

Relatório de **recomendação**

Dezembro/2021

M E D I C A M E N T O

Lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas

Brasília – DF
2021

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: Custo mensal e anual do tratamento para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	16
Tabela 2: Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, considerando os esquemas RDc e TDc.	21
Tabela 3: Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, considerando os esquemas MPR-R e MPT-T.	22

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.....	11
Quadro 2: Estadiamento para pacientes com Mieloma Múltiplo, de acordo com as alterações citogenéticas, idade e estimativa de sobrevida.....	12
Quadro 3: Critérios de resposta ao tratamento, de acordo com as Diretrizes do Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 pelo Ministério da Saúde.....	13
Quadro 4: Ficha com a descrição técnica das tecnologias avaliadas.....	14
Quadro 5: Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre lenalidomida e dexametasona (RD) versus talidomida e dexametasona (TD) quanto aos desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, descontinuação por eventos adversos.....	19
Quadro 8: Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre melfalana, prednisona e lenalidomida com manutenção de lenalidomida (MPR-R) versus melfalana, prednisona e talidomida com manutenção de talidomida (MPT-T) quanto aos desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos.	19
Quadro 7: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH.....	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do modelo econômico.	20
Figura 2: Diagrama de Tornado do esquema terapêutico RDc comparado a TDc.	21
Figura 3: Diagrama de Tornado do esquema terapêutico MPR-R comparado a MPT-T.	22

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	10
4.2.	Tratamento recomendado	12
5.	FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS.....	14
6.	PREÇO DAS TECNOLOGIAS	15
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
7.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	17
7.1.1.	Sobrevida Global (SG).....	17
7.1.2.	Sobrevida Livre de Progressão (SLP).....	18
7.2.	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	18
7.2.1.	Eventos Adversos Graves	18
7.2.2.	Eventos Adversos Neurológicos	18
7.2.3.	Descontinuação de Tratamento por Eventos Adversos.....	18
7.3.	Qualidade geral das evidências	18
7.4.	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	19
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	20
8.1.	Análise de custo-efetividade	20
8.2.	Análise de Impacto Orçamentário.....	23
9.	ACEITABILIDADE	24
10.	IMPLANTAÇÃO E VIABILIDADE	25
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	25
12.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	26
13.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	27
14.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	28
16.	REFERÊNCIAS	29
	MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	32
1.	APRESENTAÇÃO	33
2.	DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES	33
3.	RESUMO EXECUTIVO	34
4.	CONTEXTO	35
4.1	Objetivo do parecer.....	35
4.2	Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	35
5.	PERGUNTA DE PESQUISA.....	35
5.1	População	36
5.2	Intervenção.....	36
5.3	Comparador	37
5.4	Desfechos.....	37
5.5	Tipos de estudo.....	37
6.	BUSCA POR EVIDÊNCIA.....	37
6.1	Busca e seleção das revisões sistemáticas	37
6.1.1	Termos de busca e bases de dados para seleção de revisões sistemáticas	37
6.1.2	Elegibilidade e triagem das revisões sistemáticas.....	39
6.1.3	Avaliação da qualidade da metodológica	39

6.1.4 Avaliação da qualidade da evidência.....	40
7. RESULTADOS.....	41
7.1 Estudos selecionados.....	41
7.2 Caracterização dos estudos incluídos.....	43
7.3 Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas.....	46
7.4 Busca adicional para a revisão sistemática publicada por Piechotta <i>et al.</i> (2019).....	46
7.5 Síntese dos resultados.....	48
7.5.1 RDc <i>versus</i> TDc.....	48
7.5.2 MPR-R <i>versus</i> MPT-T.....	50
7.6 Avaliação da qualidade da evidência.....	55
7.7 Limitações gerais das evidências.....	59
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
9. REFERÊNCIAS.....	61
APÊNDICE 1 - Matriz dos Ensaios Clínicos Randomizados incluídos em cada uma das Revisões Sistemáticas estudadas ..	63
APÊNDICE 2 - Outras comparações com esquemas múltiplos envolvendo a lenalidomida e a talidomida, presentes nas Revisões Sistemáticas selecionadas (Sobrevida Global).....	65
APÊNDICE 3 - Outras comparações com esquemas múltiplos envolvendo a lenalidomida e a talidomida, presentes nas Revisões Sistemáticas selecionadas (Sobrevida Livre de Progressão).....	67
APÊNDICE 4 - Outras comparações com esquemas múltiplos envolvendo a lenalidomida e a talidomida, presentes nas Revisões Sistemáticas selecionadas (Eventos Adversos).....	70
APÊNDICE 5 - Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na avaliação dos esquemas RD <i>versus</i> TD e MPR-R <i>versus</i> MPT-T. Fonte: Traduzido e adaptado de Piechotta <i>et al.</i> , 2019.....	76
APÊNDICE 6 - Caracterização dos participantes dos Ensaios Clínicos Randomizados incluídos na Revisão Sistemática de Piechotta <i>et al.</i> (2019).	77
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	80
1. APRESENTAÇÃO.....	81
2. CONFLITO DE INTERESSES.....	81
3. INTRODUÇÃO.....	82
4. MÉTODOS.....	82
4.1 População-alvo.....	82
4.2 Perspectiva.....	83
4.3 Comparadores.....	83
4.4 Horizonte temporal.....	83
5. RESULTADOS.....	89
Comparação 1 - RDc <i>versus</i> TDc.....	89
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	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 terapia de indução e manutenção em pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Lenalidomida.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de indução e manutenção em pacientes com mieloma múltiplo inelégíveis 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. Um dos principais tratamentos é o TCTH. No entanto, uma parcela significativa dos pacientes não é elegível ao TCTH podendo ser apenas submetida a medicamentos. A lenalidomida é um imunomodulador que pode ser utilizado na terapia de indução e manutenção nesses pacientes. 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, em pacientes com mieloma múltiplo inelégíveis ao TCTH.

Pergunta: A lenalidomida é mais eficaz, segura e custo-efetiva em esquemas com dois ou três medicamentos comparada à talidomida em esquemas terapêuticos com dois ou três medicamentos para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo inelégíveis ao TCTH?

Evidências clínicas: Para análise das evidências científicas, por meio da pergunta PICO, foram realizadas buscas nas plataformas MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, Epistemonikos e LILACS. A seleção dos estudos e a extração dos dados foram realizadas por dois pesquisadores independentes. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por meio do consenso. A estratégia de busca localizou 758 publicações e, ao final, foram selecionadas sete revisões sistemáticas (RS) que satisfizeram a pergunta de pesquisa de maneira indireta, por meio de meta-análise em rede. Ainda, foi realizada uma busca adicional por ensaios clínicos randomizados (ECR) posteriores à publicação das revisões sistemáticas incluídas. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada com a ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* versão 2.0 (AMSTAR-2). Os resultados foram sintetizados numa *Overview* das revisões sistemáticas selecionadas. Os resultados foram divididos em duas comparações principais: esquemas de dois medicamentos, lenalidomida e dexametasona até progressão da doença (RDc) *versus* talidomida e dexametasona até progressão da doença (TDc), e esquemas de três medicamentos, melfalana, prednisona e lenalidomida, seguido de manutenção com lenalidomida (MPR-R) *versus* melfalana, prednisona e lenalidomida, seguido de manutenção com lenalidomida (MPT-T). Três RS apresentaram resultados de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) para a combinação RDc *versus* TDc. Em relação à SG, as três RS mostraram uma superioridade para o esquema de RDc quando comparado ao TDc. Entretanto, para SLP houve divergência entre os resultados, uma RS não apresentou diferença entre os esquemas, enquanto outras duas RS mostraram superioridade ao esquema RDc quando comparado ao TDc. Na análise de eventos adversos (EA), uma RS mostrou que não houve diferença entre os dois esquemas em relação à descontinuação de tratamento por EA; outra RS mostrou que pacientes tratados com RDc apresentam menor risco para EA neurológicos e maior risco para EA hematológicos. Três e cinco RS compararam esquemas MPR-R e MPT-T em relação à SG e SLP, respectivamente. Em nenhuma delas houve diferença entre os dois esquemas. Duas RS apresentaram resultados de EA cujos achados foram que pacientes tratados com MPR-R apresentam menor risco para EA graves, polineuropatia e EA gastrointestinais e maior risco para EA hematológicos (anemia, neutropenia e trombocitopenia).

Avaliação de custo-efetividade: Foi utilizado o modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (PartSA). O modelo foi elaborado considerando três estados (SLP, 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. As distribuições para as curvas de SLP e SG foram modeladas para cada tratamento, considerando as curvas de sobrevida dos estudos incluídos na síntese de

evidências. Para os pacientes tratados com TDC, o total de anos de vida ganhos (LY) foi de 3,59 e de 2,30 anos ajustados pela qualidade (QALY) e, para os tratados com RDC, o total foi de 6,25 LY e 3,96 QALY. A efetividade incremental de 2,65 LY e de 1,66 QALY. O custo para os pacientes tratados com TDC foi de R\$ 24.246,81, para os tratados com RDC foi de R\$ 825.150,90, sendo o custo incremental de R\$ 800.904,08. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 482.008,72/QALY. Para os pacientes tratados com MPT-T, o total foi de 2,88 LY e de 1,85 QALY e, para os tratados com MPR-R, o total foi de 3,13 LY e 2,00 QALY. A efetividade incremental foi de 0,24 LY e de 0,15 QALY. O custo para os pacientes tratados com MPT-T foi de R\$ 22.024,48, para os tratados com MPR-R foi de R\$ 393.938,88, sendo o custo incremental de R\$ 371.896,41. A RCEI foi de R\$ 2.418.782,83/QALY.

Análise de impacto orçamentário: A análise do impacto orçamentário considerou os custos de tratamento de primeira linha para os pacientes inelegíveis ao TCTH, considerando as informações sobre eficácia e os dados do modelo econômico apresentados neste documento. A porcentagem de pacientes inelegíveis ao TCTH e submetidos à terapia de indução e manutenção foi considerada 61,2%. O impacto orçamentário incremental foi calculado em três cenários distintos para cada esquema comparado (RDC *versus* TDC e MPR-R *versus* MPT-T) com taxas diferentes de utilização de lenalidomida. O impacto orçamentário incremental acumulado para o período de 2022-2026 teria variação de R\$176.358.208,00 a R\$ 529.074.624,02 para o esquema com duas drogas (RDC *versus* TDC) e de R\$ 144.447.343,16 a R\$ 433.342.029,46 nos diferentes cenários para MPR-R *versus* MPT-T.

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 pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH. O CADTH condiciona o reembolso aos pacientes com boa performance e o NICE e o SMC aos pacientes com contraindicação ou intolerância à talidomida.

Monitoramento do horizonte tecnológico (MHT): Foram detectados quatro medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH - daratumumabe, isatuximabe, carfilzomibe e o ixazomibe.

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 avaliação deve considerar a qualidade da evidência para os desfechos avaliados, que variou de muito baixa a moderada, bem como as evidências apresentadas, as quais são provenientes de revisões sistemáticas com meta-análise em rede para comparações 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 interesses, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da lenalidomida para pacientes adultos com mieloma múltiplo inelegíveis 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, hipercalemia 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 inelegíveis ao TCTH** devem receber quimioterapia antineoplásica paliativa, com esquema terapêutico adequado à sua condição clínica e funcional (12). Nas DDT atuais, não há uma recomendação sobre quais esquemas devem ser utilizados (12). Entretanto, a diretriz europeia recomenda como primeira opção de tratamento o daratumumabe associado à lenalidomida e dexametasona, ou daratumumabe associado ao bortezomibe, melfalana e prednisona, ou bortezomibe associado à lenalidomida e dexametasona (7). Quando nenhuma dessas opções está disponível, é indicada a utilização de bortezomibe, melfalana e prednisona ou lenalidomida e dexametasona (7). Quase todos os regimes aprovados são usados continuamente até progressão da doença ou desenvolvimento de eventos adversos graves (7).

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 100 mg/24h
Resposta parcial	Redução $\geq 50\%$ na proteína-M sérica Redução $\geq 90\%$ na proteína-M urinária ou menos de 200 mg/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 100 mg/24h
Resposta parcial	Redução $\geq 50\%$ na proteína-M sérica Redução $\geq 90\%$ na proteína-M urinária ou menos de 200 mg/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 1 cm) Hipercalemia ($\geq 11,5$ mg/dL) Diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL Aumento de 2 mg na creatinina sérica

5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

Quadro 4: Ficha com a descrição técnica das tecnologias avaliadas.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Lenalidomida
Característica	Imunomodulador (ativação de células T e natural Killer (NK)), classificado como agente imunossupressor, de administração oral, que apresenta atividade tumoricida direta, imunomodulação, pré-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 as células plasmáticas do mieloma múltiplo e que apresentam deleção do cromossomo 5. 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 a proliferação das células do mieloma múltiplo.
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
Fabricante	Celgene
Indicação aprovada na Anvisa	Em terapia combinada, a lenalidomida é indicada para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis ao TCTH. Os esquemas terapêuticos incluem: <ul style="list-style-type: none"> ● Lenalidomida + dexametasona (Rd) ● Lenalidomida + melfalano + prednisona, seguida de manutenção com lenalidomida (MPR-R) ● Lenalidomida + bortezomibe + dexametasona (RVd), para pacientes sem intenção de transplante imediato
Indicação proposta	Regime de indução e/ou manutenção em pacientes inelegíveis ao TCTH.
Posologia e Forma de Administração	<ul style="list-style-type: none"> ● Lenalidomida + dexametasona (RD até progressão) A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25 mg/dia via oral nos dias 1-21, em ciclos de tratamento repetidos a cada 28 dias. A dose recomendada de dexametasona é 40 mg/dia via oral nos Dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos de tratamento repetidos a cada 28 dias. São necessários ajustes de dose em pacientes idosos e nos pacientes com função renal comprometida. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou sinais de intolerância. ● Lenalidomida + melfalano + prednisona, seguida de manutenção com lenalidomida (MPR-R) A dose inicial recomendada é 0,18 mg/kg de melfalano via oral nos dias 1-4 dos ciclos repetidos de 28 dias; 2 mg/kg de prednisona via oral nos dias 1-4 dos ciclos repetidos de 28 dias; e 10 mg/dia

	<p>de lenalidomida via oral nos dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias por até nove ciclos. São necessários ajustes de dose em pacientes idosos e nos pacientes com função renal comprometida. Os pacientes que concluíram nove ciclos ou que não conseguiram concluir a terapia combinada em decorrência da intolerância são tratados com 10 mg de lenalidomida via oral nos dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias, administrados até a progressão da doença (manutenção).</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lenalidomida + bortezomibe + dexametasona (VRD), para pacientes sem intenção de transplante imediato <p>A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg, via oral, uma vez ao dia, nos dias 1-14, por até oito ciclos de três semanas. A dose recomendada de bortezomibe é 1,3 mg/m², nos Dias 1, 4, 8 e 11, por até oito ciclos de três semanas. A dose recomendada de dexametasona é 20 mg, via oral, uma vez ao dia, nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12, por até oito ciclos de três semanas. Os pacientes devem completar até oito ciclos de 21 dias (24 semanas) do tratamento inicial com RVd. Após a terapia inicial, continuar lenalidomida 25 mg, via oral, uma vez ao dia, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias, em combinação com dexametasona. A dose recomendada de dexametasona é 40 mg, via oral, uma vez ao dia, nos dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos repetidos de 28 dias. A terapia pode continuar até haver progressão da doença ou intolerância.</p> <p>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.</p>
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, piroxia, diarreia, espasmos musculares, dor torácica, tosse, redução do apetite, erupção cutânea e insônia.
<p>Fonte: Bula do medicamento Revlimid® aprovada pela Anvisa. *Fonte: 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</p>	

6. PREÇO 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 preços da última compra pública da talidomida e o preço médio da lenalidomida, obtidos por meio do 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: Custo mensal e anual do tratamento para pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Esquemas/Medicamentos	Apresentação	Quantidade mensal	Custo unitário médio ¹	Custo mensal	Custo anual
RDC (até a progressão da doença)					
LENALIDOMIDA 25mg/dia, 21 dias, ciclos 28 dias	Cápsula 25 mg	21	R\$ 761,52 ¹	R\$ 15.991,92	R\$ 208.466,10
Quimioterapia de células plasmáticas - 1a. linha (Dexametasona 40mg/dia, dias 1, 8, 15 e 22, ciclos 28 dias)	-	01	R\$ 427,50	R\$ 427,50	R\$ 5.130,00
TDC (9 ciclos TD, manutenção com T)					
TALIDOMIDA 100mg/dia, contínuo	Comprimido 100mg	28	R\$ 1,55 ²	R\$ 43,40	R\$ 565,75
Quimioterapia de células plasmáticas - 1a. linha (Dexametasona 40mg/dia, dias 1, 2, 3, 4, 15, 16,17,18, ciclos 28 dias, nos ciclos pares, por 5 ciclos)	-	01	R\$ 427,50	R\$ 427,50	R\$ 2.137,50
MPR-R (9 ciclos MPR, manutenção com R)					
Quimioterapia de células plasmáticas - 1a. linha (Melfalana 0,18mg/kg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias e Prednisona 100mg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias por 9 ciclos)	-	01	R\$ 427,50	R\$ 427,50	R\$ 3.847,50
LENALIDOMIDA 10mg/dia, 21 dias, ciclos 28 dias, contínuo	Cápsula 10mg	21	R\$ 650,70 ¹	R\$ 13.664,70	R\$ 178.129,13
MPT-T (12 ciclos MPT, manutenção com T)					
Quimioterapia de células plasmáticas - 1a. linha (Melfalana 0,25 mg/kg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias e Prednisona 100mg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias por 12 ciclos)	-	01	R\$ 427,50	R\$ 427,50	R\$ 5.130,00
			R\$ 0,20	R\$ 1,60	
TALIDOMIDA 100mg/dia, contínuo	Comprimido 100mg	28	R\$ 1,55 ²	R\$ 43,40	R\$ 565,75

Legenda: M=Melfalana, P=Prednisona, T=Talidomida, R=Lenalidomida, D=Dexametasona.

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.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A pergunta de pesquisa considerada neste relatório foi: a lenalidomida é mais eficaz e segura em esquemas com dois ou três medicamentos comparada à talidomida em esquemas terapêuticos com dois ou três medicamentos para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH? A estruturação da pergunta de pesquisa, baseada no acrônimo PICO. 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. Na busca foram recuperadas 758 publicações, sendo excluídos 189 registros duplicados. Dois pesquisadores realizaram de modo independente a seleção das 569 publicações por títulos e resumos, das quais 18 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 selecionadas sete revisões sistemáticas (RS) com meta-análise em rede (15-21).

Os estudos selecionados corresponderam a sete RS com meta-análise em rede, com resultados comparativos entre a lenalidomida e a talidomida, ambas associadas a múltiplos esquemas terapêuticos para tratamento de indução e

manutenção de pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH, publicadas entre 2017 e 2020 (15-21). Em termos de eficácia, a sobrevida global (SG) foi avaliada em cinco estudos (15-17,19,21), já a sobrevida livre de progressão (SLP) foi avaliada em todas as RS (15-21). No que tange a segurança, os eventos adversos (EA) foram avaliados em duas RS (17,19) que consideraram a taxa de descontinuação por EA ou EA graus 3 e 4, de acordo com os critérios do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (22). A qualidade de vida foi avaliada em apenas uma RS (17).

Na avaliação da qualidade das RS realizadas com o AMSTAR 2.0, apenas uma RS não apresentou falhas nos domínios críticos (17), as demais apresentaram de duas a seis falhas em domínios críticos. Considerando esse resultado, optou-se por considerar a RS de Piechotta *et al.* (17) como base para as análises e realizar uma busca adicional por ensaios clínicos randomizados (ECR) posteriores à sua publicação. A estratégia de busca original de Piechotta *et al.* (17) foi reproduzida incluindo a lenalidomida e a talidomida e foram utilizadas as mesmas bases de dados, MEDLINE via Ovid e Cochrane Library, sendo incluído, também, o EMBASE. Adicionou-se o filtro de tempo, considerando a data de busca realizada por Piechotta *et al.* (17) até a data de 05/10/2021.

A seleção dos artigos foi conduzida por dois pesquisadores independentes, as discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por meio do consenso. Na busca foram recuperadas 526 publicações, sendo excluídos 27 registros duplicados. As 499 publicações foram revisadas por títulos e resumos, das quais 12 foram selecionadas. Destas, 11 eram republicações de ECR já incluídos e um registro (NCT03829371) de estudo em fase de recrutamento. Portanto, a atualização não gerou novos ECR que pudessem alterar os resultados apresentados pela RS de base (17). Destaca-se que um estudo (23) derivado dos ECR incluídos, apresenta resultados complementares aos que foram descritos por Piechotta *et al.* (17) sobre qualidade de vida, sendo selecionado para a síntese desse desfecho. A metodologia completa utilizada para síntese das evidências, assim como a análise detalhada dos dados, está descrita no Material Suplementar 1.

Os resultados foram divididos em duas comparações principais: esquemas de dois medicamentos - RDC (lenalidomida e dexametasona até progressão da doença) *versus* TDC (talidomida e dexametasona até progressão da doença); e esquemas de três medicamentos - MPR-R (melfalana, prednisona e lenalidomida, seguido de manutenção com lenalidomida) *versus* MPT-T (melfalana, prednisona e talidomida, seguido de manutenção com talidomida).

7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

7.1.1. Sobrevida Global (SG)

A comparação entre os esquemas RDC e TDC, em relação à SG, foi avaliada por três RS (16,17,19). As três RS mostraram uma superioridade para o esquema de RDC quando comparado ao TDC (*Hazard ratio* (HR) [IC95%] = 0,32 [0,20-0,52], 0,44 [0,20-0,97], 0,36 [0,23-0,55], respectivamente). A comparação da SG entre os esquemas MPR-R e MPT-T

também foi avaliada pelas mesmas três RS (16,17,19). Em nenhuma delas houve diferença entre os dois esquemas (HR [IC95%] = 1,08 [0,9-1,3], 0,89 [0,66-1,21], 0,91 [0,75-1,1], respectivamente).

7.1.2. Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

Em relação à SLP, a comparação entre os esquemas RDC e TDC foi avaliada por três RS (16,17,19). Uma RS (17) não apresentou diferença entre os esquemas (HR = 0,63 [0,33-1,21]), enquanto as outras duas RS (16,19) mostraram superioridade do esquema RDC quando comparado ao TDC (HR [IC95%] = 0,32 [0,13-0,76], 0,41 [0,30-0,55], respectivamente). Já para a comparação entre os esquemas MPR-R e MPT-T, não houve diferença (16-20): HR [IC95%] = 0,81 [0,58-1,12], 0,90 [0,70-1,15], 0,83 [0,63-1,10], 0,95 [0,81-1,09], 0,962 [0,831-1,113], respectivamente.

7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

7.2.1. Eventos Adversos Graves

Pacientes tratados com MPR-R apresentaram menor risco de EA graves do que aqueles tratados com MPT-T (Risco relativo (RR) [IC95%] = 0,79 [0,67-0,93]) (17).

7.2.2. Eventos Adversos Neurológicos

Pacientes tratados com RDC apresentaram menor risco de EA neurológicos graus 3 e 4 do que aqueles tratados com TDC (RR [IC95%] = 0,02 [0,004-0,12]) (19). Ademais, pacientes tratados com MPR-R apresentaram menor risco de polineuropatia graus 3 e 4 do que aqueles tratados com MPT-T (RR [IC95%] = 0,13 [0,05-0,32]) (17).

7.2.3. Descontinuação de Tratamento por Eventos Adversos

Não houve diferença entre os esquemas RDC *versus* TDC e MPR-R *versus* MPT-T (RR [IC95%] = 0,29 [0,05-1,65], 0,79 [0,50-1,24], respectivamente) em relação à taxa de descontinuação do tratamento (17).

7.3. Qualidade geral das evidências

Conforme mencionado anteriormente, apenas a RS de Piechotta *et al.* (17) não possuía falhas em domínios críticos, sendo selecionada para avaliação da qualidade da evidência das duas comparações de interesse (RDC *versus* TDC e MPR-R *versus* MPT-T).

Quanto à comparação RDC *versus* TDC a qualidade da evidência foi considerada baixa para o desfecho SG e muito baixa para SLP e descontinuação por EA (**Quadro 5**). Já para comparação MPR-R *versus* MPT-T, a qualidade da evidência foi considerada baixa para os desfechos SG, SLP e descontinuação por EA, e moderada para o desfecho EA graves (**Quadro 6**).

Quadro 5: Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre lenalidomida e dexametasona (RD) versus talidomida e dexametasona (TD) quanto aos desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, descontinuação por eventos adversos.

Desfechos	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Sobrevida Global	2.272 (6 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida Livre de Progressão	2.272 (6 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Descontinuação por evento adverso	2.272 (6 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA

Quadro 6: Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre melfalana, prednisona e lenalidomida com manutenção de lenalidomida (MPR-R) versus melfalana, prednisona e talidomida com manutenção de talidomida (MPT-T) quanto aos desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos.

Desfechos	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Sobrevida Global	1.733 (4 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida Livre de Progressão	1.733 (4 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Eventos adversos graves	765 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Descontinuação por evento adverso	1.733 (4 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA

7.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A lenalidomida proporcionou aumento da SG e SLP somente quando associada à dexametasona e comparada à talidomida e dexametasona (RDc *versus* TDc). Quanto aos efeitos indesejáveis, a lenalidomida apresentou menor risco para eventos neurológicos (RDc *versus* TDc) e para polineuropatia (MPR-R *versus* MPT-T) graus 3 e 4. Entretanto, a lenalidomida não foi superior à talidomida na taxa de descontinuação de tratamento por eventos adversos.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1. Análise de custo-efetividade

Foi realizada uma análise de custo-efetividade incremental da utilização da lenalidomida, comparada à talidomida, para pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH, não tratados previamente. A metodologia utilizada para a avaliação de custo-efetividade, assim como a análise detalhada dos dados, está descrita no Material Suplementar 2.

Para esta análise, foi utilizado o modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (PartSA), com o objetivo de avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para os esquemas com duas e três drogas. 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 (SLP, 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, considerando as curvas de sobrevida dos estudos incluídos na síntese de evidências (Material Suplementar 1).

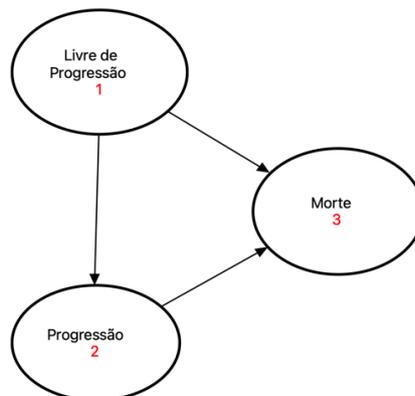


Figura 1: Estrutura do modelo econômico.

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, dentro de cada uma das comparações, foram conduzidas para avaliar a máxima (Cenários 1 e 3) e mínima (Cenários 2 e 4) 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 e SLP.

Para os pacientes tratados com TDC, o total de anos de vida ganhos (LY) foi de 3,59 e de 2,30 anos ajustados pela qualidade (QALY) e, para os tratados com RDc, o total foi de 6,25 LY e 3,96 QALY. A efetividade incremental de 2,65 LY e de 1,66 QALY. O custo para os pacientes tratados com TDC foi de R\$ 24.246,81, para os tratados com RDc foi de R\$ 825.150,90, sendo o custo incremental de R\$ 800.904,08. A RCEI foi de R\$ 482.008,72/QALY (**Tabela 2**).

Tabela 2: Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, considerando os esquemas RDc e TDC.

Tecnologias	Custo	Custo incremental	Efetividade (LY)	Efetividade incremental (LY)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI
TDC	R\$ 24.246,81	-	3,59	-	2,30	-	-
RDc	R\$ 825.150,90	R\$ 800.904,08	6,25	2,65	3,96	1,66	R\$ 482.008,72

O Diagrama de Tornado representa as variáveis que mais impactaram no modelo elaborado. A eficácia, expressa pelos valores do HR, foi a variável de maior impacto em termos de SG e SLP (**Figura 2**).

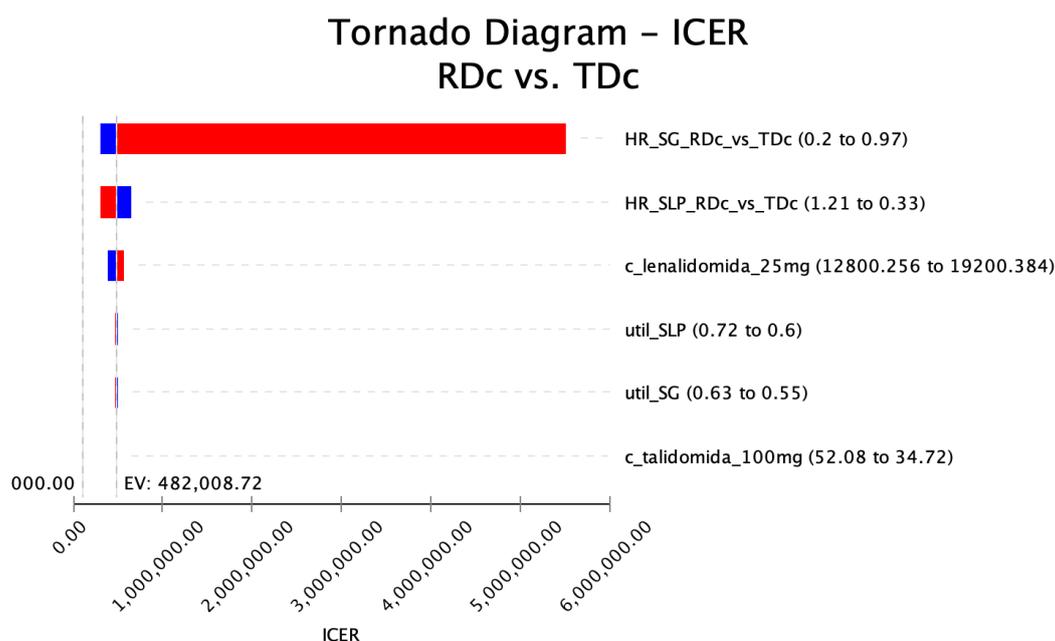


Figura 2: Diagrama de Tornado do esquema terapêutico RDc comparado a TDC.

No **Cenário 1**, quando se obteve o máximo de efetividade para o esquema RDc (4,67 LY e 3,00 QALY), a RCEI foi de R\$ 404.045,14/QALY.

No **Cenário 2**, quando se obteve a mínima de efetividade para o esquema RDc (3,69 LY e 2,32 QALY), a RCEI foi de R\$ 16.903.151,90/QALY.

Para os pacientes tratados com MPT-T, o total foi de 2,88 LY e de 1,85 QALY e, para os tratados com MPR-R, o total foi de 3,13 LY e 2,00 QALY. A efetividade incremental foi de 0,24 LY e de 0,15 QALY. O custo para os pacientes tratados com MPT-T foi de R\$ 22.024,48, para os tratados com MPR-R foi de R\$ 393.938,88, sendo o custo incremental de R\$ 371.896,41. A RCEI foi de R\$ 2.418.782,83/QALY (**Tabela 3**).

Tabela 3: Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, considerando os esquemas MPR-R e MPT-T.

Tecnologias	Custo	Custo incremental	Efetividade (LY)	Efetividade incremental (LY)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI
MPT-T	R\$ 22.024,48	-	2,88	-	1,85	-	-
MPR-R	R\$ 393.938,88	R\$ 371.896,41	3,13	0,24	2,00	0,15	R\$ 2.418.782,83

O Diagrama de Tornado representa as variáveis que mais impactaram no modelo elaborado, sendo o custo com a lenalidomida a variável de maior impacto (**Figura 3**).

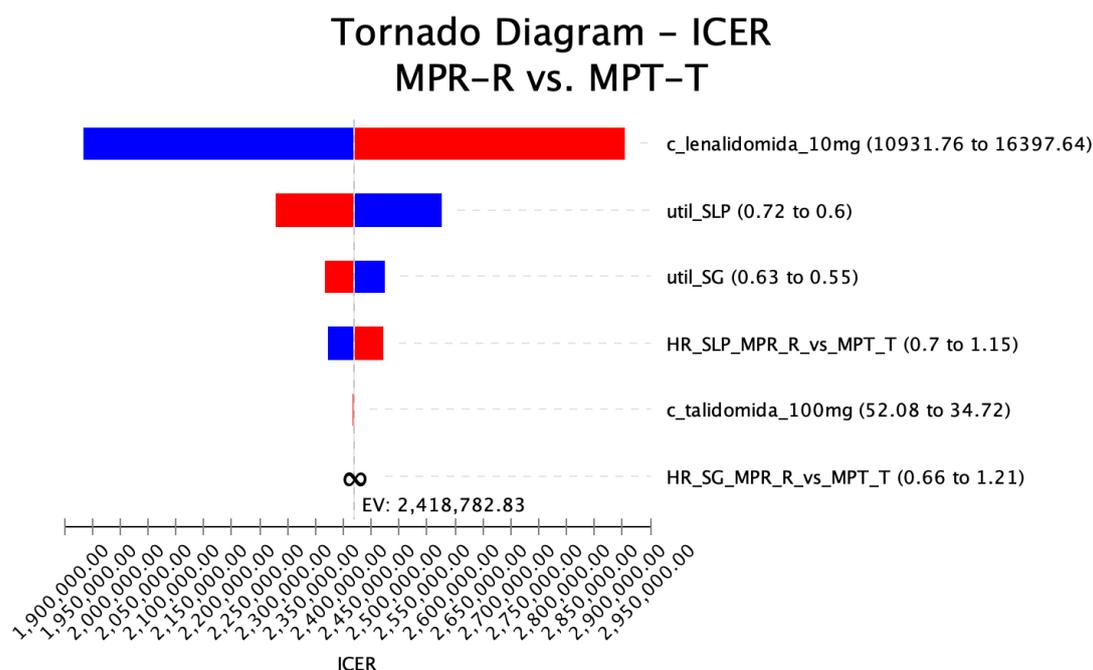


Figura 3: Diagrama de Tornado do esquema terapêutico MPR-R comparado a MPT-T.

No Cenário 3, quando se obteve o máximo de eficácia para o esquema MPR-R (3,82 LY e 2,44 QALY), a RCEI foi de R\$ 753.542,45/QALY.

No Cenário 4, quando se obteve a mínima eficácia para o esquema MPR-R (2,52 LY e 1,62 QALY), a RCEI foi de - R\$ 1.363.809,65/QALY, demonstrando dominância do esquema com talidomida.

8.2. Análise de Impacto Orçamentário

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário da utilização da lenalidomida, comparada à talidomida, para a terapia de indução e manutenção em pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH. A metodologia utilizada para a análise de impacto orçamentário, assim como a análise detalhada dos dados, está descrita no Material Suplementar 3.

O modelo de análise de impacto orçamentário (AIO) foi desenvolvido para estimar o impacto da incorporação da lenalidomida no SUS, comparando-se ao cenário atual, utilizando dados de eficácia e custos a partir da análise de custo-efetividade, considerando o horizonte temporal de cinco anos (2022-2026). A lenalidomida foi comparada à talidomida, em esquemas terapêuticos com duas (RDc vs TDc) e três drogas (MPR-R vs MPT-T). A participação de cada tecnologia (market share) no cenário da incorporação foi realizada de forma arbitrária e progressiva. As diferenças entre os cenários atuais (duas e três drogas) e propostos representam o impacto orçamentário incremental. Para análise foram elaborados seis cenários (1 a 6) variando apenas o market share, de acordo com o número de drogas em cada esquema terapêutico.

Para os custos com os medicamentos, em cada um dos esquemas, foram consideradas as dosagens e posologia preconizadas para a lenalidomida (29) e talidomida (30) previstas em bula. Para os custos com melfalana, prednisona e dexametasona, foram considerados os valores do procedimento 03.04.03.018-0 - QUIMIOTERAPIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS – 1ª LINHA, com valor de R\$427,50. Foram analisados apenas os esquemas terapêuticos com lenalidomida incluídos na bula (29). Os custos do tratamento mensal com as tecnologias avaliadas, foram obtidos 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). 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 (31), para os indivíduos com idade igual ou superior a 19 anos, conforme as DDT de Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 (12).

A porcentagem de pacientes submetidos à terapia de primeira linha, baseada em talidomida, foi obtida de Hungria et al. (32), estudo observacional realizado no contexto nacional e da América Latina, em que 61,2% dos pacientes são considerados inelegíveis TCTH e, destes 61,2% realizaram tratamentos baseados em talidomida. Para as comparações com dois e três medicamentos foram considerados 50% dos pacientes em tratamento com esquemas baseados em talidomida, para cada comparação. A sobrevida livre de progressão (SLP) foi aplicada para todos os esquemas de tratamento, obtida a partir do estudo de custo-efetividade (Material Suplementar 2).

No **cenário 1**, considerando que a lenalidomida fosse incorporada em esquema terapêutico de primeira linha RDc, para 5% dos pacientes que hoje são submetidos a tratamentos com TDc, com aumento progressivo de 5% ao ano, aplicando-se a mesma porcentagem para redução dos pacientes tratados em esquemas com talidomida, o impacto

orçamentário incremental seria de R\$ 6.635.729,02 para o primeiro ano (2022) atingindo R\$ 67.852.890,61 no quinto ano de incorporação (2026). O impacto acumulado no período de cinco anos seria de R\$176.358.208,00.

No **cenário 2**, a terapia de primeira linha com o esquema RDC seria ofertada para 10% dos pacientes que hoje são submetidos ao tratamento com o esquema TDC, com aumento de 10% ao ano e igual redução dos pacientes submetidos a terapia com TDC. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação da lenalidomida seria de R\$ 13.271.458,03 no primeiro ano e, de R\$ 135.705.781,22, no quinto ano após a incorporação, acumulando R\$352.716.416,01 em cinco anos.

No **cenário 3**, a terapia de primeira linha com o esquema RDC seria ofertada para 15% dos pacientes que hoje são submetidos ao tratamento com o esquema TDC, com aumento de 15% ao ano e igual redução dos pacientes submetidos a terapia com TDC. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação da lenalidomida seria de R\$ 19.907.187,05 no primeiro ano e, de R\$ 203.558.671,84, no quinto ano após a incorporação. Para o período de cinco anos, os custos acumulados seriam de R\$ 529.074.624,01.

No **cenário 4**, considerando que a lenalidomida fosse incorporada em esquema terapêutico de primeira linha MPR-R, para 5% dos pacientes que hoje são submetidos a tratamentos com MPT-T, com aumento progressivo de 5% ao ano, aplicando-se a mesma porcentagem para redução dos pacientes tratados em esquemas com talidomida, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 5.546.665,60 para o primeiro ano (2022) atingindo R\$ 54.626.597,28 no quinto ano de incorporação (2026). Os custos acumulados para este período seriam de R\$ 144.447.343,16.

No **cenário 5**, a terapia de primeira linha com o esquema MPR-R seria ofertada para 10% dos pacientes que hoje são submetidos ao tratamento com o esquema MPT-T, com aumento de 10% ao ano e igual redução dos pacientes submetidos à terapia com MPT-T. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação da lenalidomida seria de R\$ 11.093.331,21 no primeiro ano e, de R\$ 109.253.194,56, no quinto ano após a incorporação, acumulando o custo total de R\$ 288.894.686,31.

No **cenário 6**, a terapia de primeira linha com o esquema MPR-R seria ofertada para 15% dos pacientes que hoje são submetidos ao tratamento com o esquema MPT-T, com aumento de 15% ao ano e igual redução dos pacientes submetidos à terapia com MPT-T. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação da lenalidomida seria de R\$ 16.639.996,81 no primeiro ano e, de R\$ 163.879.791,84, no quinto ano após a incorporação. O impacto acumulado nos custos, considerando o período de cinco anos seria de R\$ 433.342.029,47.

9. 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 indução e manutenção em pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao 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 (33).

Neste cenário, não foram identificadas barreiras para aceitabilidade da lenalidomida no SUS pelos pacientes ou partes interessadas.

10. IMPLANTAÇÃO E VIABILIDADE

A lenalidomida é um medicamento de uso oral com possibilidade de favorecer a adesão ao tratamento. A maior questão referente à implantação 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.

11. 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 mieloma múltiplo ineligíveis 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 a 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 nesta análise foram detectados **quatro** medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH (**Quadro 7**).

Quadro 7: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação do tratamento de pacientes com MM pacientes com MM inelegíveis 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)
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 – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*. ADP – adenosina difosfato; TCTH - transplante de células-tronco hematopoiéticas.

O carfilzomibe e o ixazomibe 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 (33-35). Contudo, ainda estão em fase de pesquisa clínica para pacientes que não receberam tratamento prévio, e que não são elegíveis a tratamento de indução com alta dose de quimioterapia e TCTH (36).

O daratumumabe, que já possuía indicação em bula para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário, foi registrado recentemente no FDA e EMA para uso em associação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomibe, melfalana e prednisona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente, elegíveis e não elegíveis para TCTH (33-35).

12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o reembolso de lenalidomida em associação com bortezomibe e doses baixas de dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que não têm intenção de transplante. O reembolso é condicionado aos pacientes com boa performance e o tratamento deve ser continuado até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. A análise de custo-efetividade foi realizada utilizando a associação de lenalidomida e dexametasona como comparador, associação essa já aprovada anteriormente pela agência (37,38).

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomenda a administração de lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante e que não possam utilizar esquemas terapêuticos contendo

talidomida. A avaliação da agência comparou a administração de lenalidomida e dexametasona com a associação de melfalana, prednisona e talidomida (39).

A agência *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* recomenda a associação de lenalidomida e dexametasona como opção de tratamento para pacientes com mieloma múltiplo não previamente tratados e ineligíveis ao TCTH. A recomendação é válida para pacientes que possuem contraindicação ou não toleram o uso de talidomida. Outra ressalva da recomendação diz respeito ao cumprimento do acordo comercial feito junto ao fabricante com garantia de desconto no preço do medicamento (40). O esquema terapêutico contendo lenalidomida, bortezomibe e dexametasona não foi submetido para avaliação, pois o fabricante avaliou ser pouco provável que a evidência disponível naquele momento fosse suficiente para demonstrar que a tecnologia seria custo-efetiva no contexto no *National Health Service (NHS)* (41).

13. 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.

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A lenalidomida proporcionou aumento da SG e SLP (RDc *versus* TDc). Quanto aos EA, a lenalidomida apresentou menor risco para eventos neurológicos (RDc *versus* TDc) e para polineuropatia (MPR-R *versus* MPT-T) graus 3 e 4. Entretanto, a lenalidomida não foi superior à talidomida na taxa de descontinuação de tratamento por EA.

Para os pacientes tratados com TDc, o total de LY foi de 3,59 e de 2,30 anos ajustados pela QALY e, para os tratados com RDc, o total foi de 6,25 LY e 3,96 QALY. A efetividade incremental de 2,65 LY e de 1,66 QALY. O custo para os pacientes tratados com TDc foi de R\$ 24.246,81, para os tratados com RDc foi de R\$ 825.150,90, sendo o custo incremental de R\$ 800.904,08. A RCEI foi de R\$ 482.008,72/QALY. Para os pacientes tratados com MPT-T, o total foi de 2,88 LY e de 1,85 QALY e, para os tratados com MPR-R, o total foi de 3,13 LY e 2,00 QALY. A efetividade incremental foi de 0,24 LY e de 0,15 QALY. O custo para os pacientes tratados com MPT-T foi de R\$ 22.024,48, para os tratados com MPR-R foi de R\$ 393.938,88, sendo o custo incremental de R\$ 371.896,41. A RCEI foi de R\$ 2.418.782,83/QALY.

O impacto orçamentário no quinto ano de incorporação da lenalidomida variou de R\$ 67.852.890,61 a R\$ 203.558.671,84 nos diferentes cenários para RDc e de R\$ 54.626.597,28 a R\$ 163.879.791,84 nos diferentes cenários para MPR-R. O impacto orçamentário incremental acumulado para o período de 2022-2026 teria variação de R\$176.358.208,00 a R\$ 529.074.624,02 para o esquema com duas drogas (RDc versus TDc) e de R\$ 144.447.343,16 a R\$ 433.342.029,46 nos diferentes cenários para MPR-R versus MPT-T.

As agências de ATS avaliadas (NICE, SMC, CADTH) recomendam o uso de lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH. O CADTH condiciona o reembolso aos pacientes com boa performance e o NICE e o SMC aos pacientes com contraindicação ou intolerância à talidomida.

A avaliação deve considerar a qualidade da evidência para os desfechos avaliados, que variou de muito baixa a moderada, bem como as evidências apresentadas, as quais são provenientes de revisões sistemáticas com meta-análise em rede para comparações entre lenalidomida e talidomida

15. 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 interesses, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da lenalidomida para pacientes adultos com mieloma múltiplo ineligíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Considerou-se o elevado impacto orçamentário incremental e a relação de custo-efetividade da lenalidomida diante da talidomida.

16. 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 SV. 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 L, Vallet S, Raje N. 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 SV. 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://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0708_06_08_2015.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://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
14. 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. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, JJ L, Martin A, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(1):1–9.

16. Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, et al. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther.* 2017;10:121–8.
17. Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, et al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11):CD013487.
18. Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-De Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: A network meta-analysis. *Haematologica.* 2019;104(5):1026–35.
19. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan C da F, Sosnoski M, Morais VD, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;143:102–16.
20. Gil-Sierra M, Gimeno-Ballester V, Fénix-Caballero S, EJ A-DR, Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, et al. Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol.* 2020;105(1):56–65.
21. Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D’Souza VK, et al. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(3):668–79.
22. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [Internet]. 2010. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
23. Nielsen LK, Stege C, Lissenberg-Witte B, Der Holt B Van, Mellqvist UH, Salomo M, et al. Health-related quality of life in transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients treated with either thalidomide or lenalidomide-based regimen until progression: A prospective, open-label, multicenter, randomized, phase 3 study. *Haematologica.* 2020;105(6):1650–9.
24. Zweegman S, B van der H, UH M, Salomo M, GM B, MD L, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood.* 2016;127(9):1109–16.
25. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 study. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3160–6.
26. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, Benevolo G, Patriarca F, Mina R, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2016;127(9):1102–8.
27. Stewart A, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, NS C, AA C-K, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood.* 2015;126(11):1294–301.
28. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9513):825–831.
29. 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.
30. 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.
31. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação. (2021). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>

Acesso em 14 de setembro de 2021.

32. Hungria VTM, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. *Br J Haematol.* 2020;188(3):383-393.
33. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
34. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. Acesso em 24 de novembro de 2021.
35. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. Acesso em 24 de novembro de 2021.
36. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>. Acesso em 24 de novembro de 2021.
37. pCODR Expert Review Committee. Revlimid (in combo) bortezomib + dexamethasone for newly diagnosed Multiple Myeloma – Details. (2019) Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10141LenalidomideBorDexMM_fnRec_2019-06-19_ApprovedbyChair_EC-Post_19Jun2019_final.pdf. Acesso em 2 de outubro de 2021.
38. CADTH. Revlimid for Newly Diagnosed MM – Details (2015). Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_lenalidomide_revlimid_nd-mm_fn_rec.pdf. Acesso em 2 de outubro de 2021.
39. SMC. Lenalidomide (Revlimid®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Indication under review: treatment of adult patients with previously untreated multiple myeloma who are not eligible for transplant (2015). Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1907/lenalidomide__revlimid__final_nov_2015_amended_271115_for_website.pdf Acesso em 2 de outubro de 2021.
40. NICE. Lenalidomide with bortezomib and dexamethasone for untreated multiple myeloma (terminated appraisal) (2019). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta603/resources/lenalidomide-with-bortezomib-and-dexamethasone-for-untreated-multiple-myeloma-terminated-appraisal-pdf-82608894644677>. Acesso em 2 de outubro de 2021.
41. NICE. Lenalidomide plus dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. Technology appraisal guidance (2019). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta587/resources/lenalidomide-plus-dexamethasone-for-previously-untreated-multiple-myeloma-pdf-82607208310213>. Acesso em 2 de outubro de 2021.

Parecer Técnico Científico

Lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas

Brasília – DF
Outubro 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 Universidade de Campinas (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 indução e manutenção em pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis 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 indução e manutenção em pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

Pergunta: A lenalidomida é mais eficaz e segura em esquemas com dois ou três medicamentos comparada à talidomida em esquemas terapêuticos com dois ou três medicamentos para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH?

População-alvo: Pacientes adultos, com idade igual ou superior a 19 anos, diagnóstico de mieloma múltiplo e ineligíveis ao TCTH.

Tecnologia: Lenalidomida combinada em esquemas de dois ou três medicamentos.

Comparador: Talidomida combinada em esquemas de dois ou três medicamentos.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Para análise das evidências científicas, por meio da pergunta PICO, foram realizadas buscas nas plataformas MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, Epistemonikos e LILACS. A seleção dos estudos e a extração dos dados foram realizadas por dois pesquisadores independentes. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por meio do consenso. A estratégia de busca localizou 758 publicações e, ao final, foram selecionadas sete revisões sistemáticas (RS) que satisfizeram a pergunta de pesquisa de maneira indireta, por meio de meta-análise em rede. Ainda, foi realizada uma busca adicional por ensaios clínicos randomizados (ECR) posteriores à publicação das revisões sistemáticas incluídas. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada com a ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* versão 2.0 (AMSTAR-2). Os resultados foram sintetizados numa *Overview* das revisões sistemáticas selecionadas.

Síntese das evidências: Os resultados foram divididos em duas comparações principais: esquemas de dois medicamentos (RDc *versus* TDc) e esquemas de três medicamentos (MPR-R *versus* MPT-T). Três RS apresentaram resultados de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) para a combinação RDc *versus* TDc. Em relação à SG, as três RS mostraram uma superioridade para o esquema de RDc quando comparado ao TDc. Entretanto, para SLP houve divergência entre os resultados, uma RS não apresentou diferença entre os esquemas, enquanto outras duas RS mostraram superioridade ao esquema RDc quando comparado ao TDc. Na análise de eventos adversos (EA), uma RS mostrou que não houve diferença entre os dois esquemas em relação à descontinuação de tratamento por EA; outra RS mostrou que pacientes tratados com RDc apresentam menor risco para EA neurológicos e maior risco para EA hematológicos. Três e cinco RS compararam esquemas MPR-R e MPT-T em relação à SG e SLP, respectivamente. Em nenhuma delas houve diferença entre os dois esquemas. Duas RS apresentaram resultados de EA cujos achados foram que pacientes tratados com MPR-R apresentam menor risco para EA graves, polineuropatia e EA gastrointestinais e maior risco para EA hematológicos (anemia, neutropenia e trombocitopenia).

Qualidade da evidência (GRADE): A qualidade da evidência foi considerada moderada para o desfecho EA graves (graus 3 e 4) dos esquemas de três medicamentos (MPR-R *versus* MPT-T), devido ao risco de viés de detecção. Para os outros desfechos (SG, SLP e descontinuação do tratamento por EA) do esquema de três medicamentos, a qualidade da evidência foi baixa, considerando a imprecisão dos resultados, o risco de viés e a intransitividade. Para os esquemas de dois medicamentos (RDc *versus* TDc) a SG foi classificada com baixa qualidade devido ao risco de viés e a intransitividade, enquanto a SLP e a descontinuação do tratamento por EA foram classificados com muito baixa qualidade pela imprecisão dos resultados, risco de viés e intransitividade.

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste PTC foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança da lenalidomida, comparada a talidomida, para terapia de indução e manutenção em pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH, subsidiando sua incorporação no SUS.

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Durante reunião de escopo para a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde (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 indução e manutenção em pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH. A principal justificativa para esta avaliação foi sustentada pelos especialistas considerando as altas taxas de interrupção do tratamento devido a ocorrência de eventos adversos, 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, publicada em 2015, onde os especialistas apontaram para a necessidade de incorporação de lenalidomida para esta população. Para este PTC, foi considerada a seguinte pergunta de pesquisa: A lenalidomida é mais eficaz e segura em esquemas com dois ou três medicamentos comparada à talidomida em esquemas terapêuticos com dois ou três medicamentos para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH? A estruturação da pergunta de pesquisa, baseada no acrônimo PICO, está apresentada no **Quadro 1**.

Quadro 1: Pergunta de pesquisa, baseada no acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e desfechos).

População	Pacientes adultos, com mieloma múltiplo e ineligíveis ao TCTH
Intervenção (tecnologia)	Esquemas com dois ou três medicamentos que incluem lenalidomida
Comparação	Esquemas com dois ou três medicamentos que incluem talidomida
Desfechos (Outcomes)	<u>Eficácia:</u> <i>Primário:</i> Sobrevida Global (SG) <i>Secundário:</i> Sobrevida Livre de Progressão (SLP) <u>Segurança:</u>

	<p>Eventos Adversos (EA): eventos adversos graves, polineuropatia, eventos neurológicos, eventos hematológicos, neutropenia, anemia, trombocitopenia, tromboembolismo, eventos cardiovasculares, eventos gastrointestinais e infecções (graus 3 e 4) e descontinuação do tratamento por evento adverso.</p> <p><u>Qualidade de Vida:</u> Qualidade de vida e/ou outros desfechos relatados pelos pacientes (<i>patient related outcomes - PRO</i>)</p>
Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com meta-análise e, na ausência destas, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR)

5.1 População

Foram considerados elegíveis os estudos que incluíram pacientes adultos (idade igual ou superior a 19 anos) (1), com diagnóstico de mieloma múltiplo e inelegíveis ao TCTH.

5.2 Intervenção

Foram selecionados os estudos que consideraram a lenalidomida associada a dois ou três medicamentos para tratamento de indução e manutenção. Foram considerados os esquemas terapêuticos descritos em bula aprovada pela Anvisa para pacientes inelegíveis ou sem previsão de TCTH imediato (**Quadro 2**) (3).

Quadro 2: Esquemas de tratamento contendo lenalidomida aprovados pela Anvisa.

Sigla	Descrição
RDc	Lenalidomida 25 mg/dia nos dias 1 ao 21 + dexametasona 40 mg/dia nos dias 1, 8, 15, 22. Ciclos a cada 28 dias até progressão da doença.
MPR-R	Melfalana 0,18 mg/kg/dia nos dias 1 ao 4 + prednisona 2 mg/kg/dia nos dias 1 ao 4 + lenalidomida 10 mg/dia nos dias 1 ao 21. Ciclos a cada 28 dias até completar 9 ciclos. Após, lenalidomida 10 mg/dia nos dias 1 ao 21. Ciclos a cada 28 dias até progressão da doença.
VRD-RD	Lenalidomida 25 mg/dia nos dias 1 ao 21 + bortezomibe 1,3 mg/m ² /dia nos dias 1, 4, 8 e 11 + dexametasona 20 mg/dia nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12. Ciclos a cada 21 dias até completar 8 ciclos. Após, lenalidomida 25 mg/dia nos dias 1 ao 21 + dexametasona 40 mg nos dias 1, 8, 15 e 22. Ciclos a cada 28 dias até progressão da doença.

Fonte: Bula Revlimid® (3).

Legenda: RDc, lenalidomida + dexametasona até progressão da doença; MPR-R, indução com melfalana + prednisona + lenalidomida, seguida de manutenção com lenalidomida; VRD-RD, indução com lenalidomida + bortezomibe + dexametasona, seguida de manutenção com lenalidomida + dexametasona.

5.3 Comparador

Foram selecionados os estudos que consideraram a talidomida, associada a dois ou três medicamentos, de acordo com os medicamentos disponíveis no SUS para terapia de indução e manutenção de pacientes inelegíveis ao TCTH. Quando havia evidência disponível, os tratamentos avaliados foram comparados entre si.

5.4 Desfechos

Foi considerada como desfecho primário a sobrevida global (SG). Os desfechos secundários foram a sobrevida livre de progressão (SLP), os Eventos Adversos (EA), grau 3 e 4, de acordo com os critérios do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* (4), bem como a Qualidade de vida e/ou outros desfechos relatados pelos pacientes (*patient related outcomes - PRO*). Os EA incluíram eventos adversos graves, polineuropatia, eventos neurológicos, eventos hematológicos, neutropenia, anemia, trombocitopenia, tromboembolismo, eventos cardiovasculares, eventos gastrointestinais e infecções.

5.5 Tipos de estudo

A seleção dos estudos considerou as revisões sistemáticas (RS) com meta-análises e, na ausência destas, ensaios clínicos randomizados (ECR) que apresentassem resultados comparativos entre a lenalidomida e a talidomida, ambas associadas a dois ou três medicamentos, conforme descritos em bula da lenalidomida aprovada pela Anvisa para pacientes inelegíveis ao TCTH: RDC (lenalidomida e dexametasona até progressão da doença) *versus* TDC (talidomida e dexametasona até progressão da doença) e MPR-R (melfalana, prednisona e lenalidomida, seguido de manutenção com lenalidomida) *versus* MPT-T (melfalana, prednisona e talidomida, seguido de manutenção com talidomida).

6. BUSCA POR EVIDÊNCIA

6.1 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 uma busca em 10 de agosto de 2021. As seguintes plataformas de busca foram utilizadas: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Epistemonikos. O **Quadro 3** detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de relatos encontrados.

Quadro 3: Estratégia 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-oxoisoindolin-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]))	49
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)	559
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")	18
Epistemonikos	("Multiple Myeloma" OR "Myeloma, Plasma-Cell") AND ("Lenalidomide" OR "Lenalidomida"). FILTRO: Revisões sistemáticas	122
TOTAL		758

6.1.2 Elegibilidade e triagem das revisões sistemáticas

Foram incluídas RS com meta-análise que avaliaram a utilização de lenalidomida associada a dois ou três medicamentos para tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH, sem restrição de data de publicação ou linguagem, que avaliassem os desfechos SG, SLP, EA e qualidade de vida ou outros desfechos relatados pelos pacientes. Foram excluídos estudos não envolvendo seres humanos e cujo comparador fosse esquema de medicamentos não disponível no 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.

As citações recuperadas por meio da aplicação das estratégias de busca nas bases mencionadas foram alocadas no *software* Rayyan® para remoção de duplicidades e seleção por leitura de título e resumo, conforme os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Os estudos selecionados foram, então, lidos na íntegra e os critérios de elegibilidade foram novamente aplicados. A etapa de seleção, bem como a extração dos dados, foi conduzida por dois pesquisadores independentes. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por meio do consenso. Os dados extraídos foram planilhados no *Microsoft Excel*®.

6.1.3 Avaliação da qualidade da metodológica

A avaliação da qualidade metodológica das RS foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR 2.0 (A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews) (5). 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* (6). 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) (5). 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 4**) (5).

Esta etapa também foi conduzida por dois pesquisadores independentes. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por meio do consenso.

Quadro 4: 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.* (5). Legenda: RS, revisão sistemática.

6.1.4 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 (7). A avaliação da qualidade da evidência seguiu as etapas propostas pelo método e descritas na **Figura 1**.

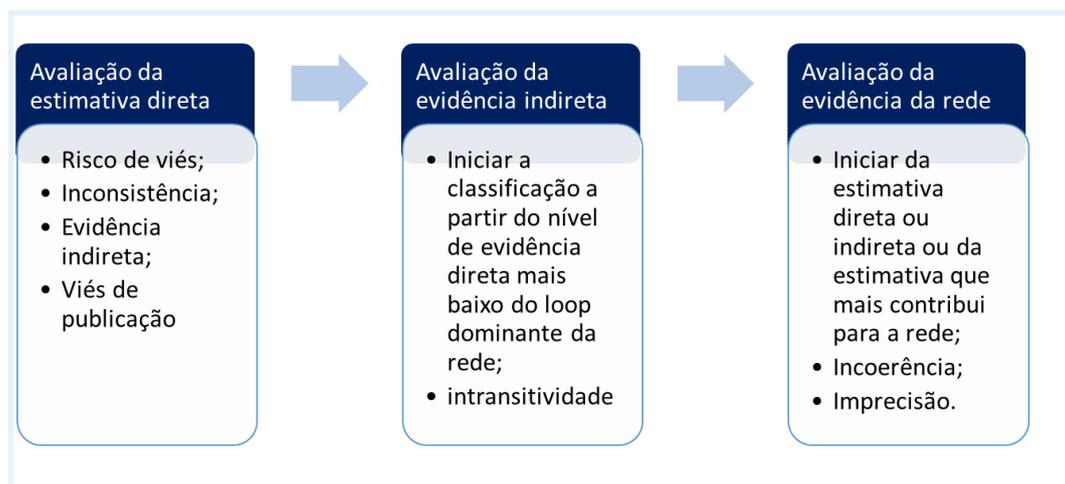


Figura 1: Processo de avaliação da certeza da evidência para meta-análise em rede para cada comparação. Fonte: Traduzido e adaptado de Brignardello-Petersen *et al.* (7).

7. RESULTADOS

7.1 Estudos selecionados

A **Figura 2** descreve o fluxograma de seleção dos artigos. Na busca foram recuperadas 758 publicações, sendo excluídos 189 registros duplicados. As 569 publicações foram revisadas por títulos e resumos, das quais 18 foram selecionadas para leitura completa e sete RS com meta-análise em rede foram selecionadas para este PTC.

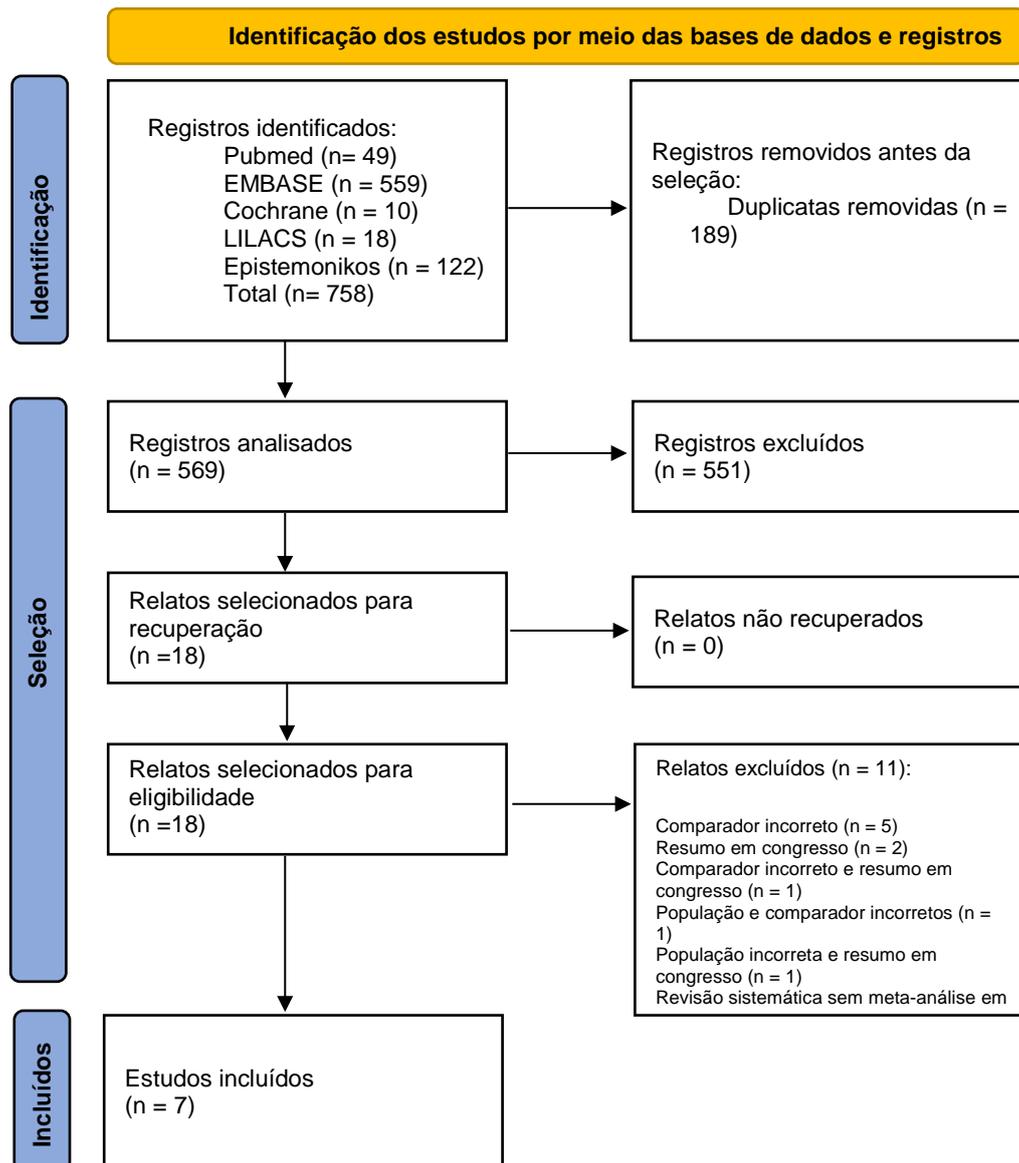


Figura 2: Fluxograma da seleção dos estudos.

A princípio oito estudos foram selecionados, mas apenas uma RS não apresentava meta-análise em rede, optando-se por sua exclusão devido a heterogeneidade que seus resultados trariam a síntese dos resultados da *overview*. Os estudos excluídos após a leitura completa e os motivos de exclusão estão descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5: Estudos excluídos e motivos de exclusão na busca e seleção de revisões sistemáticas (n = 11).

Motivo para exclusão	Autor, ano	Referência
Comparador incorreto	Zou <i>et al.</i> , 2013	Zou Y <i>et al.</i> Continuous treatment with new agents for newly diagnosed multiple myeloma. <i>Anticancer Drugs</i> . 2013;24(5):527-533.
	Teh <i>et al.</i> , 2016	Teh BW <i>et al.</i> Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Cancer</i> . 2016;67:21-37.
	Wang <i>et al.</i> , 2016	Wang X <i>et al.</i> Efficacy and Safety of Novel Agent-Based Therapies for Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. <i>Biomed Res Int</i> . 2016;2016:6848902.
	Chen <i>et al.</i> , 2018	Chen M <i>et al.</i> Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. <i>Ann Hematol</i> . 2018;97(6):925-944.
	Giri <i>et al.</i> , 2020	Giri S <i>et al.</i> Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. <i>J Geriatr Oncol</i> . 2020;11(8):1285-1292.
Resumo em congresso (texto completo incluído)	Weisel <i>et al.</i> , 2015	Weisel K <i>et al.</i> The Treatment (Tx) of Patients (Pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2015;15:e54-55.
	Katja <i>et al.</i> , 2015	Katja W <i>et al.</i> A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatments for Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <i>Haematologica</i> . 2015; 100:250-251.
Comparador incorreto e resumo em congresso	Giri <i>et al.</i> , 2019	Giri S <i>et al.</i> Evaluation of Efficacy and Safety of Front-Line Regimens for the Treatment of Transplant Ineligible Patients with Multiple Myeloma: A Network Meta-Analysis of Phase 2/3 Randomized Controlled Trials. <i>Blood</i> . 2019; 134(Supplement 1): 2188.
População e comparador incorretos	Kong <i>et al.</i> , 2016	Kong Y <i>et al.</i> Combination therapy with lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials. <i>Int J Clin Exp Med</i> . 2016;9(6):10838-10846.
População incorreta e resumo em congresso	Mirza <i>et al.</i> , 2020	Mirza N <i>et al.</i> Risk of Serious Infections with Lenalidomide Based Regimens in Multiple Myeloma: A Network Meta-Analysis. <i>Blood</i> . 2020; 136(Supplement 1): 12.
Revisão sistemática sem meta-análise em rede	Zou <i>et al.</i> , 2013	Zou <i>et al.</i> Lenalidomide versus thalidomide based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 2013;54(10): 2219-2225.

7.2 Caracterização dos estudos incluídos

Os estudos selecionados corresponderam a sete RS com meta-análise em rede, com resultados comparativos entre a lenalidomida e a talidomida, ambas associadas a múltiplos esquemas terapêuticos para tratamento de indução e manutenção de pacientes com mieloma múltiplo inelégíveis ao TCTH, publicadas entre 2017 e 2020 (8-14). Em termos de eficácia, a SG foi avaliada em cinco estudos (8-10,12,14), já a SLP foi avaliada em todas as RS (8-14). No que tange a segurança, os EA foram avaliados em duas RS (10,12) que consideraram a taxa de descontinuação por EA ou EA graus 3 e 4, de acordo com os critérios do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* (4). A qualidade de vida foi avaliada em apenas uma RS (10). O **Quadro 6** descreve as características das RS incluídas. Ainda, a matriz dos ECR que estudaram lenalidomida e/ou talidomida incluídos em cada uma das RS, encontra-se no Apêndice 1.

Quadro 6: Caracterização das RS incluídas.

Primeiro autor/ ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Tipos de estudos incluídos
Weisel 2017	RS com meta-análise em rede	Pacientes com MM recém-diagnosticados com 65 anos ou mais ou inelegíveis ao TCTH	Esquemas terapêuticos com lenalidomida, talidomida, bortezomibe, bendamustina, ou interferon, em monoterapia ou como tratamento associado, ou associação de melfalana e prednisona	Placebo ou esquemas terapêuticos com lenalidomida, talidomida, bortezomibe, bendamustina, ou interferon, em monoterapia ou como tratamento associado, ou associação de melfalana e prednisona	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão	ECR
Liu 2017	RS com meta-análise em rede	Pacientes idosos com MM inelegíveis ao TCTH	Esquemas terapêuticos iniciais	Esquemas terapêuticos iniciais	Taxa de resposta (resposta completa/resposta quase completa e taxa de resposta global) Sobrevida livre de progressão Sobrevida global	ECR
Piechotta 2019	RS com meta-análise em rede	Pacientes com MM recém-diagnosticados inelegíveis ao TCTH	Múltiplos esquemas terapêuticos	Múltiplos esquemas terapêuticos	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos (graus 3 e 4, graves, descontinuação) Qualidade de vida	ECR
Blommestein 2019	RS com meta-análise em rede	Pacientes com MM recém-diagnosticados inelegíveis ao TCTH	Múltiplos esquemas terapêuticos	Múltiplos esquemas terapêuticos	Sobrevida livre de progressão	ECR

Sekine 2019	RS com meta-análise em rede	Pacientes com MM recém-diagnosticados inelegíveis ao TCTH	Múltiplos esquemas terapêuticos	Múltiplos esquemas terapêuticos	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Resposta completa Taxa de resposta global Evento adverso graus 3 e 4 Sobrevida livre de eventos Tempo até o próximo tratamento	ECR
Gil-Sierra 2020	RS com meta-análise em rede	Pacientes com MM recém-diagnosticados inelegíveis ao TCTH	Esquemas terapêuticos incluindo lenalidomida, talidomida, bortezomibe e daratumumabe	Múltiplos esquemas terapêuticos	Sobrevida livre de progressão	ECR fase II e III
Ramasamy 2020	RS com meta-análise em rede	Pacientes com MM recém-diagnosticados inelegíveis ao TCTH	Lenalidomida, talidomida, ou bortezomib (monoterapia ou associados a outras drogas), esquemas convencionais com melfalana e prednisona, e novos regimes incluindo daratumumabe e carfilzomibe.	Placebo ou qualquer uma das intervenções citadas em doses ou duração de tratamento diferentes ou qualquer outra droga para o tratamento de mieloma em monoterapia ou associada	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Taxa de resposta	ECR

Legenda: ECR, ensaio clínico randomizado; MM, mieloma múltiplo; RS, revisão sistemática; TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas.

7.3 Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas

Na avaliação da qualidade das RS realizadas com o AMSTAR 2.0, apenas uma RS não apresentou falhas nos domínios críticos (10), as demais apresentaram de duas a seis falhas em domínios críticos. Os domínios críticos que apresentaram maior número de falhas nas RS foram o item sete, que avalia a justificativa dos estudos excluídos, e o item 15 que avalia o viés de publicação, conforme apresentado no **Quadro 7**.

Quadro 7: Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas com meta-análises usando a ferramenta AMSTAR 2.0.

Primeiro autor/ano	Itens do AMSTAR-2																Número de falhas críticas
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
Weisel 2017	S	N	N	N	S	N	N	P	S	N	S	N	N	S	N	S	5
Liu 2017	S	N	S	S	S	S	N	S	N	N	S	N	N	S	N	S	5
Piechotta 2019	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
Blommestein 2019	S	N	S	P	N	N	N	P	S	N	S	S	S	S	N	S	3
Sekine 2019	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	2
Gil-Sierra 2020	S	N	N	N	N	N	N	P	N	N	S	N	N	S	N	S	6
Ramasamy 2020	S	N	N	S	S	N	N	P	S	N	S	S	S	S	N	S	3

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.

7.4 Busca adicional para a revisão sistemática publicada por Piechotta *et al.* (2019)

Considerando os resultados da avaliação da qualidade metodológica, onde apenas a RS de Piechotta *et al.* (10) não apresentou falhas em domínios críticos, optou-se por considerá-la a RS de base para as análises e realizar uma busca adicional por ECR posteriores à sua publicação. A estratégia de busca original de Piechotta *et al.* (10) foi reproduzida incluindo a lenalidomida e a talidomida e foram utilizadas as mesmas bases de dados, MEDLINE via Ovid e Cochrane Library, sendo incluído, também, o EMBASE. Adicionou-se o filtro de tempo, considerando a data de busca realizada por Piechotta *et al.* (10) até a data atual (05/10/2021), conforme o **Quadro 8**.

Quadro 8: Estratégia de busca nas bases consultadas para busca adicional de ECR.

Bases	Estratégia de busca	Relatos
Embase 1	#7 #1 AND #4 AND #5 AND [1-1-2019]/sd (510) #6. #1 AND #4 AND #5 (2.604) #5. '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) (3,323,911) #4 #2 AND #3 (8.198) #3 'thalidomide'/exp OR 'thalidomide' (31.642) #2. 'lenalidomide'/exp OR 'lenalidomide' (23.055) #1. 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' (97,956)	510
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees #2 myelom* #3 MeSH descriptor: [Plasmacytoma] explode all trees #4 plasm*cytom* #5 plasmozytom* #6 plasm*cell myelom* #7 myelomatosis #8 MeSH descriptor: [Leukemia, Plasma Cell] explode all trees #9 (plasma* near/3 neoplas*) #10 kahler* #11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 10 with Publication Year from 2019 to 2021, with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to Sep 2021, in Trials #12 MeSH descriptor: [Thalidomide] explode all trees #13 MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees #13 11 and 12 and 13	14
MEDLINE	#1 exp MULTIPLE MYELOMA/ #2 myelom\$.tw,kf,ot. #3 exp PLASMACYTOMA/ #4 plasm?cytom\$.tw,kf,ot. #5 plasmozytom\$.tw,kf,ot. #6 plasm\$ cell myelom\$.tw,kf,ot. #7 myelomatosis.tw,kf,ot. #8 LEUKEMIA, PLASMA CELL/ #9 (plasma\$ adj3 neoplas\$).tw,kf,ot. #10 kahler*.tw,kf,ot. #11 or/1-10 #12 randomized controlled trial.pt. #13 controlled clinical trial.pt. #14 randomi?ed.ab. #15 placebo.ab. #16 clinical trials as topic.sh. #17 randomly.ab. #18 trial.ti. #19 or/12-18 #20 exp ANIMALS/ not HUMANS/ #21 19 not 20 #22 11 and 21 #23 exp Lenalidomide/ #24 exp Thalidomide/ #25 22 and 23 and 24 limit 26 to yr="2019 -Current"	2
TOTAL		526

A seleção dos artigos foi conduzida por dois pesquisadores independentes, as discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por meio do consenso. Na busca foram recuperadas 526 publicações, sendo excluídos 27 registros duplicados. As 499 publicações foram revisadas por títulos e resumos, das quais 12 foram selecionadas. Destas, 11 eram republicações de ECR já incluídos e um registro (NCT03829371) de estudo em fase de recrutamento. Portanto, a atualização não gerou novos ECR que pudessem alterar os resultados apresentados pela RS de

base (10). Destaca-se que um estudo (15) derivado dos ECR incluídos, apresenta resultados complementares aos que foram descritos por Piechotta *et al.* (10) sobre qualidade de vida, sendo selecionado para a síntese desse desfecho.

7.5 Síntese dos resultados

A síntese dos resultados será apresentada por esquemas terapêuticos semelhantes, isto é, variando apenas o imunomodulador, tanto na fase de indução quanto na manutenção, conforme descritos em bula da lenalidomida aprovada pela Anvisa para pacientes inelegíveis ao TCTH. Portanto, as comparações de interesse foram RDC (lenalidomida e dexametasona até progressão da doença) *versus* TDC (talidomida e dexametasona até progressão da doença) e MPR-R (melfalana, prednisona e lenalidomida, seguido de manutenção com lenalidomida) *versus* MPT-T (melfalana, prednisona e talidomida, seguido de manutenção com talidomida). Outras comparações com esquemas múltiplos envolvendo a lenalidomida e a talidomida, presentes nas RS selecionadas, mas que não atenderam aos critérios estabelecidos estão disponíveis nos Apêndices 2 ao 4.

7.5.1 RDC *versus* TDC

A comparação entre os esquemas RDC e TDC foram avaliados por três RS para os desfechos SG e SLP (9,10,12).

Em relação à SG, as três RS (9,10,12) mostraram uma superioridade para o esquema de RDC quando comparado ao TDC (**Tabela 1**). Entretanto, para SLP houve divergência entre os resultados, uma RS (10) não apresentou diferença entre os esquemas (HR = 0,63 [0,33-1,21]), enquanto outras duas RS (9,12) mostraram superioridade do esquema RDC quando comparado ao TDC (HR = 0,32 [0,13-0,76]; HR = 0,41 [0,30-0,55], respectivamente), conforme **Tabela 1**.

Tabela 1: Síntese dos resultados das comparações entre os esquemas RDC e TDC: sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

Desfecho	Primeiro autor/ ano	HR [IC95%]	Direção do efeito
SG	Liu 2017	0,32 [0,20-0,52]	Favorece a tecnologia avaliada
	Sekine 2019	0,36 [0,23-0,55]	Favorece a tecnologia avaliada
	Piechotta 2019*	0,44 [0,20-0,97]	Favorece a tecnologia avaliada
SLP	Liu 2017	0,32 [0,13-0,76]	Favorece a tecnologia avaliada
	Sekine 2019	0,41 [0,30-0,55]	Favorece a tecnologia avaliada
	Piechotta 2019*	0,63 [0,33-1,21]	Sem diferença

Legenda: HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão. *RS de melhor qualidade.

Na análise de EA duas RS (10,12) apresentaram resultados. A descontinuação de tratamento por EA foi avaliada por Piechotta *et al.* (10) e não houve diferença entre os dois esquemas (RR = 0,29 [0,05-1,65]), conforme **Tabela 2**.

Os demais EA foram avaliados por Sekine *et al.* (12) e apresentaram os seguintes resultados (**Tabela 2**):

- EA neurológicos graus 3 e 4 - pacientes tratados com RDc apresentam menor risco de eventos neurológicos graus 3 e 4 do que aqueles tratados com TDc (RR = 0,02 [0,004-0,12]).
- EA hematológicos graus 3 e 4 - pacientes tratados com RDc apresentam maior risco de eventos hematológicos graus 3 e 4 do que aqueles tratados com TDc (RR = 5,39 [1,98-19,42]).
- EA cardiovasculares, infecções e tromboembolismo graus 3 e 4 - pacientes tratados com RDc não apresentam diferenças de riscos quando comparados aos tratados com TDc (RR = 2,08 [0,5-8,33]; RR = 1,15 [0,51-2,48]; RR = 1,56 [0,62-3,70], respectivamente).

Tabela 2: Síntese dos resultados das comparações entre os esquemas RDc e TDc: descontinuação de tratamento por EA e EA (graus 3 e 4) neurológicos, hematológicos, cardiovasculares, infecções e tromboembolismo.

Desfecho	Primeiro autor/ ano	RR [IC95%]	Direção do efeito
Descontinuação de tratamento por EA	Piechotta 2019*	0,29 [0,05-1,65]	Sem diferença
EA neurológicos	Sekine 2019	0,02 [0,004-0,12]	Favorece a tecnologia avaliada
EA hematológicos	Sekine 2019	5,39 [1,98-19,42]	Favorece o comparador
EA cardiovasculares	Sekine 2019	2,08 [0,5-8,33]	Sem diferença
Infecções	Sekine 2019	1,15 [0,51-2,48]	Sem diferença
Tromboembolismo	Sekine 2019	1,56 [0,62-3,70]	Sem diferença

Legenda: EA, evento adverso; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo. *RS de melhor qualidade.

Assim, pode-se concluir que pacientes tratados com RDc apresentam menor risco para desenvolvimento de EA neurológicos e maior risco de EA hematológicos.

7.5.2 MPR-R versus MPT-T

Três RS (9,10,12) e cinco RS (9-13) compararam os esquemas MPR-R e MPT-T em relação à SG e SLP, respectivamente; em nenhuma delas houve diferença entre os dois esquemas (**Tabela 3**). Portanto, pode-se concluir que os esquemas MPR-R e MPT-T têm impactos semelhantes na SG e na SLP.

Tabela 3: Síntese dos resultados das comparações entre os esquemas MPR-R e MPT-T: sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

Desfecho	Primeiro autor/ ano	HR [IC95%]	Direção do efeito
SG	Liu 2017	1,08 [0,9-1,3]	Sem diferença
	Sekine 2019	0,91 [0,75-1,1]	Sem diferença
	Piechotta 2019*	0,89 [0,66-1,21]	Sem diferença
SLP	Liu 2017	0,81 [0,58-1,12]	Sem diferença
	Sekine 2019	0,95 [0,81-1,09]	Sem diferença
	Piechotta 2019*	0,90 [0,70-1,15]	Sem diferença
	Blommestein 2019	0,83 [0,63-1,10]	Sem diferença
	Gil-Sierra 2020	0,962 [0,831-1,113]	Sem diferença

Legenda: HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão. *RS de melhor qualidade.

Duas RS apresentaram meta-análises para EA (10,12) (**Tabela 4**):

- Uma RS apresentou resultados para EA graves (10): pacientes tratados com MPR-R apresentam menor risco de EA graves do que aqueles tratados com MPT-T;
- Uma RS apresentou resultados para polineuropatia graus 3 e 4 (10): pacientes tratados com MPR-R apresentam menor risco de polineuropatia graus 3 e 4 do que aqueles tratados com MPT-T;
- Nenhuma RS apresentou resultados para as comparações de interesse para o desfecho eventos neurológicos graus 3 e 4;
- Uma RS apresentou resultados para eventos hematológicos (geral) graus 3 e 4 (12): pacientes tratados com MPR-R apresentam maior risco de eventos hematológicos graus 3 e 4 do que aqueles tratados com MPT-T;

- Uma RS apresentou resultados para neutropenia graus 3 e 4 (10): pacientes tratados com MPR-R apresentam maior risco de neutropenia graus 3 e 4 do que aqueles tratados com MPT-T;
- Uma RS apresentou resultados para anemia graus 3 e 4 (10): pacientes tratados com MPR-R apresentam maior risco de anemia graus 3 e 4 do que aqueles tratados com MPT-T;
- Uma RS apresentou resultados para trombocitopenia graus 3 e 4 (10): pacientes tratados com MPR-R apresentam maior risco de trombocitopenia graus 3 e 4 do que aqueles tratados com MPT-T;
- As duas RS apresentaram resultados para tromboembolismo graus 3 e 4 (10,12): não há diferença entre os esquemas;
- Uma RS apresentou resultados para eventos cardiovasculares graus 3 e 4 (12): não há diferença entre os esquemas;
- Uma RS apresentou resultados para eventos gastrointestinais graus 3 e 4 (12): pacientes tratados com MPR-R apresentam menor risco de eventos gastrointestinais graus 3 e 4 do que aqueles tratados com MPT-T;
- As duas RS apresentaram resultados para infecções graus 3 e 4 (10,12): não há diferença entre os esquemas;
- Uma RS apresentou resultados para taxa de descontinuação do tratamento por EA (10): não há diferença entre os esquemas.

Assim, pode-se concluir que pacientes tratados com MPR-R apresentam menor risco para desenvolvimento de EA graves, polineuropatia e EA gastrointestinais. Por outro lado, apresentam maior risco de EA hematológicos (anemia, neutropenia e trombocitopenia).

Tabela 4: Síntese dos resultados das comparações entre os esquemas MPR-R e MPT-T: eventos adversos graves, polineuropatia, eventos hematológicos, neutropenia, anemia, trombocitopenia, tromboembolismo, eventos cardiovasculares, eventos gastrointestinais e infecções (graus 3 e 4) e descontinuação de tratamento por evento adverso.

Desfecho	Primeiro autor/ ano	RR [IC95%]	Direção do efeito
EA graves	Piechotta 2019*	0,79 [0,67-0,93]	Favorece a tecnologia avaliada
Polineuropatia	Piechotta 2019*	0,13 [0,05-0,32]	Favorece a tecnologia avaliada
EA hematológicos	Sekine 2019	1,97 [1,67-2,34]	Favorece o comparador
Neutropenia	Piechotta 2019*	2,44 [1,61-3,70]**	Favorece o comparador
Anemia	Piechotta 2019*	1,89[1,06-3,33]**	Favorece o comparador

Trombocitopenia	Piechotta 2019*	3,85 [2,56-5,56]**	Favorece o comparador
Tromboembolismo	Piechotta 2019*	0,88 [0,46-1,69]	Sem diferença
	Sekine 2019	0,71 [0,43-1,17]	Sem diferença
EA cardiovasculares	Sekine 2019	0,83 [0,26-2,27]	Sem diferença
EA gastrointestinais	Sekine 2019	0,52 [0,28-0,90]	Favorece a tecnologia avaliada
Infecções	Piechotta 2019*	0,82 [0,46-1,46]	Sem diferença
	Sekine 2019	0,81 [0,57-1,13]	Sem diferença
Descontinuação de tratamento por EA	Piechotta 2019*	0,79 [0,50-1,24]	Sem diferença

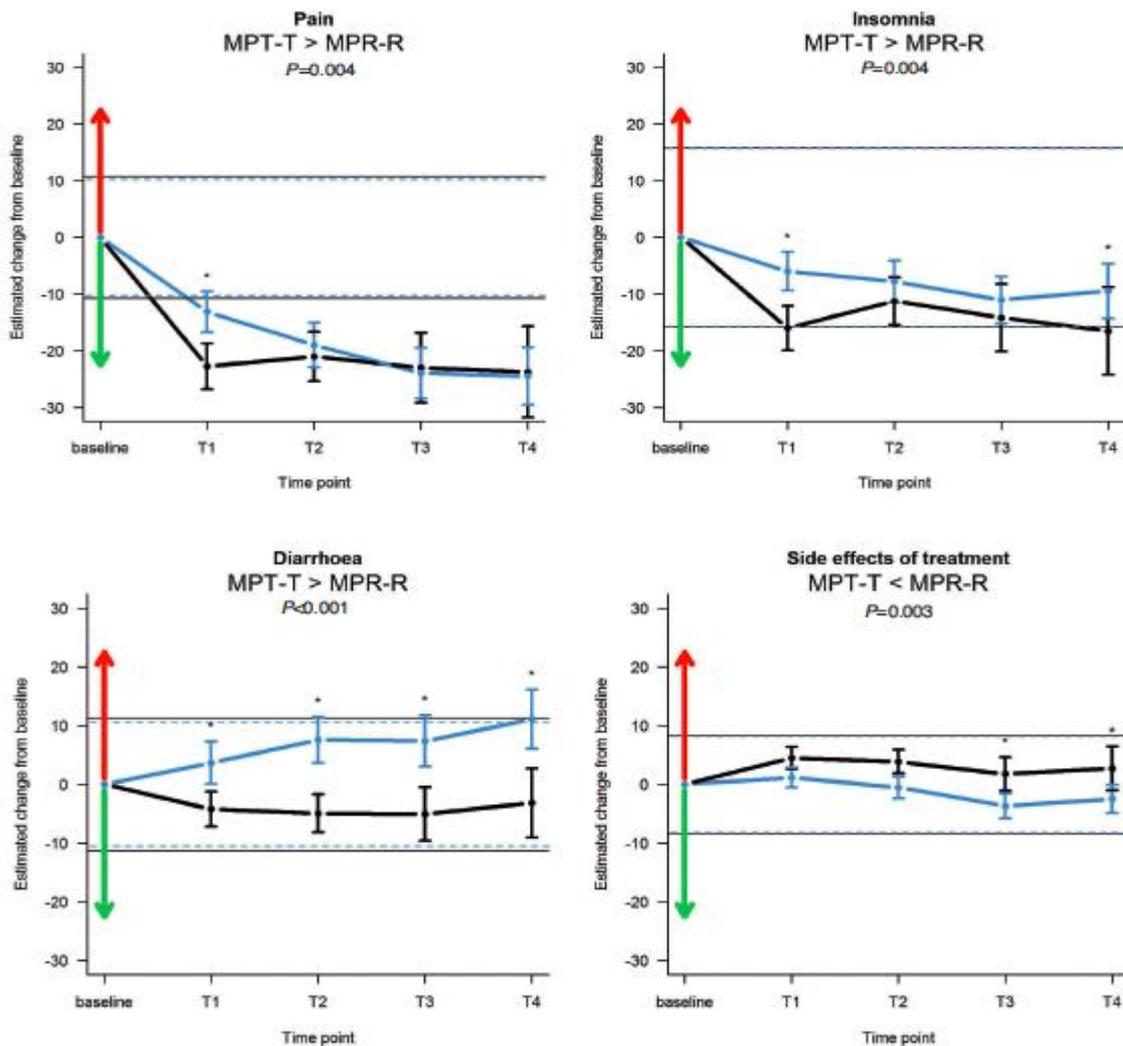
Legenda: EA, evento adverso; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo. *RS de melhor qualidade;

**Valores convertidos (=1/efeito).

Apenas uma RS incluída apresentou resultados de qualidade de vida (10), entretanto, os autores não fizeram meta-análise para este desfecho devido à heterogeneidade dos dados (qualidade de vida medida por diferentes instrumentos). Piechotta *et al.* (10) analisaram descritivamente dados de qualidade de vida de quatro ECR; apenas um compara esquema com lenalidomida *versus* esquema com talidomida (MM-020/FIRST *trial*, RDC *versus* MPT). Portanto, nesta RS não há descrição da qualidade de vida comparando MPR-R e MPT-T.

No ensaio clínico de Stewart *et al.* (16), ECOG E1A06 *trial*, que comparou MPR-R *versus* MPT-T, foi reportada uma qualidade de vida estatisticamente superior a favor do esquema MPR-R, usando o escore do instrumento *FACT-Ntx Trial Outcome Index* (Fact-Ntx TOI) e comparando o início do tratamento (basal) com o fim da indução (ciclo 12) (variação, MPR-R: 3,3; MPT-T: - 2,8, P = 0,007; quanto maior o escore, maior a qualidade de vida) e basal com ciclo 18 (variação, MPR-R: 4,9; MPT-T: - 2,1, P = 0,04), mas sem diferença na comparação de basal com outros tempos (ciclos 7, 24 e fim do tratamento) entre os grupos. Em relação às suas subescalas (*FACT Physical*, *FACT Functional* e *FACT Neurotoxicity*), MPR-R se mostrou superior ao esquema MPT-T apenas na escala de neurotoxicidade (ciclo 12, P < 0,001; ciclo 18, P = 0,018; e fim do tratamento, P = 0,002), nas demais avaliações não houve diferença entre os dois tratamentos. A partir dessa análise, percebe-se que pacientes em uso de lenalidomida apresentam uma melhor qualidade de vida em consequência de uma menor neurotoxicidade comparado àqueles que tratam com talidomida.

A HOVON-87/NMSG-18 *trial* (esquema MPT-T versus MPR-R) usou os instrumentos EORTC QLQ-C30 e MY20 para mensurar a qualidade de vida nos tempos basal, após três e nove ciclos de indução, e seis e 12 meses após tratamento de manutenção. Para o braço MPT-T, quando comparado ao braço MPR-R, houve melhora nas subescalas de diarreia e insônia ao longo do tempo. Por outro lado, o braço MPR-R mostrou melhora ao longo do tempo para as subescalas de dor, constipação, efeitos adversos ao tratamento e neuropatia, quando comparado ao braço MPT-T (**Figura 3**). Em geral, a qualidade de vida melhorou tanto durante a indução quanto durante a terapia de manutenção em ambos os braços (15).



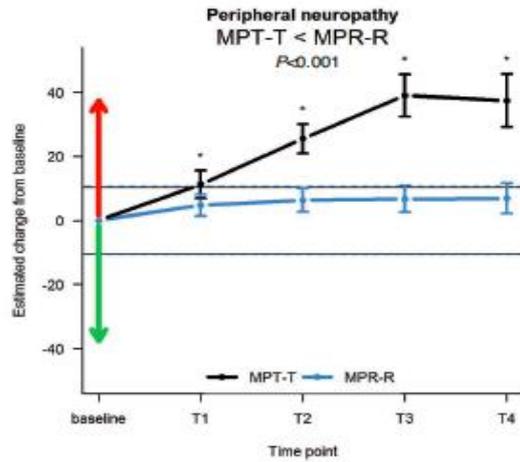


Figura 3: Figuras extraídas de Nielsen *et al.* (15)

Legenda: Mudança estimada para qualidade de vida, considerando cinco escalas com diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento. Pontos de tempo com diferença clinicamente significativa entre os braços são marcados com *. A linha horizontal pontilhada representa o cálculo limiar da diferença, o preto para indução e manutenção com MPT-T e o azul para indução e manutenção com MPR-R. As setas verdes indicam a direção de melhora nas escalas funcionais ou redução nas escalas de sintomas. As setas vermelhas indicam a direção da deterioração nas escalas funcionais ou piora do sintoma escalas.

7.6 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi elaborada com base nos dados obtidos na RS de melhor qualidade (10). Os dados dos ensaios clínicos considerados para a avaliação das comparações de interesse estão descritos nos Apêndices 5 e 6. O **Quadro 9** trata da avaliação da qualidade da evidência da comparação entre RDc versus TDc e o **Quadro 10** mostra a avaliação de MPR-R versus MPT-T.

Quadro 9: Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre lenalidomida e dexametasona (RD) versus talidomida e dexametasona (TD) quanto aos desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, descontinuação por eventos adversos.

#	Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta		Estimativa indireta		Estimativa da meta-análise em rede		Justificativa
			Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	
Sobrevida Global									
1	RDc	MPR-R	HR 0,98 [0,59-1,64]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a
2	MPR-R	MPT-T	HR 0,95 [0,67-1,33]	Baixa	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a Risco de viés ^b
3	MPT-T	MPc	HR 0,92 [0,66-1,32]	Baixa	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a Risco de viés ^c
4	MPc	TDc	HR 0,65 [0,38-1,11]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a
5	RDc	TDc	NA	NA	HR 0,44 [0,20-0,97]	Baixa	HR 0,44 [0,20-0,97]	Baixa	Risco de viés ^{b,c} Intransitividade ^d
Sobrevida livre de progressão									
1	RDc	MPR-R	HR 1,24 [0,83-	Moderada	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a

			1,86]						
2	MPR-R	MPT-T	HR 1,0 [0,76-1,32]	Baixa	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a Risco de viés ^b
3	MPT-T	MPc	HR 0,84 [0,63- 1,11]	Baixa	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a Risco de viés ^c
4	MPc	TDc	HR 0,77 [0,49- 1,21]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a
5	RDc	TDc	NA	NA	HR 0,63 [0,33- 1,21]	Muito baixa	HR 0,63 [0,33- 1,21]	Muito baixa	Imprecisão ^a Risco de viés ^{b,c} Intransitividade ^d
Descontinuação por evento adverso									
1	RDc	MPR-R	RR 2,11 [1,20-3,70]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Risco de viés ^f
2	MPR-R	MPT-T	RR 0,85 [0,52-1,39]	Baixa	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a Risco de viés ^g
3	MPT-T	MPc	RR 3,45 [2,08-5,56]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Risco de viés ^c
4	MPc	TDc	RR 0,76 [0,16-3,45]	Baixa	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a Risco de viés ^b
5	RDc	TDc	NA	NA	RR 3,44 [0,61-20]	Muito baixa	RR 3,44 [0,61-20]	Muito baixa	Imprecisão ^e Risco de viés ^{b,c} Intransitividade ^d

Nota: A comparação de interesse está sinalizada em negrito. As demais comparações contribuem para a medida da comparação de interesse. Legenda: IC - intervalo de confiança; NA - não avaliado; HR - hazard ratio; RR: risco relativo; RDc: lenalidomida e dexametasona até progressão da doença; TDc: talidomida e dexametasona até progressão da doença; MPR-R: melfalana, prednisona e lenalidomida com manutenção de lenalidomida; MPT-T: melfalana, prednisona e talidomida com manutenção de talidomida; MP: melfalana e prednisona até progressão.

Notas:

a. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível, pois o intervalo de confiança da medida passa pelo efeito nulo.

- b. A certeza da evidência foi rebaixada um nível, devido ao risco de viés do ensaio clínico HOVON87MM (17)
- c. A certeza da evidência foi rebaixada um nível, devido ao risco de viés do ensaio clínico HOVON 49 (18)
- d. A certeza da evidência foi rebaixada um nível, devido às diferenças das populações do estudo quanto ao estadiamento da doença.
- e. A certeza da evidência foi rebaixada dois níveis por imprecisão, pois o intervalo de confiança da medida passa pelo efeito nulo e é amplo.
- f. A certeza da evidência foi rebaixada um nível, devido ao risco de viés de detecção do ensaio clínico EMN01 (19)
- g. Rebaixado um nível devido ao risco de viés de detecção do estudo ECOG E1A06 (16) e por viés de seleção e detecção no estudo HOVON87MM (17)

Quadro 10: Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre melfalana, prednisona e lenalidomida com manutenção de lenalidomida (MPR-R) versus melfalana, prednisona e talidomida com manutenção de talidomida (MPT-T) quanto aos desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos.

#	Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta		Estimativa indireta		Estimativa da meta-análise em rede		Justificativa
			Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	
Sobrevida Global									
1	MPR-R	MP	HR 0,95 [0,54-1,67]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Imprecisão^a
2	MP	MPT-T	HR 0,94 [0,57-1,56]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Imprecisão^a
3	MPR-R	MPT-T	HR 0,95 [0,67-1,33]	Baixa	HR 0,71 [0,36-1,38]	Baixa	HR 0,89 [0,66-1,21]	Baixa	Imprecisão^a Risco de viés^b Intransitividade^c
Sobrevida livre de progressão									
1	MPR-R	MP	HR 0,40 [0,25-0,64]	Alta	NA	NA	NA	NA	

2	MP	MPT-T	HR 1,61 [1,07-2,43]	Alta	NA	NA	NA	NA	
3	MPR-R	MPT-T	HR 1,0 [0,76-1,32]	Baixa	HR 0,59 [0,34-1,03]	Baixa	HR 0,90 [0,70-1,15]	Baixa	Imprecisão ^a Risco de viés ^b Intransitividade ^c
Eventos adversos graves									
1	MPR-R	MPT-T	RR 0,79 [0,67-0,93]	Moderada	NA	NA	RR 0,79 [0,67-0,93]	Moderada	Risco de viés ^d
Descontinuação por evento adverso									
1	MPR-R	MP	3,03 [1,28-7,14]	Alta	NA	NA	NA	NA	
2	MP	MPT-T	0,26 [0,09-0,71]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Risco de viés ^e
3	MPR-R	MPT-T	0,85 [0,52-1,39]	Baixa	0,50 [0,15-1,69]	Muito baixa	0,79 [0,50-1,24]	Baixa	Imprecisão ^a Risco de viés ^f Intransitividade ^c

Nota: A comparação de interesse está sinalizada em negrito. As demais comparações contribuem para a medida da comparação de interesse. Legenda: IC - intervalo de confiança; NA - não avaliado; HR - hazard ratio; RR: risco relativo; MPR-R: melfalana, prednisona e lenalidomida com manutenção de lenalidomida; MPT-T: melfalana, prednisona e talidomida com manutenção de talidomida; MP: melfalana e prednisona.

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 nível, devido ao risco de viés do ensaio clínico HOVON87MM (17).
- A certeza da evidência foi rebaixada um nível, devido às diferenças das populações do estudo quanto ao estadiamento da doença.
- A certeza da evidência foi rebaixada um nível pelo risco de viés de detecção, devido a falta de cegamento do estudo ECOG E1A06 (16).
- A certeza da evidência foi rebaixada um nível pelo risco de viés de detecção, devido à falta de cegamento do estudo GIMEMA (20).
- Rebaixado um nível devido ao risco de viés de detecção do estudo ECOG E1A06 (16) e por viés de seleção e detecção no estudo HOVON87MM (17).

7.7 Limitações gerais das evidências

As evidências apresentadas são provenientes de RS com meta-análise em rede que fizeram análises comparativas indiretamente entre lenalidomida e talidomida, devido à pequena quantidade de ECR disponíveis que avaliaram diretamente essas tecnologias. Tal fato, prejudicou a análise da certeza da evidência, impedindo o julgamento do critério da incoerência, já que a avaliação deste domínio exigiria a comparação entre as medidas obtidas direta e indiretamente.

As RS selecionadas incluíram na análise dos resultados ECR com diferenças nas populações do estudo quanto ao estadiamento da doença, fato este apontado na avaliação da qualidade da evidência pela metodologia GRADE no domínio da intransitividade.

A maioria das RS incluídas apresentaram na avaliação da qualidade (realizadas com o AMSTAR 2.0) duas a seis falhas em domínios críticos, o que pode gerar uma síntese de resultados pouco precisa. No entanto, uma RS (10) não apresentou falhas nos domínios críticos e seus resultados estiveram presentes na maioria das análises descritas na síntese dos resultados.

As RS selecionadas continham resultados com esquemas terapêuticos de lenalidomida administrados nas fases de indução e manutenção, porém na síntese das evidências não foram analisados os esquemas da bula da lenalidomida no que se refere às dosagens, dias de tratamento e outras diferenças de administração.

Apenas uma RS (10) apresentou resultados sobre qualidade de vida dos pacientes, que devido a heterogeneidade dos instrumentos utilizados pelos ECR, não possibilitou a realização de meta-análise e os resultados foram apresentados de forma narrativa.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

As revisões sistemáticas selecionadas para este PTC realizaram meta-análise em rede para diversas comparações com esquemas múltiplos envolvendo a lenalidomida e a talidomida. No entanto, para a síntese dos resultados, foram selecionados esquemas terapêuticos descritos em bula da lenalidomida aprovada pela Anvisa para pacientes inelegíveis ao TCTH. Os esquemas foram comparados por semelhança, variando apenas o imunomodulador, tanto na fase de indução quanto na manutenção. As comparações de interesse foram RDc (lenalidomida e dexametasona até progressão da doença) *versus* TDC (talidomida e dexametasona até progressão da doença) e MPR-R (melfalana, prednisona e lenalidomida, seguido de manutenção com lenalidomida) *versus* MPT-T (melfalana, prednisona e talidomida, seguido de manutenção com talidomida).

Os resultados foram divididos em duas comparações principais: esquemas de dois medicamentos (RDc *versus* TDc) e esquemas de três medicamentos (MPR-R *versus* MPT-T). Em termos de eficácia para esquemas de dois medicamentos, as RS demonstraram que RDc foi superior à TDc em termos de SG e SLP, no entanto, uma RS de alta qualidade, demonstrou não haver diferença entre os esquemas para SLP. No que tange a segurança, na análise de eventos adversos, os esquemas RDc *versus* TDc não apresentaram diferença em relação à descontinuação de tratamento por EA, ademais, pacientes tratados com RDc apresentam menor risco para EA neurológicos e maior risco para EA hematológicos.

Considerando a eficácia, não houve diferença entre os esquemas com três medicamentos (MPR-R *versus* MPT-T) para SG e SLP. Em termos de segurança, pacientes tratados com MPR-R apresentam menor risco para EA graves, polineuropatia e EA gastrointestinais e maior risco para EA hematológicos (anemia, neutropenia e trombocitopenia).

Os resultados de dois ECR que compararam MPR-R *versus* MPT-T demonstraram que pacientes em uso de lenalidomida apresentaram uma melhor qualidade de vida em consequência de uma menor neurotoxicidade, dor, constipação e efeitos adversos ao tratamento, quando comparado àqueles que se trataram com talidomida. Por outro lado, pacientes tratados com talidomida apresentaram melhora na qualidade de vida considerando a redução de episódios de diarreia e insônia, quando comparados aos tratados com lenalidomida.

A qualidade da evidência foi elaborada com base nos dados obtidos na RS de melhor qualidade (Piechotta et al., 2019). Para os esquemas de dois medicamentos (RDc *versus* TDc) a SG foi classificada com baixa qualidade devido ao risco de viés e à intransitividade, enquanto a SLP e a descontinuação do tratamento por EA foram classificados com muito baixa qualidade pela imprecisão dos resultados (intervalo de confiança), risco de viés e intransitividade.

Para os esquemas de três medicamentos (MPR-R *versus* MPT-T), a qualidade da evidência foi classificada como baixa considerando a imprecisão dos resultados, o risco de viés e a intransitividade para SG, SLP e descontinuação do tratamento por EA. O único desfecho em que foi possível demonstrar benefício da lenalidomida foi EA graves (graus 3 e 4), com qualidade da evidência considerada moderada.

9. 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. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0708_06_08_2015.html Acesso em 19 de novembro de 2021.
2. Ludwig H, Durie BGM, McCarthy PL, Palumbo A, Miguel JS, Barlogie B, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(13):3003–3015.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico - Revlimid® (2021). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?nomeProduto=REVLIMID> [Atualizada em 12 de abril de 2021]. Acesso em 01 de julho de 2021.
4. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [Internet]. 2010. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
5. 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.
6. 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
7. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018;93:36-44.
8. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, JJ L, Martin A, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(1):1–9.
9. Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, et al. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther*. 2017;10:121–8.
10. Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, et al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD013487.
11. Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-De Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: A network meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(5):1026–35.
12. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan C da F, Sosnoski M, Morais VD, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;143:102–16.
13. Gil-Sierra M, Gimeno-Ballester V, Fénix-Caballero S, EJ A-DR, Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, et al. Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol*. 2020;105(1):56–65.
14. Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D’Souza VK, et al. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network

meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(3):668–79.

15. Nielsen LK, Stege C, Lissenberg-Witte B, Der Holt B Van, Mellqvist UH, Salomo M, et al. Health-related quality of life in transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients treated with either thalidomide or lenalidomide-based regimen until progression: A prospective, open-label, multicenter, randomized, phase 3 study. *Haematologica*. 2020;105(6):1650–9.
16. Stewart A, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, NS C, AA C-K, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2015;126(11):1294–301.
17. Zweegman S, B van der H, UH M, Salomo M, GM B, MD L, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(9):1109–16.
18. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3160–6.
19. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, Benevolo G, Patriarca F, Mina R, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(9):1102–8.
20. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9513):825-831.

APÊNDICE 1 - Matriz dos Ensaio Clínicos Randomizados incluídos em cada uma das Revisões Sistemáticas estudadas

ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS		REVISÕES SISTEMÁTICAS						
Nome (nº registro)	Primeiro autor e ano	Weisel 2017	Liu 2017	Piechotta 2019	Blommestein 2019	Sekine 2019	Gil-Sierra 2020	Ramasamy 2020
GIMEMA (NCT00232934)	Palumbo 2006			X		X	X	
	Palumbo 2008	X	X		X	X		X
IFM 99/06 (NCT00367185)	Facon 2007	X	X	X	X	X		X
NCT00349115	Kim 2007			X				
MM003 (NCT00057564)	Rajkumar 2008				X	X		
AFAC (NCT00205751)	Ludwig 2009		X	X	X	X		X
IFM 01/01 (NCT01532856)	Hulin 2009	X	X	X	X	X		X
ECOG ACRIN E4A03 (NCT00098475)	Rajkumar 2010					X		
S0232 (NCT00064038)	Zonder 2010				X			
HOVON 49 (NR)	Wijermans 2010	X	X	X	X	X		X
Nordic Myeloma Study Group (NCT00218855)	Waage 2010	X	X	X	X			X
GIMEMA-MM-03-05 (NCT01063179)	Palumbo 2010	X				X		
	Palumbo 2014		X	X	X	X		X
GEM2005 (PETHEMA) (NCT00443235)	Mateos 2010	X				X		X
	Mateos 2014		X	X	X	X		X
	Morgan 2011	X	X	X		X		X

MRC Myeloma IX (ISRNCT68454111)	Morgan 2013				X			
Turkish Myeloma Study Group (NCT00934154)	Beksac 2011	X	X	X	X			X
MM03	Sacchi 2011	X		X	X	X		X
MM-015 (NCT00405756)	Palumbo 2012	X	X	X	X	X		X
MM-020 (FIRST) (NCT00689936)	Benboubker 2014	X	X		X	X	X	X
	Facon 2015	X				X		X
	Facon 2016							X
	Facon 2017					X		X
	Bahlis 2017			X				
ECOG E1A06 (NCT00602641)	Stewart 2014	X				X	X	
	Stewart 2015		X	X	X	X		X
UPFRONT (NCT00507416)	Niesvisky 2015		X	X	X	X		
HOVON87MM (EudraCT2007-004007-34)	Zweegman 2016		X	X	X	X	X	X
GBRAM0002/GEMOH (NCT01532856)	Hungria 2016			X	X	X	X	X
NR (NCT00522392)	Jacobus 2016			X				
EMN01 (#NCT01093196)	Magarotto 2016	X	X	X	X	X	X	X
SWOG S0777 (NCT006644228)	Durie 2017			X	X	X	X	X
NR	Mookerjee 2017			X				
Myeloma XI (NCT01554852)	Pawlyn 2017			X		X		X
MAIA (NCT02252172)	Facon 2019						X	X

NR: não reportado.

APÊNDICE 2 - Outras comparações com esquemas múltiplos envolvendo a lenalidomida e a talidomida, presentes nas Revisões Sistemáticas selecionadas (Sobrevida Global)

Sobrevida Global				
Intervenção	Comparador	Primeiro autor ano	HR [IC95%]	Direção do efeito
RDC	TDc	Piechotta 2019	0,44 [0,20-0,97]	Favorece a tecnologia avaliada
		Liu 2017	0,32 [0,20-0,52]	Favorece a tecnologia avaliada
		Sekine 2019	0,36 [0,23-0,55]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT	Weisel 2017	0,75 [0,62-0,90]	Favorece a tecnologia avaliada
		Liu 2017	0,78 [0,64-0,96]	Favorece a tecnologia avaliada
		Piechotta 2019	0,92 [0,64-1,32]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,75 [0,62-0,9]	Favorece a tecnologia avaliada
		Ramasamy 2020	0,78 [0,66-0,91]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT-T	Weisel 2017	0,46 [0,33-0,64]	Favorece a tecnologia avaliada
		Liu 2017	0,50 [0,35-0,69]	Favorece a tecnologia avaliada
		Sekine 2019	1,03 [0,57-1,9]	Sem diferença
		Piechotta 2019	0,75 [0,47-1,18]	Sem diferença
	CTD	Liu 2017	0,44 [0,31-0,63]	Favorece a tecnologia avaliada
		Piechotta 2019	0,69 [0,40-1,17]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,63 [0,47-0,84]	Favorece a tecnologia avaliada
	VTD	Liu 2017	0,57 [0,36-0,90]	Favorece a tecnologia avaliada
		Sekine 2019	0,73 [0,46-1,2]	Sem diferença
	VTP	Sekine 2019	0,53 [0,34-0,82]	Favorece a tecnologia avaliada
VMPT-VT	Liu 2017	0,77 [0,39-1,52]	Sem diferença	
	Sekine 2019	1,1 [0,74-1,7]	Sem diferença	
	Piechotta 2019	0,70 [0,33-1,50]	Sem diferença	
MPR-R	TDc	Liu 2017	0,60 [0,38-0,93]	Favorece a tecnologia avaliada
		Sekine 2019	0,32 [0,16-0,62]	Favorece a tecnologia avaliada
		Piechotta 2019	0,53 [0,26-1,07]	Sem diferença
	MPT	Liu 2017	1,47 [1,08-2,0]	Favorece o comparador
		Sekine 2019	0,67 [0,38-1,2]	Sem diferença
		Piechotta 2019	0,91 [0,61-1,35]	Sem diferença
MPT-T	Liu 2017	0,93 [0,77-1,11]	Sem diferença	

		Sekine 2019	0,91 [0,75-1,1]	Sem diferença
		Piechotta 2019	0,89 [0,66-1,21]	Sem diferença
	CTD	Liu 2017	0,82 [0,61-1,10]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,56 [0,31-1,02]	Sem diferença
		Piechotta 2019	0,82 [0,49-1,37]	Sem diferença
	VTD	Liu 2017	1,06 [0,70-1,61]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,62 [0,32-1,3]	Sem diferença
	VTP	Sekine 2019	0,47 [0,24-0,93]	Favorece a tecnologia avaliada
	VMPT-VT	Liu 2017	1,45 [0,75-2,78]	Sem diferença
		Sekine 2019	1,01 [0,51-1,96]	Sem diferença
		Piechotta 2019	0,59 [0,28-1,23]	Sem diferença
	VRD-RD	TDc	Sekine 2019	0,29 [0,17-0,5]
Piechotta 2019			0,31 [0,12-0,79]	Favorece a tecnologia avaliada
MPT		Sekine 2019	0,62 [0,43-0,87]	Favorece a tecnologia avaliada
		Piechotta 2019	0,65 [0,36-1,20]	Sem diferença
		Ramasamy 2020	0,56 [0,39-0,78]	Favorece a tecnologia avaliada
MPT-T		Sekine 2019	0,84 [0,44-1,6]	Sem diferença
		Piechotta 2019	0,53 [0,27-1,03]	Sem diferença
CTD		Sekine 2019	0,52 [0,34-0,78]	Favorece a tecnologia avaliada
		Piechotta 2019	0,49 [0,24-1,00]	Sem diferença
VTD		Sekine 2019	0,6 [0,34-1,03]	Sem diferença
VTP		Sekine 2019	0,44 [0,34-0,74]	Favorece a tecnologia avaliada
VMPT-VT		Sekine 2019	0,93 [0,56-1,6]	Sem diferença
		Piechotta 2019	1,01 [0,41-2,48]	Sem diferença

Legenda:

C - ciclofosfamida
D - dexametasona
M - melfalano
P - prednisona
R - lenalidomida
T - talidomida
V - bortezomibe
HR = hazard ratio
IC = intervalo de confiança

APÊNDICE 3 - Outras comparações com esquemas múltiplos envolvendo a lenalidomida e a talidomida, presentes nas Revisões Sistemáticas selecionadas (Sobrevida Livre de Progressão)

Sobrevida Livre de Progressão				
Intervenção	Comparador	Autor ano	HR [IC95%]	Direção do efeito
	TDC	Piechotta 2019	0,63 [0,33-1,21]	Sem diferença
		Liu 2017	0,32 [0,13-0,76]	Favorece a tecnologia avaliada
		Sekine 2019	0,41 [0,30-0,55]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT	Weisel 2017	0,69 [0,59-0,80]	Favorece a tecnologia avaliada
		Liu 2017	0,72 [0,43-1,22]	Sem diferença
		Piechotta 2019	0,77 [0,57-1,04]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,69 [0,60-0,81]	Favorece a tecnologia avaliada
		Gil-Sierra 2020	0,719 [0,612-0,849]	Favorece a tecnologia avaliada
		Ramasamy 2020	0,69 [0,60-0,80]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT/MPT-T	Blommestein 2019	0,94 [0,67-1,30]	Sem diferença
	MPT-T	Weisel 2017	0,60 [0,45-0,79]	Favorece a tecnologia avaliada
		Liu 2017	0,57 [0,28-1,16]	Sem diferença
		Sekine 2019	1,44 [0,94-2,27]	Sem diferença
		Gil-Sierra 2020	1,197 [0,9-1,59]	Sem diferença
		Piechotta 2019	0,98 [0,67-1,42]	Sem diferença
	CTD	Liu 2017	0,34 [0,15-0,78]	Favorece a tecnologia avaliada
		Piechotta 2019	0,44 [0,28-0,69]	Favorece a tecnologia avaliada
		Sekine 2019	0,51 [0,40-0,65]	Favorece a tecnologia avaliada
		Gil-Sierra 2020	0,639 [0,34-1,199]	Sem diferença
	VTD	Sekine 2019	0,85 [0,56-1,28]	Sem diferença
	VTP	Sekine 2019	0,62 [0,41-0,94]	Favorece a tecnologia avaliada
	VMPT-VT	Piechotta 2019	0,67 [0,34-1,34]	Sem diferença
		Sekine 2019	1,29 [0,92-1,81]	Sem diferença
MPR-R	TDC	Piechotta 2019	0,58 [0,32-1,04]	Sem diferença
		Liu 2017	0,45 [0,23-0,89]	Favorece a tecnologia avaliada
		Sekine 2019	0,27 [0,17-0,42]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT	Liu 2017	1,02 [0,60-1,75]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,45 [0,31-0,67]	Favorece a tecnologia avaliada
		Piechotta 2019	0,71 [0,51-0,98]	Favorece a tecnologia avaliada
		Gil-Sierra 2020	0,578 [0,432-0,773]	Favorece a tecnologia avaliada

	MPT/MPT-T	Blommestein 2019	0,83 [0,63-1,10]	Sem diferença
	MPT-T	Liu 2017	0,81 [0,59-1,12]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,95 [0,81-1,09]	Sem diferença
		Piechotta 2019	0,90 [0,70-1,15]	Sem diferença
		Gil-Sierra 2020	0,962 [0,831-1,113]	Sem diferença
	CTD	Liu 2017	0,48 [0,25-0,90]	Favorece a tecnologia avaliada
		Sekine 2019	0,33 [0,22-0,50]	Favorece a tecnologia avaliada
		Piechotta 2019	0,41 [0,27-0,63]	Favorece a tecnologia avaliada
		Gil-Sierra 2020	0,514 [0,261-1,011]	Sem diferença
	VTD	Sekine 2019	0,55 [0,33-0,93]	Favorece a tecnologia avaliada
	VTP	Sekine 2019	0,40 [0,24-0,69]	Favorece a tecnologia avaliada
	VMPT-VT	Sekine 2019	0,84 [0,52-1,35]	Sem diferença
		Piechotta 2019	0,73 [0,37-1,44]	Sem diferença
VRD-RD	TDc	Piechotta 2019	0,45 [0,21-0,96]	Favorece a tecnologia avaliada
		Sekine 2019	0,30 [0,20-0,44]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT	Sekine 2019	0,51 [0,32-0,80]	Favorece a tecnologia avaliada
		Piechotta 2019	0,55 [0,33-0,90]	Favorece a tecnologia avaliada
		Gil-Sierra 2020	0,511 [0,384-0,682]	Favorece a tecnologia avaliada
		Ramasamy 2020	0,50 [0,37-0,65]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT/MPT-T	Blommestein 2019	0,67 [0,37-1,21]	Sem diferença
	MPT-T	Sekine 2019	1,06 [0,64-1,75]	Sem diferença
		Piechotta 2019	0,70 [0,40-1,20]	Sem diferença
		Gil-Sierra 2020	0,85 [0,589-1,23]	Sem diferença
	CTD	Sekine 2019	0,37 [0,27-0,52]	Favorece a tecnologia avaliada
		Piechotta 2019	0,32 [0,17-0,57]	Favorece a tecnologia avaliada
		Gil-Sierra 2020	0,454 [0,23-0,891]	Favorece a tecnologia avaliada
	VTD	Sekine 2019	0,62 [0,38-0,99]	Favorece a tecnologia avaliada
	VTP	Sekine 2019	0,45 [0,28-0,73]	Favorece a tecnologia avaliada
	VMPT-VT	Sekine 2019	0,94 [0,62-1,42]	Sem diferença
Piechotta 2019		1,06 [0,48-2,36]	Sem diferença	

Legenda:

C - ciclofosfamida
 D - dexametasona
 M - melfalano
 P - prednisona
 R - lenalidomida
 T - talidomida

V – bortezomibe

HR – hazard ratio

IC – intervalo de confiança

APÊNDICE 4 - Outras comparações com esquemas múltiplos envolvendo a lenalidomida e a talidomida, presentes nas Revisões Sistemáticas selecionadas (Eventos Adversos)

Descontinuação de tratamento por EA				
Intervenção	Comparador	Autor ano	RR [IC95%]	Direção do efeito
RDc	TDc	Piechotta 2019	0,29 [0,05-1,65]	Sem diferença
	TD	Piechotta 2019	0,73 [0,19-2,77]	Sem diferença
	MPT	Piechotta 2019	0,92 [0,58-1,45]	Sem diferença
	MPT-T	Piechotta 2019	0,75 [0,40-1,43]	Sem diferença
	CTD	Piechotta 2019	0,96 [0,33-2,79]	Sem diferença
	VMPT-VT	Piechotta 2019	2,86 [1,10-7,69]	Favorece o comparador
MPR-R	TDc	Piechotta 2019	0,49 [0,09-2,60]	Sem diferença
	TD	Piechotta 2019	0,82 [0,20-3,28]	Sem diferença
	MPT	Piechotta 2019	0,55 [0,30-0,98]	Sem diferença
	MPT-T	Piechotta 2019	0,79 [0,50-1,24]	Sem diferença
	CTD	Piechotta 2019	0,62 [0,20-1,94]	Sem diferença
	VMPT-VT	Piechotta 2019	0,58 [0,23-1,49]	Sem diferença
VRD-RD	TDc	Piechotta 2019	8,33 [1,30-50]	Favorece o comparador
	TD	Piechotta 2019	0,31 [0,07-1,33]	Sem diferença
	MPT	Piechotta 2019	2,17 [1,02-4,54]	Favorece o comparador
	MPT-T	Piechotta 2019	3,13 [1,32-7,69]	Favorece o comparador
	CTD	Piechotta 2019	0,40 [0,12-1,37]	Sem diferença
	VMPT-VT	Piechotta 2019	6,67 [2,22-20]	Favorece o comparador
EA grave				
RDc	MPT	Piechotta 2019	0,70 [0,64-0,78]	Favorece a tecnologia avaliada
MPR-R	MPT-T	Piechotta 2019	0,79 [0,67-0,93]	Favorece a tecnologia avaliada
VRD-RD	MPT	Piechotta 2019	1,59 [1,28-1,96]	Favorece o comparador
Polineuropatia [graus 3 e 4]				
RDc	TD	Piechotta 2019	0,18 [0,04-0,85]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT	Piechotta 2019	0,16 [0,07-0,37]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT-T	Piechotta 2019	0,07 [0,02-0,24]	Favorece a tecnologia avaliada
	CTD	Piechotta 2019	0,98 [0,10-9,13]	Sem diferença
	VMPT-VT	Piechotta 2019	0,00 [0,00-0,08]	Favorece a tecnologia avaliada
MPR-R	TD	Piechotta 2019	0,36 [0,07-1,91]	Sem diferença
	MPT	Piechotta 2019	0,32 [0,11-0,91]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT-T	Piechotta 2019	0,13 [0,05-0,32]	Favorece a tecnologia avaliada

	CTD	Piechotta 2019	0,52 [0,05-5,31]	Sem diferença
	VMPT-VT	Piechotta 2019	0,01 [0,00-0,16]	Favorece a tecnologia avaliada
EA neurológico [graus 3 e 4]				
RDc	TDc	Sekine 2019	0,02 [0,004-0,12]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT	Sekine 2019	0,11 [0,043-0,24]	Favorece a tecnologia avaliada
	CTD	Sekine 2019	0,04 [0,014-0,13]	Favorece a tecnologia avaliada
	VTD	Sekine 2019	0,0023 [0,0003-0,01]	Favorece a tecnologia avaliada
	VTP	Sekine 2019	0,0021 [0,0003-0,01]	Favorece a tecnologia avaliada
	VMPT-VT	Sekine 2019	0,0023 [0,0003-0,01]	Favorece a tecnologia avaliada
VRD-RD	TD	Sekine 2019	0,02 [0,001-0,15]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT	Sekine 2019	0,10 [0,014-0,37]	Favorece a tecnologia avaliada
	CTD	Sekine 2019	0,04 [0,005-0,19]	Favorece a tecnologia avaliada
	VTD	Sekine 2019	0,0020 [0,0001-0,01]	Favorece a tecnologia avaliada
	VTP	Sekine 2019	0,0018 [0,0001-0,01]	Favorece a tecnologia avaliada
	VMPT-VT	Sekine 2019	0,0020 [0,0001-0,01]	Favorece a tecnologia avaliada
Neutropenia [graus 3 e 4]				
RDc	TD	Piechotta 2019	0,27 [0,03-2,08]	Sem diferença
	MPT	Piechotta 2019	0,60 [0,40-0,91]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT-T	Piechotta 2019	0,97 [0,56-1,69]	Sem diferença
	CTD	Piechotta 2019	0,90 [0,32-2,58]	Sem diferença
	VMPT-VT	Piechotta 2019	0,80 [0,34-1,87]	Sem diferença
MPR-R	TD	Piechotta 2019	9,09 [1,18-100]	Favorece o comparador
	MPT	Piechotta 2019	0,66 [0,38-1,14]	Sem diferença
	MPT-T	Piechotta 2019	2,44 [1,61-3,70]	Favorece o comparador
	CTD	Piechotta 2019	0,36 [0,12-1,09]	Sem diferença
	VMPT-VT	Piechotta 2019	0,49 [0,20-1,20]	Sem diferença
Anemia [graus 3 e 4]				
RDc	TD	Piechotta 2019	0,24 [0,02-3,05]	Sem diferença
	MPT	Piechotta 2019	0,87 [0,44-1,70]	Sem diferença
	MPT-T	Piechotta 2019	0,67 [0,26-1,77]	Sem diferença
	CTD	Piechotta 2019	0,29 [0,03-3,24]	Sem diferença
	VMPT-VT	Piechotta 2019	1,03 [0,24-4,34]	Sem diferença
MPR-R	TD	Piechotta 2019	1,47 [0,11-19,39]	Sem diferença
	MPT	Piechotta 2019	2,44 [1,03-5,56]	Favorece o comparador
	MPT-T	Piechotta 2019	1,89 [1,06-3,33]	Favorece o comparador

	CTD	Piechotta 2019	1,24 [0,10-14,68]	Sem diferença
	VMPT-VT	Piechotta 2019	0,35 [0,09-1,33]	Sem diferença
Trombocitopenia [graus 3 e 4]				
RDc	MPT	Piechotta 2019	0,82 [0,59-1,15]	Sem diferença
	MPT-T	Piechotta 2019	0,66 [0,36-1,21]	Sem diferença
	VMPT-VT	Piechotta 2019	0,86 [0,45-1,62]	Sem diferença
MPR-R	MPT	Piechotta 2019	2,08 [1,27-3,45]	Favorece comparador
	MPT-T	Piechotta 2019	3,85 [2,56-5,56]	Favorece comparador
	VMPT-VT	Piechotta 2019	2,17 [1,27-3,70]	Favorece comparador
EA hematológico [graus 3 e 4]				
RDc	TDc	Sekine 2019	5,39 [1,98-19,42]	Favorece o comparador
	MPT	Sekine 2019	0,63 [0,54-0,74]	Favorece a tecnologia avaliada
	MPT-T	Sekine 2019	0,82 [0,59-1,16]	Sem diferença
	CTD	Sekine 2019	1,28 [0,87-1,91]	Sem diferença
	VTD	Sekine 2019	4,18 [1,94-10,06]	Favorece o comparador
	VTP	Sekine 2019	1,59 [0,98-2,64]	Sem diferença
	VMPT-VT	Sekine 2019	0,68 [0,45-1,01]	Sem diferença
MPR-R	TDc	Sekine 2019	12,91 [4,82-46,76]	Favorece o comparador
	MPT	Sekine 2019	1,51 [1,17-1,96]	Favorece o comparador
	MPT-T	Sekine 2019	1,97 [1,67-2,34]	Favorece o comparador
	CTD	Sekine 2019	3,08 [2,07-4,6]	Favorece o comparador
	VTD	Sekine 2019	10,02 [4,7-24,25]	Favorece o comparador
	VTP	Sekine 2019	3,81 [2,35-6,3]	Favorece o comparador
	VMPT-VT	Sekine 2019	1,63 [1,11-2,43]	Favorece o comparador
VRD-RD	TDc	Sekine 2019	5,15 [1,89-18,8]	Favorece o comparador
	MPT	Sekine 2019	0,6 [0,47-0,78]	Favorece o comparador
	MPT-T	Sekine 2019	0,79 [0,55-1,13]	Sem diferença
	CTD	Sekine 2019	1,23 [0,8-1,89]	Sem diferença
	VTD	Sekine 2019	3,99 [1,82-9,87]	Favorece o comparador
	VTP	Sekine 2019	1,52 [0,91-2,6]	Sem diferença
	VMPT-VT	Sekine 2019	0,65 [0,42-1]	Sem diferença
Tromboembolismo [graus 3 e 4]				
RDc	TDc	Sekine 2019	1,56 [0,62-3,70]	Sem diferença
	MPT	Sekine 2019	1,44 [0,96-2,22]	Sem diferença
	MPT-T	Sekine 2019	3,44 [0,62-30,3]	Sem diferença

	CTD	Sekine 2019	1,11 [0,52-2,32]	Sem diferença
	VTD	Sekine 2019	0,90 [0,10-8,33]	Sem diferença
	VTP	Sekine 2019	0,71 [0,01-11,4]	Sem diferença
	VMPT-VT	Sekine 2019	1,63 [0,2-13,6]	Sem diferença
MPR-R	TDc	Piechotta 2019	0,50 [0,06-4,00]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,32 [0,03-1,88]	Sem diferença
	MPT	Piechotta 2019	0,43 [0,06-2,86]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,30 [0,03-1,53]	Sem diferença
	MPT-T	Piechotta 2019	0,88 [0,46-1,69]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,71 [0,43-1,17]	Sem diferença
	CTDc	Piechotta 2019	0,59 [0,08-4,14]	Sem diferença
	CTD	Sekine 2019	0,23 [0,02-1,26]	Sem diferença
	VTD	Sekine 2019	0,19 [0,01-2,63]	Sem diferença
	VTP	Sekine 2019	0,13 [0,002-3,57]	Sem diferença
VMPT-VT	Piechotta 2019	0,60 [0,04-10,29]	Sem diferença	
	Sekine 2019	0,34 [0,01-4,54]	Sem diferença	
VRD-RD	TDc	Sekine 2019	1,07 [0,37-3,12]	Sem diferença
	MPT	Sekine 2019	1,01 [0,5-2,08]	Sem diferença
	MPT-T	Sekine 2019	2,38 [0,4-22,2]	Sem diferença
	CTD	Sekine 2019	0,76 [0,30-1,96]	Sem diferença
	VTD	Sekine 2019	0,66 [0,06-5,88]	Sem diferença
	VTP	Sekine 2019	0,47 [0,01-8,33]	Sem diferença
	VMPT-VT	Sekine 2019	1,14 [0,12-10]	Sem diferença
EA cardiovascular [graus 3 e 4]				
RDc	TDc	Sekine 2019	2,08 [0,5-8,33]	Sem diferença
	MPT	Sekine 2019	1,40 [0,98-2]	Sem diferença
	MPT-T	Sekine 2019	1,26 [0,33-5]	Sem diferença
MPR-R	TDc	Sekine 2019	1,19 [0,26-5,26]	Sem diferença
	MPT	Sekine 2019	0,83 [0,26-2,27]	Sem diferença
	MPT-T	Sekine 2019	0,71 [0,33-1,56]	Sem diferença
VRD-RD	TDc	Sekine 2019	3,03 [0,58-15,3]	Sem diferença
	MPT	Sekine 2019	2 [0,83-5,26]	Sem diferença
	MPT-T	Sekine 2019	1,81 [0,4-9,09]	Sem diferença
EA gastrointestinal [graus 3 e 4]				
MPR-R	TDc	Sekine 2019	1,38 [0,23-12,3]	Sem diferença

	MPT	Sekine 2019	1,63 [0,32-12,9]	Sem diferença
	MPT-T	Sekine 2019	0,52 [0,28-0,90]	Favorece a tecnologia avaliada
	CTD	Sekine 2019	1,12 [0,18-10]	Sem diferença
	VTD	Sekine 2019	0,16 [0,02-1,69]	Sem diferença
	VTP	Sekine 2019	1,01 [0,10-13,8]	Sem diferença
	VMPT-VT	Sekine 2019	0,4 [0,05-4]	Sem diferença
Infecções [graus 3 e 4]				
RDc	TDC	Sekine 2019	1,15 [0,51-2,48]	Sem diferença
	MPT	Piechotta 2019	0,61 [0,37-1,03]	Sem diferença
		Sekine 2019	1,76 [1,41-2,2]	Favorece o comparador
	MPT-T	Sekine 2019	1,22 [0,57-2,67]	Sem diferença
		Piechotta 2019	0,88 [0,38-2,04]	Sem diferença
	CTD	Piechotta 2019	0,65 [0,25-1,70]	Sem diferença
		Sekine 2019	1,04 [0,62-1,72]	Sem diferença
	VTD	Sekine 2019	1,52 [0,56-4,19]	Sem diferença
	VTP	Sekine 2019	6,68 [1,41-53,52]	Favorece o comparador
VMPT-VT	Sekine 2019	0,94 [0,42-2,07]	Sem diferença	
MPR-R	TDC	Sekine 2019	0,75 [0,28-1,93]	Sem diferença
	MPT	Piechotta 2019	0,66 [0,33-1,34]	Sem diferença
		Sekine 2019	1,16 [0,58-2,25]	Sem diferença
	MPT-T	Piechotta 2019	0,82 [0,46-1,46]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,81 [0,57-1,13]	Sem diferença
	CTD	Piechotta 2019	0,70 [0,27-1,80]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,68 [0,32-1,44]	Sem diferença
	VTD	Sekine 2019	1,01 [0,32-3,13]	Sem diferença
VTP	Sekine 2019	4,45 [0,86-38,33]	Sem diferença	
VMPT-VT	Sekine 2019	0,62 [0,23-1,61]	Sem diferença	
VRD-RD	TDC	Sekine 2019	0,88 [0,36-2,18]	Sem diferença
	MPT	Piechotta 2019	0,58 [0,25-1,38]	Sem diferença
		Sekine 2019	1,35 [0,82-2,25]	Sem diferença
	MPT-T	Piechotta 2019	0,94 [0,32-2,76]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,94 [0,39-2,31]	Sem diferença
	CTD	Piechotta 2019	0,62 [0,19-2,01]	Sem diferença
		Sekine 2019	0,79 [0,4-1,57]	Sem diferença
VTD	Sekine 2019	1,17 [0,39-3,53]	Sem diferença	

	VTP	Sekine 2019	5,16 [1,02-42,44]	Favorece o comparador
	VMPT-VT	Sekine 2019	0,72 [0,29-1,82]	Sem diferença

Legenda:

- C - ciclofosfamida
- D - dexametasona
- M - melfalano
- P - prednisona
- R - lenalidomida
- T - talidomida
- V – bortezomibe
- EA – eventos adversos
- RR – risco relativo
- IC – intervalo de confiança

APÊNDICE 5 - Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na avaliação dos esquemas RD *versus* TD e MPR-R *versus* MPT-T. Fonte: Traduzido e adaptado de Piechotta *et al.*, 2019.

Risco de viés

Estudo	Risco de viés										Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	
Beksac 2011	+	+	X	+	X	X	+	+	X	+	X
Ludwig 2009	+	+	X	+	X	X	+	+	+	+	X
Magarotto 2016	+	+	X	+	X	X	+	+	+	+	X
Palumbo 2006	+	+	X	+	X	X	+	+	+	+	X
Palumbo 2012	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Stewart 2015	+	+	X	+	X	X	+	+	+	+	X
Waage 2010	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Wijermans 2010	-	-	X	+	X	X	+	+	+	+	X
Zweegman 2016	-	-	X	+	X	X	+	+	+	+	X

D1: Geração de sequência aleatória (viés de seleção)
D2: Ocultação de alocação (viés de seleção)
D3: Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance)
D4: Cegamento de avaliadores de sobrevida global (viés de detecção)
D5: Cegamento de avaliadores de sobrevida livre de progressão (viés de detecção)
D6: Cegamento de avaliadores de desfechos de segurança (viés de detecção)
D7: Desfechos de sobrevida incompletos (viés de atrito)
D8: Desfechos de segurança incompletos (viés de atrito)
D9: Relato de desfecho seletivo (viés de relato)
D10: Outras fontes de viés (outros vieses)

Julgamento
 Alto
 Incerto
 Baixo

APÊNDICE 6 - Caracterização dos participantes dos Ensaios Clínicos Randomizados incluídos na Revisão Sistemática de Piechotta *et al* (2019).

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
GIMEMA (NCT00232934)	72	72	NR	NR	I - 32/167 (19) II - 66/167 (40) III - 38/167 (23) Não informado - 31/167 (18)	I - 32/164 (20) II - 59/164 (36) III - 37/164 (22) Não informado - 36/164 (22)	NR	NR
HOVON 49 (ISRCTN90692740)	72	73	92/168 (54)	94/165 (56)	I - 44/165 (27) II - 42/165 (25) III - 32/165 (19) Desconhecido - 47/165 (29)	I - 39/168 (23) II - 39/168 (23) III - 29/168 (17) Desconhecido - 61/168 (37)	NR	NR
Nordic Myeloma Study Group (NCT00218855)	74,6	74,1	93/182 (51)	107/175 (61)	I - 24/182 (13) II - 67/182 (37) III - 66/182 (36) Desconhecido - 25/182 (14)	I - 32/175 (18) II - 75/175 (43) III - 52/175 (30) Desconhecido - 16/175 (9)	NR	NR
Turkish Myeloma Study Groups (NCT00934154)	69	72	35/58 (60)	27/57 (47)	I - 10/60 (17) II - 19/60 (32) III - 22/60 (36) Não informado - 9/60 (15)	I - 10/62 (16) II - 21/62 (34) III - 21/62 (34) Não informado - 10/62 (16)	del 13q - 8/23 (35) t(11;14) - 1/23 (4) del 53p - 7/23 (30)	del 13q - 5/17 (22) t(11;14) - 1/17 (4) del 53p - 7/17 (4) t(4;14) - 1/17 (4)
ECOG E1A06	75,8	76,6	86/154 (55)	81/152 (53)	I - 45/154 (29) II - 58/154 (38)	I - 36/152 (24) II - 70/152 (46)	NR	NR

					III - 49/154 (32) Desconhecido - 2/154 (1)	III - 46/152 (30) Desconhecido - 0		
HOVON87MM (EudraCT2007-004007-34)	72	73	161/318 (51)	185/319 (58)	I - 75/318 (24) II - 153/318 (48) III - 83/318 (26) Desconhecido - 7/318 (2)	I - 82/319 (26) II - 151/319 (47) III - 82/319 (26) Desconhecido - 4/319 (1)	del17p13 - 25/214 (12) t(4;14) - 21/224 (9) t(14;16) - 3/194 (2) ganho 1q21 - 64/167 (38)	del17p13 - 19/221 (9) t(4;14) - 19/221 (9) t(14;16) - 10/214 (5) ganho 1q21 - 67/188 (36)
MM-015 (NCT00405756)	71	MPR = 71 MP = 72	MPR-R = 71/152 (46)	MPR = 82/153 (53) MP = 75/154 (48)	I - 28/152 (18) II - 50/152 (33) III - 74/152 (49)	MPR I - 32/153 (21) II - 47/153 (31) III - 74/153 (48) MP I - 28/154 (18) II - 48/154 (31) III - 78/154 (51)	del 17p - 6/152 (4) t(4;14) - 6/152 (4) t(14;16) - 0	MPR del 17p - 6/153 (4) t(4;14) - 2/153 (1) t(14;16) - 1/153 (1) MP del 17p - 7/154 (4) t(4;14) - 3/154 (2) t(14;16) - 0
EMN01 (NCT01093196)	MPR-R = 74 CPR = 73	Rd = 73	MPR-R = 108/218 (50) CPR = 106/222 (48)	Rd = 108/222 (49)	MPR I - 61/218 (28) II - 97/218 (45) III - 59/218 (27) Desconhecido - 1/218 (0,5) CPR I - 59/222 (27) II - 103/222 (46)	I - 62/222 (28) II - 99/222 (45) III - 60/222 (27) Desconhecido - 1/222 (0,5)	MPR Alto risco - 38/218 (17) CPR Alto risco - 48/222 (22)	Alto risco - 47/222 (25)

					III - 60/222 (27)			
AFAC (NCT00205751)	72	72	74/145 (51)	70/143 (49)	I - 6/145 (4) II - 40/145 (28) III - 99/145 (68)	I - 5/143 (4) II - 44/143 (31) III - 94/143 (65)	NR	NR

Referências: Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: Results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2011;86(1):16–22. Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, Drach J, Adam Z, Labar B, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2009;113(15):3435–42. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, Benevolo G, Patriarca F, Mina R, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2016;127(9):1102–8. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9513):825–31. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, MT P, Catalano J, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1759–69. Stewart A, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, NS C, AA C-K, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood.* 2015;126(11):1294–301. Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010;116(9):1405–12. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 study. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3160–6. Zweegman S, B van der H, UH M, Salomo M, GM B, MD L, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood.* 2016;127(9):1109–16.

Análise de Custo-Efetividade

Lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas

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 do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (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 a relação de custo-efetividade da lenalidomida para terapia de indução e manutenção em pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis 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 à talidomida, para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH, não tratados previamente. A 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 et al., 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 incidência de 2,2 casos/100.000 habitantes (Sung et al. 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 em esquemas com duas e três drogas, comparados aos mesmos esquemas com talidomida, atualmente disponível no SUS, para terapia de indução e manutenção nos pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH.
População-alvo	Adultos com mieloma múltiplo, idade igual ou superior a 19 anos, inelegíveis ao TCTH, não tratados previamente
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Lenalidomida + Dexametasona (RDc) versus Talidomida + Dexametasona (TDC) Melfalana + Prednisona + Lenalidomida, seguida por lenalidomida na manutenção (MPR-R) versus Melfalana + Prednisona + Talidomida, seguida por talidomida na manutenção (MPT-T)
Horizonte temporal	15 anos (180 meses)
Taxa de desconto	5% a custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida (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.

Fonte: Elaboração própria.

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, os pacientes adultos, com mieloma múltiplo, inelegíveis ao TCTH e que receberam terapia de indução e manutenção com esquemas terapêuticos (duas ou três drogas), incluindo lenalidomida ou talidomida. Foram considerados elegíveis às terapias comparadas os pacientes com idade igual ou superior a 19 anos, conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 (pacientes com idade igual ou superior a 19 anos)(3).

4.2 Perspectiva

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

4.3 Comparadores

A lenalidomida foi comparada à talidomida, em esquemas terapêuticos com duas (RDc vs TDc) e três drogas (MPR-R vs MPT-T). Para estabelecer esta comparação, foram avaliados apenas os esquemas terapêuticos preconizados nas bulas da lenalidomida e da talidomida, aprovadas pela ANVISA (4,5). Os esquemas terapêuticos considerados estão detalhados no **Quadro 2**.

Quadro 2. Esquemas terapêuticos para indução e manutenção dos pacientes com mieloma múltiplo, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Esquemas/Medicamentos
RDc (até a progressão da doença)
LENALIDOMIDA 25mg/dia, 21 dias, ciclos 28 dias, contínuo
Dexametasona 40mg/dia, dias 1, 8, 15 e 22, ciclos 28 dias, contínuo
TDc (9 ciclos TD, manutenção com T)
TALIDOMIDA 100mg/dia, contínuo
Dexametasona 40mg/dia, dias 1, 2, 3, 4, 15, 16,17,18, ciclos 28 dias (nos ciclos pares, por 5 ciclos)
MPR-R (9 ciclos MPR, manutenção com R)
Melfalana 0,18mg/kg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias (Quimioterapia 1ª linha) (9 ciclos)
Prednisona 100mg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias (9 ciclos)
LENALIDOMIDA 10mg/dia, 21 dias, ciclos 28 dias, contínuo
MPT-T (12 ciclos MPT, manutenção com T)
Melfalana 0,25 mg/kg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias (Quimioterapia 1ª linha) (12 ciclos)
Prednisona 100mg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias (12 ciclos)
TALIDOMIDA 100mg/dia, contínuo

Legenda: M=Melfalana, P=Prednisona, T=Talidomida, R=Lenalidomida, D=Dexametasona.

Fonte: Elaboração própria.

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde (3), a terapia de indução e manutenção de pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH pode ser realizada em diferentes combinações, incluindo o agente imunomodulador talidomida (4), atualmente disponível no SUS.

4.4 Horizonte temporal

Em análises econômicas de indivíduos com mieloma múltiplo, o NICE recomenda a avaliação dos desfechos considerando o horizonte temporal entre 10 e 25 anos (6). Para simular o curso do mieloma múltiplo foi selecionado o horizonte temporal de 15 anos (180 meses), considerando que a expectativa de vida da população brasileira, que é de 76,97 anos para 2021 (7).

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, usamos como base os resultados da revisão sistemática sobre a utilidade em pacientes com mieloma múltiplo publicada por Golicki *et al.* (8). As estimativas de utilidade foram consideradas as mesmas para os regimes de tratamento, considerando-se os estados livres de progressão e pós-progressão para os valores de utilidade (**Tabela 1**).

Tabela 1: Utilidade para os pacientes com mieloma múltiplo nos estados de saúde do modelo econômico.

Utilidade livre de progressão (IC 95%)	Utilidade pós progressão (IC 95%)
0,66 (0,60 - 0,72)	0,59 (0,55 - 0,63)

Fonte: Golicki *et al.* (8).

Os dados de SG e SLP foram obtidos, a partir da meta-análise por pares e em rede, dos ensaios clínicos AFAC (9), EMN01 (10), ECOG E1A6 (11) e HOVON87MM (12). Para extrapolação da SLP e SG nos pacientes submetidos aos esquemas com talidomida, os dados foram extraídos das curvas de Kaplan-Meier e digitalizadas por meio do Engauge Digitizer versão 12.1, a partir dos estudos AFAC (9) e HOVON87MM (12). Para as curvas de SLP e SG dos pacientes tratados com esquemas contendo lenalidomida, as estimativas foram obtidas com o ajuste das curvas estabelecidas para os esquemas com talidomida, aplicando-se a correção pelo *hazard ratio* (HR) obtido na meta-análise em rede (**Tabela 2**) e estão detalhadas no Material Suplementar 1 deste Relatório. 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 (**Figuras 1 a 4**).

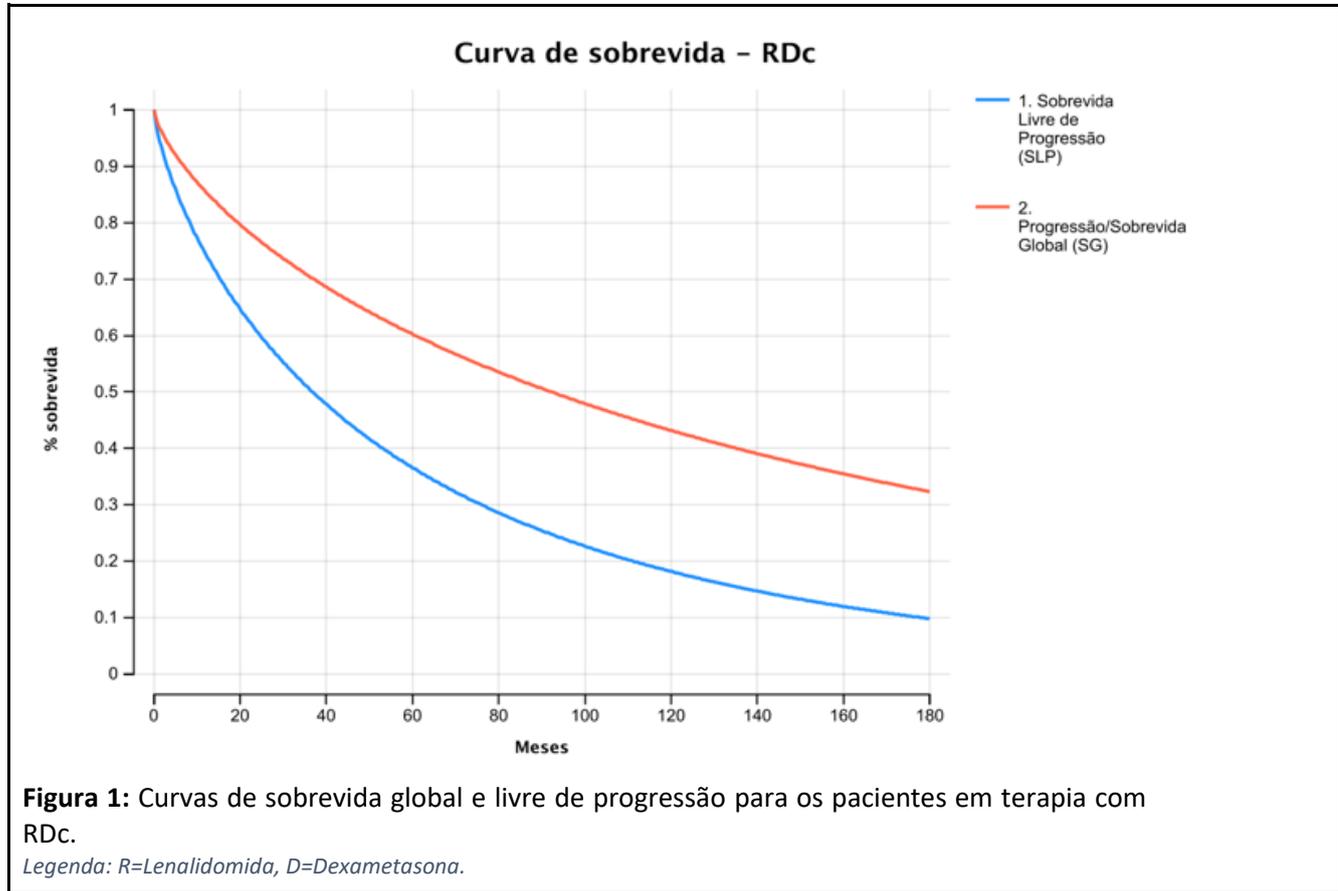
Tabela 2: Hazard ratio e intervalos de confiança de 95% para sobrevida global e sobrevida livre de progressão nas comparações analisadas.

Comparações	Sobrevida global		Sobrevida livre de progressão	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
RDC versus TDC	0,44	0,20 - 0,97	0,63	0,33 - 1,21

MPR-R versus MPT-T	0,89	0,66 - 1,21	0,90	0,70 - 1,15
--------------------	------	-------------	------	-------------

Legenda: M=Melfalana, P=Prednisona, T=Talidomida, R=Lenalidomida, D=Dexametasona.

Fonte: Elaboração própria.



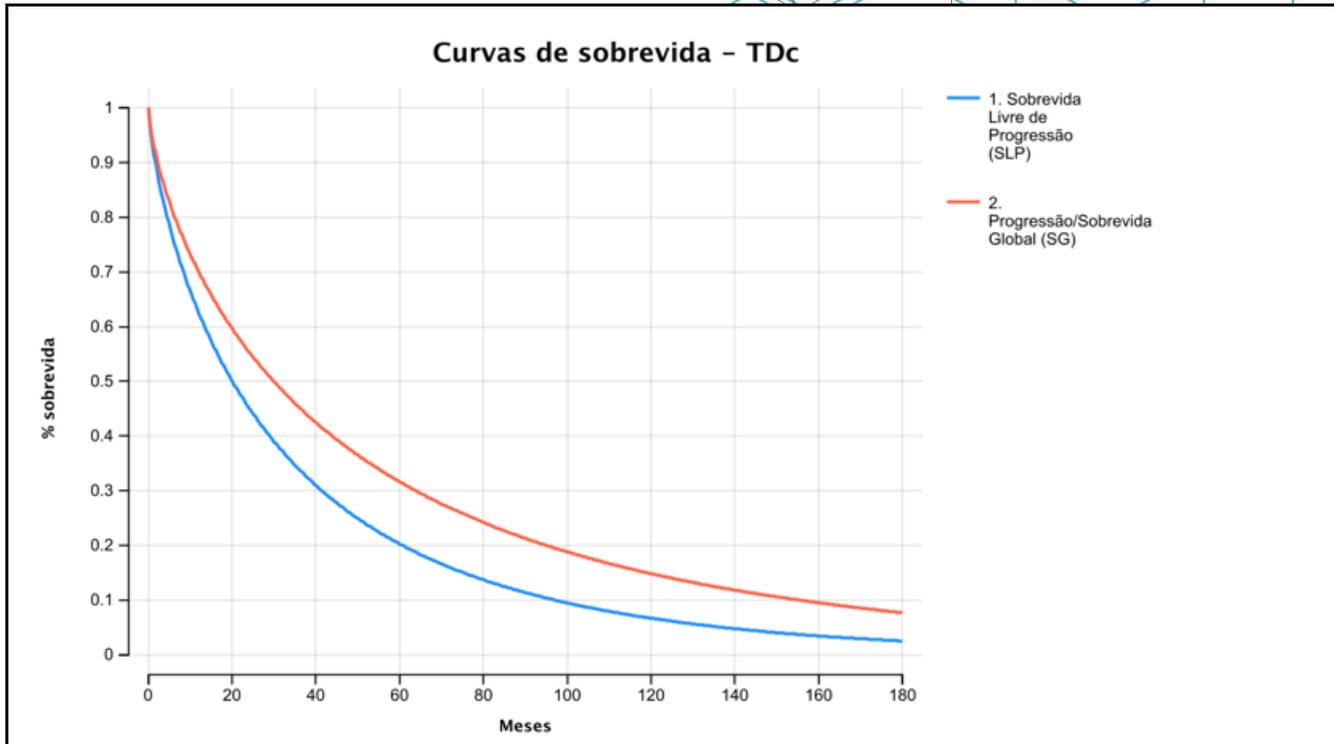


Figura 2: Curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em terapia com TDC.

Legenda: T=Talidomida, D=Dexametasona.

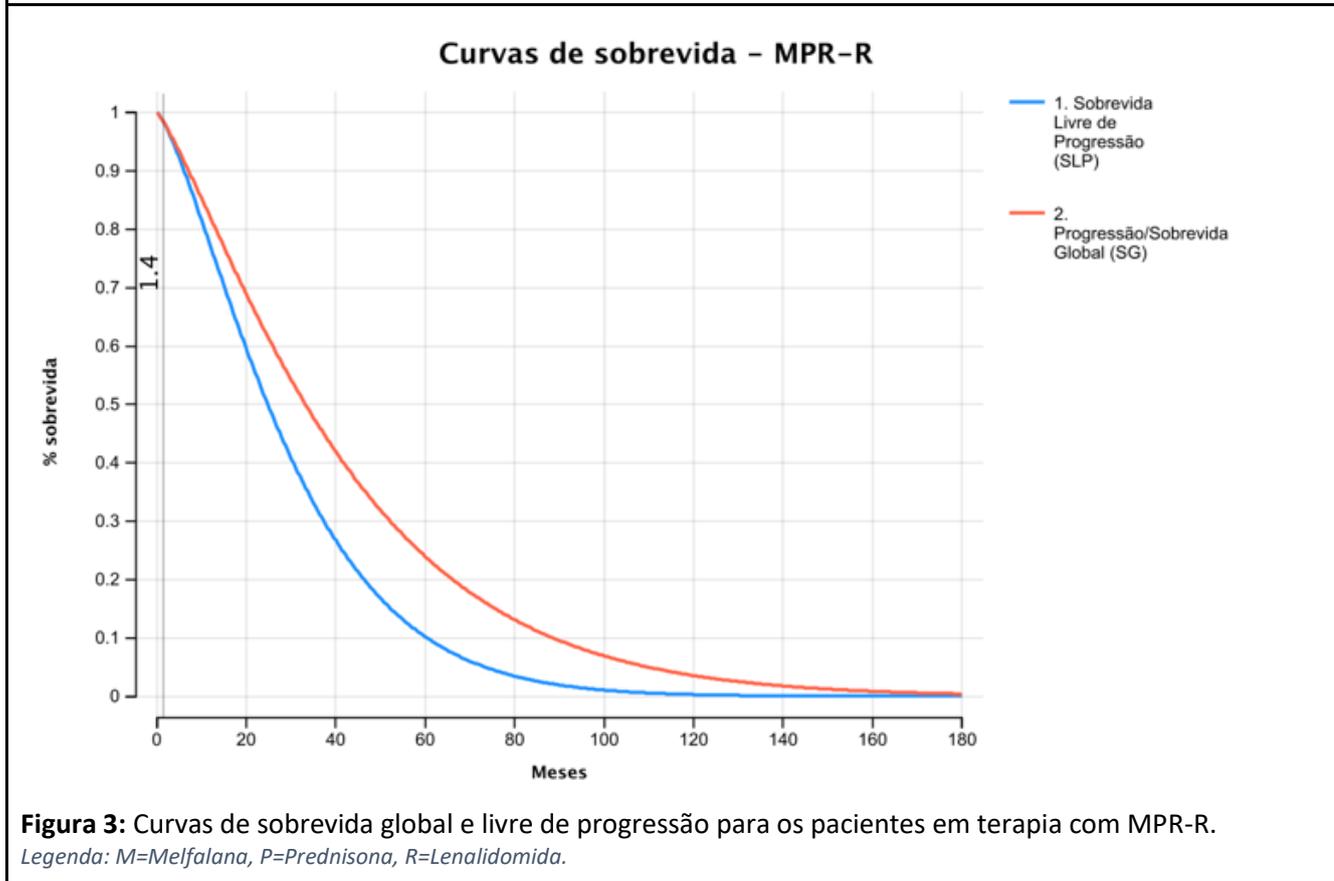
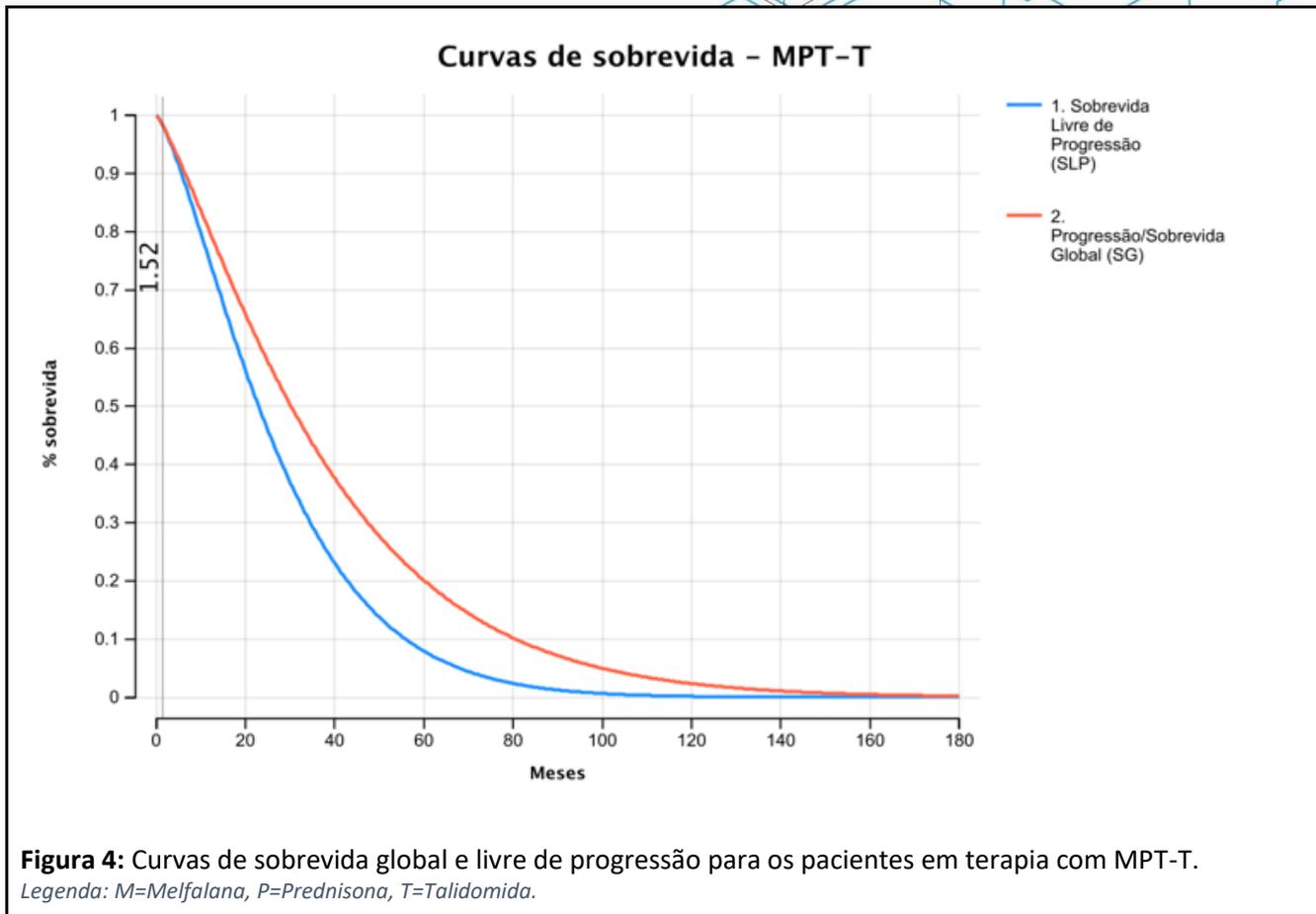


Figura 3: Curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em terapia com MPR-R.

Legenda: M=Melfalana, P=Prednisona, R=Lenalidomida.



Para esta análise, 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 sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) dos pacientes submetidos a terapia de indução e manutenção com esquemas que incluem lenalidomida ou talidomida. 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 previsto na Tabela SUS para as terapias de primeira e segunda linha, quando o paciente apresentou doença progressiva. Os custos com os medicamentos lenalidomida e talidomida foram extraídos do preço médio praticado em compras públicas, obtido por meio do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) (13). Os esquemas terapêuticos e dosagens considerados estão previstos nas bulas da lenalidomida (5) e talidomida (4) (**Tabela 3**).

Tabela 3: Custo mensal e anual do tratamento com as terapias para pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Esquemas/Medicamentos	Apresentação	Quantidade mensal	Custo unitário médio ¹	Custo mensal	Custo anual
RDC (até a progressão da doença)					
LENALIDOMIDA 25mg/dia, 21 dias, ciclos 28 dias	Cápsula 25 mg	21	R\$ 761,52 ¹	R\$ 15.991,92	R\$ 208.466,10
Quimioterapia de células plasmáticas - 1a. linha (Dexametasona 40mg/dia, dias 1, 8, 15 e 22, ciclos 28 dias)		01	R\$ 427,50	R\$ 427,50	R\$ 5.130,00
TDC (9 ciclos TD, manutenção com T)					
TALIDOMIDA 100mg/dia, contínuo	Comprimido 100mg	28	R\$ 1,55 ²	R\$ 43,40	R\$ 565,75
Quimioterapia de células plasmáticas - 1a. linha (Dexametasona 40mg/dia, dias 1, 2, 3, 4, 15, 16,17,18, ciclos 28 dias, nos ciclos pares, por 5 ciclos)	-	01	R\$ 427,50	R\$ 427,50	R\$ 2.137,50
MPR-R (9 ciclos MPR, manutenção com R)					
Quimioterapia de células plasmáticas - 1a. linha (Melfalana 0,18mg/kg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias e Prednisona 100mg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias por 9 ciclos)	-	01	R\$ 427,50	R\$ 427,50	R\$ 3.847,50
LENALIDOMIDA 10mg/dia, 21 dias, ciclos 28 dias, contínuo	Cápsula 10mg	21	R\$ 650,70 ¹	R\$ 13.664,70	R\$ 178.129,13
MPT-T (12 ciclos MPT, manutenção com T)					
Quimioterapia de células plasmáticas - 1a. linha (Melfalana 0,25 mg/kg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias e Prednisona 100mg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias por 12 ciclos)	-	01	R\$ 427,50	R\$ 427,50	R\$ 5.130,00
TALIDOMIDA 100mg/dia, contínuo	Comprimido 100mg	28	R\$ 1,55 ²	R\$ 43,40	R\$ 565,75

Legenda: M=Melfalana, P=Prednisona, T=Talidomida, R=Lenalidomida, D=Dexametasona.

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.

Para o custo com melfalana, prednisona e dexametasona foram considerados os valores do procedimento 03.04.03.018-0 - QUIMIOTERAPIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS – 1ª LINHA, com valor de R\$427,50. 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 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 das terapias de indução e manutenção utilizadas.

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 os esquemas com duas e três drogas, incluindo lenalidomida e talidomida na terapia de indução e manutenção dos pacientes ineligíveis 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 5**). 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, considerando as curvas de sobrevivida dos estudos incluídos na síntese de evidências (Material Suplementar 1).

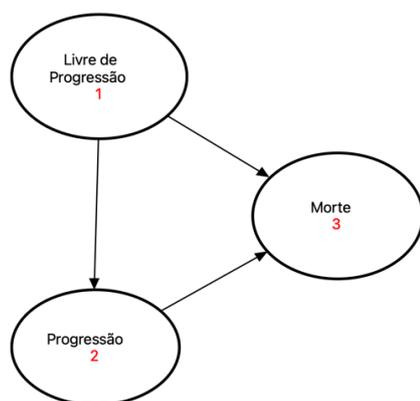


Figura 5: Estrutura do modelo econômico.

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, dentro de cada uma das comparações, foram conduzidas para avaliar a máxima (Cenários 1 e 3) e mínima (Cenários 2 e 4) 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 e SLP (**Tabela 4**).

5. RESULTADOS

Os resultados foram apresentados de forma separada para esquemas terapêuticos com duas drogas (RDc versus TDc) e com três drogas (MPR-R versus MPT-T).

Comparação 1 - RDc versus TDc

Cenário base - RDc versus TDc

Para os pacientes tratados com TDc, o total de anos de vida ganhos (LY) foi de 3,59 e de 2,30 anos ajustados pela qualidade (QALY) e, para os tratados com RDc, o total foi de 6,25 LY e 3,96 QALY. A efetividade incremental de 2,65 LY e

de 1,66 QALY. O custo para os pacientes tratados com TDC foi de R\$ 24.246,81, para os tratados com RDc foi de R\$ 825.150,90, sendo o custo incremental de R\$ 800.904,08. A RCEI foi de R\$ 482.008,72/QALY (**Tabela 4**).

Tabela 4: Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, considerando os esquemas RDc e TDC.

Tecnologias	Custo	Custo incremental	Efetividade (LY)	Efetividade incremental (LY)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI
TDC	R\$ 24.246,81	-	3,59	-	2,30	-	-
RDc	R\$ 825.150,90	R\$ 800.904,08	6,25	2,65	3,96	1,66	R\$ 482.008,72

O Diagrama de Tornado representa as variáveis que mais impactaram no modelo elaborado. A eficácia, expressa pelos valores do HR, foi a variável de maior impacto em termos de SG e SLP (**Figura 6**).

**Tornado Diagram – ICER
RDc vs. TDC**

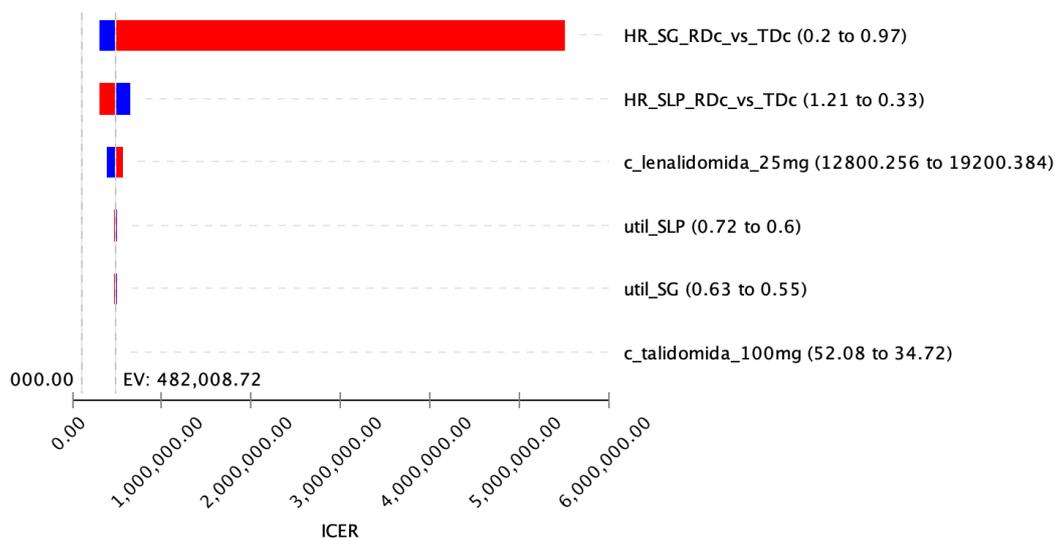


Figura 6: Diagrama de Tornado do esquema terapêutico RDc comparado a TDC.

Cenário 1 - RDc versus TDC

No Cenário 1, quando se obteve o máximo de efetividade para o esquema RDc (4,67 LY e 3,00 QALY), a RCEI foi de R\$ 404.045,14/QALY (**Tabela 5**).

Tabela 5: Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo, nas comparações RDC versus TDC, considerando eficácia máxima do esquema RDC.

Tecnologias	Custo	Custo incremental	Efetividade (LY)	Efetividade incremental (LY)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI
TDC	R\$ 24.246,81	-	3,59	-	2,30	-	-
RDC	R\$ 1.235.844,31	R\$ 1.211.597,50	8,26	4,67	5,30	3,00	R\$ 404.045,14

Cenário 2 - RDC versus TDC

No Cenário 2, quando se obteve a mínima de efetividade para o esquema RDC (3,69 LY e 2,32 QALY), a RCEI foi de R\$ R\$ 16.903.151,90/QALY (**Tabela 6**).

Tabela 6: Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo, nas comparações RDC versus TDC, considerando eficácia mínima do esquema RDC.

Tecnologias	Custo	Custo incremental	Efetividade (LY)	Efetividade incremental (LY)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI
TDC	R\$ 24.246,81	-	3,59	-	2,30	-	-
RDC	R\$ 448.485,88	R\$ 424.239,07	3,69	0,10	2,32	0,03	R\$ 16.903.151,90

Comparação 2 - MPR-R versus MPT-T

Cenário base - MPR-R versus MPT-T

Para os pacientes tratados com MPT-T, o total foi de 2,88 LY e de 1,85 QALY e, para os tratados com MPR-R, o total foi de 3,13 LY e 2,00 QALY. A efetividade incremental foi de 0,24 LY e de 0,15 QALY. O custo para os pacientes tratados com MPT-T foi de R\$ 22.024,48, para os tratados com MPR-R foi de R\$ 393.938,88, sendo o custo incremental de R\$ 371.896,41. A RCEI foi de R\$ 2.418.782,83/QALY (**Tabela 7**).

Tabela 7: Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo ineligíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, considerando os esquemas MPR-R e MPT-T.

Tecnologias	Custo	Custo incremental	Efetividade (LY)	Efetividade incremental (LY)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI
MPT-T	R\$ 22.024,48	-	2,88	-	1,85	-	-
MPR-R	R\$ 393.938,88	R\$ 371.896,41	3,13	0,24	2,00	0,15	R\$ 2.418.782,83

O Diagrama de Tornado representa as variáveis que mais impactaram no modelo elaborado. A eficácia, expressa pelos valores do HR para SLP, pode reduzir o valores para a RCEI, entretanto, não é possível reduzir para valores inferiores a R\$1.900.000,00/QALY (**Figura 7**).

Tornado Diagram – ICER MPR–R vs. MPT–T

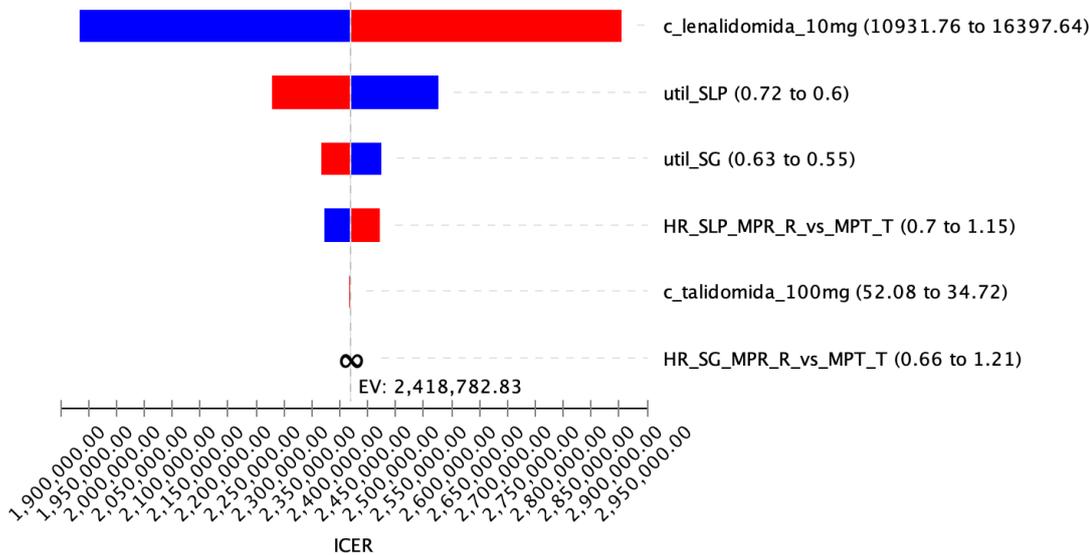


Figura 7: Diagrama de Tornado do esquema terapêutico MPR-R comparado a MPT-T.

Cenário 3 - MPR-R versus MPT-T

No Cenário 3, quando se obteve o máximo de eficácia para o esquema MPR-R (3,82 LY e 2,44 QALY), a RCEI foi de R\$ 753.542,45/QALY (**Tabela 8**).

Tabela 8: Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo, nas comparações MPR-R versus MPT-T, considerando eficácia máxima do esquema MPR-R.

Tecnologias	Custo	Custo incremental	Efetividade (LY)	Efetividade incremental (LY)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI
MPT-T	R\$ 22.024, 48	-	2,88	-	1,85	-	-
MPR-R	R\$ 467.828,52	R\$ 445.786,04	3,82	0,93	2,44	0,59	R\$ 753.542,45

Cenário 4 - MPR-R versus MPT-T

No Cenário 4, quando se obteve a mínima eficácia para o esquema MPR-R (2,52 LY e 1,62 QALY), a RCEI foi de - R\$ 1.363.809,65/QALY, demonstrando dominância do esquema com talidomida (**Tabela 9**).

Tabela 9: Análise de custo-efetividade na população com mieloma múltiplo, nas comparações MPR-R versus MPT-T, considerando eficácia mínima do esquema MPR-R.

Tecnologias	Custo	Custo incremental	Efetividade (LY)	Efetividade incremental (LY)	Efetividade e (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI
MPT-T	R\$ 22.024,48	-	2,88	-	1,85	-	-
MPR-R	R\$ 331.454,17	R\$ 309.411,70	2,52	-0,36	1,62	-0,23	- R\$ 1.363.809,65

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, os resultados da síntese de evidência apontam para maior ocorrência de polineuropatia em pacientes tratados com esquemas contendo talidomida e maior ocorrência de eventos hematológicos em pacientes tratados com esquemas que incluem a lenalidomida (Material Suplementar 1). Desta forma, a ausência destes dados podem impactar no modelo econômico.

Os dados para SG e SLP foram extrapolados a partir de ensaios clínicos, desta forma pode haver incerteza quanto às evidências. Neste modelo, assumiu-se que o paciente faria uso das tecnologias ao longo da vida, entretanto, as taxas de descontinuação não mostraram diferenças significativas entre os grupos tratados com esquemas contendo talidomida e lenalidomida. É importante destacar que os estudos que embasaram esta análise possuem tempo de seguimento de até 36 meses e não foram localizados estudos de eficácia a longo prazo para os esquemas avaliados. Durante a reunião de escopo, a descontinuação do tratamento foi um dos pontos defendidos pelos especialistas e que apoiaram a avaliação da lenalidomida para terapia de indução e manutenção em pacientes ineligíveis ao TCTH.

Adicionalmente, não foram encontrados dados de utilidades específicos para a população brasileira, sendo utilizados dados de estudos internacionais.

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://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf Acesso em 01 de setembro de 2021.

2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. 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 Health*. 2013;16(2):231-250.
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://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0708_06_08_2015.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/g/?nomeProduto=FUNED%20-%20TALIDOMIDA> [Atualizada em 28 de fevereiro de 2019]. Acesso em 01 de julho de 2021.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico - Revlimid® (2021). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?nomeProduto=REVLIMID> [Atualizada em 12 de abril de 2021]. Acesso em 01 de julho de 2021.
6. 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>.
7. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação. (2021). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html> Acesso em 14 de setembro de 2021.
8. Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, Młyńczak K, Dobrowolska I, Gawrońska A, et al. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *Value Health*. 2020;23(7):953-968.
9. Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113(15):3435-3442.
10. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma [published correction appears in *Blood*. 2018 Mar 29;131(13):1495]. *Blood*. 2016;127(9):1102-1108.
11. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2015;126(11):1294-1301.
12. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(9):1109-1116.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (2021). Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf> Acesso em 27 de setembro de 2021.

Análise Impacto Orçamentário

Lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas

1. APRESENTAÇÃO

Esta análise de impacto orçamentário, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (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 foi avaliar o impacto orçamentário com uma possível incorporação da lenalidomida para terapia de indução e manutenção em pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao 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 impacto orçamentário (AIO) da utilização da lenalidomida, comparada à talidomida, para a terapia de indução e manutenção em pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH. A AIO seguiu as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Na comparação 1, lenalidomida e dexametasona (RDc) foi comparada a talidomida e dexametasona (TDc), ambos administrados de forma contínua até a progressão da doença. Na comparação 2, melfalana, prednisona e lenalidomida (MPR-R) foi comparado a melfalana, prednisona e talidomida (MPT-T). Os esquemas terapêuticos foram detalhados no item 4.3.

4. MÉTODOS

4.1. Perspectiva

O modelo de análise de impacto orçamentário (AIO) foi desenvolvido para estimar o impacto da incorporação da lenalidomida no SUS, comparando-se ao cenário atual, utilizando dados de eficácia e custos a partir da análise de custo-efetividade.

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. Cenário e comparadores

A lenalidomida foi comparada à talidomida, em esquemas terapêuticos com duas (RDc vs TDc) e três drogas (MPR-R vs MPT-T). A participação de cada tecnologia (*market share*) no cenário da incorporação foi realizada de forma arbitrária e progressiva. As diferenças entre os cenários atuais (duas e três drogas) e propostos representam o impacto orçamentário incremental. Para análise foram elaborados seis cenários (1 a 6) variando apenas o *market share*, de acordo com o número de drogas em cada esquema terapêutico.

4.4. Custos de tratamento

Para o impacto orçamentário, foram considerados os custos de tratamento de primeira linha para os pacientes ineligíveis ao TCTH, considerando as informações sobre eficácia e os dados do modelo econômico (Material Suplementar 1 e 2) apresentados neste documento. Para os custos com os medicamentos, em cada um dos esquemas, foram consideradas as dosagens e posologia preconizadas para a lenalidomida (2) e talidomida (3) previstas em bula. Para os custos com melfalana, prednisona e dexametasona, foram considerados os valores do procedimento 03.04.03.018-0 -

QUIMIOTERAPIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS – 1ª LINHA, com valor de R\$427,50. Foram analisados apenas os esquemas terapêuticos com lenalidomida incluídos na bula (2).

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) (4). Não foram considerados os custos do tratamento quando o paciente apresenta doença progressiva.

Tabela 1: Custo mensal e anual do tratamento com as terapias de indução e manutenção, para pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Esquemas/Medicamentos	Apresentação	Quantidade mensal	Custo unitário médio ¹	Custo mensal	Custo anual
RDC (até a progressão da doença)					
LENALIDOMIDA 25mg/dia, 21 dias, ciclos 28 dias	Cápsula 25 mg	21	R\$ 761,52 ¹	R\$ 15.991,92	R\$ 208.466,10
Quimioterapia de células plasmáticas - 1a. linha (Dexametasona 40mg/dia, dias 1, 8, 15 e 22, ciclos 28 dias)	-	01	R\$ 427,50	R\$ 427,50	R\$ 5.130,00
TDc (9 ciclos TD, manutenção com T)					
TALIDOMIDA 100mg/dia, contínuo	Comprimido 100mg	28	R\$ 1,55 ²	R\$ 43,40	R\$ 565,75
Quimioterapia de células plasmáticas - 1a. linha (Dexametasona 40mg/dia, dias 1, 2, 3, 4, 15, 16,17,18, ciclos 28 dias, nos ciclos pares, por 5 ciclos)	-	01	R\$ 427,50	R\$ 427,50	R\$ 2.137,50
MPR-R (9 ciclos MPR, manutenção com R)					
Quimioterapia de células plasmáticas - 1a. linha (Melfalana 0,18mg/kg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias e Prednisona 100mg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias por 9 ciclos)	-	01	R\$ 427,50	R\$ 427,50	R\$ 3.847,50
LENALIDOMIDA 10mg/dia, 21 dias, ciclos 28 dias, contínuo	Cápsula 10mg	21	R\$ 650,70 ¹	R\$ 13.664,70	R\$ 178.129,13
MPT-T (12 ciclos MPT, manutenção com T)					
Quimioterapia de células plasmáticas - 1a. linha (Melfalana 0,25 mg/kg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias e Prednisona 100mg/dia, dias 1, 2, 3, 4, ciclos 28 dias por 12 ciclos)	-	01	R\$ 427,50	R\$ 427,50	R\$ 5.130,00
TALIDOMIDA 100mg/dia, contínuo	Comprimido 100mg	28	R\$ 1,55 ²	R\$ 43,40	R\$ 565,75

Legenda: M=Melfalana, P=Prednisona, T=Talidomida, R=Lenalidomida, D=Dexametasona.

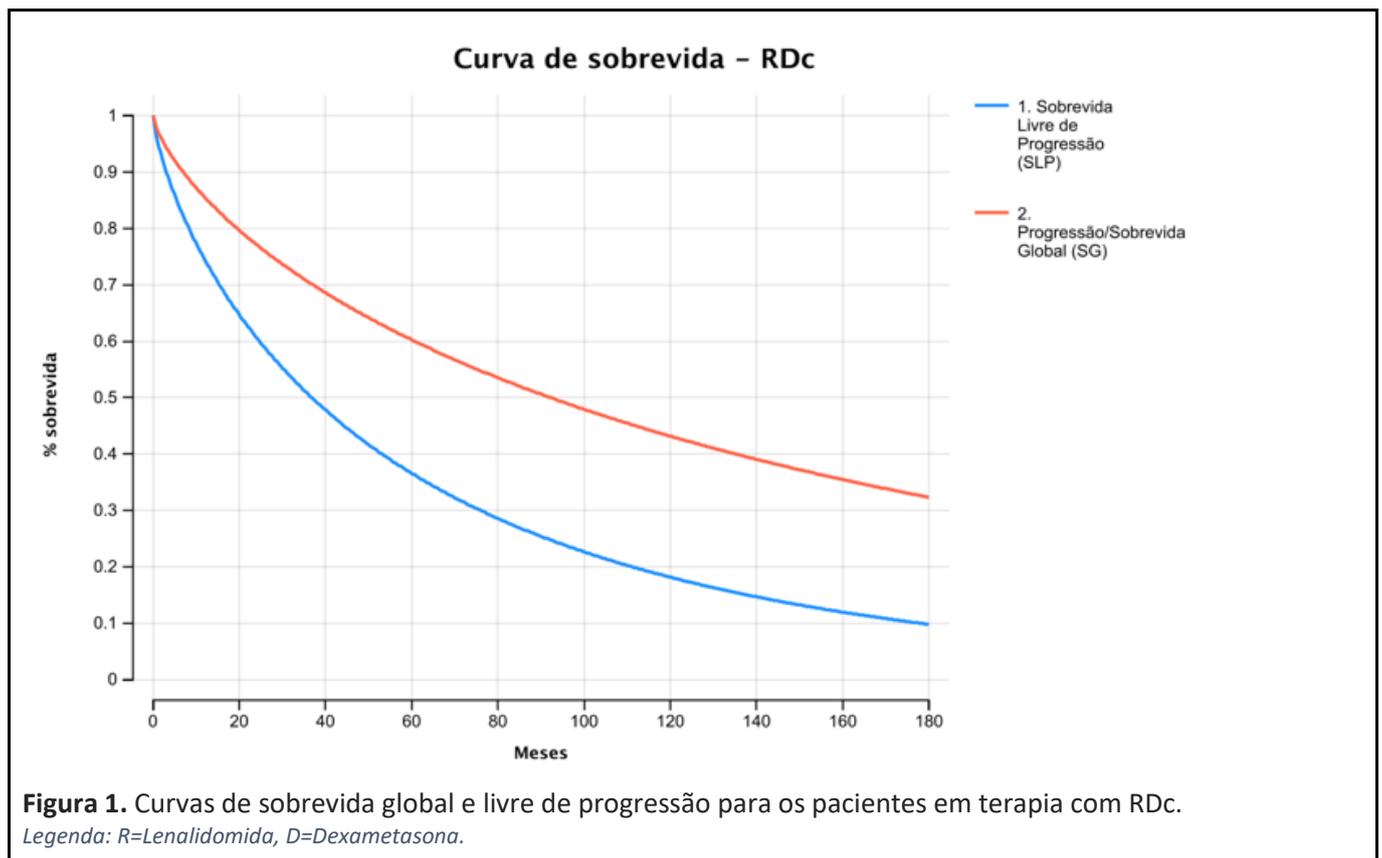
Nota: 1. Custo médio ponderado calculado a partir das compras públicas, por pregão, publicadas no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras realizadas no período de 01 de janeiro de 2018 a 27 de setembro de 2021. Consulta realizada 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.

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 (5), aplicada à projeção da população brasileira conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (6), para os indivíduos com idade igual ou superior a 19 anos, conforme as DDT de Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 (7).

A porcentagem de pacientes submetidos à terapia de primeira linha, baseada em talidomida, foi obtida de Hungria *et al.* (8), estudo observacional realizado no contexto nacional e da América Latina (8), em que 61,2% dos pacientes são considerados inelegíveis TCTH e, destes 61,2% realizaram tratamentos baseados em talidomida. Para as comparações 1 e 2, foram considerados 50% dos pacientes em tratamento com esquemas baseados em talidomida, para cada comparação. A sobrevida livre de progressão (SLP) foi aplicada para todos os esquemas de tratamento, obtida a partir do estudo de custo-efetividade (Material suplementar 2), a qual considerou os estudos AFAC (9), EMN01 (10), ECOG E1A6 (11) e HOVON87MM (12) (**Figuras 1 a 4**).



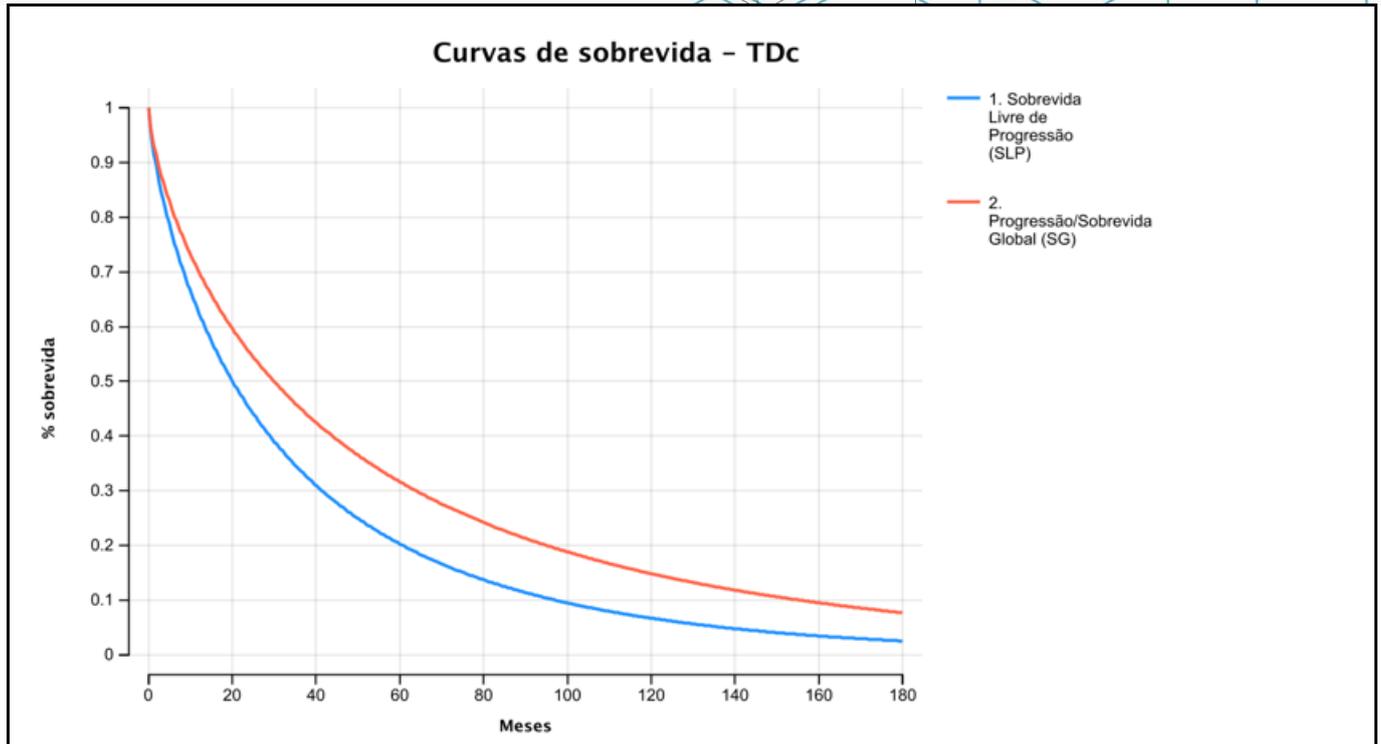


Figura 2. Curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em terapia com TDC.
 Legenda: T=Talidomida, D=Dexametasona.

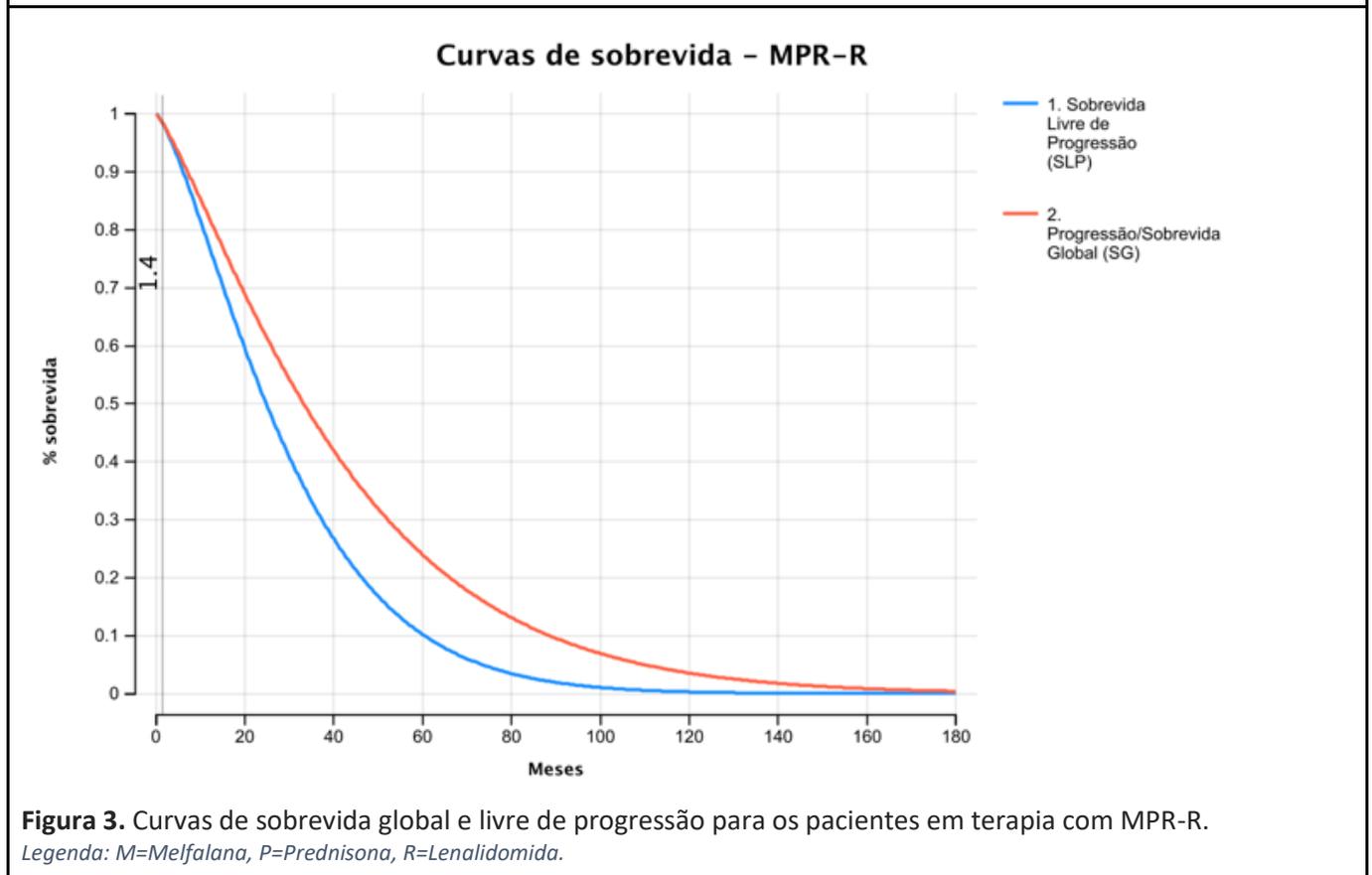


Figura 3. Curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em terapia com MPR-R.
 Legenda: M=Melfalana, P=Prednisona, R=Lenalidomida.

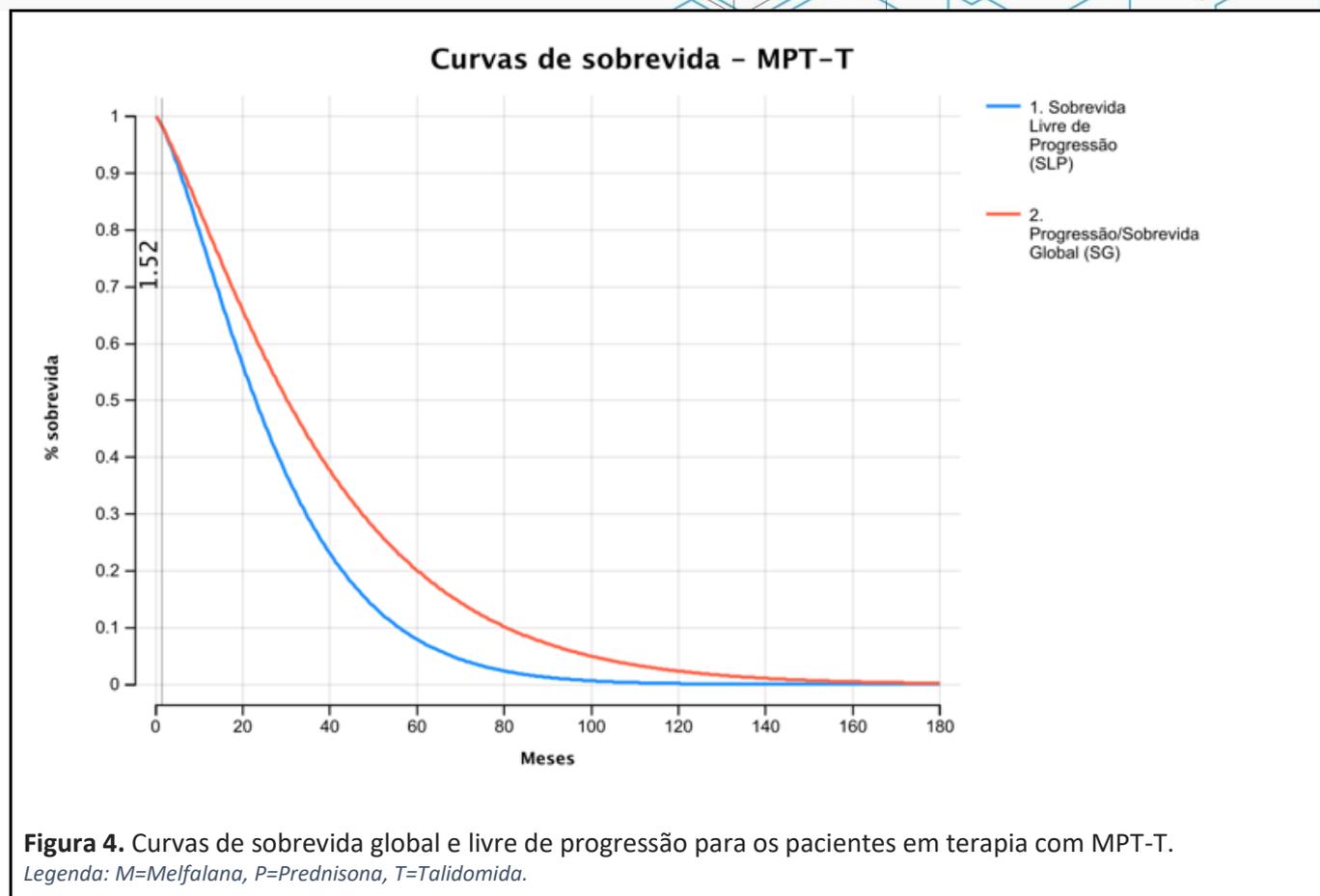


Figura 4. Curvas de sobrevida global e livre de progressão para os pacientes em terapia com MPT-T.
 Legenda: M=Melfalana, P=Prednisona, T=Talidomida.

Desta forma, a SLP foi a mesma utilizada na avaliação econômica. O tempo de tratamento referiu-se às taxas de progressão para os esquemas com lenalidomida e talidomida. Os pacientes anteriores a 2022 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
População brasileira (≥ 19 anos)	155.562.137	157.294.648	158.967.408	160.600.523	162.166.361	% ≥ 19 anos
Casos de mieloma múltiplo na população (≥ 19 anos)	3.111	3.146	3.179	3.212	3.243	2 casos/100 mil hab
Pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH	2.057	2.079	2.102	2.123	2.144	66,1% dos pacientes com mieloma
Pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH, em tratamentos baseados em talidomida	1259	1.273	1.286	1.299	1.312	61,2% dos pacientes inelegíveis ao TCTH, em

						tratamentos baseados em talidomida
Pacientes com mieloma múltiplo, inelegíveis ao TCH, em tratamento com RDC ou TDc	629	636	643	650	656	50% dos pacientes em tratamentos baseados em talidomida
Pacientes com mieloma múltiplo, inelegíveis ao TCH, em tratamento com MPR-R ou MPT-T	629	636	643	650	656	50% dos pacientes em tratamentos baseados em talidomida

Legenda: TCH=transplante de células-tronco hematopoiéticas, RDC=Lenalidomida e dexametasona contínua, TDc= Talidomida contínua + Dexametasona, MPR-R= Melfalana, prednisona, lenalidomida, seguida de lenalidomida na manutenção, MPT-T= Melfalana, prednisona, talidomida, seguida de talidomida na manutenção.

Fonte: Elaboração própria.

4.6. Market share

Para fins de comparação, a participação de cada tecnologia foi considerada em quatro cenários (1 a 4), que foram comparados ao cenário atual para esquemas com duas e três drogas. No cenário atual, todos os pacientes inelegíveis ao transplante foram considerados potencialmente elegíveis aos tratamentos baseados em talidomida ou lenalidomida (**Tabela 3**).

Tabela 3: Porcentagem de pacientes elegíveis para cada modalidade de terapia de primeira linha nos pacientes inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas nos cenários atuais e 1 a 6.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026
Atual (2 drogas)					
RDC	0%	0%	0%	0%	0%
TDc	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário 1					
RDC	5%	10%	15%	20%	25%
TDc	95%	90%	85%	80%	75%
Cenário 2					
RDC	10%	20%	30%	40%	50%
TDc	90%	80%	70%	60%	50%
Cenário 3					
RDC	15%	30%	45%	60%	75%
TDc	85%	70%	55%	40%	25%
Atual (3 drogas)					
MPR-R	0%	0%	0%	0%	0%
MPT-T	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário 4					
MPR-R	5%	10%	15%	20%	25%
MPT-T	95%	90%	85%	80%	75%
Cenário 5					
MPR-R	10%	20%	30%	40%	50%
MPT-T	90%	80%	70%	60%	50%

Cenário 6					
MPR-R	15%	30%	45%	60%	75%
MPT-T	85%	70%	55%	40%	25%

Legenda: RDc=Lenalidomida e dexametasona contínua, TDc=Talidomida contínua + Dexametasona, MPR-R= Melfalana, prednisona, lenalidomida, seguida de lenalidomida na manutenção, MPT-T= Melfalana, prednisona, talidomida, seguida de talidomida na manutenção.

Fonte: Elaboração própria.

5. RESULTADOS

5.1. Comparação 1 - RDc versus TDc

No **cenário 1**, considerando que a lenalidomida fosse incorporada em esquema terapêutico de primeira linha RDc, para 5% dos pacientes que hoje são submetidos a tratamentos com TDc, com aumento progressivo de 5% ao ano, aplicando-se a mesma porcentagem para redução dos pacientes tratados em esquemas com talidomida, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 6.635.729,02 para o primeiro ano (2022) atingindo R\$ 67.852.890,61 no quinto ano de incorporação (2026). O impacto acumulado no período de cinco anos seria de R\$176.358.208,00 (**Tabela 4**).

Tabela 4: Impacto orçamentário considerando o cenário 1.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026	2022-2026
Cenário atual (2 drogas)						
RDc	-	-	-	-	-	-
TDc	R\$ 1.919.313,84	R\$ 2.036.824,76	R\$ 2.090.385,16	R\$ 2.120.309,11	R\$ 2.142.895,36	R\$ 11.991.045,73
Cenário 1						
RDc	R\$ 6.720.786,59	R\$ 18.564.655,40	R\$ 33.645.287,39	R\$ 50.527.134,27	R\$ 68.360.355,59	R\$ 177.818.219,23
TDc	R\$ 1.834.256,27	R\$ 1.853.778,22	R\$ 1.802.451,05	R\$ 1.723.801,07	R\$ 1.635.430,39	R\$ 10.531.034,50
Impacto incremental	R\$ 6.635.729,02	R\$ 18.381.608,86	R\$ 33.357.353,28	R\$ 50.130.626,23	R\$ 67.852.890,61	R\$ 176.358.208,00

Fonte: Elaboração própria.

No **cenário 2**, a terapia de primeira linha com o esquema RDc seria ofertada para 10% dos pacientes que hoje são submetidos ao tratamento com o esquema TDc, com aumento de 10% ao ano e igual redução dos pacientes submetidos a terapia com TDc. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação da lenalidomida seria de R\$ 13.271.458,03 no primeiro ano e, de R\$ 135.705.781,22, no quinto ano após a incorporação, acumulando R\$352.716.416,01 em cinco anos (**Tabela 5**).

Tabela 5: Impacto orçamentário considerando o cenário 2.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026	2022-2026
Cenário atual (2 drogas)						
RDc	-	-	-	-	-	-
TDc	R\$ 1.919.313,84	R\$ 2.036.824,76	R\$ 2.090.385,16	R\$ 2.120.309,11	R\$ 2.142.895,36	R\$ 11.991.045,73
Cenário 2						
RDc	R\$ 13.441.573,18	R\$ 37.129.310,80	R\$ 67.290.574,77	R\$ 101.054.268,54	R\$ 136.720.711,18	R\$ 355.636.438,46
TDc	R\$ 1.749.198,69	R\$ 1.670.731,69	R\$ 1.514.516,95	R\$ 1.327.293,03	R\$ 1.127.965,41	R\$ 9.071.023,27
Impacto incremental	R\$ 13.271.458,03	R\$ 36.763.217,73	R\$ 66.714.706,57	R\$ 100.261.252,46	R\$ 135.705.781,22	R\$ 352.716.416,01

No **cenário 3**, a terapia de primeira linha com o esquema RDc seria ofertada para 15% dos pacientes que hoje são submetidos ao tratamento com o esquema TDc, com aumento de 15% ao ano e igual redução dos pacientes submetidos a terapia com TDc. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação da lenalidomida seria de R\$ 19.907.187,05 no primeiro ano e, de R\$ 203.558.671,84, no quinto ano após a incorporação. Para o período de cinco anos, os custos acumulados seriam de R\$ 529.074.624,01 (**Tabela 6**).

Tabela 6: Impacto orçamentário considerando o cenário 2.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026	2022-2026
Cenário atual (2 drogas)						
RDc	-	-	-	-	-	-
TDc	R\$ 1.919.313,84	R\$ 2.036.824,76	R\$ 2.090.385,16	R\$ 2.120.309,11	R\$ 2.142.895,36	R\$ 11.991.045,73
Cenário 2						
RDc	R\$ 20.162.359,77	R\$ 55.693.966,20	R\$ 100.935.862,16	R\$ 151.581.402,80	R\$ 205.081.066,76	R\$ 533.454.657,70
TDc	R\$ 1.664.141,12	R\$ 1.487.685,15	R\$ 1.226.582,85	R\$ 930.784,99	R\$ 620.500,43	R\$ 7.611.012,05
Impacto incremental	R\$ 19.907.187,05	R\$ 55.144.826,59	R\$ 100.072.059,85	R\$ 150.391.878,69	R\$ 203.558.671,84	R\$ 529.074.624,01

5.2. Comparação 2 – MPR-R versus MPT-T

No **cenário 4**, considerando que a lenalidomida fosse incorporada em esquema terapêutico de primeira linha MPR-R, para 5% dos pacientes que hoje são submetidos a tratamentos com MPT-T, com aumento progressivo de 5% ao ano, aplicando-se a mesma porcentagem para redução dos pacientes tratados em esquemas com talidomida, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 5.546.665,60 para o primeiro ano (2022) atingindo R\$ 54.626.597,28 no quinto ano de incorporação (2026). Os custos acumulados para este período seriam de R\$ 144.447.343,16 (**Tabela 7**).

Tabela 7: Impacto orçamentário considerando o cenário 4.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026	2022-2026
Cenário atual (3 drogas)						
MPR-R	-	-	-	-	-	-
MPT-T	R\$ 3.844.714,94	R\$ 4.010.087,70	R\$ 4.087.274,83	R\$ 4.134.659,96	R\$ 4.175.642,55	R\$ 23.794.917,36
Cenário 4						
MPR-R	R\$ 5.725.881,99	R\$ 15.848.806,29	R\$ 28.365.218,38	R\$ 41.812.623,67	R\$ 55.637.866,00	R\$ 147.390.396,33
MPT-T	R\$ 3.665.498,56	R\$ 3.634.490,08	R\$ 3.505.025,88	R\$ 3.339.938,45	R\$ 3.164.373,83	R\$ 20.851.864,18
Impacto incremental	R\$ 5.546.665,60	R\$ 15.473.208,68	R\$ 27.782.969,43	R\$ 41.017.902,16	R\$ 54.626.597,28	R\$ 144.447.343,16

No **cenário 5**, a terapia de primeira linha com o esquema MPR-R seria ofertada para 10% dos pacientes que hoje são submetidos ao tratamento com o esquema MPT-T, com aumento de 10% ao ano e igual redução dos pacientes submetidos à terapia com MPT-T. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação da lenalidomida seria de R\$ 11.093.331,21 no primeiro ano e, de R\$ 109.253.194,56, no quinto ano após a incorporação, acumulando o custo total de R\$ 288.894.686,31 (**Tabela 8**).

Tabela 8: Impacto orçamentário considerando o cenário 5.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026	2022-2026
Cenário atual (3 drogas)						
MPR-R	-	-	-	-	-	-
MPT-T	R\$ 3.844.714,94	R\$ 4.010.087,70	R\$ 4.087.274,83	R\$ 4.134.659,96	R\$ 4.175.642,55	R\$ 23.794.917,36
Cenário 5						
MPR-R	R\$ 11.451.763,97	R\$ 31.697.612,59	R\$ 56.730.436,76	R\$ 83.625.247,34	R\$ 111.275.732,00	R\$ 294.780.792,66
MPT-T	R\$ 3.486.282,18	R\$ 3.258.892,47	R\$ 2.922.776,93	R\$ 2.545.216,93	R\$ 2.153.105,11	R\$ 17.908.811,01
Impacto incremental	R\$ 11.093.331,21	R\$ 30.946.417,36	R\$ 55.565.938,87	R\$ 82.035.804,32	R\$ 109.253.194,56	R\$ 288.894.686,31

Fonte: Elaboração própria.

No **cenário 6**, a terapia de primeira linha com o esquema MPR-R seria ofertada para 15% dos pacientes que hoje são submetidos ao tratamento com o esquema MPT-T, com aumento de 15% ao ano e igual redução dos pacientes submetidos à terapia com MPT-T. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação da lenalidomida seria de R\$ 16.639.996,81 no primeiro ano e, de R\$ 163.879.791,84, no quinto ano após a incorporação. O impacto acumulado nos custos, considerando o período de cinco anos seria de R\$ 433.342.029,47 (**Tabela 9**).

Tabela 9: Impacto orçamentário considerando o cenário 6.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026	2022-2026
Cenário atual (3 drogas)						
MPR-R	-	-	-	-	-	-
MPT-T	R\$ 3.844.714,94	R\$ 4.010.087,70	R\$ 4.087.274,83	R\$ 4.134.659,96	R\$ 4.175.642,55	R\$ 23.794.917,36
Cenário 6						
MPR-R	R\$ 17.177.645,96	R\$ 47.546.418,88	R\$ 85.095.655,14	R\$ 125.437.871,02	R\$ 166.913.597,99	R\$ 442.171.189,00
MPT-T	R\$ 3.307.065,80	R\$ 2.883.294,85	R\$ 2.340.527,99	R\$ 1.750.495,42	R\$ 1.141.836,39	R\$ 14.965.757,83
Impacto incremental	R\$ 16.639.996,81	R\$ 46.419.626,04	R\$ 83.348.908,30	R\$ 123.053.706,47	R\$ 163.879.791,84	R\$ 433.342.029,47

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 (5), 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 os indivíduos com idade igual ou superior a 19 anos e a inelegibilidade 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 tende a 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 SUS.

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 sobrevida. Os estudos incluídos nesta meta-análise não foram desenvolvidos apenas com a população brasileira e podem comprometer a validade externa destas estimativas. Além disso, não foi considerado os efeitos das tecnologias em relação ao uso de uma segunda linha de tratamento, pois a síntese de evidências não demonstrou diferenças significativas entre os grupos tratados com os esquemas terapêuticos avaliados nesta análise.

6. 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. 1ed. 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. 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.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (2021). Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf> Acesso em 07 de outubro de 2021.
5. Sung, H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
6. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação. (2021). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html> Acesso em 14 de setembro de 2021.
7. 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/2015/prt0708_06_08_2015.html Acesso em 17 de setembro de 2021.
8. Hungria VTM, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. *Br J Haematol.* 2020;188(3):383-393.
9. Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2009;113(15):3435-3442.
10. Magarotto V, Brinchen S, Offidani M, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma [published correction appears in *Blood.* 2018 Mar 29;131(13):1495]. *Blood.* 2016;127(9):1102-1108.
11. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood.* 2015;126(11):1294-1301.

12. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(9):1109-1116.

