitividade comuns nos diferentes desfechos. O único desfecho em que foi possível demonstrar benefício da lenalidomida foi a SLP, com qualidade da evidência considerada moderada.

10. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708 de 6 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 7 de ago. 2015, Sec. 1. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2011/prt0708_25_10_2011.html Acesso em 17 de setembro de 2021.
2. Ludwig H, Durie BGM, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2012;119(13):3003–15. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L364546192&from=export>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico - Revlimid® [Internet]. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=REVLIMID>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico - FUNED-Talidomida [Internet]. 2019. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FUNED_TALIDOMIDA
5. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 4th ed. 2009.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–18.
7. Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L. Chapter V: Overviews of Reviews. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 62* [Internet]. 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
8. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients with Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Oct;4(10):1389–97.
9. Li J-L, Fan G-Y, Liu Y-J, Zeng Z-H, Huang J-J, Yang Z-M, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy for multiple myeloma: A quantitative synthesis of 22 randomized controlled trials. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018;9(APR). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L622042625&from=export>
10. 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* [Internet]. 2012 Jan 5;119(1):7–15. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/119/1/7/125748/The-role-of-maintenance-thalidomide-therapy-in>
11. 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. *Clin Cancer Res*. 2013;19(21):6030–8.
12. Holstein SA, Jung S-H, 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* [Internet]. 2017 Sep;4(9):e431–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302617301400>
13. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1770–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114083>
14. 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. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279–89.
15. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1782–91. Available from:

<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114138>

16. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, F DR, D BY, MT P, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(10):895–905. Available from: <http://www.epistemikos.org/documents/a1f74ac2c038aea243af4986789be71fef088bf2>
17. 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* [Internet]. 2017;Supplement:436. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement_1/436/72685/Lenalidomide-Maintenance-Significantly-Improves
18. 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* [Internet]. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):4737–4737. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement_1/4737/262206/Survival-Analysis-from-the-CALGB-Study-of
19. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, 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*. 2021 Jun 4;106(7):1957–67.
20. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 62 [Internet]. 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
21. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Heal* [Internet]. 2019 Nov;22(4):153–60. Available from: <https://ebmh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ebmental-2019-300117>
22. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. Network Meta-Analysis. In: Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G, editors. *Meta-Analysis with R* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 187–216. (Use R!). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-21416-0>
23. Rücker G, Krahn U, König J, Efthimiou, O., Papakonstantinou, T., Schwarzer G. netmeta: Network Meta-Analysis using Frequentist Methods [Internet]. 2021. Available from: <https://cran.r-project.org/package=netmeta>
24. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochwerg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2018 Jan;93:36–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435617310752>
25. Feys F, Bekkering GE, Singh K, Devroey D. Do randomized clinical trials with inadequate blinding report enhanced placebo effects for intervention groups and nocebo effects for placebo groups? *Syst Rev* [Internet]. 2014;3(1):1–14. Available from: *Systematic Reviews*

11. APÊNDICE 1 - Estudos excluídos e motivos de exclusão na busca e seleção de revisões sistemáticas (n=21)

Autor ano	Motivo de exclusão
Bringham et al. 2013a	Comparador não elegível
Bringham et al. 2013a	Comparador não elegível
Carrier et al. 2011	Não comparou as tecnologias entre si
Chen et al. 2018	Não comparou as tecnologias entre si
Chng et al. 2018	Não comparou as tecnologias entre si
Forsythe et al. 2019	Resumo de congresso sem dados disponíveis para extração
Luchinin et al. 2020	Resumo de congresso sem dados disponíveis para extração
Mahony et al. 2012a	Resumo de congresso sem dados disponíveis para extração
Mahony et al. 2012b	Resumo de congresso sem dados disponíveis para extração
Mirza et al. 2020	População não elegível
Prieto et al. 2014	Tipo de estudo não elegível
Qiao et al. 2015	Comparador não elegível
Reljic et al. 2013	Resumo de congresso sem dados disponíveis para extração
Schmitz et al. 2017	Resumo de congresso sem dados disponíveis para extração
Teh et al. 2016	Não comparou as tecnologias entre si
Wang X et al. 2016	Não comparou as tecnologias entre si
Wang et al. 2014	Resumo de congresso sem dados disponíveis para extração
Wang Y et al. 2016	Não comparou as tecnologias entre si
Ye et al. 2013	Não comparou as tecnologias entre si
Zou et al. 2013a	Não comparou as tecnologias entre si
Zou et al. 2013b	Resultados duplicados (Meta-análise mais completa incluída)

12. APÊNDICE 2 - Estudos excluídos e motivos de exclusão na busca e seleção de ensaios clínicos randomizados (n=80)

Autores e ano	Motivo da exclusão
Amsler et al. 2019	Desenho inelegível
Attal et al. 2006, 2010 e 2013	Duplicata do relato da revisão prévia
Bertamini et al. 2020	Intervenção inelegível
Blade et al. 1998	População inelegível
Boccardo et al. 2013	Duplicata do relato da revisão prévia
Cavallo et al. 2012	Intervenção inelegível
Cavallo et al. 2013	População inelegível
Chari et al. 2019	Intervenção inelegível
De Tute et al. 2017	Desfecho inelegível
Dimopoulos et al. 2013	População inelegível
Gay et al. 2013 e 2015	Duplicata do relato da revisão prévia
Gay et al. 2020	Intervenção inelegível
Ghavamzadeh et al. 2014	Idioma
Goldschmidt et al. 2003 e 2018	Intervenção inelegível
Hay et al. 2014	Duplicata do relato da revisão prévia
Holstein et al. 2015 (2 relatos)	Duplicata do relato da revisão prévia
Jackson et al. 2021b	Intervenção inelegível
Janssen et al. 2021	Ausência de resultados
Jenner et al. 2018	Intervenção inelegível
Jones et al. 2014 e 2016	Desfecho inelegível
Kaufman et al. 2020	Intervenção inelegível
Kovacs et al. 2015	Duplicata do relato da revisão prévia
Krishnan et al. 2020	Ausência de resultados
Krishnan et al. 2021	Intervenção inelegível
Kumar et al. 2021	Ausência de resultados
Lin et al. 2019	Intervenção inelegível
Lokhorst et al. 2010 e 2013	Duplicata do relato da revisão prévia
Ludwig et al. 2020	População inelegível
Maiolino et al. 2012	Duplicata do relato da revisão prévia
Marit et al. 2013	Duplicata do relato da revisão prévia

McCarthy et al. 2009, 2010 (2 relatos), 2011, 2013 e 2017	Duplicata do relato da revisão prévia
Morgan et al. 2010	Duplicata do relato da revisão prévia
Murakami et al. 2019	População inelegível
Nooka et al. 2020	Intervenção inelegível
Não foi possível identificar o autor	Ausência de resultados
Palumbo et al. 2013 e 2014	Duplicata do relato da revisão prévia
Pawlyn et al. 2017, 2019a, 2019b	Intervenção inelegível
Quach et al. 2020 e 2021	Intervenção inelegível
Rosiñol et al. 2011, 2012a, 2012b e 2017	Duplicata do relato da revisão prévia
Salwender et al. 2019	Ausência de resultados
Shah et al. 2019	Intervenção inelegível
Shah et al. 2021	Ausência de resultados
Solovev et al. 2016 e 2017	Intervenção inelegível
Solovev et al. 2018	População inelegível
Solovyev et al. 2017	Idioma
Sonneveld et al. 2012	População inelegível
Sonneveld et al. 2015	População inelegível
Stewart et al. 2010 e 2013	Duplicata do relato da revisão prévia
Usmani et al. 2020 e 2021	Intervenção inelegível
Van de Donk et al. 2018 e 2018a	Duplicata do relato da revisão prévia
Vij et al. 2019	Intervenção inelegível
Voorhees et al. 2017	Intervenção inelegível
Voorhees et al. 2019, 2019a, 2020a, 2020b	Intervenção inelegível
Willenbacher et al. 2018	Intervenção inelegível

Análise de Custo-Efetividade

**Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos
ao transplante de células-tronco hematopoiéticas**

Brasília – DF
Dezembro de 2021



1. APRESENTAÇÃO

Esta avaliação econômica, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas (NATS/HC Unicamp), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, cujo objetivo é avaliar a relação de custo-efetividade da lenalidomida comparada à talidomida, para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise de custo efetividade incremental da utilização da lenalidomida, comparada a talidomida, para a terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH). Esta avaliação econômica seguiu as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1) e o relato foi apresentado de acordo com as recomendações do *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	O mieloma múltiplo é a segunda neoplasia hematológica mais comum, com maior incidência em indivíduos com idade superior a 70 anos e negros (Santo <i>et al.</i> , 2018). De acordo com as estimativas da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer da Organização Mundial da Saúde (GLOBOCAN/OMS), a incidência mundial para o mieloma múltiplo é de 176.404 novos casos por ano, com mortalidade de 1,1 óbitos/100.000 habitantes (Sung <i>et al.</i> , 2021). No Brasil, dados do Painel Oncologia Brasil relatam a ocorrência de cerca de 2.600 casos por ano, entre 2013 e 2021, estimando-se a incidência de 1,24 casos/100.00 habitantes (Brasil, 2021). O objetivo deste estudo é avaliar a relação custo-efetividade da lenalidomida comparada à talidomida, atualmente disponível no SUS, para terapia de manutenção nos pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH.
População-alvo	Adultos com mieloma múltiplo, submetidos ao TCTH e que recebem terapia de manutenção
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparador	Talidomida
Horizonte temporal	15 anos
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos (LY) e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Simulação de coorte de sobrevivência particionada
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada para determinar a robustez dos resultados das variáveis chave no cenário base. Análise por cenários, com valores mínimos e máximos para a efetividade da lenalidomida.

4. MÉTODOS

A avaliação econômica foi realizada no TreeAge Pro® Healthcare, versão 2021 R1.1, e seguiu as Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde do Ministério da Saúde (1).

4.1. População-alvo

Foram considerados como população-alvo pacientes adultos, com mieloma múltiplo, submetidos ao TCTH com necessidade de terapia de manutenção. Foram considerados elegíveis à terapia de manutenção os pacientes na faixa

etária de 19 a 74 anos, conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 (pacientes com idade igual ou superior a 19 anos) (3) e a idade inferior a 75 anos para TCTH no Brasil (75 anos) (4).

4.2. Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3. Comparador

A lenalidomida foi considerada a tecnologia avaliada e foi comparada à talidomida. A posologia considerada para lenalidomida foi de 10 mg, administrada por via oral, em 28 dias consecutivos, em ciclos de 28 dias, até a progressão da doença, de acordo com a recomendação de uso da bula (5).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo (3), a terapia de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH pode ser realizada com o agente imunomodulador talidomida (6), atualmente disponível no Sistema Único de Saúde. O tratamento consiste em doses baixas de talidomida (100 mg ao dia), por via oral e uso contínuo, por 12 meses.

4.4. Horizonte temporal

Para simular o curso do mieloma múltiplo foi selecionado o horizonte temporal de 15 anos, considerando que a expectativa de vida da população brasileira é de 76,97 anos para 2021 (7). Em análises econômicas de indivíduos com mieloma múltiplo, o NICE recomenda a avaliação dos desfechos considerando o horizonte temporal entre 10 e 25 anos (8).

4.5. Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada para custos e desfechos foi de 5%, como preconizado pelas diretrizes brasileiras para estudos de avaliação econômica (1).

4.6. Desfechos de saúde

Para avaliação dos desfechos de saúde, foi utilizado como base o estudo de qualidade de vida de Abonour et al. 2018 (9), que comparou diversos regimes do tratamento de manutenção. Para os pacientes submetidos ao tratamento

com talidomida foram utilizados os valores de utilidades na sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) considerados para pacientes que foram submetidos a terapia de manutenção, independente do medicamento utilizado (Tabela 4). E para os pacientes submetidos a terapia de manutenção com lenalidomida, foram selecionados os valores de utilidade descritos para este subgrupo (9).

Tabela 4. Utilidade para os pacientes com mieloma múltiplo com uso de cada tecnologia nos estados de saúde do modelo econômico.

Tratamento	Utilidade SLP	Utilidade pós progressão
Lenalidomida	0,84	0,78
Talidomida	0,83	0,79

Legenda: SLP - sobrevida livre de progressão

Fonte: Abonour et al. 2018 (9).

Para esta análise, o desfecho avaliado para medir a efetividade das tecnologias foi anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), o qual combina a quantidade e a qualidade dos anos adicionais de vida conferidos pela intervenção.

Por meio da revisão sistemática conduzida previamente, foram obtidos os dados de SLP e SG dos pacientes submetidos à terapia de manutenção com lenalidomida e talidomida. Os dados de SG e SLP foram obtidos a partir da meta-análise em rede dos ensaios clínicos CALGB 100104 (10,13-14), IFM 2005-02 (12,14), RV-MM-PI-209 (12,15) e Myeloma XI (16,17) para a lenalidomida e, do estudo Myeloma IX (18,19), para a talidomida (tempo de seguimento 72 meses). Para extrapolação da SLP e SG nos pacientes submetidos a terapia de manutenção com talidomida, os dados foram extraídos das curvas de Kaplan-Meier e digitalizadas por meio do Engauge Digitizer versão 12.1. Para as curvas de SLP e SG dos pacientes tratados com lenalidomida, as estimativas foram obtidas com o ajuste das curvas estabelecidas para a talidomida, aplicando-se a correção pelo hazard ratio (HR) obtido na meta-análise em rede, sendo HR: 0,64 (IC de 95%: 0,48 a 0,86) para a SLP, e HR: 0,58 (IC de 95%: 0,30 a 1,11) para SG. As curvas de sobrevida foram obtidas no formato de distribuição Weibull. A eficácia do tratamento de segunda linha foi considerada já representada nos parâmetros de SG derivados dos tratamentos de primeira linha (Figura 2).

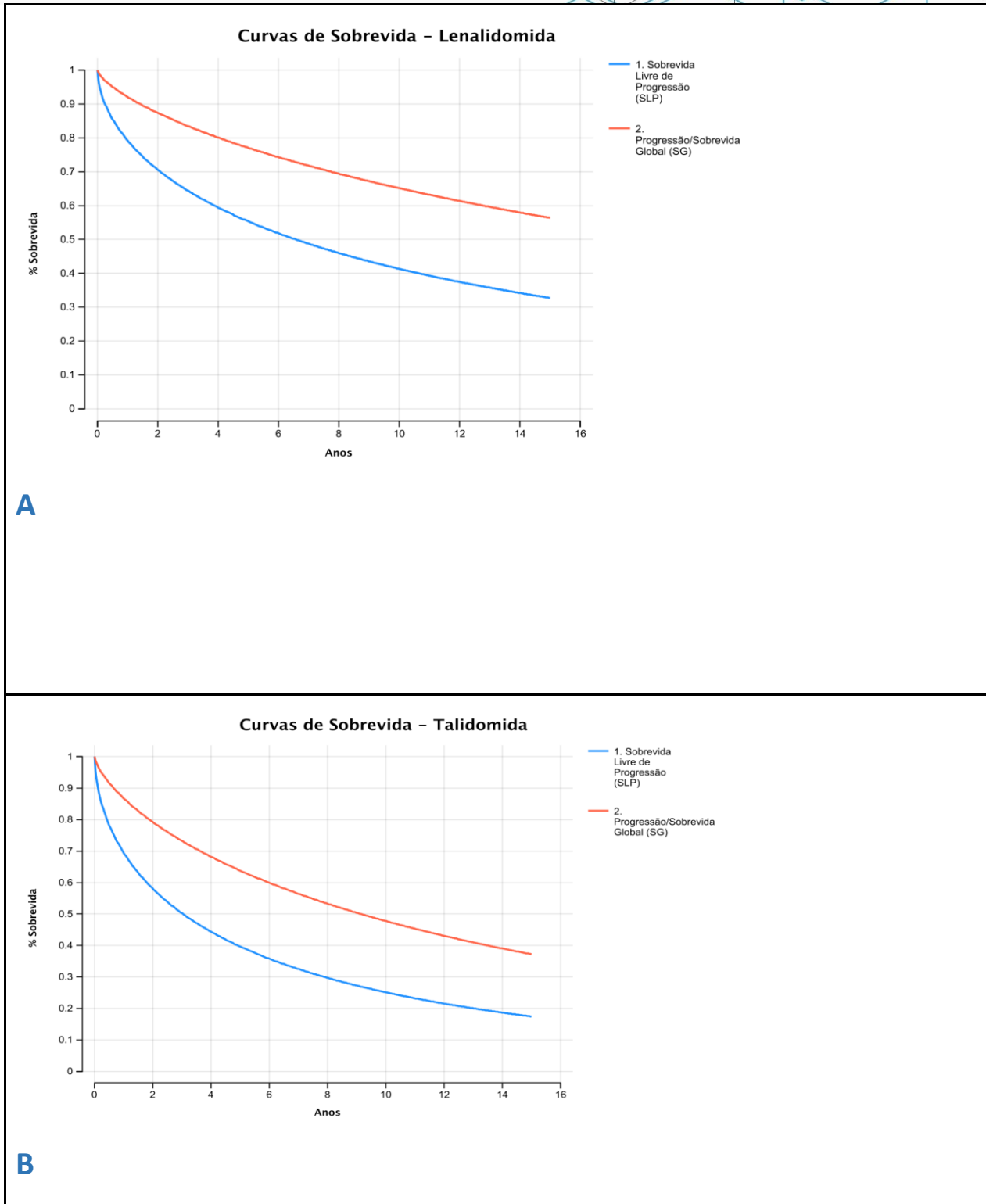


Figura 2. Sobrevida global e livre de progressão para pacientes com mieloma múltiplo em terapia de manutenção com lenalidomida (A) e talidomida (B).

Os resultados de qualidade de vida ao longo do tempo foram usados para estimar um valor de utilidade para cada estado de saúde. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada para lenalidomida em comparação com a talidomida ao longo de um horizonte temporal de 15 anos.

4.7. Estimativa de recursos e custos

Para estimativa foram considerados os custos diretos com medicamentos e o valor do ressarcimento para a terapia de segunda linha, quando o paciente apresentou doença progressiva. Para os custos com os medicamentos, lenalidomida e talidomida, foram considerados os valores praticados em compras públicas, obtidos por meio do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) (20).

A terapia de manutenção foi estimada de acordo com as recomendações da bula, considerando para a lenalidomida ciclos de 28 dias, com administração de 100mg por 28 dias (5); e, para a talidomida, administração diária de 100mg, de forma contínua (6)(Tabela 5).

Tabela 5. Custo mensal e anual do tratamento com as terapias para pacientes com mieloma múltiplo em manutenção.

Medicamentos	Dosagem	Apresentação	Quantidade anual	Custo unitário	Custo anual
LENALIDOMIDA	10mg/dia, 28 dias, ciclos 28 dias	Cápsula 10mg	365	R\$ 650,70 ¹	R\$ 237.505,50
TALIDOMIDA	100mg/dia, 28 dias, ciclos 28 dias	Comprimido 100mg	365	R\$ 1,55 ²	R\$ 565,75

Nota: 1. Custo médio ponderado calculado a partir das compras públicas, por pregão, publicadas no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras realizadas no período de 01 de janeiro de 2018 a 27 de setembro de 2021. Consulta realizada em 27 de setembro de 2021. 2. Custo unitário da última aquisição pelo Departamento de Logística em Saúde, com dispensa de licitação, em 14 de agosto de 2020, de acordo com a consulta realizada em 19 de novembro de 2021.

Fonte: Elaboração própria.

Após a progressão da doença, em cada uma das tecnologias avaliadas, os pacientes passam a utilizar a segunda linha de tratamento. Para estimar este custo, consideramos o procedimento SIGTAP 03.04.03.019-8 - QUIMIOTERAPIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS – 2ª LINHA, mensal, no valor de R\$1.715,60. Todos os pacientes com doença progressiva foram considerados elegíveis para o tratamento de segunda linha, independente da terapia de manutenção utilizada.

4.8. Modelo econômico

Para esta análise, foi utilizado o modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (PartSA), com o objetivo de avaliar a RCEI para lenalidomida versus talidomida na terapia de manutenção dos pacientes que foram submetidos ao TCTH. Este modelo econômico é utilizado para análise de uma coorte teórica, ao longo do tempo, em que os indivíduos passam por um conjunto de estados de saúde mutuamente exclusivos. O modelo foi elaborado considerando três estados (sobrevida livre de progressão, progressão e morte) (Figura 1). A proporção de pacientes em cada estado foi baseada nos parâmetros de SLP e SG obtidos a partir das curvas de Kaplan-Meier. As distribuições para as

curvas de SLP e SG foram modeladas para cada tratamento (conforme previamente descrito no ítem 4.6), considerando as curvas de sobrevida dos estudos incluídos na síntese de evidências (Material Suplementar 1).

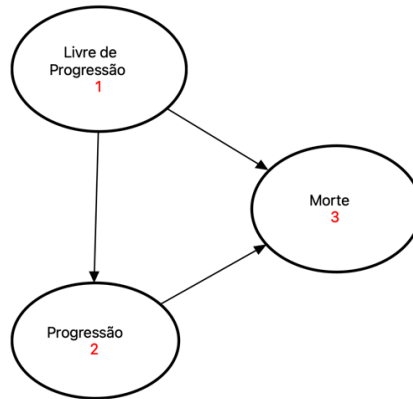


Figura 1. Estrutura do modelo econômico

4.9. Análise de sensibilidade

Para o cenário base, foi realizada a análise de sensibilidade determinística, representada pelo Diagrama de Tornado, permitindo a avaliação das variáveis de maior impacto no modelo. Os parâmetros foram variados de acordo com os intervalos de confiança ou em 20%, de forma arbitrária. Análises adicionais por cenário foram conduzidas, para avaliar a máxima (Cenário 1) e a mínima (Cenário 2) efetividade da lenalidomida, com o objetivo de identificar as respectivas variações no custo-efetividade. Para estes cenários, foram utilizados os parâmetros mínimos e máximos dos intervalos de confiança para SG (HR: 0,59; IC de 95%: 0,30 a 1,11) e SLP (HR: 0,64; IC de 95%: 0,48 a 0,86) (Tabela 6).

Tabela 6. Variáveis utilizadas na análise de sensibilidade determinística.

Variáveis	Cenário base	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Custo unitário da lenalidomida 10mg	R\$650,70	R\$520,56	R\$780,84	SIASG/BPS
Custo unitário da talidomida 100mg	R\$1,55	R\$1,24	R\$1,86	SIASG/BPS
SG - Hazard ratio lenalidomida versus talidomida	0,59	0,30	1,11	Material Supl. 1
SLP - Hazard ratio lenalidomida versus talidomida	0,64	0,48	0,86	Material Supl. 1

5. RESULTADOS

5.1. Cenário Base

Para todos os pacientes com mieloma múltiplo, a efetividade acumulada durante o horizonte temporal da análise foi de 10,92LY e 8,90QALY para lenalidomida e de 8,75LY e 7,13QALY 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 2,07LY e 1,77 QALY, sendo a RCEI de R\$772.226,66/QALY (Tabela 7).

Tabela 7. Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo em terapia de manutenção no cenário base.

Tecnologias	Custo	Custo incremental	Efetividade (LY)	Efetividade incremental (LY)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI
Talidomida	R\$ 64.150,21	-	8,75	-	7,13	-	-
Lenalidomida	R\$ 1.430.770,52	R\$1.366.620,30	10,82	2,07	8,90	1,77	R\$772.226,66

O Diagrama de Tornado representa as variáveis que mais impactaram no modelo elaborado. O custo do tratamento com lenalidomida foi a variável que mais impactou na comparação com a talidomida. Nenhuma dessas variáveis (custo unitário da lenalidomida, custo unitário da talidomida, hazard ratio lenalidomida versus talidomida para SG e hazard ratio lenalidomida versus talidomida para SLP) foi capaz de reduzir o ICER para valores menores que R\$600.000,00/QALY (Figura 3).

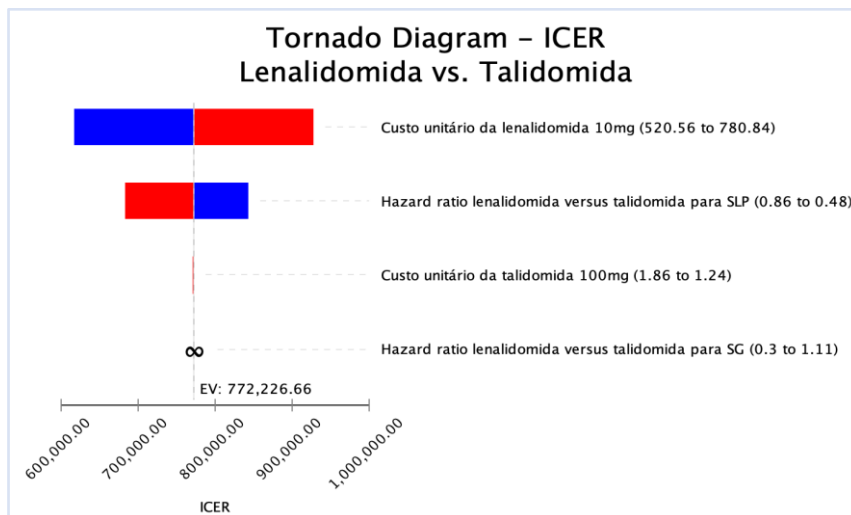


Figura 3: Diagrama de Tornado lenalidomida comparada a talidomida.

5.2. Cenário 1

No cenário 1, quando se obteve o máximo de efetividade para a lenalidomida (12,66 LY e 10,42 QALY), a RCEI foi de R\$481.656,22/QALY (Tabela 8).

Tabela 8. Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo em terapia de manutenção no cenário 1.

Tecnologias	Custo	Custo incremental	Efetividade (LY)	Efetividade incremental (LY)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI
Talidomida	R\$ 64.150,21	-	8,75	-	7,13	-	-
Lenalidomida	R\$ 1.648.595,72	R\$1.584.445,51	12,66	3,92	10,42	3,29	R\$481.656,22

5.3. Cenário 2

No cenário 2, quando se obteve a mínima de efetividade para a lenalidomida (8,28 LY e 6,83 QALY), a RCEI foi de -R\$3.756.954,19/QALY, demonstrando **dominância** da talidomida (Tabela 9).

Tabela 9. Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo em terapia de manutenção no cenário 2.

Tecnologias	Custo	Custo incremental	Efetividade (LY)	Efetividade incremental (LY)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI
Talidomida	R\$ 64.150,21	-	8,75	-	7,13	-	-
Lenalidomida	R\$ 1.180.792,50	R\$1.116.642,29	8,28	-0,47	6,83	-0,30	-R\$3.756.954,19

6. LIMITAÇÕES

O modelo elaborado para esta avaliação não considerou custos com eventos adversos, internações, exames de acompanhamento ou qualquer outra intervenção adicional à terapia medicamentosa. Entretanto, não houve diferença significativa em relação aos eventos adversos (RR: 0,75; IC de 95%: 0,20 a 2,86) (Material Suplementar 1), quando comparado, de forma indireta, a lenalidomida com a talidomida. Desta forma, a ausência destes dados pode não impactar no modelo econômico.

Neste modelo, assumiu-se que o paciente faria uso das tecnologias ao longo da vida, entretanto, observou-se que a taxa de descontinuação entre os pacientes tratados com talidomida é de cerca de 52%, contudo estes valores não puderam ser comparados à lenalidomida pela ausência de informações no estudo com talidomida (18,19). Desta forma, eventos adversos não observados nos estudos analisados podem ser latentes, uma vez que o tempo médio de manutenção para os pacientes tratados com talidomida foi cerca de nove meses (18,19). Os ajustes de dose em

decorrência da toxicidade não foram incluídos nesta análise e podem limitar a validade clínica do modelo. Cabe ressaltar que, durante a reunião de escopo, a descontinuação do tratamento foi um dos pontos defendidos pelos especialistas e que apoiaram a avaliação da lenalidomida para os pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH, em terapia de manutenção.

Os dados para SG e SLP foram extrapolados a partir de ensaios clínicos, desta forma pode haver incerteza quanto às evidências. É importante destacar que não foram localizados estudos de eficácia a longo prazo para a talidomida, sendo o único estudo encontrado, realizado entre os anos de 2003 e 2007(18,19). Adicionalmente, não foram encontrados dados de utilidades específicos para a população brasileira, sendo utilizados dados de estudo internacional (9).

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf Acesso em 01 de setembro de 2021.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Heal.* 2013;16(2):231–50.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708 de 6 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 7 de ago. 2015, Sec. 1. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2011/prt0708_25_10_2011.html Acesso em 17 de setembro de 2021.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS no 2.600, de 21 de outubro de 2009 - Aprova o novo Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. *Imprensa Nacional - DOU* de 22/10/2009. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
5. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico - Revlimid® (2021a). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=REVLIMID> [Atualizada em 12 de abril de 2021]. Acesso em 01 de julho de 2021.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico - FUNED-Talidomida (2019). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FUNED%20-%20TALIDOMIDA> [Atualizada em 28 de fevereiro de 2019]. Acesso em 01 de julho de 2021.
7. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação. (2021b). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html> Acesso em 14 de setembro de 2021.
8. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Lenalidomide maintenance treatment after an autologous stem cell transplant for newly diagnosed multiple myeloma | Search results | NICE [Internet]. *Technology appraisal guidance [TA680]*. NICE; 2021 [Acesso em 29 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta680>.
9. Abonour R, Lynne W, 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.* 2018;97:2425–36.
10. Holstein SA, Jung S-H, 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* [Internet]. 2017 Sep;4(9):e431–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302617301400>
11. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1770–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114083>
 12. 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. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279–89.
 13. 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* [Internet]. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):4737–4737. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement_1/4737/262206/Survival-Analysis-from-the-CALGB-Study-of
 14. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1782–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114138>
 15. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Sep 4;371(10):895–905. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402888>
 16. 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* [Internet]. 2017;Supplement:436. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement_1/436/72685/Lenalidomide-Maintenance-Significantly-Improves
 17. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Corinne C, 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* [Internet]. 2021 Jun 4;106(7):1957–67. Available from: <https://haematologica.org/article/view/9773>
 18. 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* [Internet]. 2012 Jan 5;119(1):7–15. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/119/1/7/125748/The-role-of-maintenance-thalidomide-therapy-in>
 19. 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. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2013 Nov 1;19(21):6030–8. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-12-3211>
 20. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (2021c). Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf> Acesso em 27 de setembro de 2021.

Análise Impacto Orçamentário

**Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo
submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas**

Brasília – DF
Dezembro de 2021



1. APRESENTAÇÃO

Esta análise de impacto orçamentário (AIO), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas (NATS/HC Unicamp), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde. O objetivo é avaliar o impacto orçamentário da lenalidomida comparada à talidomida, para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário da utilização da lenalidomida, comparada a talidomida, para a terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Este impacto orçamentário seguiu as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1).

4. MÉTODOS

4.1. Perspectiva

O modelo de análise de impacto orçamentário (AIO) proposto adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela Diretriz Metodológica de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.2. Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de cinco anos (2022-2026), de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.3. Intervenção e comparador

A lenalidomida foi comparada à talidomida, ambas em monoterapia. A participação de cada tecnologia (*market share*) no cenário da incorporação foi realizada de forma arbitrária e progressiva. A diferença entre os cenários atual e propostos representa o impacto orçamentário incremental. Para análise foram elaborados três cenários (1, 2 e 3) variando apenas o *market share*.

4.4. Custos de tratamento

Para o impacto orçamentário, foram considerados 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 (Material Suplementar 1 e 2) apresentados neste documento. Para a lenalidomida, os custos com o medicamento foram considerados até a progressão da doença, com dosagens de acordo com a bula (10mg/dia, 28 dias, ciclos 28 dias) (2) e, para a talidomida, foram considerados 12 meses de tratamento (365 dias), de acordo com as DDT do Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 (3), na dose preconizada pela bula (100mg/dia, contínuo) (4).

Desta forma, para todos os cálculos, a dose e a posologia foram obtidas a partir das bulas dos medicamentos. A

Tabela 1 demonstra os custos do tratamento mensal com as tecnologias avaliadas, de acordo com o preço praticado em compras públicas, obtido por meio do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS)(5). Não foram considerados os custos do tratamento quando o paciente apresenta doença progressiva.

Tabela 1. Custo mensal e anual do tratamento com as terapias para pacientes com mieloma múltiplo em manutenção.

Medicamentos	Dosagem	Apresentação	Quantidade anual	Custo unitário	Custo anual
LENALIDOMIDA	10mg/dia, 28 dias, ciclos 28 dias	Cápsula 10mg	365	R\$ 650,70 ¹	R\$ 237.505,50
TALIDOMIDA	100mg/dia, 28 dias, ciclos 28 dias	Comprimido 100mg	365	R\$ 1,55 ²	R\$ 565,75

Fonte: Elaboração própria. Nota: 1. Custo médio ponderado calculado a partir das compras públicas, por pregão, publicadas no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras realizadas no período de 01 de janeiro de 2018 a 27 de setembro de 2021. Consulta realizada em 27 de setembro de 2021. 2. Custo unitário da última aquisição pelo Departamento de Logística em Saúde, com dispensa de licitação, em 14 de agosto de 2020, de acordo com a consulta realizada em 19 de novembro de 2021.

4.5. População

Para o cálculo da população elegível às modalidades de tratamento, a estimativa anual de mieloma múltiplo para o Brasil, foi obtida por meio da publicação do *Global Cancer Observatory* – GLOBOCAN, sendo a incidência de 2 casos de mieloma a cada 100.000 habitantes (6), aplicada à projeção da população brasileira conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (7), na faixa etária de 20 a 74 anos, conforme as DDT de Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 (pacientes com idade superior a 19 anos) (3) e a idade inferior a 75 anos para TCTH no Brasil (75 anos) (8).

A porcentagem de pacientes submetidos a terapia de manutenção após o TCTH foi obtida de Hungria *et. al.* 2020, estudo observacional realizado no contexto nacional e da América Latina (9), em que 33,9% dos pacientes receberam TCTH, sendo, portanto, elegíveis a terapia de manutenção. A taxa de progressão da doença foi aplicada apenas para a população submetida ao tratamento com lenalidomida e foi estimada de acordo com a sobrevida livre de progressão (SLP) obtida no estudo de custo-efetividade, a qual considerou a meta-análise em rede dos estudos CALGB 100104 (10–13), IFM 2005-02 (11,14), RV-MM-PI-209 (11,15) e MYELOMA XI (16,17) (**Figura 1**). Para a talidomida, os pacientes foram considerados elegíveis ao tratamento por 12 meses, desta forma, não foram aplicadas as taxas de sobrevida livre de progressão (3).

Curvas de Sobrevida - Lenalidomida

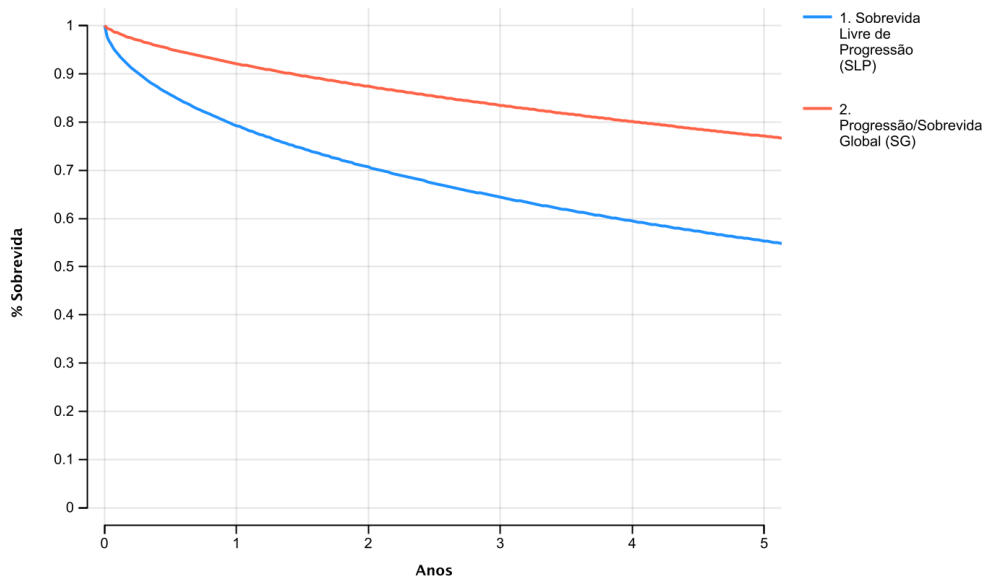


Figura 1. Curvas de sobrevida para os pacientes tratados com lenalidomida, obtida a partir da meta-análise em rede.

Fonte: Elaboração própria

Desta forma, a SLP foi a mesma utilizada na avaliação econômica. O tempo de tratamento referiu-se às taxas de progressão para lenalidomida e, de 12 meses, para a talidomida. Os pacientes anteriores a 2021 não foram considerados nesta análise, com a finalidade de demonstrar cenários com populações comparáveis. A **Tabela 2** demonstra a população elegível, estimada por ano, para cada modalidade de tratamento.

Tabela 2. Variáveis e população elegível utilizadas na análise de impacto orçamentário.

VARIÁVEIS	ESTIMATIVAS					Referencial
	2022	2023	2024	2025	2026	
População brasileira	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.096	220.316.530	Projeção populacional ¹
População brasileira (20-74 anos)	146.813.824	148.197.981	149.418.615	157.832.367	151.709.963	% 20-74 anos
Casos de mieloma múltiplo na população (20-74 anos)	2.936	2.964	2.988	3.157	3.034	2 casos/100 mil hab ²
Pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH	996	1.005	1.013	1.070	1.029	33,9% TCTH ³
Pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH em terapia de manutenção com lenalidomida (até progressão)	100	201	304	428	514	SLP (meta-análise em rede ⁴)
Pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH em terapia de manutenção com talidomida (12 meses)	896	804	709	642	514	12 meses tratamento ⁵

Referências: 1. Brasil 2021b; 2. Sung et al., 2021; 3. Hungria et al, 2020; 4. Material Suplementar 1; 5. Brasil, 2019.

Fonte: Elaboração própria.

4.6. Market share

Para fins de comparação, a participação de cada tecnologia foi considerada de acordo com três cenários (1, 2 e 3), que foram comparados ao cenário atual. No cenário atual, todos os pacientes submetidos ao transplante foram considerados como em terapia de manutenção com talidomida (Tabela 3).

Tabela 3. Porcentagem de pacientes elegíveis para cada modalidade de terapia de manutenção nos cenários atual, 1, 2 e 3.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026
Atual					
Lenalidomida	0%	0%	0%	0%	0%
Talidomida	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário 1					
Lenalidomida	5%	10%	15%	20%	25%
Talidomida	95%	90%	85%	80%	75%
Cenário 2					
Lenalidomida	10%	20%	30%	40%	50%
Talidomida	90%	80%	70%	60%	50%
Cenário 3					
Lenalidomida	15%	30%	45%	60%	75%
Talidomida	85%	70%	55%	40%	25%

Fonte: Elaboração própria.

4.7. Pressupostos da análise

De acordo com as Diretrizes Diagnósticos e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 (Brasil 2015), foram considerados os pacientes com idade igual ou superior a 19 anos e, inferior a 75 anos, considerada idade limite para realização de TCTH no Brasil (8). Para o cálculo da população elegível foi considerada a projeção populacional para os anos de 2022 a 2026, as estimativas de incidência de mieloma múltiplo no Brasil e a porcentagem de pacientes submetidos ao TCTH. A partir das estimativas de incidência foram aplicadas as porcentagens de difusão da tecnologia, de acordo com o *market share* detalhado na Tabela 3.

Para o tratamento com a talidomida, foram considerados 12 meses de tratamento, em dose fixa, sem reduções de dose em decorrência de toxicidade ou aumentos de dose, conforme sugerido na bula do medicamento (4)(Brasil 2019), pois os desfechos relatados nos ensaios clínicos incluídos na síntese de evidência não foram apresentados com ajuste da dose (MYELOMA IX) (18,19). Os custos com o tratamento foram considerados apenas para o ano em que o paciente foi submetido ao TCTH e iniciou a terapia de manutenção.

Para o tratamento com lenalidomida, foi considerada a posologia prevista na bula do medicamento (2), administrados até a progressão da doença, o que também foi considerado na avaliação dos desfechos dos ensaios clínicos incluídos na síntese de evidências (CALGB 100104 (10–13), IFM 2005-02 (11,14), RV-MM-PI-209 (11,15) e MYELOMA XI

(16,17). Desta forma, os custos para terapia de manutenção com a lenalidomida consideraram a incidência da doença e os pacientes que foram submetidos ao TCTH em anos anteriores e mantêm a doença livre de progressão.

5. RESULTADOS

No **cenário 1**, a terapia de manutenção com lenalidomida seria ofertada para 5% dos pacientes que foram submetidos ao TCTH, com aumento de 5% ao ano e igual redução dos pacientes submetidos a terapia de manutenção com talidomida. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação da lenalidomida seria de R\$ R\$11.792.464,44 no primeiro ano (2022) é de R\$ 149.103.872,81 no quinto ano (2026) após incorporação, sendo o custo total acumulado ao longo dos cinco anos de R\$ 361.164.397,28 (Tabela 4).

Tabela 4. Impacto orçamentário considerando o cenário 1.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026	2022-2026
Cenário atual						
Lenalidomida	-	-	-	-	-	-
Talidomida	R\$ 563.146,26	R\$ 568.455,59	R\$ 573.137,68	R\$ 605.411,02	R\$ 581.591,00	R\$ 3.449.372,67
Cenário 1						
Lenalidomida	R\$ 11.820.621,76	R\$ 33.238.170,75	R\$ 63.367.163,23	R\$ 103.926.624,46	R\$ 149.249.270,56	R\$ 361.601.850,76
Talidomida	R\$ 534.988,95	R\$ 511.610,03	R\$ 487.167,03	R\$ 484.328,82	R\$ 436.193,25	R\$ 3.011.919,19
Impacto incremental	R\$ 11.792.464,44	R\$ 33.181.325,19	R\$ 63.281.192,57	R\$ 103.805.542,25	R\$ 149.103.872,81	R\$ 361.164.397,28

Fonte: Elaboração própria.

No **cenário 2**, considerando que a lenalidomida fosse incorporada para a terapia de manutenção para 10% pacientes submetidos ao TCTH, com aumento progressivo de 10% ao ano, aplicando-se a mesma porcentagem para redução dos pacientes tratados com talidomida, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 23.584.928,89 para o primeiro ano (2022) atingindo R\$ 298.207.745,60 no quinto ano de incorporação (2026). O custo acumulado ao longo dos anos 2022-2026 será de R\$ 722.328.794,56 (Tabela 5).

Tabela 5. Impacto orçamentário considerando o cenário 2.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026	2022-2026
Cenário atual						
Lenalidomida	-	-	-	-	-	-
Talidomida	R\$ 563.146,26	R\$ 568.455,59	R\$ 573.137,68	R\$ 605.411,02	R\$ 581.591,00	R\$ 3.449.372,67
Cenário 2						
Lenalidomida	R\$ 23.641.243,52	R\$ 66.476.341,51	R\$ 126.734.326,45	R\$ 207.853.248,92	R\$ 298.498.541,13	R\$ 723.203.701,52
Talidomida	R\$ 506.831,64	R\$ 454.764,47	R\$ 401.196,38	R\$ 363.246,61	R\$ 290.795,50	R\$ 2.574.465,71
Impacto incremental	R\$ 23.584.928,89	R\$ 66.362.650,39	R\$ 126.562.385,10	R\$ 207.611.084,50	R\$ 298.207.745,60	R\$ 722.328.794,56

Fonte: Elaboração própria.

No **cenário 3**, a terapia de manutenção com lenalidomida seria ofertada para 15% dos pacientes que foram submetidos ao TCTH, com aumento de 15% ao ano e igual redução dos pacientes submetidos a terapia de manutenção

com talidomida. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação da lenalidomida seria de R\$ 35.377.393,33 no primeiro ano (2022) é de R\$ 447.311.618,40, no quinto ano (2026) após incorporação. O custo acumulado ao longo dos anos 2022-2026 será de R\$ 1.083.493.191,84 (Tabela 6).

Tabela 6. Impacto orçamentário considerando o cenário 3.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026	2022-2026
Cenário atual						
Lenalidomida	-	-	-	-	-	-
Talidomida	R\$ 563.146,26	R\$ 568.455,59	R\$ 573.137,68	R\$ 605.411,02	R\$ 581.591,00	R\$ 3.449.372,67
Cenário 3						
Lenalidomida	R\$ 35.461.865,27	R\$ 99.714.512,26	R\$ 190.101.489,68	R\$ 311.779.873,38	R\$ 447.747.811,69	R\$ 1.084.805.552,28
Talidomida	R\$ 478.674,33	R\$ 397.918,92	R\$ 315.225,72	R\$ 242.164,41	R\$ 145.397,75	R\$ 2.137.012,23
Impacto incremental	R\$ 35.377.393,33	R\$ 99.543.975,58	R\$ 189.843.577,70	R\$ 311.416.626,80	R\$ 447.311.618,40	R\$ 1.083.493.191,84

Fonte: Elaboração própria.

6. LIMITAÇÕES

Esta análise utilizou dados de incidência para o mieloma múltiplo publicados pela iniciativa GLOBOCAN, para a população brasileira em 2020 (6), que considera cerca de 2 casos de mieloma múltiplo por 100 mil habitantes. Desta forma, as estimativas para os anos de 2022-2026 foram baseadas nesta incidência e podem não refletir o real número de casos na população brasileira. Este método de estimativa, considerando a projeção populacional para a faixa etária de 20 a 74 anos e a elegibilidade ao TCTH baseada em estudo observacional que incluiu a população brasileira, tem como vantagem incluir os indivíduos que poderiam se beneficiar das tecnologias avaliadas. Entretanto, esse número pode ser um pouco maior do que os dados consolidados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) para períodos anteriores a este estudo, podendo superestimar esta análise. Da mesma forma, os cenários estabelecidos nesta análise, utilizaram *market share* estipulados de forma arbitrária e que podem não refletir a real participação de cada tecnologia no contexto do Sistema Único de Saúde.

Em relação aos dados de efetividade, a estimativa da SLP foi baseada nos resultados da meta-análise em rede, apresentada no Material Suplementar 1, com a projeção dos dados para a curva de sobrevivência. Os estudos incluídos nesta meta-análise não foram desenvolvidos apenas com a população brasileira e podem comprometer a validade externa destas estimativas.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76p. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf> Acesso em 28 de setembro de 2021.



2. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico - Revlimid® (2021). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=REVLIMID> [Atualizada em 12 de abril de 2021]. Acesso em 01 de julho de 2021.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708 de 6 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 7 de ago. 2015, Sec. 1. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2011/prt0708_25_10_2011.html Acesso em 17 de setembro de 2021.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico - FUNED-Talidomida (2019). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FUNED%20-%20TALIDOMIDA> [Atualizada em 28 de fevereiro de 2019]. Acesso em 01 de julho de 2021.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (2021a). Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf> Acesso em 27 de setembro de 2021.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;0(0):1–41.
7. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2021.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Aprova o novo Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. [Internet]. Brasil; 2009. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
9. Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, Miguel CE, Vela-Ojeda J, Remaggi G, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008–2016. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Feb 7;188(3):383–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16124>
10. Holstein SA, Jung S-H, 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* [Internet]. 2017 Sep;4(9):e431–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302617301400>
11. 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. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(29):3279–89. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618982250&from=export>
12. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1770–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114083>
13. 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* [Internet]. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):4737–4737. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement_1/4737/262206/Survival-Analysis-from-the-CALGB-Study-of
14. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1782–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114138>
15. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Sep 4;371(10):895–905. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402888>

16. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Corinne C, 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* [Internet]. 2021 Jun 4;106(7):1957–67. Available from: <https://haematologica.org/article/view/9773>
17. 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* [Internet]. 2017;Supplement:436. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement_1/436/72685/Lenalidomide-Maintenance-Significantly-Improves
18. 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* [Internet]. 2012 Jan 5;119(1):7–15. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/119/1/7/125748/The-role-of-maintenance-thalidomide-therapy-in>
19. 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. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2013 Nov 1;19(21):6030–8. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-12-3211>