



A versão original deste *template* foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. Para sua elaboração, foram consideradas as edições mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos<sup>1</sup>, de revisões sistemáticas<sup>2</sup>, de avaliações econômicas<sup>3</sup> e de análises de impacto orçamentário<sup>4</sup>.

Este *template* é um produto dinâmico, que deve estar alinhado aos métodos científicos atuais e às determinações vigentes que regem o processo de atualização do Rol da ANS. Para manter esta característica, a ANS encontra-se no direito de incorporar conteúdo e realizar ajustes relevantes ao longo do tempo. Desta forma, é possível que a versão em uso não seja totalmente consistente com a versão original, mas ainda assim mantenha o rigor metodológico, a sistematização do processo e a transparência do relato.

**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Pomalidomida Associada a Bortezomibe e  
Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo  
Recidivado Refratário, após pelo menos uma terapia  
anterior, incluindo lenalidomida

São Paulo - SP

Julho/2023

## Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO .....	13
2. RESUMO EXECUTIVO .....	13
3. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	19
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	19
3.2. Tratamento recomendado .....	21
4. TECNOLOGIA .....	23
4.1. Descrição .....	23
4.2. Ficha técnica .....	24
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA .....	28
5.1. Pergunta estruturada .....	29
5.2. Critérios de elegibilidade .....	30
5.3. Busca por evidências .....	33
5.4. Seleção de estudos e extração de dados .....	45
5.5. Resultados .....	49
5.6. Discussão e conclusões .....	38
5.7. Elementos pós-texto .....	70
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	71
6.1. Métodos .....	71
6.2. Resultados .....	74
6.3. Discussão e conclusões .....	75
6.4. Elementos pós-texto .....	77
7. Análise de impacto orçamentário .....	78
7.1. Métodos .....	78
7.2. Resultados .....	83
7.3. Discussão e conclusões .....	87
7.4. Elementos pós-texto .....	89
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	89
8.1. Avaliação por outras agências de ATS .....	89
8.2. Considerações sobre a implementação .....	91
8.3. Conclusões .....	91
9. REFERÊNCIAS .....	93
10. ANEXOS .....	97

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

**Figura 3.** Sumário da avaliação do risco de viés.

## LISTA DE QUADROS

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

**Quadro 2.** Resumo executivo

**Quadro 3.** Ficha técnica da tecnologia

**Quadro 4.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 5.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 6.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 7.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 8.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 9.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 10.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 11.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 12.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 13.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 14.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 15.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

**Quadro 16.** Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído pelo PROPONENTE.

**Quadro 17.** Risco de viés dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 18.** Risco de viés ou qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na análise dos PROPONENTE

**Quadro 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 20.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS

**Quadro 21.** Componentes da discussão e das conclusões.

**Quadro 22.** Componentes dos elementos pós-texto da avaliação de efetividade e segurança.

**Quadro 23.** Parâmetros da avaliação econômica.

**Quadro 24.** Principais parâmetros da avaliação econômica apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 25.** Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

**Quadro 26.** Componentes da discussão e conclusões da avaliação econômica.

**Quadro 27.** Elementos pós-texto da avaliação econômica.

**Quadro 28.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 29.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 31.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

**Quadro 32.** Resumo dos resultados da AIO.

**Quadro 33.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 34.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 35.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 36.** Componentes da discussão e das conclusões da AIO.

**Quadro 37.** Elementos pós-texto da AIO.

**Quadro 38.** Avaliação de outras agências de ATS.

## **LISTA DE ANEXOS**

**Anexo 1.** *Checklist* de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 2.** *Checklist* de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 3.** Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS (anexo externo).

**Anexo 4.** Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).

## 1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Pomalidomida Associada a Bortezomibe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário, após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida visando avaliar sua INCORPORAÇÃO NO ROL.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	PROPONENTE
2023.2.000134	105	Bristol Myers Squibb

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Quadro 2.** Resumo executivo

<b>TECNOLOGIA</b>
Pomalidomida (Pomalyst®)
<b>INDICAÇÃO</b>
Tratamento de pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado refratário (MMRR) após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.
<b>INTRODUÇÃO</b>
O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença progressiva incurável e, em última análise, fatal. Mesmo com a disponibilidade de novos tratamentos, a maioria dos pacientes têm recidiva após aproximadamente 2 anos de tratamento, evoluindo, portanto, para MMRR. O tratamento anterior e a resposta a esse tratamento são fatores importantes para as decisões relativas ao tratamento do MMRR. As classes de medicamentos que compõem a terapia medicamentosa do MM são as drogas imunomoduladoras (como a talidomida, lenalidomida e pomalidomida), inibidores de proteassoma (como bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe) e os anticorpos monoclonais

(daratumumabe, isatuximabe e elotuzumabe). Após a inclusão de esquemas com lenalidomida no Rol de Procedimentos da ANS para pacientes de MM inelegíveis ao transplante, em manutenção ou recidivados refratários, observa-se o aumento do número de pacientes expostos e, inclusive, refratários à droga.

**PERGUNTA ESTRUTURADA**

<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p><b>P (população):</b> Pacientes com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida</p> <p><b>I (intervenção):</b> pomalidomida + bortezomibe + dexametasona (PVd)</p> <p><b>C (comparadores):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Carfilzomibe + dexametasona (Kd)</li> <li>▫ Daratumumabe +bortezomibe + dexametasona (DVd)</li> <li>▫ daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd)</li> <li>▫ Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd)</li> </ul> <p><b>O (desfechos):</b></p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida global (SG)</li> <li>▫ Sobrevida livre de progressão (SLP)</li> </ul> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Resposta global</li> <li>▫ Eventos adversos graves e não graves.</li> </ul> <p><b>T (tipos de estudos):</b> Revisões sistemáticas com metanálise; ECRs de fase III.</p>	<p><b>P (população):</b> Adultos com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida</p> <p><b>I (intervenção):</b> pomalidomida + bortezomibe + dexametasona (PVd)</p> <p><b>C (comparadores):</b> medicamentos disponíveis no Rol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bortezomibe + dexametasona (Vd)</li> <li>▫ Carfilzomibe + dexametasona (Kd)</li> <li>▫ Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd)</li> <li>▫ Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd)</li> <li>▫ Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd)</li> </ul> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida global (SG)</li> <li>▫ Sobrevida livre de progressão (SLP)</li> <li>▫ Eventos adversos graves.</li> </ul> <p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Quaisquer eventos adversos</li> <li>▫ Taxa de resposta completa (TRC)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Qualidade de vida.</li> </ul> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais)</p>
<b>EFICÁCIA/SEGURANÇA</b>	
<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>Foram buscados ECRs e revisões sistemáticas para localizar evidências diretas e indiretas entre PVd e os comparadores de interesse (terapias atualmente disponíveis para mesma indicação e após exposição a lenalidomida, no Sistema de Saúde Suplementar) definido na pergunta estruturada previamente, usando-se o acrônimo PICOS. Foi identificado um ECR e duas revisões sistemáticas com metanálises em rede que atenderam aos objetivos deste dossiê. O PVd se mostrou mais eficaz que Vd quando avaliado por meio de um ensaio clínico de fase 3 (estudo OPTIMISMM), mantendo um padrão de segurança e tolerabilidade aceitável. Neste estudo, todos os pacientes incluídos haviam sido previamente expostos à lenalidomida, sendo cerca de 70% definitivamente recidivados e refratários à esta droga e três quartos haviam recebido um inibidor de proteassoma. Ficou evidente o benefício em sobrevida livre de progressão (SLP) do esquema contendo pomalidomida, com HR de 0,61 (IC95%: 0,49 a</p>	<p>Sobre a eficácia comparativa e segurança da associação entre pomalidomida, bortezomibe e dexametasona (PVd) versus os comparadores disponíveis no rol da ANS, para adultos com MMRR que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida, foram identificados um ensaio clínico randomizado (ECR) e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede. O ECR comparou PVd versus bortezomibe + dexametasona (Vd) e os resultados mostraram que a associação PVd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão (39%) (moderada certeza da evidência);</li> <li>• pode aumentar a sobrevida global (redução do risco de morte de 2%) e a taxa de resposta completa (4 vezes mais) (baixa certeza da evidência);</li> </ul>

<p>0,77; <math>P &lt; 0,0001</math>), com destaque aos resultados após a primeira recidiva (HR de 0,54 (95% CI 0,36 a 0,82) e consistência entre toda as populações, incluindo alto risco e frágeis. Nas metanálises em rede, para o subgrupo de pacientes recidivados e refratários à lenalidomida, PVd também foi superior ao Vd, sem diferença significativa entre os demais comparadores (DVd, DKd, IsaKd e Kd).</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_PTC - Revisão Sistemática – páginas 5]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida (baixa certeza da evidência);</li> <li>• é incerto o efeito do PVd na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa).</li> </ul> <p>Os eventos adversos grau 1 a 2 mais frequentes foram: neuropatia periférica sensorial (40% versus 33%), constipação (34% versus 24%), edema periférico (32% versus 19%), fadiga (29% versus 23%), diarreia (27% versus 27%), pirexia (21% versus 11%), tosse (21% versus 20%).</p> <p>As revisões sistemáticas com metanálise em rede demonstram que o PVd está associado à redução do risco de progressão da doença, quando comparado ao Vd e Kd. Quanto aos outros comparadores avaliados, DVd, DKd e IsaKd tem maior probabilidade de redução do risco de progressão da doença quando comparado ao PVd. Contudo, há incertezas inerentes às análises derivadas de comparações indiretas.</p>
<p><b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b></p>	
<p>O PROPONENTE apresentou a análise de custo-minimização sob a perspectiva da saúde suplementar, considerando apenas desfechos econômicos. A diferença de custo do PVd em comparação ao DVd, Kd, DKd e IsaKd foi de - R\$ 176.937, -R\$ 492.858, -R\$ 1.012.361 e -R\$ 1.124.231 ao ano, respectivamente. O modelo de custo-minimização foi considerado inadequado pelos PARECERISTAS, pois analisa apenas a similaridade entre as tecnologias comparadas e não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade. O modelo mais adequado a esta proposta seria o custo-utility, tendo o QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse. Contudo, o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia</p>	

para a população proposta inviabiliza a condução da análise econômica. As principais limitações estão associadas à imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança, derivados de análises de comparação indireta, e à ausência de análise de custo considerando como comparador a associação Vd, analisada pelo ECR OPTMISMM. Adicionalmente, o impacto orçamentário também deve ser considerado para a sustentabilidade da saúde suplementar.

**IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>O PROPONENTE apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO) na perspectiva da saúde suplementar e com horizonte temporal de 5 anos.</p> <p>A estimativa epidemiológica da população teve média anual de 307,6 pacientes e participação no mercado projetada de 10%-35%.</p> <p>O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de R\$ - 203.279.642,00 com média anual no período de R\$ - 40.655.928,40.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A AIO foi recalculada utilizando a planilha padrão da ANS.</li> <li>• A estimativa epidemiológica considerada para a média anual da população em tratamento no horizonte de 5 anos foi de 397 pacientes.</li> <li>• O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da pomalidomida associada ao bortezomibe e a dexametasona foi de R\$ -126.856.220,88 (média anual de R\$ -25.371.244,18) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e um <i>market share</i> alvo de 24% no quinto ano.</li> <li>• Vale ressaltar que o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta adiciona limitações à condução da análise de impacto orçamentário.</li> <li>• A economia estimada neste RAC é menor do que a apresentada pelo PROPONENTE, principalmente devido a divergências no tempo de administração das terapias e do <i>market share</i> adotado.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A incorporação exclusiva do PVd projetou economia de -R\$126.856.220,88 e a incorporação exclusiva do DPd projetou incremento de R\$ 43.257.018,25 acumulado em 5 anos. Desta forma, o cenário que considerou a incorporação concomitante das duas tecnologias estimou uma economia de - R\$41.799.602,58.</li> </ul>
<b>EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL</b>	
<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>Foram realizadas buscas por estudos de avaliação de tecnologia nas seguintes organizações internacionais: National Institute for Health and Care Excellence (NICE - Inglaterra), Scottish Medicines Consortium (SMC - Escócia), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/PBS - Austrália), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH - Canadá) e Haute Autorité de Santé (HAS - França). Até o momento, a incorporação do PVd para o tratamento de pacientes com MMRR previamente expostos à lenalidomida foi avaliada pelo CADTH, PBAC e HAS.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão Sistemática – páginas 67 e 68].</i></p>	<p>A agência CADTH (Canadá) e PBS (Austrália) recomendam o reembolso de PVd para o tratamento de adultos com MMRR que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida. O NICE (Reino Unido), SMC (Escócia) e Conitec (Brasil) não avaliaram a tecnologia até o momento.</p>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	
<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>Com o uso extensivo de lenalidomida nas linhas mais precoces de tratamento do MM, geralmente até a progressão da doença, há uma necessidade não atendida de esquemas</p>	<p>Apenas um estudo de comparação direta foi encontrado, avaliando PVd versus Vd para a população de interesse, e mostrou provável aumento da SLP, SG e taxa de resposta</p>

<p>comprovados e eficazes em caso de recidiva nessa população específica. Dentre as opções terapêuticas para MMRR, incluindo as atualmente incorporadas na saúde suplementar, as únicas a terem sido estudadas em ensaios clínicos avaliando exclusivamente pacientes com exposição prévia à lenalidomida foram os esquemas contendo pomalidomida. Nesse contexto, em comparação aos tratamentos atualmente disponíveis na saúde suplementar, PVd é o único regime estudado de forma robusta e extensiva no cenário pós lenalidomida além de proporcionar manutenção da imunomodulação e perfil de segurança bem estabelecido e manejável com ajuste de dose e com baixas taxas de descontinuação. Ademais, PVd demonstrou manter a eficácia independente da refratariedade após a primeira recidiva, com resultados consistentes entre os subgrupos, incluindo pacientes de alto risco e frágeis.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_PTC - Revisão Sistemática – página 5]</i></p>	<p>completa. Pode haver pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida e há incertezas quanto à incidência de eventos adversos graves.</p> <p>As revisões sistemáticas com metanálise em rede demonstram que o PVd está associado à redução do risco de progressão da doença, quando comparado ao Vd e Kd. Quanto aos outros comparadores avaliados, DVd, DKd e IsaKd tem maior probabilidade de redução do risco de progressão da doença quando comparado ao PVd. Contudo, há incertezas inerentes às análises derivadas de comparações indiretas.</p>
--	--

### 3. CONDIÇÃO CLÍNICA

#### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O MM é uma doença hematológica maligna caracterizada pela proliferação clonal de células plasmáticas secretoras de imunoglobulina (plasmócitos). Os plasmócitos neoplásicos acumulam-se na medula óssea, formam colônias e interagem com células estromais (1), levando ao aumento na expressão de citocinas (IL-10, VEGF e TGF- $\beta$ ), que suprimem o sistema imune (2) e levam à queda expressiva da produção de imunoglobulinas normais, o que eleva a suscetibilidade do paciente a infecções recorrentes (3).

O MM corresponde a 1% de todos os cânceres e aproximadamente 10% das neoplasias hematológicas (26). Em 2018, a incidência mundial de MM foi de 160.000 novos casos, com mortalidade global de 106.000 pacientes (26). Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, a taxa de mortalidade por mieloma múltiplo ajustada por idade pela população brasileira é de 0,91 mortes a cada 100.000 habitantes em 2020 (38). A incidência de MM é ligeiramente mais comum em homens, sendo duas vezes maior em afrodescendentes que em caucasianos e significativamente menor em asiáticos (33,34). A causa do MM ainda permanece obscura, mas sabe-se que a idade é um dos fatores de risco mais significativos (14).

O MM é uma doença progressiva incurável e, em última análise, fatal. A doença recidivada, também conhecida como MM progressivo, é definida por alterações nos níveis de proteína M no sangue e na urina, alterações na porcentagem de células da medula óssea ou outros critérios clínicos. A recidiva do MM pode, portanto, manifestar-se como progressão bioquímica sem sintomas ou disfunções orgânicas relacionadas ao MM, ou pode se desenvolver com sintomas proeminentes e comprometimento significativo de órgãos (12). A recidiva pode ocorrer durante a terapia, logo após a terapia ou após um longo período sem tratamento; quando ocorre durante a terapia ou dentro de 60 dias do final do último tratamento em pacientes que obtiveram pelo menos uma resposta mínima à terapia é conhecida como doença recidivada e refratária. Neste caso, o MM foi inicialmente responsivo ao tratamento (ao contrário da doença refratária primária), mas desenvolve resistência. Pacientes que respondem à terapia inicial, mas posteriormente desenvolvem doença progressiva no tratamento (ou seja, a recaída ocorre  $\geq 60$  dias após o último tratamento) são considerados como tendo MM recidivado. Essas distinções são clinicamente relevantes, pois os pacientes com doença refratária (MM primário refratário ou recidivado e refratário) provavelmente terão uma resposta pior a outras linhas de terapia.

A avaliação laboratorial inicial para o MM deve incluir um hemograma completo; perfil bioquímico como medição de creatinina, cálcio, albumina, lactato desidrogenase, cadeias leves livres e níveis de  $\beta 2$  microglobulina; e eletroforese de proteínas séricas e urinárias com imunofixação (14). A tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) ou a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) devem ser realizadas em todos os novos diagnósticos de MM, considerando-se imagens do corpo inteiro. As imagens podem documentar fraturas por compressão, lesões líticas ou fraturas patológicas. Em configurações com recursos limitados, sem acesso a modalidades avançadas de imagem, uma pesquisa óssea pode ser realizada (14).

Em 2014, o *International Myeloma Working Group* (IMWG) revisou os critérios diagnósticos e mudaram a definição de MM de uma doença definida por sintomas para uma doença definida por biomarcadores (16). Especificamente, três biomarcadores foram adicionados aos antigos critérios “CRAB” totalizando sete requisitos para o diagnóstico desta doença (16). Em relação aos critérios para determinação do MM recidivado e refratário, o IMWG o define como doença que se torna não responsiva ou progressiva na terapia em até 60 dias após o último tratamento em pacientes que obtiveram uma resposta mínima ou melhor em terapia prévia. A recidiva é considerada como uma recorrência da doença após resposta prévia e é definida com base em critérios laboratoriais e radiológicos objetivos (17):  $\geq 25\%$  da proteína monoclonal sérica ou urinária (proteína M); ou  $\geq 25\%$  de diferença entre as cadeias leves livres séricas envolvidas e não envolvidas de seu nadir, respectivamente; ou desenvolvimento de novos plasmocitomas ou hipercalemia.

A doença pode apresentar duas fases, uma assintomática (chamada *smoldering*), na qual os pacientes não necessitam de tratamento e podem permanecer nesse estado por muitos anos; e outra sintomática, na qual os pacientes devem ser tratados imediatamente. (19). A tétrede típica dos sinais e sintomas mais comuns do MM (critérios CRAB) incluem insuficiência renal, anemia, lesões ósseas e cálcio elevado (20). Os pacientes com MMRR vivem com sintomas de longo prazo, como dor nas costas, neuropatia e efeitos colaterais muitas vezes induzidos por esteroides, como edema (21). Além disso, há sempre o potencial de declínio rápido levando à morte devido a complicações relacionadas à doença e/ou ao tratamento de pacientes em estágio da doença avançada (12).

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 10 a 20].

### **3.2. Tratamento recomendado**

Conforme já mencionado, o MM é caracterizado por sucessivas recidivas, remissão reduzida e sensível a uma variedade de agentes citotóxicos. (60). O tratamento do MM está cada vez mais individualizado, de acordo com o prognóstico e histórico de cada paciente. O manejo do MM recém-diagnosticado é dominado pela decisão de oferecer ou não transplante autólogo de células-tronco (TACT), sendo este o tratamento de escolha para pacientes mais jovens (<65 anos) ou pacientes aptos (<70 anos em boas condições clínicas).

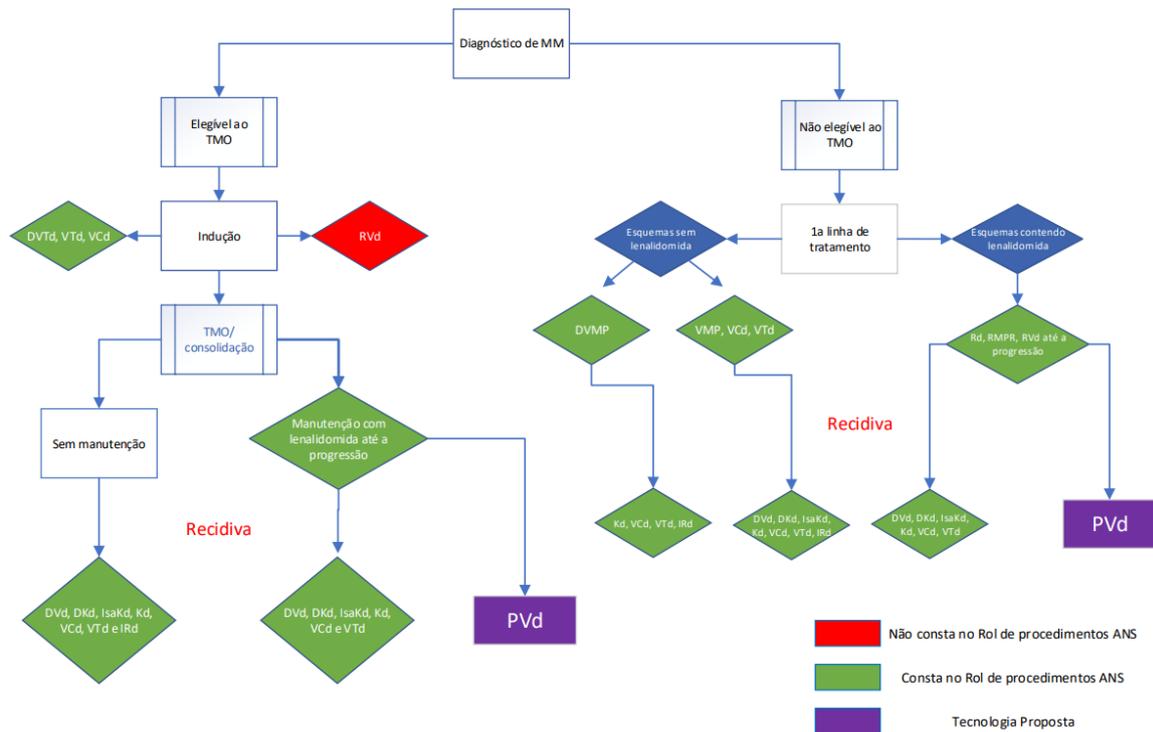
Pacientes recém-diagnosticados que são elegíveis para terapias de altas doses e transplante autólogo recebem quimioterapia de indução seguida de quimioterapia de alta dose com TACT. A Diretriz da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda nesse contexto os esquemas bortezomibe

+ lenalidomida + dexametasona (RVd) e daratumumabe + bortezomibe + talidomida + dexametasona (DVTd) como primeiras opções e em sua ausência, VTd e bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona (VCd). Atualmente esquemas contendo lenalidomida não constam ROL da ANS para tais pacientes. Enquanto a terapia de manutenção com lenalidomida, incorporada do ROL da ANS em abril de 2021, após o TACT e até a progressão da doença também é recomendada pela diretriz. Para pacientes idosos e aqueles inelegíveis para receber TACT, daratumumabe + lenalidomida + dexametasona (DRd), daratumumabe + bortezomibe + melfalano + prednisona (DVMP) e RVd são as opções de primeira linha preferidas de acordo com as diretrizes da ESMO, sendo opções também VMP e Rd. O tratamento anterior e a resposta a esse tratamento são fatores importantes para as decisões relativas ao tratamento do MMRR, como a compreensão da patogênese do MM sugere. Embora a maioria dos pacientes responda bem à terapia inicial e os níveis da doença sejam bastante reduzidos, o tratamento geralmente não é curativo e a maioria dos pacientes terá recaídas em algum momento (63). As principais classes de medicamentos que compõem a terapia medicamentosa do MM são as drogas imunomoduladoras (IMiD® – talidomida, lenalidomida, pomalidomida), inibidores de proteassoma (IP – bortezomibe, carfilzomibe, ixazomibe) e os anticorpos monoclonais (MAbs – daratumumabe, elotuzumabe e isatuximabe). Destes, os IMiDs e IPs têm atividade clínica tanto sozinhos quanto quando combinados entre si ou com as outras duas classes de terapia, enquanto as terapias de MAbs só têm atividade clínica significativa quando combinados com um IMiD ou IP.

No cenário do MMRR a escolha da terapia depende de vários parâmetros como idade, estado de performance, comorbidades, tipo, eficácia e tolerabilidade do tratamento anterior, número de linhas de tratamento anteriores, opções de tratamento restantes disponíveis, intervalo desde a última terapia e o tipo de recidiva. No contexto dessa submissão, em que os pacientes são resistentes à lenalidomida, a referida diretriz (61) sugere que pacientes recidivados e refratários à lenalidomida inicial poderiam receber principalmente PVd, DKd, IsaKd ou DVd. Sendo o esquema PVd a opção com melhores resultados, em termos de PFS, como terapia de segunda linha para essa população (65).

*[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 21 a 24].*

O PROPONENTE apresentou o fluxograma para o tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário e onde a terapia com PVd seria indicada.



## 4. TECNOLOGIA

### 4.1. Descrição

Os efeitos antitumorais da pomalidomida são mediados pela ligação à proteína cereblon, um componente do complexo ubiquitina-ligase (E3) (82,83). Isso resulta em maior ubiquinização e degradação de dois fatores de transcrição, Aiolos e Ikaros. A degradação do complexo Ikaros/Aiolos, por sua vez, inibe a transcrição de c-Myc e IRF4, dois oncogenes envolvidos no crescimento e sobrevivência das células do mieloma. A pomalidomida inibe a proliferação de células tumorais e induz a apoptose. Assim como a lenalidomida, a pomalidomida atua através da ligação ao cereblon. No entanto, foram observadas diferenças notáveis entre os efeitos dos dois IMiDs, que resultam em pomalidomida sendo ativa em células que são resistentes à lenalidomida (84). Adicionalmente, além de ter atividade antitumoral direta, a pomalidomida tem efeitos imunomoduladores. Estes efeitos imunomoduladores aumentam muitos dos passos na via complexa que constitui a resposta imunitária do organismo aos tumores (86).

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 30 e 31].

## 4.2. Ficha técnica

**Quadro 3.** Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	<b>Tipo</b>	MEDICAMENTO
2	<b>Princípio ativo</b>	POMALIDOMIDA
3	<b>Nome comercial</b>	Pomalyst®
4	<b>Fabricantes</b>	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
5	<b>Detentor do registro</b>	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
6	<b>Apresentação</b>	<p>Pomalyst® 1 mg: Cada cápsula dura contém 1 mg de pomalidomida. Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, estearil fumarato de sódio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, indigotina.</p> <p>Pomalyst® 2 mg: Cada cápsula dura contém 2 mg de pomalidomida. Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, estearil fumarato de sódio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, vermelho de eritrosina, indigotina.</p> <p>Pomalyst® 3 mg: Cada cápsula dura contém 3 mg de pomalidomida. Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, estearil fumarato de sódio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, azul de indigotina, indigotina.</p> <p>Pomalyst® 4 mg: Cada cápsula dura contém 4 mg de pomalidomida. Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, estearil fumarato de sódio, gelatina, dióxido de titânio, FCF azul brilhante, indigotina.</p>
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<p>Pomalyst® em combinação com bortezomibe e dexametasona (PvD) é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida.</p> <p>Pomalyst® em combinação com dexametasona (Pd) é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário que receberam pelo menos dois regimes de tratamento anteriores, incluindo</p>

		<p>lenalidomida e bortezomibe, e demonstraram progressão da doença na última terapia.</p> <p>(Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (anvisa.gov.br)</a>)</p>
8	<b>Indicação proposta pelo proponente</b>	<p>Pomalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona é indicado para pacientes que apresentam MMRR após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão Sistemática – página 32].</i></p>
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	<p>Pomalyst® deve ser administrado por via oral, aproximadamente no mesmo horário, todos os dias. As cápsulas de pomalidomida devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente com água, com ou sem alimentos. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.</p> <p>Em combinação com bortezomibe e dexametasona (PvD):</p> <p>A dose inicial recomendada de Pomalyst® é: 4 mg via oral, uma vez ao dia, nos dias 1-14 de cada ciclo de 21 dias.</p> <p>A dose recomendada de bortezomibe é: Para ciclos 1-8: 1,3 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1, 4, 8 e 11 de um ciclo de 21 dias. Do ciclo 9 em diante: 1,3 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.</p> <p>A dose recomendada de dexametasona é: Para ciclos 1-8: 20 mg via oral, uma vez ao dia, nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de um ciclo de 21 dias. Do ciclo 9 em diante: 20 mg via oral, uma vez ao dia, nos dias 1, 2, 8 e 9 de um ciclo de 21 dias.</p> <p>(Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (anvisa.gov.br)</a>)</p>
10	<b>Patente</b>	Não identificado.
11	<b>Requisitos obrigatórios</b>	Não há.
12	<b>Contraindicações</b>	<p>Gravidez; mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas; pacientes do sexo masculino incapazes de seguir ou cumprir as medidas contraceptivas necessárias; e hipersensibilidade à pomalidomida ou a qualquer um dos excipientes.</p>

		<p>Para informações sobre os medicamentos utilizados em combinação com pomalidomida, consultar a bula do respectivo produto.</p>
13	<b>Precauções</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advertência de Gravidez: pomalidomida é um análogo da talidomida. A talidomida é um agente teratogênico humano conhecido que provoca defeitos congênitos severos potencialmente fatais. A pomalidomida demonstrou ser teratogênica em ratos e coelhos, quando administrada durante o período de organogênese importante. Caso Pomalyst® seja administrado durante a gestação, um efeito teratogênico em humanos não pode ser descartado.</li> <li>• Eventos Tromboembólicos: pacientes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo - incluindo trombose prévia - devem ser monitorados cuidadosamente. Ações devem ser tomadas para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis.</li> <li>• Distúrbios da tireoide: foram descritos casos de hipotireoidismo. Antes do início do tratamento, recomenda-se o controle otimizado de comorbidades que influenciem a função tireoidiana. A monitorização inicial e contínua da função tiroideia é recomendada.</li> <li>• Neuropatia periférica: pacientes com neuropatia periférica de Grau <math>\geq 2</math> foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes pacientes com pomalidomida.</li> <li>• Disfunção cardíaca significativa: pacientes com disfunção cardíaca significativa [insuficiência cardíaca congestiva (Classe III ou IV da NY Heart Association); enfarte do miocárdio no prazo de 12 meses do início do tratamento; angina de peito instável ou pouco controlada] foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida.</li> <li>• Reações Alérgicas e Reações Cutâneas Graves: angioedema, anafilaxia e reações dermatológicas severas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foram reportados.</li> <li>• Tontura e Confusão: Tontura e confusão foram reportadas.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"><li>• Doença pulmonar intersticial (DPI): foi observada DPI e casos relacionados, incluindo casos de pneumonite, com a pomalidomida.</li><li>• Segunda Neoplasia Primária: foram reportadas em pacientes que receberam pomalidomida.</li><li>• Distúrbios Hepáticos: níveis acentuadamente elevados de alanina aminotransferase e bilirrubina foram observados em pacientes tratados com pomalidomida. Também houve casos de hepatite que resultaram na descontinuação de Pomalyst®.</li><li>• Infecção: reativação de hepatite B foi raramente reportada em pacientes que receberam pomalidomida em combinação com dexametasona que foram previamente infectados com o vírus da Hepatite B (HBV).</li><li>• Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP): foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva, incluindo casos fatais, com pomalidomida.</li><li>• Doação de Sangue ou Esperma: Todos os indivíduos (homens e mulheres férteis ou não) devem concordar em abster-se de doar sangue ou esperma enquanto estiverem em tratamento com Pomalyst® (incluindo interrupções da dose) e por pelo menos 30 dias após a última dose de Pomalyst®.</li><li>• Síndrome de Lise Tumoral Síndrome de lise tumoral (SLT) pode ocorrer em pacientes tratados com Pomalyst®.</li><li>• Mieloma Múltiplo Recidivado/Refratário Hematopoiético: neutropenia foi a reação adversa (RA) hematológica Grau 3/4 reportada mais frequentemente em pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado/refratário, seguida por anemia e trombocitopenia. Monitore os pacientes quanto a toxicidades hematológicas, especialmente neutropenia. Os pacientes devem ser aconselhados a relatar episódios febris imediatamente. Os pacientes devem ser observados quanto a sinais de hemorragia, incluindo epistaxe, especialmente com a utilização de medicamentos concomitantes que aumentam o risco de hemorragia. Monitore os hemogramas completos semanalmente durante as</li></ul>
--	--	---

		primeiras 8 semanas e mensalmente depois disso. Uma modificação da dose pode ser necessária. Os pacientes podem precisar usar suporte de hemoderivados e/ou fatores de crescimento.
14	<b>Eventos adversos</b>	As reações adversas muito frequentes são: infecção de vias respiratórias superiores, pneumonia, bronquite, infecção viral de vias respiratórias superiores, carcinoma de células basais, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, hipocalcemia, hiperglicemia, insônia, depressão, neuropatia sensorial periférica, tontura, tremor, catarata, fibrilação atrial, hipotensão, hipertensão, trombose venosa profunda, tosse, dispneia, constipação, diarreia, náuseas, vômitos, erupção cutânea, dorralgia, fraqueza muscular, lesão renal aguda, doença renal crônica, retenção urinária, fadiga, edema periférico, febre.  (Bula Anvisa - <a href="http://consultas-agencia-nacional-de-vigilancia-sanitaria/anvisa.gov.br">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (anvisa.gov.br)</a> )

<b>Comentários gerais sobre a ficha técnica</b>
Nenhum comentário adicional.

## 5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas<sup>1</sup> ou de parecer técnico-científico (PTC)<sup>2</sup>.

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

( ) Revisão sistemática.

( x ) Parecer técnico-científico (PTC).

( ) Outros.

<b>Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese</b>
Não há comentários adicionais.

### 5.1. Pergunta estruturada

A combinação pomalidomida + bortezomibe + dexametasona (PVd) é eficaz e segura no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado refratário após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida, quando comparado às terapias com bortezomibe + dexametasona (Vd), carfilzomibe + dexametasona (Kd), daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd), isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd) ou daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd)?

**Quadro 4.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Componente	PROONENTE	PARECERISTAS
<b>População</b>	Pacientes com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida.	Idem
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Combinação: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Pomalidomida (Pomalyst®) + bortezomibe + dexametasona (PVd)</li> </ul>	Idem
<b>Comparador</b>	As combinações: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Carfilzomibe + dexametasona (Kd)</li> <li>▫ Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd)</li> <li>▫ Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd)</li> <li>▫ Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd)</li> </ul>	As combinações: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bortezomibe + dexametasona (Vd)</li> <li>▫ Carfilzomibe + dexametasona (Kd)</li> <li>▫ Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd)</li> <li>▫ Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd)</li> <li>▫ Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd)</li> </ul>
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Primários: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida global (SG)</li> <li>▫ Sobrevida livre de progressão (SLP)</li> </ul> Secundários: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Resposta global</li> </ul>	Primários <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida global (SG)</li> <li>▫ Sobrevida livre de progressão (SLP)</li> <li>▫ Eventos adversos graves.</li> </ul> Secundários

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Eventos adversos graves e não graves.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Quaisquer eventos adversos</li> <li>▫ Resposta tumoral</li> <li>▫ Qualidade de vida.</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos randomizados de fase III.	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência dos mesmos, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, estudos de caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

**Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICOS**

Nenhum comentário adicional.

## 5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

**Quadro 5.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

<b>Critérios</b>	<b>PROponente</b>	<b>PARECERISTAS</b>
<b>Inclusão (PICOS)</b>	<p>Adultos com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida. A intervenção seria a combinação pomalidomida + bortezomibe + dexametasona (PVd). A fim de alcançar maior sensibilidade no resultado das buscas, não foram definidos comparadores para as estratégias de busca.</p> <p>Para a definição dos comparadores de interesse, seguiu-se o racional abaixo: a) Como exposição prévia a lenalidomida é</p>	<p><b>P (população):</b> Pacientes com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida</p> <p><b>I (intervenção):</b> pomalidomida + bortezomibe + dexametasona (PVd)</p> <p><b>C (comparadores):</b> medicamentos disponíveis no Rol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bortezomibe + dexametasona (Vd)</li> <li>▫ Carfilzomibe + dexametasona (Kd)</li> </ul>

<p>mandatória para a indicação da tecnologia proposta, foram avaliados os esquemas com lenalidomida atualmente incluídos no ROL ANS para 1ª linha de tratamento: a) Pacientes não elegíveis ao TACT (1ª linha): Rd, RMPR, RVd todas indicadas para uso até a progressão; b) Pacientes elegíveis ao TACT (1ª linha): lenalidomida monoterapia até a progressão para a fase de manutenção pós transplante.</p> <p>Considerando: (i) que a população alvo desta submissão é de pacientes com MMRR que receberam pelo menos uma terapia prévia, incluindo lenalidomida; e (ii) que os regimes com lenalidomida incluídos no Rol de Procedimentos da ANS apresentam em suas indicações de bula o tratamento até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável (64); e (iii) de acordo com as definições vigentes (IMWG), pacientes com progressão durante o tratamento atual ou dentro de 60 dias após o seu término são considerados recidivados e refratários a lenalidomida. Assim, entende-se que, neste cenário, os regimes com lenalidomida não seriam elegíveis como possíveis terapias subsequentes para a população de interesse. Os desfechos avaliados foram a SG, a SLP, a resposta global e os eventos adversos graves e não graves relacionados a cada uma das tecnologias avaliadas. Foram considerados para inclusão nesta pesquisa revisões sistemáticas com metanálises em rede e ECRs de fase III.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd)</li> <li>▫ Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd)</li> <li>▫ Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd)</li> </ul> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida global</li> <li>▫ Sobrevida livre de progressão</li> <li>▫ Eventos adversos graves.</li> </ul> <p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Quaisquer eventos adversos</li> <li>▫ Resposta tumoral</li> <li>▫ Qualidade de vida.</li> </ul> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> revisões sistemáticas, ECRs; na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>
---	--

	<i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão Sistemática - páginas 36 a 38].</i>	
<b>Exclusão (PICOS)</b>	<p>Os regimes contendo lenalidomida não foram considerados como comparadores (por exemplo, IRd - ixazomibe, lenalidomida e dexametasona). Não foram considerados como comparadores VTd ou VCd, por não estarem recomendados em nenhuma das diretrizes para a população de interesse, mas principalmente pois, considerando a exigência de tratamento prévio com lenalidomida para a indicação proposta, os esquemas VTd e VCd não foram estudados nesse contexto.</p> <p>Foram excluídos os seguintes estudos: estudos reportados apenas como resumo de congresso; análise de impacto orçamentário e modelos econômicos; revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário; revisões narrativas e integrativas; artigos de opinião; protocolos de pesquisa; guidelines médicos; estudos incompletos ou parciais (brief report), e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão Sistemática - páginas 36 a 38].</i></p>	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
<b>Outros critérios</b>	Não foi feita nenhuma restrição para data e idioma de publicação.	Idem

*Bortezomibe + dexametasona (Vd), carfilzomibe + dexametasona (Kd), daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd), isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd) ou daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd)*

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
Nenhum comentário adicional.

### 5.3. Busca por evidências

**Quadro 6.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE via Pubmed	<p><b>PROponente</b></p> <p>#1: Pacientes ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("multiple"[All Fields] AND "myelomas"[All Fields]) OR "multiple myelomas"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("myelomas"[All Fields] AND "multiple"[All Fields])) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("myeloma"[All Fields] AND "plasma"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "myeloma plasma cell"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("myeloma"[All Fields] AND "plasma"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "myeloma plasma cell"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("plasma"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "plasma cell myeloma"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myelomas"[All Fields] AND "plasma"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "myelomas plasma cell"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("plasma"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "plasma cell myeloma"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("plasma"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "myelomas"[All Fields]) OR</p>	<p>9 referências</p> <p>[30/09/2022]</p>

	<p>"plasma cell myelomas"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("myeloma"[All Fields] AND "multiple"[All Fields]) OR "myeloma multiple"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("myeloma"[All Fields] AND "multiple"[All Fields]) OR "myeloma multiple"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("myeloma"[All Fields] AND "multiples"[All Fields])) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("kahler"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "kahler disease"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("disease"[All Fields] AND "kahler"[All Fields])) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("plasma"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "plasma cell myeloma"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("cell"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields] AND "plasma"[All Fields]) OR "cell myeloma plasma"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("cell"[All Fields] AND "myelomas"[All Fields] AND "plasma"[All Fields])) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("myelomas"[All Fields] AND "plasma"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "myelomas plasma cell"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("plasma"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "myelomas"[All Fields]) OR "plasma cell myelomas"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("myeloma"[All Fields] AND "multiple"[All Fields]) OR "myeloma multiple"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR "myelomatosis"[All Fields] OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR</p>	
--	--	--

	<p>("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR "myelomatoses"[All Fields])</p> <p>#2: Intervenção ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "bortezomib s"[All Fields] OR ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "velcade"[All Fields] OR "bortezomib s"[All Fields]) OR ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "ldp 341"[All Fields]) OR ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "ldp 341"[All Fields]) OR ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "ldp341"[All Fields]) OR ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "ps 341"[All Fields]) OR ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "341 ps"[All Fields]) OR ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "ps 341"[All Fields]) OR ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "ps341"[All Fields])) AND ("dexamethason"[All Fields] OR "dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "dexamethasone s"[All Fields] OR "dexamethasones"[All Fields] OR ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "methylfluorprednisolone"[All Fields]) OR ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "hexadecadrol"[All Fields]) OR ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "decameth"[All Fields]) OR ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "decaspray"[All Fields]) OR ("dexamethason"[All Fields] OR "dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "dexasone"[All Fields] OR "dexamethasone s"[All Fields] OR "dexamethasones"[All Fields]) OR ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "millicorten"[All Fields]) OR ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "oradexon"[All Fields]) OR ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "decaject"[All Fields]) OR ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "decaject l a"[All Fields]) OR ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "decaject l a"[All Fields]) OR ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR</p>	
--	--	--

	<p>"dexamethasone"[All Fields] OR "hexadrol"[All Fields])) AND  ("pomalidomide"[Supplementary Concept] OR "pomalidomide"[All Fields] OR  ("pomalidomide"[Supplementary Concept] OR "pomalidomide"[All Fields] OR  "cc 4047"[All Fields]) OR ("pomalidomide"[Supplementary Concept] OR  "pomalidomide"[All Fields] OR "cc 4047"[All Fields]) OR  ("pomalidomide"[Supplementary Concept] OR "pomalidomide"[All Fields] OR  "cc4047"[All Fields]) OR ("pomalidomide"[Supplementary Concept] OR  "pomalidomide"[All Fields] OR "imnovid"[All Fields]) OR  ("pomalidomide"[Supplementary Concept] OR "pomalidomide"[All Fields] OR  "pomalyst"[All Fields]) OR ("pomalidomide"[Supplementary Concept] OR  "pomalidomide"[All Fields] OR "actimid"[All Fields]))</p> <p>#3: Desenho do estudo ((“Meta-Analysis as Topic”[MeSH] OR meta  analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR “MetaAnalysis”[PT] OR “Systematic  Review”[PT] OR “Systematic Reviews as Topic”[MeSH] OR systematic  review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR “Review Literature as  Topic”[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR  psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR  cinhal[TIAB] OR “science citation index”[TIAB] OR bids[TIAB] OR  cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-  search*[TIAB] OR “relevant journals”[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR  ((“selection criteria”[TIAB] OR “data extraction”[TIAB]) AND “Review”[PT]))  NOT (“Comment”[PT] OR “Letter”[PT] OR “Editorial”[PT] OR (“Animals”[MeSH]  NOT (“Animals”[MeSH] AND “Humans”[MeSH])))</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p> <p><i>Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão  Sistemática - página 84 a 93]</i></p>	
	<p><b>PARECERISTAS</b></p> <p>#1 ("Multiple Myeloma"[Mesh]) 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))</p>	<p>593  referências  [18/07/2023]</p>

	<p>#2 ("pomalidomide" [Supplementary Concept]) OR ((CC-4047) OR (CC 4047) OR (CC4047) OR (Imnovid) OR (Pomalyst) OR (actimid))) OR (pomalidomide)</p> <p>#3 (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) OR (((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])</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	
<p><b>Biblioteca</b> <b>Cochrane</b></p>	<p><b>PROPONENTE</b></p> <p>#1: Pacientes "multiple myeloma" OR MeSH descriptor: [multiple myeloma] explode all trees</p> <p>#2: Intervenção ("dexamethasone" OR MeSH descriptor: [dexamethasone] explode all trees) AND ("Bortezomib" OR MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees) AND ("pomalidomide" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched))</p> <p>#1 AND #2 (Cochrane Reviews)</p> <p><i>Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão Sistemática - página 84 a 93]</i></p>	<p>0 referências [30/09/2022]</p>
	<p><b>PARECERISTAS</b></p> <p>#1 MeSH descriptor: MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees</p> <p>#2 (Cell Myeloma, Plasma) OR (Disease, Kahler) OR (Myeloma, Multiple) OR (Multiple Myelomas) OR (Myelomatoses) OR (Plasma-Cell Myeloma) OR (Myeloma Multiple) OR (Plasma-Cell Myelomas) OR (Cell Myelomas, Plasma) OR (Myelomas, Multiple) OR (Myelomas, Plasma-Cell) OR (Myeloma-Multiple) OR (Plasma Cell Myeloma) OR (Myeloma, Plasma Cell) OR (Myeloma-Multiples) OR (Kahler Disease) OR (Myelomatosis) OR (Myelomas, Plasma Cell) OR (Plasma Cell Myelomas) OR (Myeloma, Plasma-Cell)</p> <p>#3 #1 OR #2</p>	<p>427 referências [18/07/2023]</p>

	#4 (pomalidomide) OR (CC-4047) OR (CC 4047) OR (CC4047) OR (Imnovid) OR (Pomalyst) OR (actimid) #5 #3 AND #4	
<b>Biblioteca Virtual em Saúde</b>	<b>PROPONENTE</b>	-
	Não realizada.	
	<b>PARECERISTAS</b> ((multiple myeloma) OR (multiple myeloma) OR (mieloma múltiplo) OR (myélome multiple) OR (mieloma múltiple)) AND ((pomalidomide) OR (cc-4047) OR (cc 4047) OR (cc4047) OR (imnovid)) AND ( db:("WPRIM" OR "BRISA" OR "LILACS"))	15 referências [18/07/2023]
<b>EMBASE via Elsevier</b>	<b>PROPONENTE</b> #1: Pacientes 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' OR 'kahler disease'/exp OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler'/exp OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex'/exp OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma, multiple'/exp OR 'myeloma, multiple' OR 'myelomatosis'/exp OR 'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma'/exp OR 'plasma cell myeloma' #3: Intervenção ( 'pomalidomide'/exp OR 'pomalidomide' OR '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1, 3 dioxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide'/exp OR '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1, 3 dioxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide' OR '3 (4 amino 1, 3 dioxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione'/exp OR '3 (4 amino 1, 3 dioxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione' OR '3 amino n (2, 6 dioxo 3 piperidyl) phthalimide'/exp OR '3 amino n (2, 6 dioxo 3 piperidyl) phthalimide' OR '4 amino 2 (2, 6 dioxo 3 piperidyl) isoindoline 1, 3 dione'/exp OR '4 amino 2 (2, 6 dioxo 3 piperidyl) isoindoline 1, 3 dione' OR '4 aminothalidomide'/exp OR '4 aminothalidomide' OR 'actimid'/exp OR 'actimid' OR 'cc 4047'/exp OR 'cc 4047' OR 'cc4047'/exp OR 'cc4047' OR 'cdc 394'/exp OR 'cdc 394' OR 'cdc394'/exp OR 'cdc394' OR 'imnovid'/exp OR 'imnovid' OR 'pomalyst'/exp OR 'pomalyst') AND ('dexamethasone' OR '1 fluoro 14, 17 dihydroxy 14 (2 hydroxyacetyl) 2, 13, 15 trimethyltetracyclo [8.7.0.0 (2, 7) .0 (11, 15)] heptadeca 3, 6 dien 5 one' OR '16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone' OR '9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone' OR '9 fluoro 11, 17 dihydroxy 17 (2 hydroxyacetyl) 10, 13, 16 trimethyl 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 16 octahydrocyclopenta [a] phenanthren 3 one' OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4	142 referências [30/09/2022]

	<p>pregnadiene 3, 20 dione' OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione' OR '9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone' OR 'adrecort' OR 'adrenocot' OR 'aeroseb dex' OR 'aeroseb-d' OR 'aeroseb-dex' OR 'aflucoson' OR 'aflucosone' OR 'alfalyl' OR 'anaflogistico' OR 'anaflogistico novobios' OR 'aphtasolon' OR 'arcodexan' OR 'arcodexane' OR 'artrosone' OR 'auxiron' OR 'azium' OR 'baycadron' OR 'bidexol' OR 'bisu ds' OR 'calonat' OR 'cebedex' OR 'cetadexon' OR 'colofoam' OR 'corsona' OR 'corsone' OR 'cortastat' OR 'cortastat 10' OR 'cortastat la' OR 'cortidex' OR 'cortidexason' OR 'cortidrona' OR 'cortidrone' OR 'cortisumman' OR 'dacortina fuerte' OR 'dacortine fuerte' OR 'dalalone' OR 'dalalone d.p.' OR 'dalalone l.a.' OR 'danasone' OR 'de-sona la' OR 'decacortin' OR 'decadeltosona' OR 'decadeltosone' OR 'decaderm' OR 'decadion' OR 'decadran' OR 'decadron' OR 'decadron 5-12 pak' OR 'decadron la' OR 'decadronal' OR 'decadrone' OR 'decaesadriil' OR 'decagel' OR 'decaject' OR 'decalix' OR 'decamethasone' OR 'decasone' OR 'decaspray' OR 'decaasterolone' OR 'decdan' OR 'decilone' OR 'decilone forte' OR 'decofluor' OR 'dectancyl' OR 'dekacort' OR 'delladec' OR 'deltafluoren' OR 'deltafluorene' OR 'dergramin' OR 'deronil' OR 'desacort' OR 'desacortone' OR 'desadrene' OR 'desalark' OR 'desameton' OR 'desametone' OR 'desigdron' OR 'dexa cortisyl' OR 'dexa dabrosan' OR 'dexa korti' OR 'dexa scherosan' OR 'dexa scherozon' OR 'dexa scherozone' OR 'dexa-p' OR 'dexacen 4' OR 'dexacen-4' OR 'dexachel' OR 'dexacort' OR 'dexacortal' OR 'dexacorten' OR 'dexacortin' OR 'dexacortisyl' OR 'dexadabrosan' OR 'dexadecadrol' OR 'dexadrol' OR 'dexagel' OR 'dexagen' OR 'dexahelvacort' OR 'dexakorti' OR 'dexalien' OR 'dexalocal' OR 'dexame' OR 'dexamecortin' OR 'dexameson' OR 'dexamesone' OR 'dexametason' OR 'dexametasona' OR 'dexameth' OR 'dexamethason' OR 'dexamethasone alcohol' OR 'dexamethasone intenso' OR 'dexamethazon' OR 'dexamethazone' OR 'dexamethonium' OR 'dexamonozon' OR 'dexan' OR 'dexane' OR 'dexano' OR 'dexapot' OR 'dexascheroson' OR 'dexascherozon' OR 'dexascherozone' OR 'dexason' OR 'dexasone' OR 'dexasone la' OR 'dexasone s' OR 'dexinoral' OR 'dexionil' OR 'dexmethsone' OR 'dexona' OR 'dexone' OR 'dexone 0.5' OR 'dexone 0.75' OR 'dexone 1.5' OR 'dexone 4' OR 'dexpak taperpak' OR 'dextelan' OR 'dextenza' OR 'dextrasone' OR 'dexycu' OR 'dexycu kit' OR 'dezone' OR 'dibasona' OR 'doxamethasone' OR 'esacortene' OR 'ex s1' OR 'exadion' OR 'exadione' OR 'firmalone' OR 'fluormethyl prednisolone' OR 'fluormethylprednisolon' OR 'fluormethylprednisolone' OR 'fluormone' OR</p>	
--	---	--

	<p>'fluorocort' OR 'fluorodelta' OR 'fluoromethylprednisolone' OR 'fortecortin' OR 'gammacorten' OR 'gammacortene' OR 'grosodexon' OR 'grosodexone' OR 'hemady' OR 'hexadecadiol' OR 'hexadecadrol' OR 'hexadiol' OR 'hexadrol' OR 'isnacort' OR 'isopto dex' OR 'isopto maxidex' OR 'isopto-dex' OR 'isopto-maxidex' OR 'isoptodex' OR 'isoptomaxidex' OR 'isv 305' OR 'isv305' OR 'lokalison f' OR 'loverine' OR 'luxazone' OR 'marvidione' OR 'maxidex' OR 'mediamethasone' OR 'megacortin' OR 'mephameson' OR 'mephamesone' OR 'metasolon' OR 'metasolone' OR 'methazon ion' OR 'methazone ion' OR 'methazonion' OR 'methazonione' OR 'metisone lafi' OR 'mexasone' OR 'millicorten' OR 'millicortenol' OR 'mk 125' OR 'mk125' OR 'mymethasone' OR 'neoforderx' OR 'neofordex' OR 'nisomethasona' OR 'novocort' OR 'nsc 34521' OR 'nsc34521' OR 'oftan-dexa' OR 'optiocorten' OR 'optiocortinol' OR 'oradexan' OR 'oradexon' OR 'oradexone' OR 'orgadrone' OR 'oto 104' OR 'oto104' OR 'ozurdex' OR 'pidexon' OR 'policort' OR 'posurdex' OR 'predni f tablinen' OR 'predni-f' OR 'prednisolone f' OR 'prodexona' OR 'prodexone' OR 'sanamethasone' OR 'santenson' OR 'santeson' OR 'sawasone' OR 'sk 0503' OR 'sk0503' OR 'solurex' OR 'solurex la' OR 'spoloven' OR 'spt 2101' OR 'spt2101' OR 'sterasone' OR 'thilodexine' OR 'triamcimetil' OR 'vexamet' OR 'visumetazone' OR 'visumethazone') AND ('bortezomib' OR '[3 methyl 1 [3 phenyl 2 (pyrazine 2 carboxamido) propanamido] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [ [1 oxo 3 phenyl 2 [ (pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [ [3 phenyl 2 (pyrazine 2 carbonylamino) propanoyl] amino] butyl] boronic acid' OR 'bortezomib mannitol' OR 'bortezomib mannitol boronic ester' OR 'bxcl 101' OR 'bxcl101' OR 'hsb 407' OR 'hsb 408' OR 'hsb407' OR 'hsb408' OR 'jnj 26866138' OR 'jnj26866138' OR 'ldp 341' OR 'ldp341' OR 'mg 341' OR 'mg341' OR 'milatib' OR 'mln 341' OR 'mln341' OR 'mylosome' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (2 pyrazinylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (pyrazin 2 ylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide' OR 'ps 341' OR 'ps341' OR 'velcade') #3: Desenho do estudo ('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR</p>	
--	--	--

	<p>cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR          psychlit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti          OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti)          OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1          search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR          'selection criteria':ab,ti) AND 'review'/it) NOT ('letter'/it OR 'editorial'/it OR          (('animal'/exp OR 'animal') NOT (('animal'/exp OR 'animal') AND ('human'/exp          OR 'human'))))</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão          Sistemática - página 84 a 93].</i></p>	
	<p><b>PARECERISTAS</b></p> <p>#1 'kahler disease'/exp OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler'/exp OR 'morbus          kahler' OR 'myeloma multiplex'/exp OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma,          multiple'/exp OR 'myeloma, multiple' OR 'myelomatosis'/exp OR          'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma'/exp OR 'plasma cell myeloma' OR          'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma'</p> <p>#2 '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1, 3 dioxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide'/exp OR '3 (4          amino 1, 3 dihydro 1, 3 dioxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide' OR '3 (4 amino 1, 3          dioxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione'/exp OR '3 (4 amino 1,          3 dioxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione' OR '3 amino n (2, 6          dioxo 3 piperidyl) phthalimide'/exp OR '3 amino n (2, 6 dioxo 3 piperidyl)          phthalimide' OR '4 amino 2 (2, 6 dioxo 3 piperidyl) isoindoline 1, 3 dione'/exp          OR '4 amino 2 (2, 6 dioxo 3 piperidyl) isoindoline 1, 3 dione' OR '4          aminothalidomide'/exp OR '4 aminothalidomide' OR 'actimid'/exp OR 'actimid'          OR 'cc 4047'/exp OR 'cc 4047' OR 'cc4047'/exp OR 'cc4047' OR 'cdc 394'/exp          OR 'cdc 394' OR 'cdc394'/exp OR 'cdc394' OR 'imnovid'/exp OR 'imnovid' OR          'pomalyst'/exp OR 'pomalyst' OR 'pomalidomide'/exp OR 'pomalidomide'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR          random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR          placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR          ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab)          AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR          ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly)          NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de</p>	<p>948          referências          [18/07/2023]</p>

	<p>OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))</p> <p>#5 ('systematic review' OR 'meta-analysis') AND [review]/lim OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'biomedical technology assessment'/exp OR 'biomedical technology assessment' OR 'network meta-analysis'/exp OR 'network meta-analysis' OR ((systematic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((methodologic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((quantitative NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ti,ab,kw) OR ((research NEAR/3 (integrati* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((integrative NEAR/3 (review* OR</p>	
--	---	--

	<p>overview*)):ti,ab,kw) OR ((collaborative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((pool* NEAR/3 analy*)):ti,ab,kw) OR 'data synthes*':ti,ab,kw OR 'data extraction*':ti,ab,kw OR 'data abstraction*':ti,ab,kw OR 'handsearch*':ti,ab,kw OR 'hand search*':ti,ab,kw OR 'mantel haenszel':ti,ab,kw OR 'peto':ti,ab,kw OR 'der simonian':ti,ab,kw OR 'dersimonian':ti,ab,kw OR 'fixed effect*':ti,ab,kw OR 'latin square*':ti,ab,kw OR 'met analy*':ti,ab,kw OR 'metanaly*':ti,ab,kw OR 'technology assessment*':ti,ab,kw OR 'hta':ti,ab,kw OR 'htas':ti,ab,kw OR 'technology overview*':ti,ab,kw OR 'technology appraisal*':ti,ab,kw OR 'meta regression*':ti,ab,kw OR 'metaregression*':ti,ab,kw OR 'meta-analy*':ti,ab,kw,ok OR 'metaanaly*':ti,ab,kw,ok OR 'systematic review*':ti,ab,kw,ok OR 'biomedical technology assessment*':ti,ab,kw,ok OR 'bio-medical technology assessment*':ti,ab,kw,ok OR medline:ti,ab,ok OR cochrane:ti,ab,ok OR pubmed:ti,ab,ok OR medlars:ti,ab,ok OR embase:ti,ab,ok OR cinahl:ti,ab,ok OR cochrane OR 'health near/2 technology assessment' OR 'evidence report' OR ((comparative NEAR/3 (efficacy OR effectiveness)):ti,ab,kw,ok) OR 'outcomes research':ti,ab,kw,ok OR 'relative effectiveness':ti,ab,kw,ok OR (('indirect' OR 'indirect treatment' OR 'mixed-treatment' OR 'bayesian') NEAR/3 comparison*):ti,ab,kw,ok) OR 'meta-analysis'/dm OR 'systematic review'/dm OR ((multi* NEAR/3 treatment NEAR/3 comparison*):ti,ab,kw,ok) OR ((mixed NEAR/3 treatment NEAR/3 ('meta analy*' OR metaanaly*)):ti,ab,kw,ok) OR (umbrella:ti,ab,kw,ok AND review*':ti,ab,kw,ok) OR ((multi* NEAR/2 paramet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw,ok) OR ((multiparamet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw,ok) OR (('multi paramet*' NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw,ok)</p> <p>#6 #4 OR #5</p> <p>#7 #3 AND #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
--	---	--

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

**Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)**

Fonte	PROponente	PARECERISTAS
Busca manual	Foram conduzidas pesquisas (...) em websites de agências de Avaliação de	Busca manual 0 referências

(Lista de referências de estudos relevantes)	Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão Sistemática - página 40 a 43].</i>	[24/07/2023]
ClinicalTrials.gov	Foram conduzidas pesquisas na plataforma internacional de registro de ensaios clínicos (www.clinicaltrials.gov) e em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. “pomalidomide/bortezomib/dexamethasone   Relapsed and Refractory Multiple Myeloma”. <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão Sistemática - página 40].</i>	“pomalidomide   Relapsed and Refractory Multiple Myeloma” 135 referências [24/07/2023]
WHO/ICTRP	Não realizada.	pomalidomide AND (Relapsed and Refractory Multiple Myeloma) 3 referências [19/07/2023]
Literatura cinzenta	Não realizada.	pomalidomide 0 referências [19/07/2023]
Anais de congresso	Não realizada.	Não realizada.

WHO/ICTRP: World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform.

#### Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca

Considerando as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca.

## 5.4. Seleção de estudos e extração de dados

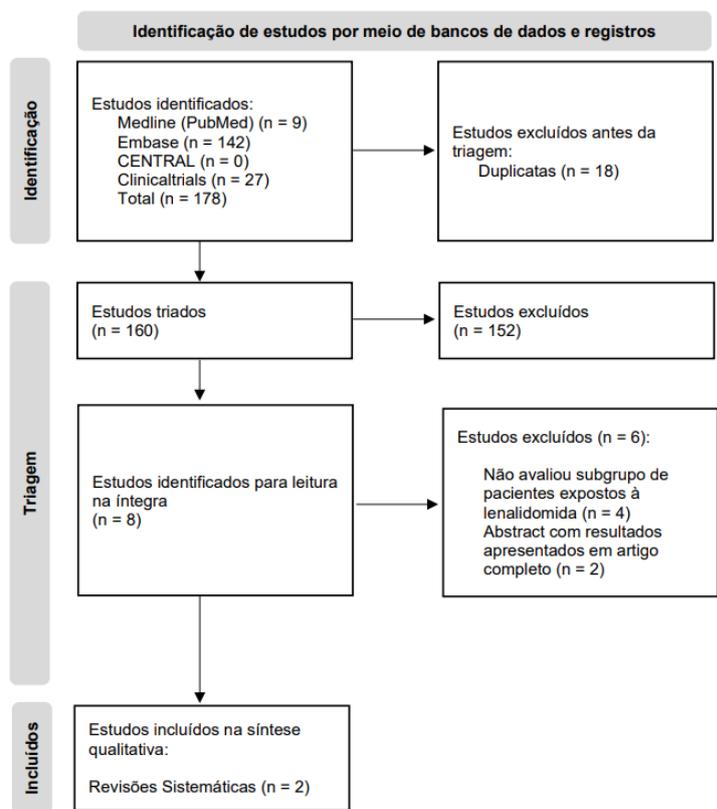
**Quadro 8.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Seleção de estudos			
Critérios	PROONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
<b>Plataforma</b>	Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o aplicativo Rayyan para gerenciamento das referências e seleção dos estudos. <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão Sistemática - página 40].</i>	Adequado.	Rayyan <a href="https://rayyan.ai/users/sign_in">https://rayyan.ai/users/sign in.</a>
<b>Revisores envolvidos</b>	Os registros foram selecionados por um único avaliador e conferidas por um segundo avaliador, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade final (leitura dos textos completos). <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão Sistemática - página 40].</i>	Inadequado.	Dois revisores em duplicata.
<b>Resolução divergências</b>	Não informada.	Inadequado.	Um revisor.
Extração de dados			
Critérios	PROONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
<b>Organização dos dados</b>	A extração dos dados foi realizada por um único avaliador, usando o software Microsoft Excel®. <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão Sistemática - página 40].</i>	Adequado.	Formulário padronizado em Microsoft Excel®.
<b>Revisores envolvidos</b>	A extração dos dados foi realizada por um único avaliador.	Inadequado.	Dois revisores.

	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão Sistemática - página 40].		
<b>Resolução divergências</b>	Não informada.	Inadequado.	Dois revisores.

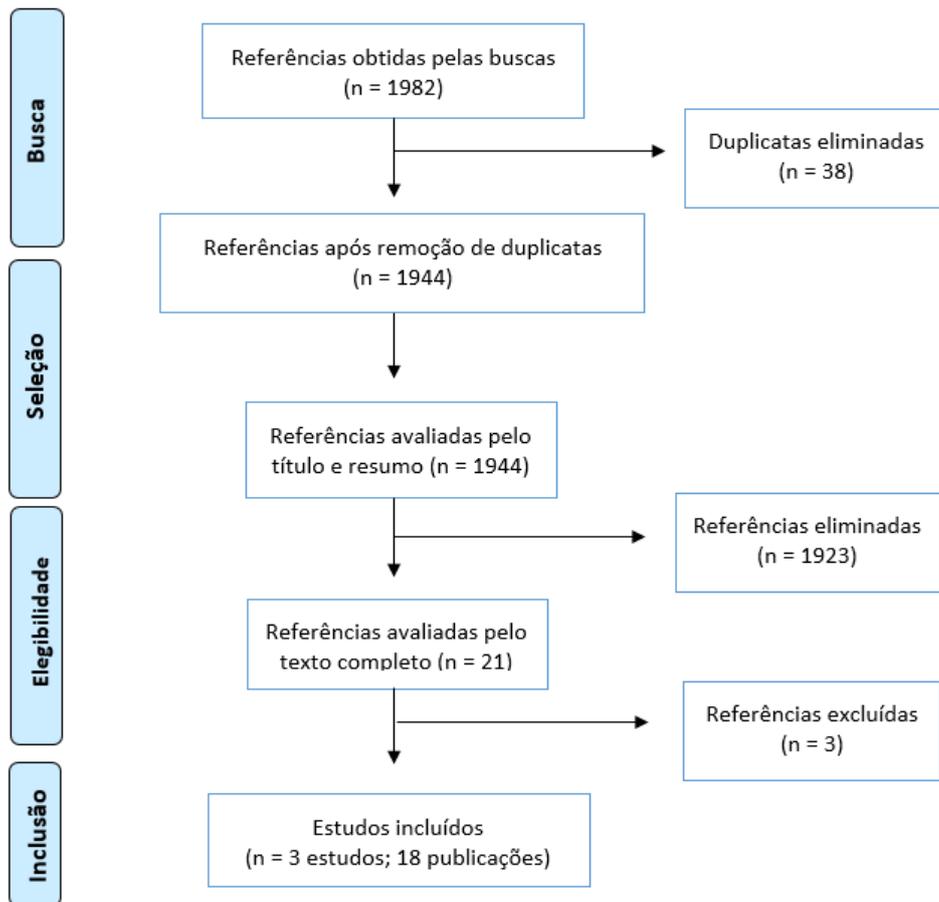
<b>Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados</b>
Nenhum comentário adicional.

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE



**Figura 6:** Fluxograma de seleção de revisões sistemáticas avaliando a eficácia e a segurança do PVD vs. comparadores no tratamento do MMRR após pelo menos uma terapia prévia, incluindo lenalidomida. Fonte: Elaboração própria baseado em Page et al., (2020) (95).

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



### Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

Nenhum comentário adicional.

### Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROPONENTE	
O PROPONENTE relata a exclusão de 6 estudos após leitura em texto completo na primeira estratégia de busca e de 15 estudos na etapa de atualização da busca por ECRs. <i>[Apêndice 3 do documento submetido_20232000134_PTC - Revisão Sistemática, páginas 95 a 97]</i>	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão

Os PARECERISTAS eliminaram três estudos<sup>7,8,9</sup> após a leitura de textos completos por não avaliarem somente grupo de pacientes recidivados e refratários à terapia anterior com lenalidomida.

#### Comentário sobre os estudos excluídos

Alguns dos estudos excluídos pelo PROPONENTE após a segunda etapa da seleção forneceram informações no resumo que os classificariam como eliminados na primeira etapa.

#### Quadro 10. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	PICO
<p>O PROPONENTE identificou 27 protocolos relacionados aos termos de busca. Destes, 18 foram registros de ensaios clínicos incluindo comparadores diferentes da terapia de interesse para este dossiê, enquanto um estudo registrado tinha por objetivo comparar Pvd vs. Vd mas não incluiu subgrupo de pacientes tratados previamente com lenalidomida. Dois registros estavam relacionados a estudos clínicos de fase I/II e outros dois de fase IV (pós-comercialização). Três estudos clínicos registrados utilizaram Pvd na população com MMRR após pelo menos uma terapia prévia incluindo lenalidomida, compreendendo a questão de pesquisa desta revisão. Um deles está finalizado (NCT01734928) cujos resultados estão descritos nas publicações já incluídas nesta revisão. Os outros dois protocolos (NCT05572515 e NCT04181827) ainda não possuem resultados publicados.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_PTC - Revisão Sistemática - páginas 43 a 44].</i></p>	
PARECERISTAS	
<p>Os PARECERISTAS identificaram, além dos 3 estudos identificados pelo PROPONENTE, os seguintes estudos em andamento:</p>	
Estudo	PICO
NCT05519085	A Study to Evaluate CC-92480, Bortezomib and Dexamethasone (480Vd) Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVD) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (SUCCESSOR-1)
NCT01212952	Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

NCT04484623	Belantamab Mafodotin Plus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Versus Bortezomib Plus Pd in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 8)
NCT05572515	A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PVd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-9)
NCT04181827	A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-4)
NCT01734928	Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-dose Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (OPTIMISMM)
<b>Comentário sobre os estudos em andamento</b>	
Nenhum comentário adicional.	

## 5.5. Resultados

### 5.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relata a inclusão de um ECR e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede, publicadas em 2021. Os PARECERISTAS identificaram as mesmas duas revisões sistemáticas com metanálise em rede<sup>10,11</sup>, que avaliaram os efeitos do PVd comparado ao Vd (comparação direta), Kd, DKd, IsaKd ou DVd (comparação indireta) para tratamento do MMRR após pelo menos uma terapia prévia, incluindo lenalidomida. Os PARECERISTAS identificaram o mesmo ECR (estudo OPTIMISMM)<sup>12</sup>, porém identificaram 16 referências relatando seus resultados.

O PROPONENTE descreveu os estudos incluídos de forma narrativa. O texto está disponível no documento submetido pelo PROPONENTE [20232000130\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 46 a 54].

**Quadro 11.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE

**Tabela 2:** Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano	Delineamento do estudo	População	Intervenção e comparadores	Principais resultados
Botta, 2021 (96)	Revisão sistemática com metanálise em rede	Pacientes adultos com MMRR previamente expostos à lenalidomida e refratários à lenalidomida.	Vd, DVd, Kd, DKd, PVd, IsaKd e SVd	<u>Pacientes previamente expostos à lenalidomida/Desfecho SLP</u> IsaKd vs. PVd: HR 0,56 (IC95% 0,29 a 1,09) DKd vs. PVd: HR 0,60 (IC95% 0,34 a 1,05) DVd vs. PVd: HR 0,62 (IC95% 0,40 a 0,97) Kd vs. PVd: HR 1,13 (IC95% 0,78 a 1,62) Vd vs. PVd: HR 1,64 (IC95% 1,31 a 2,05)
				<u>Pacientes recidivados e refratários à lenalidomida/Desfecho SLP</u> IsaKd vs. PVd: HR 0,74 (IC95% 0,36 a 1,49) DKd vs. PVd: HR 0,58 (IC95% 0,30 a 1,11) DVd vs. PVd: HR 0,55 (IC95% 0,30 a 1,02) Kd vs. PVd: HR 1,23 (IC95% 0,81 a 1,88) Vd vs. PVd: HR 1,54 (IC95% 1,19 a 1,99)
Mohyuddin, 2021 (97)	Revisão sistemática com metanálise em rede	Pacientes adultos com MMRR refratários à lenalidomida.	Vd, DVd, Kd, DKd, PVd	<u>Pacientes recidivados e refratários à lenalidomida/Desfecho SLP</u> PVd vs. Vd: HR 0,65 (IC95% 0,50 a 0,84)
Richardson, 2019 (70) Dimopoulos, 2021 (98), Richardson, 2022 (116) (Estudo OPTIMISMM)	ECR fase III	Pacientes adultos com 1 a 3 regimes de tratamento anteriores (incluindo ≥2 ciclos de lenalidomida) e doença progressiva durante ou após o último regime antimieloma.	PVd vs. Vd	<u>Pacientes refratários à lenalidomida/Desfecho SLP</u> PVd vs. Vd: HR 0,65, IC95% 0,50-0,84  <u>Pacientes refratários à lenalidomida na primeira recaída/Desfecho SLP</u> PVd vs. Vd: HR 0,55 (IC95% 0,33 a 0,94)

Legenda: d: dexametasona, Vd: bortezomibe-dexametasona, DVd: daratumumabe-Vd, Kd: carfilzomibe-dexametasona, DKd: daratumumabe-Kd, PVd: pomalidomida-Vd, IsaKd: isatuximabe-Kd, SVd: selinexor-Vd, SLP: Sobrevida livre de progressão.  
 Fonte: Flahorenán et al

[Quadro apresentado no documento submetido pelo PROPONENTE – 20223000134\_PTC - Revisão Sistemática, página 45].

**Quadro 12.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (Autor, ano)	OPTIMISMM (ECR)	Botta 2021 (NMA)	Mohyuddin 2021 (NMA)
País	21 países	-	-

<p><b>População de interesse (n)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de mieloma múltiplo;</li> <li>▫ Ter doença mensurável baseada nos níveis de proteína no soro (≥0.5 g/dL) ou urina (≥200 mg/24 h);</li> <li>▫ ECOG status 0 a 2;</li> <li>▫ Progressão da doença após 1 ou 2 esquemas anteriores de tratamento (incluindo dois ou mais ciclos de tratamento com lenalidomida) e tiveram doença progressiva determinada pelo investigador durante ou após o último regime antimieloma;</li> <li>▫ Pacientes refratários à lenalidomida, incluindo aqueles que receberam lenalidomida em seu último regime, eram elegíveis;</li> <li>▫ 559 participantes (todos pacientes haviam recebido tratamento anterior com lenalidomida e 391 (70%) pacientes eram refratários à lenalidomida).</li> </ul>	<p>Adultos com MMRR previamente expostos e refratários à lenalidomida (6 ECRs, n = 1616 participantes).</p>	<p>Adultos com MMRR recidivados e refratários à lenalidomida (7 ECRs, n = 1698 participantes).</p>
<p><b>Intervenção</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Pomalidomida (4 mg por via oral nos dias 1 a 14 em ciclos de 21 dias);</li> <li>▫ Bortezomibe (1,3 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa ou subcutânea nos dias 1, 4, 8 e 11 nos primeiros oito ciclos e</li> </ul>	<p>Pomalidomida + Bortezomide + dexametasona (PVd).</p>	<p>Pomalidomida + Bortezomide + dexametasona (PVd).</p>

	<p>subsequentemente nos dias 1 e 8;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Dexametasona (20 mg; 10 mg se a idade &gt; 75 anos; nos mesmos dias que o bortezomibe e no dia seguinte.</li> </ul>		
<b>Comparadores de interesse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bortezomibe (mesma dose da intervenção);</li> <li>▫ Dexametasona (mesma dose da intervenção).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Carfilzomibe + dexametasona (Kd);</li> <li>▫ Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd);</li> <li>▫ Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd);</li> <li>▫ Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd);</li> <li>▫ Bortezomibe + dexametasona (Vd).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Carfilzomibe + dexametasona (Kd);</li> <li>▫ Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd);</li> <li>▫ Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd);</li> <li>▫ Bortezomibe + dexametasona (Vd).</li> </ul>
<b>Desfechos e time point de avaliação (conforme relatado pelo estudo)</b>	<p>Primário</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ SLP</li> </ul> <p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ SG;</li> <li>▫ Resposta global;</li> <li>▫ Duração da resposta;</li> <li>▫ Eventos adversos;</li> <li>▫ Qualidade de vida.</li> </ul> <p>Os participantes foram acompanhados por 15,9 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ SLP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ SLP</li> </ul>
<b>Financiamento</b>	Celgene.	Nenhuma fonte de financiamento.	Nenhuma fonte de financiamento.

**Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos**

- Todos os pacientes do estudo OPTIMISMM receberam tratamento com lenalidomida e 391 (70%) eram refratários à lenalidomida.
- O protocolo do estudo OPTIMISMM foi alterado para a realização da análise final de SLP mais cedo do que originalmente planejado porque dados publicados de estudos fases 3 mostraram menor SLP com uso de bortezomibe e dexametasona em pacientes previamente expostos à lenalidomida (um critério de inclusão do OPTIMISMM). Assim, a análise final foi realizada quando aproximadamente 320 eventos ocorreram, representando aproximadamente 57% dos eventos em 559 pacientes randomizados.

### 5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

**Quadro 13.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

O PROPONENTE descreveu os resultados dos estudos incluídos de forma narrativa. O texto está disponível no documento submetido pelo PROPONENTE [20232000134\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 46 a 63].

**Quadro 14.** Resultados, por desfecho, na análise do PARECERISTAS.

Estudo (Autor, ano)	Richardson 2019 (ECR OPTIMISMM)	Botta 2021 (NMA)	Mohyuddin 2021 (NMA)
<b>Sobrevida global</b>	<p>176/559 (31%) eventos foram relatados</p> <p><i>Hazard Ratio</i> (HR) 0,98 (Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,73–1,32; 1 ECR);</p> <p>IC 95% compatível com redução de 27% a um aumento de 32% do risco de morte com o uso de PVd;</p> <p>A diferença na SG entre os grupos de tratamento não cruzou o limite de superioridade pré-especificado. A análise final deste desfecho ocorrerá uma vez que 379/559 (68%) eventos ocorrerem.</p>	Não avaliado.	Não avaliado.
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	<p>A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 11,20 meses (IC 95%, 9,66 a 13,73) no grupo de PVd e 7,10 meses (IC 95%, 5,88 a 8,48) no grupo de controle;</p> <p>HR 0,61 (IC 95% 0,49 a 0,77; 1 ECR);</p>	<p>PVd versus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vd HR 0,65 (IC 95% 0,50 a 0,84); IC 95% compatível com redução de 50% a 26% do risco de progressão da doença com o uso de PVd.</li> <li>• IsaKd</li> </ul>	<p>PVd versus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vd HR 0,65 (IC 95% 0,50 a 0,84); IC 95% compatível com redução de 50% a 26% do risco de progressão da doença com o uso de PVd.</li> </ul>

	<p>IC 95% compatível com redução de 51% a 23% do risco de progressão da doença com o uso de PVd;</p> <p>Para o subgrupo de pacientes refratários à lenalidomida, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 9,53 meses (IC 95%, 8,05 a 11,30) no grupo de PVd e 5,59 meses (IC 95%, 4,44 a 7,00) no grupo de controle; HR 0,65 (IC 95% 0,50 a 0,84).</p>	<p>HR 1,35 (IC 95% 0,67 a 2,77); IC 95% compatível com redução de 32% e aumento de 2,7 vezes do risco de progressão da doença com o uso de PVd</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DKd HR 1,72 (IC 95% 0,90 a 3,33); IC 95% compatível com redução de 10% e aumento de 3,3 vezes do risco de progressão da doença com o uso de PVd</li> <li>• DVd HR 1,81 (IC 95% 0,98 a 3,33); IC 95% compatível com redução de 2% e aumento de 3,3 vezes do risco de progressão da doença com o uso de PVd</li> <li>• Kd HR 0,81 (IC 95% 0,54 a 1,23); IC 95% compatível com redução de 46% e aumento de 1,2 vezes do risco de progressão da doença com o uso de PVd.</li> </ul>	
<p><b>Eventos adversos graves</b></p>	<p>Ocorreram em 57% (n=159/278) dos pacientes no grupo PVd e 42% (n=114/270) no grupo controle;</p> <p>Risco Relativo (RR) 1,35 (IC 95% 1,13 a 1,60);</p> <p>IC 95% compatível com um aumento de 13% a 60% no risco</p>	<p>Não avaliado.</p>	<p>Não avaliado.</p>

	<p>de eventos adversos graves com o uso de PVd;</p> <p>Eventos adversos fatais ocorreram em 21% (59/278) dos pacientes no grupo PVd e 27% (74/270) no grupo controle.</p>		
<b>Quaisquer eventos adversos</b>	<p>O estudo não forneceu o total de eventos por grupo. Os eventos adversos grau 1 e 2 mais frequentes foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neuropatia periférica sensorial (40% versus 33%);</li> <li>• constipação (34% versus 24%);</li> <li>• edema periférico (32% versus 19%);</li> <li>• fadiga (29% versus 23%);</li> <li>• diarreia (27% versus 27%);</li> <li>• pirexia (21% versus 11%);</li> <li>• Tosse (21% versus 20%).</li> </ul>	Não avaliado.	Não avaliado.
<b>Taxa de resposta completa</b>	<p>12,5% dos pacientes (35/281) apresentaram resposta completa no grupo PVd em comparação com 3,2% (9/278) no grupo controle;</p> <p>RR 3,84 (IC 95% 1,88 a 7,85) IC 95% compatível com um aumento variando de quase 2 a 8 vezes mais a probabilidade de atingir taxa de resposta completa com uso de PVd.</p>	Não avaliado.	Não avaliado.
<b>Qualidade de vida</b>	<p>QLQ-C30: Diferença média (DM) – 2,5 (IC 95% -6,62 a 1,62);</p>	Não avaliado.	Não avaliado.

	<p>Pontuações da linha de base para o estado de saúde global foram semelhantes entre os grupos (média 61,0 [DP 23,2] para PVd e 63,5 [21,3] para controle, os quais se mantiveram ao longo do tempo em ambos os grupos.</p>		
--	---	--	--

DKd: daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona; DVd: daratumumabe + bortezomibe + dexametasona; ECR: ensaio clínico randomizado; HR: hazard ratio; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; IsaKd: isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona; Kd: carfilzomibe + dexametasona; PVd: pomalidomida + bortezomide + dexametasona; QLQ-C30 /QoL: Quality of Life Questionnaire-Core30; RR: risco relativo; SLP: Sobrevida livre de progressão; Vd: bortezomibe + dexametasona.

### 5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

**Quadro 15.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
<b>Ferramenta</b>	<p>A avaliação do risco de viés dos ECRs incluídos foi realizada utilizando-se a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (The Cochrane Collaboration's tools for assessing risk of bias in randomised trials), versão 2.0 (RoB 2.0).</p> <p>A análise crítica das revisões sistemáticas encontradas foi guiada pelo checklist AMSTAR.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_PTC - Revisão Sistemática - página 40].</i></p>	<p>Inadequado.</p> <p>Não foi utilizado o AMSTAR-2.</p>	<p>Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1).</p> <p>A análise crítica das revisões sistemáticas encontradas foi guiada pelo checklist AMSTAR-2.</p>
<b>Revisores envolvidos</b>	Não informada.	Inadequado.	Em duplicata.
<b>Resolução divergências</b>	Não informada.	Inadequado.	Em duplicata.

--	--	--	--

**Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos**

PROPONENTE utilizou a ferramenta RoB 2.0 da Cochrane, enquanto os PARECERISTAS utilizaram a primeira versão da ferramenta RoB da Cochrane. A escolha dos PARECERISTAS se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta se encontra em versão preliminar e seu uso ainda não está em vigor. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode denotar incompletude desta avaliação.

Não existe até o momento uma ferramenta para avaliar o risco de viés de metanálises em rede. Desta forma, os PARECERISTAS utilizaram a ferramenta AMSTAR-2, com adaptações necessárias, levando em consideração as limitações da avaliação diante das diferenças metodológicas existentes entre revisão sistemática e revisão sistemática com metanálise em rede.

A avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído pelo PROPONENTE está apresentada no documento submetido –20222000134\_PTC - Revisão Sistemática - página 63].

**Quadro 16.** Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído pelo PROPONENTE.



**Figura 17:** Avaliação do risco de viés por desfecho do estudo OPTIMISM utilizando-se a ferramenta RoB 2.0.

Fonte: *Elaboração própria*

**Quadro 17.** Risco de viés dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo / domínio		Richardson 2019 (Estudo OPTIMISMM)
Geração da sequência de alocação		<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “Randomisation was done using a permuted blocked design with a block size of four, stratified according to age (<math>\leq 75</math> years vs <math>&gt; 75</math> years), number of previous regimens (1 vs <math>&gt; 1</math>), and the concentration of <math>\beta 2</math> microglobulin at screening (<math>&lt; 3.5</math> mg/L vs <math>3.5-5.5</math> mg/L vs <math>&gt; 5.5</math> mg/L)”.</p> <p>Justificativa: Adequado. Protocolo descreve a utilização de um software de computador para gerar a sequência randômica.</p>
Sigilo de alocação		<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “This study will utilize centralized randomization by IVRS/IWRS. A set of randomization authorization numbers will be pre-loaded in the IVRS/IWRS system prior to the study initiation”.</p> <p>Justificativa: Adequado. Utilizou-se um método de alocação centralizada que garante o sigilo de alocação.</p>
Mascaramento (participantes e equipe)	Sobrevida global	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: Because the trial was open label, study centre personnel and enrolled patients were not masked to treatment assignment.”</p> <p>Justificativa: apesar de estudo <i>open label</i>, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participante.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: Because the trial was open label, study centre personnel and enrolled patients were not masked to treatment assignment.”</p> <p>Justificativa: estudo <i>open label</i>, sendo que este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>
	Eventos adversos graves	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
	Qualquer evento adverso	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
	Taxa de resposta completa	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
	Qualidade de vida	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Sobrevida global	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: For primary and secondary efficacy endpoints, the determination of responses (including progressive disease) is based on the independent response adjudication</p>

		<p>committee (IRAC) review of the MM response data using the IMWG criteria. Response based on investigator's assessment will be used for supportive analysis for selected endpoints".</p> <p>Justificativa: O desfecho foi avaliado por um comitê independente.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p><b>BAIXO RISCO</b> Idem acima</p>
	Eventos adversos graves	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: Because the trial was open label, study centre personnel and enrolled patients were not masked to treatment assignment."</p> <p>Justificativa: estudo não realizou o mascaramento dos avaliadores deste desfecho, que provavelmente é afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores.</p>
	Qualquer evento adverso	<p><b>ALTO RISCO</b> Idem acima</p>
	Taxa de resposta completa	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: "An Independent Response Adjudication Committee (IRAC) comprised of expert hematologists/oncologists in multiple myeloma conducted a blinded review of the myeloma response data and the dates of PD for each patient. Response rates were calculated using International Myeloma Working Group (IMWG) response criteria"</p> <p>Justificativa: Houve mascaramento dos avaliadores para este desfecho.</p>
	Qualidade de vida	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: Because the trial was open label, study centre personnel and enrolled patients were not masked to treatment assignment."</p> <p>Justificativa: estudo não realizou o mascaramento dos avaliadores deste desfecho, que provavelmente é afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores.</p>
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Sobrevida global	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: "At data cutoff (Oct 26, 2017), data were not mature for the planned interim analysis of overall survival."</p> <p>Justificativa: Apesar da análise realizada por intenção de tratar, não há poder estatístico na análise preliminar dos dados.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: "Primary, secondary, and prespecified exploratory analyses were done in the intention-to-treat population, which included all patients who were randomly assigned".</p> <p>Justificativa: Análise realizada por intenção de tratar. As perdas foram mais frequentemente associadas a progressão da doença (40% grupo PVd e 49% no grupo controle) e eventos adversos (11% grupo PVd e 49% no grupo controle).</p>
	Eventos adversos graves	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: "The safety population comprised 278 patients who received at least one dose of pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone and 270 patients who received at least one dose of bortezomib and dexamethasone."</p> <p>Justificativa: As perdas não foram balanceadas entre os grupos. As perdas foram mais frequentemente associadas a progressão da doença (40% grupo PVd e 49% no grupo controle) e eventos adversos (11% grupo PVd e 49% no grupo controle).</p>

	Qualquer evento adverso	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Taxa de resposta completa	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Qualidade de vida	<b>ALTO RISCO</b> Citação: “The HRQOL-assessable population included 240 (85%) of 281 patients assigned pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone and 209 (75%) of 278 patients allocated bortezomib and dexamethasone.”  Justificativa: alta perda de seguimento dos pacientes que completaram os questionários sobre qualidade de vida.
	<i>Relato seletivo dos desfechos</i>	<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT01734928) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram relatados.
	<i>Outros vieses</i>	<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

**Figura 3.** Sumário da avaliação do risco de viés.

Richardson 2019	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias); Sobrevida global	Blinding of participants and personnel (performance bias); Sobrevida livre de progressão	Blinding of participants and personnel (performance bias); Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias); Qualquer evento adverso	Blinding of participants and personnel (performance bias); Taxa de resposta completa	Blinding of participants and personnel (performance bias); Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias); Sobrevida global	Blinding of outcome assessment (detection bias); Sobrevida livre de progressão	Blinding of outcome assessment (detection bias); Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias); Qualquer evento adverso	Blinding of outcome assessment (detection bias); Taxa de resposta completa	Blinding of outcome assessment (detection bias); Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias); Sobrevida global	Incomplete outcome data (attrition bias); Sobrevida livre de progressão	Incomplete outcome data (attrition bias); Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias); Qualquer evento adverso	Incomplete outcome data (attrition bias); Taxa de resposta completa	Incomplete outcome data (attrition bias); Qualidade de vida	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

**Quadro 18.** Risco de viés ou qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na análise dos PROPONENTE

**Tabela 5:** Avaliação da qualidade das revisões incluídas usando a ferramenta AMSTAR (n = 2).

Items do AMSTAR	Botta et al., 2021 (96)	Mohyuddin et al., 2021 (97)	
Q1	NR	NR	
Q2	NR	S	
Q3	NR	S	
Q4	NR	S	
Q5	N	N	
Q6	S	S	
Q7	N	S	
Q8	N	S	
Q9	S	S	
Q10	N	S	
Q11	S	S	
	Sim	3	9
	Não	4	1
<b>TOTAL</b>	Não relatado	4	1
	Não se aplica	0	0

Legenda: S: sim; N: não; NR: não relatado; NA: não se aplica.

Q1: Foi fornecido um projeto 'a priori'?

Q2: Houve seleção de estudos duplicados e extração de dados?

Q3: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente?

Q4: O status de publicação (ou seja, literatura cinza) foi usado como critério de inclusão?

Q5: Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?

Q6: As características dos estudos incluídos foram fornecidas?

Q7: A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?

Q8: A qualidade científica dos estudos incluídos foi usada adequadamente na formulação de conclusões?

Q9: Os métodos usados para combinar os achados dos estudos foram apropriados?

Q10: A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?

Q11: O conflito de interesse foi declarado?

Fonte: Elaboração própria baseado em Shea et al., 2007 (93)

[Imagem transferida do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134\_PTC - Revisão Sistemática - página 54].

**Quadro 19.** Risco de viés ou qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na análise dos PARECERISTAS.

<b>Ferramenta AMSTAR-2</b>	<b>Botta 2021</b>	<b>Mohyuddin 2021</b>
1. Pergunta da pesquisa (PICO)	Não	Não
2. Protocolo registrado antes do início da revisão	Não	Não
3. Justificativa para a seleção do desenho de estudo	Não	Não
4. Estratégias de busca adequadas	Não	Parcial
5. Seleção de estudo em duplicata	Não	Não
6. Extração de dados em duplicata	Não	Não
7. Relato e justificativa dos estudos excluídos	Não	Não
8. Descrição detalhada dos estudos incluídos	Não	Parcial
9. Avaliação do risco de viés	Não	Parcial
10. Fontes de financiamento dos estudos incluídos	Não	Não
11. Métodos estatísticos apropriados	Não	Não
12. Impacto do risco de viés nas metanálises	Não	Não
13. Risco de viés na interpretação e resultados	Não	Não
14. Discussão e explicação da heterogeneidade	Não	Não
15. Investigação e discussão de viés de publicação	Não	Não
16. Conflito de interesse dos autores da revisão	Sim	Sim
<b>Confiança geral nos resultados</b>	<b>Criticamente baixa</b>	<b>Criticamente baixa</b>

#### 5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

A avaliação da certeza no conjunto final das evidências realizada pelo PROPONENTE está apresentada no documento submetido – 20232000134\_PTC - Revisão Sistemática (páginas 64 e 98)

**Quadro 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela Suplementar 7: Avaliação da qualidade da evidência.

PvD comparado a outras terapias para mieloma múltiplo recidivado e refratário ao tratamento com lenalidomida										
Qualidade da evidência							Sumário de Resultados			
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	
							Com PvD	Com Vd		
<b>Sobrevida livre de progressão</b>										
559 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	120/200 (60%)	118/191 (61,78%)	HR 0,65 (0,50 a 0,84)	
<b>Sobrevida Global</b>										
559 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	NR	NR	HR 0,98 (0,73 a 1,32)	
<b>Resposta geral</b>										
559 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	231/281 (82,20%)	139/278 (50%)	OR 5,02 (3,35 a 7,52)	
<b>Eventos adversos</b>										
548 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	159/278 (57,19%)	114/270 (42%)	1,82 (1,30 a 2,56) *	

IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; NR: não relatado.

Explicações:

<sup>a</sup> Os dados de sobrevida global não estavam maduros no momento da análise; na data da censura, 176 eventos ocorreram em 559 pacientes, enquanto um mínimo de 379 eventos acumulados seria necessário para detectar diferença significativa com poder de 75%.

\* Cálculo baseado na frequência total de eventos adversos graves em cada grupo de tratamento.

**Quadro 20.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.

**Pomalidomida Associada a Bortezomibe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário, após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.**

**População:** Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário, após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida

**Intervenção:** pomalidomida, bortezomibe e dexametasona (PVd)

**Comparador:** bortezomibe e dexametasona (Vd)

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com PVd	Risco com Vd				
Sobrevida global	<i>Não relatado</i>	<i>Não relatado</i>	<b>HR 0,98 (0,73 a 1,32)</b>	559 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>a,b</sup>	PVd pode aumentar a sobrevida global (redução do risco de morte de 2%).
Sobrevida livre de progressão	583 por 1.000	413 per 1.000 (348 a 490)	<b>HR 0,61 (0,49 a 0,77)</b>	559 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>c</sup>	PVd provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão
Eventos adversos graves	422 por 1.000	570 per 1.000 (477 a 676)	<b>RR 1,35 (1,13 a 1,60)</b>	559 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>d,e</sup>	É incerto o efeito do PVd na incidência de eventos adversos graves.
Quaisquer eventos adversos	-	-	-	559 (1 ECR)	-	O estudo não forneceu o total de eventos por grupo. Os eventos adversos grau 1 e 2 mais frequentes foram: neuropatia periférica sensorial (40% versus 33%), constipação (34% versus 24%), edema periférico (32% versus 19%), fadiga (29% versus 23%), diarreia (27% versus 27%), pirexia (21% versus 11%), tosse (21% versus 20%).
Taxa de resposta completa	32 por 1.000	124 per 1.000 (61 a 254)	<b>RR 3,84 (1,88 a 7,85)</b>	559 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>d</sup>	PVd pode resultar em aumento da incidência de respostas completas.
Qualidade de vida	-	-	<b>MD 2,5 menor (6,62 menor a 1,62 maior)</b>	449 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>d</sup>	PVd pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida.

---

**Legenda:** RR: Risco Relativo; HR: Hazard Ratio; MD: diferença de médias

**Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group**

**Alta:** há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

**Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

**Muito baixa:** há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada

---

**Explicações**

a. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito (redução de um nível)

b. Imprecisão: Intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento do risco de morte (redução de um nível)

c. Limitações metodológicas: alto risco de viés de performance (redução de um nível)

d. Limitações metodológicas: alto risco de viés de performance e atrito (redução de dois níveis)

e. Imprecisão: Intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento dos eventos adversos.

---

## 5.6 Discussão e conclusões

**Quadro 21.** Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
<p><b>Sumário da evidência</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O estudo OPTIMISMM fornece evidências robustas da eficácia e segurança do PVd para o tratamento de pacientes que receberam lenalidomida anteriormente, incluindo aqueles que são recidivados e refratários à lenalidomida.</li> <li>• Duas revisões sistemáticas com metanálises em rede foram identificadas na busca; uma delas avaliando apenas os pacientes recidivados e refratários à lenalidomida e outra avaliando tanto este subgrupo quanto os pacientes expostos a esta terapia.</li> <li>• Botta et al. (2021) destaca que não houve diferença significativa na SLP entre PVd e os comparadores IsaKd, DKd, DVd e Kd para os pacientes recidivados e refratários à lenalidomida.</li> </ul> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_PTC - Revisão Sistemática – páginas 64 a 65].</i></p>	<p>Sobre a eficácia comparativa e segurança da associação entre pomalidomida, bortezomibe e dexametasona (PVd) versus os comparadores disponíveis no rol da ANS, para adultos com MMRR que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida, foram identificados um ECR e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede. O ECR comparou PVd versus bortezomibe + dexametasona (Vd) e os resultados mostraram que a associação PVd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão (39%) (moderada certeza da evidência);</li> <li>- pode aumentar a sobrevida global (redução do risco de morte de 2%) e a taxa de resposta completa (4 vezes mais) (baixa certeza da evidência);</li> <li>- pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida (baixa certeza da evidência);</li> <li>- há incerteza sobre o efeito do PVd na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa)</li> </ul> <p>Os eventos adversos grau 1 a 2 mais frequentes foram: neuropatia periférica sensorial (40% versus 33%), constipação (34% versus 24%), edema periférico (32% versus 19%), fadiga (29% versus 23%), diarreia (27% versus 27%), pirexia (21% versus 11%), tosse (21% versus 20%).</p>

		<p>As revisões sistemáticas com metanálise em rede demonstram que o PVd está associado à redução do risco de progressão da doença, quando comparado ao Vd e Kd. Quanto aos outros comparadores avaliados, DVd, DKd e IsaKd tem maior probabilidade de redução do risco de progressão da doença quando comparado ao PVd. Contudo, há incertezas inerentes às análises derivadas de comparações indiretas.</p>
<b>Limitações</b>	<p>As principais limitações deste estudo estão relacionadas ao desfecho SG. Resultados de SG não estavam maduros no momento das análises interinas, portanto, ainda não foram publicados.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_PTC - Revisão Sistemática – páginas 64 a 65].</i></p>	<p>Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas e imprecisão das estimativas de efeito. As evidências clínicas são oriundas de apenas um ECR.</p> <p>Quanto a metanálise em rede, há incertezas relacionadas à população de interesse dos estudos incluídos. Ainda, existem limitações inerentes aos estudos de comparação indireta, e como estes dados interferem na validade e interpretação dos resultados.</p>
<b>Conclusões</b>	<p>Conforme apresentado, observa-se que há uma necessidade não atendida para o tratamento efetivo de pacientes MMRR após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida. O uso de regimes de 3 agentes é, portanto, recomendado para pacientes que podem tolerar tais regimes. A principal fonte de evidências acerca da eficácia e segurança do PVd é o ECR OPTIMISMM, que comparou esta terapia com Vd, permitindo a avaliação isolada do efeito da pomalidomida. Para o nicho específico de linhas subsequentes de</p>	<p>Apenas um estudo de comparação direta foi encontrado, avaliando PVd versus Vd para a população de interesse, e mostrou provável aumento da SLP. PVd pode aumentar SG e taxa de resposta completa. Pode haver pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida e há incertezas quanto à incidência de eventos adversos.</p> <p>As revisões sistemáticas com metanálise em rede demonstram que o PVd está associado à redução do risco de progressão da doença, quando comparado ao Vd e Kd. Quanto aos outros comparadores avaliados, DVd, DKd e</p>

<p>tratamento para o MMRR, PVd possui um lugar de destaque como alternativa terapêutica por ter tido sua comprovação de eficácia desenhada exatamente para o estrato da população previamente exposta à lenalidomida.</p> <p>Duas revisões sistemáticas com metanálises em rede foram publicadas no ano de 2021 com o mesmo objetivo: avaliar a eficácia de diferentes regimes terapêuticos para o tratamento do MMRR em pacientes previamente expostos à lenalidomida. Botta e col. (2021) (96), em especial, analisou o subgrupo de pacientes previamente expostos e recidivados e refratários à lenalidomida, que usaram este tratamento como último esquema terapêutico, antes das intervenções avaliadas, alcançando resultados ainda mais específicos para esta população. As comparações indiretas não demonstraram diferença significativa entre PVd e demais intervenções (Kd, DKd, IsaKd) no cenário de recidivados e refratários. DVD e DKd que apresentaram SLP significativamente maior que PVd, apenas no cenário de expostos, embora com intervalo de confiança máximo próximo da nulidade (0,95 e 0,97).</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_PTC - Revisão Sistemática – páginas 70 a 71].</i></p>	<p>IsaKd tem maior probabilidade de redução do risco de progressão da doença quando comparado ao PVd. Contudo, há incertezas inerentes às análises derivadas de comparações indiretas.</p>
--	--

**Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões**

Nenhum comentário adicional.

## 5.7 Elementos pós-texto

**Quadro 22.** Componentes dos elementos pós-texto da avaliação de efetividade e segurança.

<b>Critério</b>	<b>PROPONENTE</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Todas as referências utilizadas foram citadas.

<b>Comentários gerais sobre os elementos pós-texto</b>
Nenhum comentário adicional.

## 6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- Custos (análise parcial)
- Custo-efetividade
- Custo-*utility*
- Custo-benefício
- Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
O modelo mais adequado a esta proposta seria o <i>custo-utility</i> , tendo o QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse. Contudo, o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta inviabiliza a condução da análise econômica.

### 6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 23**.

**Quadro 23.** Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
Perspectiva	Saúde suplementar.	Adequada.
Horizonte temporal	1 ano.	Adequado.

<b>População-alvo</b>	Pacientes com mieloma múltiplo e recidivado refratário, após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.	População-alvo está alinhada ao PICOS do PTC e AIO.
<b>Tecnologia</b>	Combinação de pomalidomida, bortezomibe e dexametasona (PVd).	Tecnologia alinhada com o PICOS do RAC e da AIO.
<b>Comparador</b>	Quatro combinações terapêuticas: daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd), daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd), isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd), carfilzomibe (na dosagem de 56mg/m <sup>2</sup> ) + dexametasona (Kd56).	Comparadores alinhados com o PICOS do PTC e as tecnologias constantes no rol da ANS, exceto pela ausência de bortezomibe + dexametasona (Vd).
<b>Taxa de desconto anual</b>	De acordo com a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (12), a taxa de desconto deve ser aplicada para análises com horizontes temporais superiores a um ano. Para esta análise, que tem como caso base 12 meses de horizonte temporal, a taxa de desconto não é aplicável (13).  <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i>	Adequado.
<b>Desfechos de saúde</b>	Ainda que não sejam explicitamente incluídos em ACM, o principal desfecho considerado para assumir equivalência terapêutica entre as terapias foi a sobrevida livre de progressão, o qual foi o desfecho primário nos estudos pivotais de todas as combinações.  <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i>	O adequado seria a utilização de medidas como anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, <i>quality-adjusted life years, QALY</i> ).
<b>Mensuração da efetividade</b>	O desfecho considerado na ACM, portanto, é apenas de custo  <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i>	O modelo de custo-minimização não contempla a mensuração da efetividade.
<b>Medidas e quantificação de desfechos</b>	Não se aplica.	Não se aplica.

<b>baseados em preferência (utility)</b>		
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	<p>Os preços utilizados para cada um dos fármacos integrantes das combinações foram retirados da Tabela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) de abril de 2023 (14), considerando Preços Fábricas com ICMS 18%, exceto para moléculas desoneradas (bortezomibe, carfilzomibe, daratumumabe e elotuzumabe, onde foi considerado PF com 0% de ICMS).</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i></p>	Adequada.
<b>Unidade monetária</b>	Real.	Adequada.
<b>Modelagem</b>	Não se aplica para análise utilizada pelo PROPONENTE.	Inadequado.
<b>Pressupostos do modelo</b>	Não se aplica para análise utilizada pelo PROPONENTE.	Inadequado.
<b>Métodos analíticos</b>	<p>Foram feitas análises de sensibilidade/cenário realizando alteração do tempo de tratamento (com horizontes alternativos de 6, 18 e 24 meses, como tempo fixo, além da mediana de SLP), assim como dose exata, sem desperdício.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i></p>	A caracterização da incerteza é inadequada devido à limitação estrutural do modelo adotado pelo PROPONENTE.
<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	Apresentada em planilha de Microsoft Excel®	A planilha está disponível e todas as análises são reprodutíveis.

*AIO: análise de impacto orçamentário; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PICOS: População, intervenção, comparador, desfechos (outcomes) e desenho de estudo (study design); QALY: quality adjusted life years (ano de vida ganho ajustado pela qualidade).*

<b>Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE</b>
<p>O PROPONENTE apresentou um modelo de avaliação econômica inapropriado para a proposta em questão, uma vez que a análise de custo-minimização considera a similaridade entre as tecnologias comparadas, e não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade. Contudo, a ausência de evidência sobre a eficácia e segurança da associação PVd para a população proposta inviabiliza a condução da análise econômica.</p>

## 6.2 Resultados

**Quadro 24.** Principais parâmetros da avaliação econômica apresentados pelo PROPONENTE.

<b>Parâmetro</b>	<b>PROponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Parâmetros do estudo</b>	A avaliação econômica baseou-se nos resultados apresentados no PTC que acompanha esta submissão.	Adequado.
<b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b>	<p>Tendo em vista a ausência de dados sólidos que sugiram inferioridade terapêutica (e tampouco superioridade) do PVd em relação aos seus comparadores na população de adultos com MM recidivado e refratário, após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida, foi realizada a presente ACM.</p> <p>Ademais, não se espera que outros parâmetros, como eventos adversos, por exemplo, afete a análise.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i></p>	Inadequado. O modelo adotado pelo PROPONENTE considera que a efetividade das duas intervenções é idêntica. Deste modo, a incerteza da estimativa foi ignorada.
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análises de diferentes horizontes temporais, considerando: tempo de mediana de sobrevida livre de progressão de cada terapia e cenários com 6, 18 e 24 meses. Ademais, foi	A caracterização da incerteza é inadequada devido à limitação estrutural do modelo adotado pelo PROPONENTE.

	<p>feita análise considerando custo de tratamento sem desperdício de doses.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i></p>	
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não realizado.	Não aplicável.

<b>Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE</b>
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 25.** Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Custo anual	Diferença de custo anual
PVd	R\$ 493.955	-
DVd	R\$ 670.892	- R\$ 176.937
Kd	R\$ 986.812	-R\$ 492.858
DKd	R\$ 1.506.316	-R\$ 1.012.361
IsaKd	R\$ 1.618.186	-R\$ 1.124.231

<b>Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE</b>
Os resultados da análise de custo-minimização foram expressos por meio do custo total da intervenção e do comparador, no horizonte temporal de um ano. O comparador bortezomibe + dexametasona, analisado no estudo OPTIMISMM não foi considerado.

## 6.3 Discussão e conclusões

**Quadro 26.** Componentes da discussão e conclusões da avaliação econômica.

	<b>PROponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
--	-------------------	----------------------------

<p><b>Principais achados</b></p>	<p>A presente ACM mostrou que o esquema PVd é custo-minimizador em relação a todos os comparadores avaliados, em todos os diferentes cenários avaliados. A economia observada no caso base, de 12 meses, variou de R\$ 176.937 (vs. DVd) e R\$ 1,1 milhão (vs. IsaKd). Embora a definição do tempo de tratamento seja uma limitação para essa análise, buscou-se endereçá-la por meio das análises de cenários apresentadas, nas quais PVd se mantém como custo-minimizador. Nestas análises, as economias potenciais variaram entre R\$ 84.914 (vs. DVd, em 24 meses, com desperdício) e R\$ 3,0 milhões (vs. IsaKd, mediana de SLP, com desperdício).</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i></p>	<p>O PROPONENTE apresentou a análise de custo-minimização sob a perspectiva da saúde suplementar. A diferença de custo do PVd em comparação ao DVd, Kd, DKd e IsaKd foi de - R\$ 176.937, -R\$ 492.858, -R\$ 1.012.361 e -R\$ 1.124.231 ao ano, respectivamente. O modelo de custo-minimização foi considerado inadequado pelos PARECERISTAS, pois analisa apenas a similaridade entre as tecnologias comparadas e não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade. O modelo mais adequado a esta proposta seria o custo-utility, tendo o QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse. Contudo, o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta inviabiliza a condução da análise econômica.</p>
<p><b>Limitações</b></p>	<p>Não relatado.</p>	<p>As principais limitações estão associadas à imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança, e à ausência de análise de custo considerando como comparador a associação Vd, analisada pelo ECR OPTMISMM. Adicionalmente, o impacto orçamentário também deve ser considerado para a sustentabilidade da saúde suplementar.</p>
<p><b>Generalização dos achados e implicações para a prática</b></p>	<p>Entende-se que PVd é a única opção entre os comparadores que apresenta estudos específicos para a população alvo e, mesmo nesse contexto, é tão eficaz quanto as terapias já disponíveis em comparações indiretas conduzidas por autores</p>	<p>O PROPONENTE apresentou um modelo de avaliação econômica inapropriado para a proposta em questão. A análise de custo-minimização considera a similaridade entre as tecnologias comparadas, porém não reconhece as</p>

	<p>independentes e sem potenciais impactos em segurança. Além disso, sua incorporação ao Sistema Suplementar Brasileiro ainda pode representar uma economia substancial para o sistema.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i></p>	<p>incertezas nas estimativas de efetividade.</p>
--	---	---

<b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE</b>
Nenhum comentário adicional.

## 6.4 Elementos pós-texto

**Quadro 27.** Elementos pós-texto da avaliação econômica.

Critério	PROPONENTE	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas.	-

<b>Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE</b>
Nenhum comentário adicional.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

## 7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário <sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 7.1 Métodos

**Quadro 28.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Parâmetros	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
<i>Informações Gerais</i>			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel (planilha própria).	Adequado.	Microsoft Excel (padrão ANS).
<b>Modelo</b>	Dinâmico.	Adequado.	Estático.
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar.	Adequada.	Saúde suplementar.
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos.	Adequado.	5 anos.
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
<b>Tecnologia</b>	Pomalidomida + bortezomibe + dexametasona (PVd).	Tecnologia de acordo com formRol e PTC.	Idem.
<b>Comparador</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomibe + dexametasona (Kd);</li> <li>• Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd);</li> <li>• Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd);</li> <li>• Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd).</li> </ul>	Inadequado. Também foi considerado a inclusão do Bortezomibe + dexametasona (VD) como comparador.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomibe + dexametasona (Vd);</li> <li>• Carfilzomibe + dexametasona (Kd);</li> <li>• Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd);</li> <li>• Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd);</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd).</li> </ul>
<b>Cenários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cenário atual: sem PVd;</li> <li>Cenário alternativo: incorporação progressiva do PVd;</li> </ul>	Adequado.	Idem.
<b>Participação no mercado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cenário atual: 0% com PVd, 14% com DKd, 27% com KD, 49% com DVd, e 10% com IsaKd;</li> <li>Cenário alternativo no 5º ano: 35% com PVd, 27% com DKd, 5% com KD, 11% com DVd, e 22% com IsaKd.</li> </ul>	<p>A análise utilizada pelo proponente para estimar a participação de mercado não está disponível.</p> <p>Devido à ausência de dados robustos na literatura, assumiu-se distribuição similar entre os grupos DVd, DKd e IsaKd. Os grupos Vd e Kd tiveram menor participação proposta pois possuem indicação restrita.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cenário atual: <ul style="list-style-type: none"> <li>0% com PVd;</li> <li>30% com DKd;</li> <li>30% com DVd;</li> <li>30% com IsaKd;</li> <li>5% com Vd;</li> <li>5% com Kd.</li> </ul> </li> <li>Cenário alternativo no 5º ano: <ul style="list-style-type: none"> <li>24% com PVd;</li> <li>24% com DKd;</li> <li>24% com DVd;</li> <li>24% com IsaKd;</li> <li>2% com Vd;</li> <li>2% com Kd.</li> </ul> <p>Também foi realizada uma análise considerando a incorporação concomitante do DPd com a pomalidomida associada ao bortezumabe (PVd), uma vez que esta associação foi proposta concomitantemente.</p> <p>Para este cenário, foi considerado o seguinte <i>market share</i>:</p> </li> <li>Cenário alternativo C no 5º ano: <ul style="list-style-type: none"> <li>12% com DPd;</li> <li>12% com PVd;</li> <li>24% com DVd;</li> </ul> </li> </ul>

			24% com IsaKd; 2% com Vd; 2% com Kd.
<i>População</i>			
<b>População</b>	Pacientes com mieloma múltiplo recidivado refratário, em 2ª linha ou posterior de tratamento (2L+), que tenham recebido previamente esquemas terapêuticos contendo lenalidomida.	Adequada.	Idem.
<b>Cálculo da população elegível</b>	O PROPONENTE realizou uma abordagem epidemiológica, utilizando como parâmetros: Prevalência de mieloma múltiplo (por 100.000) = 6,38; Incidência de Mieloma múltiplo (por 100.000) = 2,66; Proporção de pacientes elegíveis para segunda linha = 45,4%; Fração de pacientes previamente tratados com lenalidomida = 51%. <i>[20232000134_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO].</i>	Adequada.	Os PARECERISTAS adotaram a mesma estrutura e valores assumidos pelo PROPONENTE.
<b>Subgrupos</b>	Análise não realizada.	-	Análise não realizada.
<i>Custos</i>			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).	Adequado.	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).
<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).	Adequado.	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).

<b>Custos associados</b>	Não incluídos.	Adequado.	Não incluídos.
<b>Custos não incluídos</b>	Não relatado.	Adequado.	OS PARECERISTAS não incluíram parâmetros referentes à ocorrência de eventos adversos devido às incertezas dos parâmetros.
<b>Ajustes</b>	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.

*CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS: Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e sobre Prestações de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação; PF: preço fábrica.*

<b>Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE</b>
---

Nenhum comentário adicional.
------------------------------

**Quadro 29.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

ANO	POPULAÇÃO	
	PROponente	PARECERISTAS*
<b>Ano 1</b>	734	727
<b>Ano 2</b>	308	311
<b>Ano 3</b>	310	314
<b>Ano 4</b>	312	315
<b>Ano 5</b>	314	317
<b>Total</b>	1.978	1.984
<b>Média anual</b>	395,6	397

\*Considerou-se o tempo de tratamento de 12 meses para todas as alternativas, devido às incertezas relacionadas ao tempo livre de progressão. Trata-se de uma abordagem conservadora, uma vez que a terapia proposta para incorporação está projetando economia no sistema.

<b>Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE</b>
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com PVd	0%	0%	0%	0%	0%
Com DKd	14%	20%	25%	28%	30%
Com Kd	27%	23%	20%	17%	15%
Com DVd	49%	42%	35%	32%	30%
Com IsaKd	10%	15%	20%	23%	25%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com PVd	10%	15%	20%	25%	35%
Com DKd	13%	18%	23%	25%	27%
Com Kd	25%	20%	15%	11%	5%
Com DVd	43%	34%	24%	19%	11%
Com IsaKd	9%	13%	18%	20%	22%

**Quadro 31.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com PVD	0%	0%	0%	0%	0%
Com DVd	30%	30%	30%	30%	30%
Com DKd	30%	30%	30%	30%	30%
Com IsaKd	30%	30%	30%	30%	30%
Com Kd	5%	5%	5%	5%	5%
Com Vd	5%	5%	5%	5%	5%

<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com PVD	5%	10%	15%	20%	24%
Com DVd	29%	27,67%	26,30%	25%	24%
Com DKd	29%	27,67%	26,30%	25%	24%
Com IsaKd	29%	27,67%	26,30%	25%	24%
Com Kd	4%	3,5%	3%	2,5%	2%
Com Vd	4%	3,5%	3%	2,5%	2%
<b>Cenário C – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com DPd	2,5%	5%	7,5%	10%	12%
Com PVd	2,5%	5%	7,5%	10%	12%
Com DVd	29%	27,67%	26,30%	25%	24%
Com DKd	29%	27,67%	26,30%	25%	24%
Com IsaKd	29%	27,67%	26,30%	25%	24%
Com Kd	4%	3,5%	3%	2,5%	2%
Com Vd	4%	3,5%	3%	2,5%	2%

**Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE**

Como a terapia é menos custosa do que todas as alternativas (exceto Vd) qualquer combinação de *market share* com predomínio das terapias triplas (DVd, DKd ou IsaKD) projetaria economia.

## 7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

( x ) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

**Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE**

Foi realizada nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando os parâmetros e fontes de dados disponíveis no **Quadro 27** (quarta coluna). A principal alteração é em relação à incerteza do *market share* apresentado pelo proponente.

**Quadro 32.** Resumo dos resultados da AIO

<b>Critério</b>	<b>AIO PROPONENTE</b>	<b>Comentário sobre a AIO PROPONENTE</b>	<b>AIO do presente relatório</b>
<b>Impacto por cenário</b>	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 2.852.821.536  Alternativo: R\$ 2.649.541.893	O PROPONENTE apresentou o impacto por cenário anual e acumulado durante o horizonte temporal.	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 2.026.574.967,76 Alternativo B: R\$ 1.899.718.746,88  Alternativo C: R\$ 1.984.775.365,18
<b>Impacto incremental</b>	Acumulado em 5 anos Alternativo – Atual: -R\$ 203.279.642	O PROPONENTE apresentou o cenário acumulado incremental por ano e acumulado durante o horizonte temporal.	Acumulado em 5 anos Alternativo B – Atual: R\$ -126.856.220,88  Alternativo C – Atual: R\$ - 41.799.602,58
<b>Caracterização da incerteza</b>	O PROPONENTE apresentou análises de sensibilidade: Parâmetro de pacientes que alcançam a segunda linha terapêutica (61%);	Adequada.	Não realizada.

	<p>O valor do caso base foi variado em <math>\pm 20\%</math>;</p> <p>Desperdício nas medicações intravenosas, assumindo-se que a sobra seria usada em outro paciente.</p>		
--	---	--	--

**Quadro 33.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente
<p>As estimativas estão disponíveis na planilha apresentada pelo PROPONENTE (20222000134_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO), na aba “Cálculo de custo por tratamento”.</p>
PARECERISTAS
<p>Os PARECERISTAS consideraram os valores de aquisição das intervenções com atualização do Valor CMED para jul/2023, preço de fábrica, 18% de ICMS). As estimativas foram apresentadas na planilha auxiliar de custos (Anexo 3). A estimativa de custo anual da intervenção e comparadores foi similar entre o PROPONENTE e o adotado deste RAC.</p>

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
<p>Nenhum comentário adicional.</p>

**Quadro 34.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente			
Período	Cenário de Referência	Cenário B	Cenário C
2023	R\$ 710.187.963	R\$ 679.534.240	-
2024	R\$ 606.747.792	R\$ 575.320.048	-
2025	R\$ 485.321.937	R\$ 450.401.559	-
2026	R\$ 515.391.789	R\$ 468.455.113	-

2027	R\$ 535.172.055	R\$ 475.830.934	-
<b>Total</b>	<b>R\$ 2.852.821.536</b>	<b>R\$ 2.649.541.893</b>	-
<b>PARECERISTAS</b>			
<b>Período</b>	<b>Cenário de Referência</b>	<b>Cenário B</b>	<b>Cenário C</b>
2023	R\$ 742.316.734,07	R\$ 726.521.698,34	R\$ 738.704.950,82
2024	R\$ 317.998.401,08	R\$ 302.824.217,39	R\$ 313.262.496,98
2025	R\$ 320.120.080,56	R\$ 295.976.376,24	R\$ 311.738.261,64
2026	R\$ 322.133.181,93	R\$ 289.625.710,23	R\$ 310.773.717,30
2027	R\$ 324.006.570,11	R\$ 284.770.744,68	R\$ 310.295.938,44
<b>Total</b>	<b>R\$ 2.026.574.967,76</b>	<b>R\$ 1.899.718.746,88</b>	<b>R\$ 1.984.775.365,18</b>

<b>Comentários sobre o impacto orçamentário total</b>
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 35.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

<b>PROponente</b>	
<b>Período</b>	<b>Cenário B - Referência</b>
2023	-R\$ 30.653.723
2024	-R\$ 31.427.744
2025	-R\$ 34.920.378
2026	-R\$ 46.936.676
2027	-R\$ 59.341.122
<b>Total</b>	<b>-R\$ 203.279.642,00</b>
<b>Médio</b>	<b>R\$ -40.655.928,40</b>
<b>PARECERISTAS</b>	
<b>Período</b>	<b>Cenário B - Referência</b>
2023	R\$ -15.795.035,73
2024	R\$ -15.174.183,69
2025	R\$ -24.143.704,32
2026	R\$ -32.507.471,70
2027	R\$ -39.235.825,43

<b>Total</b>	<b>R\$ -126.856.220,88</b>
<b>Médio</b>	<b>R\$ -25.371.244,18</b>
<b>Período</b>	<b>Cenário C - Referência*</b>
2023	R\$ - 3.611.783,25
2024	R\$ - 4.735.904,10
2025	R\$ - 8.381.818,93
2026	R\$ - 11.359.464,63
2027	R\$ -13.710.631,67
<b>Total</b>	<b>R\$ - 41.799.602,58</b>
<b>Médio</b>	<b>R\$ - 8.359.920,52</b>

\*Considera a inclusão concomitante da pomalidomida em associação ao daratumumabe

<b>Comentários sobre o impacto orçamentário incremental</b>
Nenhum comentário adicional.

### 7.3 Discussão e conclusões

**Quadro 36.** Componentes da discussão e das conclusões da AIO.

<b>Componente</b>	<b>PROPONENTE</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Principais achados</b>	<p>“No cenário de 18 meses fixos a economia em 5 anos foi de mais de R\$ 203 milhões. Para o cenário de mediana de SLP a economia acumulada foi de mais de R\$ 255 milhões. As análises de sensibilidade também apresentaram economia em todos os cenários avaliados, variando entre R\$ 164,8 milhões (cenário de 18 meses, com desperdício, variando -20% a população que recebeu lenalidomida em 1L) e R\$ 339,8 milhões (cenário de mSLP, com desperdício, variando a proporção de pacientes que chega à 2L para 61%).”</p>	<p>O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da pomalidomida associada ao bortezumibe e a dexametasona (PVd) foi de R\$ -126.856.220,88 (média anual de R\$ -25.371.244,18) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e <i>market share</i> alvo de 24% no quinto ano.</p> <p>Em um cenário considerando a incorporação concomitante do DPd com a associação de pomalidomida e bortezumibe (PVd), o impacto projetado foi de -R\$41.799.602,58 (média anual de -R\$8.359.920,52).</p>

	<p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - [20222000134_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	<p>A incorporação exclusiva do PVd projetou economia de -R\$126.856.220,88 e a incorporação exclusiva do DPd projetou incremento de R\$ 43.257.018,25 acumulado em 5 anos. Desta forma, o cenário que considerou a incorporação concomitante das duas tecnologias estimou uma economia de -R\$41.799.602,58.</p>
<b>Limitações</b>	<p>“ Análises de cenário foram conduzidas a fim de mitigar as potenciais incertezas inerentes às evidências científicas disponíveis, buscando maior robustez e adequação à realidade brasileira. Quanto às participações de mercado consideradas no cenário pós-incorporação, entende-se que a estimativa é conservadora, pelo fato de PVd retirar participação de mercado principalmente do segundo competidor de menor custo.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - [20222000134_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	<p>As principais limitações da análise referem-se às incertezas quanto ao <i>market share</i> referência e projetado, o tempo de tratamento e ao cenário de incerteza quanto à eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta. O tempo de tratamento adotado neste RAC foi de 12 meses para todas as alternativas. Essa adoção é conservadora, uma vez que prolongar o curso de tratamento provavelmente aumentaria a economia projetada.</p>
<b>Generalização dos achados e implicações para a prática</b>	<p>“A partir dos achados do PTC que acompanha essa submissão, sabe-se que as diferentes opções terapêuticas disponíveis na saúde suplementar para a população aqui avaliada não apresentaram diferença estatisticamente significativa em benefício clínico versus o esquema PVd para a população alvo. Além disso, por se tratar de um esquema que adiciona uma droga de administração via oral, também proporciona melhor comodidade posológica aos pacientes e menor utilização de recursos do sistema</p>	<p>A economia estimada neste RAC é menor do que a apresentada pelo PROPONENTE. Com relação ao uso do pomalidomida associada ao bortezomibe + dexametasona, concluiu-se que o cenário projetado é de provável economia média anual de R\$ - 25.371.244,18. O cenário é compatível com a inclusão de uma terapia que possui custo mensal de administração menor que alternativas incorporadas.</p>

	<p>suplementar devido à menor necessidade de visitas hospitalares.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - [20222000134_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	
--	---	--

**Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE**

Nenhum comentário adicional.

## 7.4 Elementos pós-texto

**Quadro 37.** Elementos pós-texto da AIO

<b>Critério</b>	<b>PROPONENTE</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas.	Todas as referências utilizadas foram citadas.

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS está disponível no **Anexo 3**.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 8.1 Avaliação por outras agências de ATS

**Quadro 38.** Avaliação de outras agências de ATS.

<b>Agência</b>	<b>PROPONENTE</b>	<b>PARECERISTAS</b>
<b>CADTH, Canadá</b> <a href="http://www.cadth.ca">http://www.cadth.ca</a>	Recomendou o reembolso de pomalidomida (Pomalyst®) em combinação com dexametasona e bortezomibe para o tratamento de	A agência CADTH recomenda o reembolso de PVD para o tratamento de adultos MMRR que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo

	<p>pacientes adultos com MMRR que tenham recebido pelo menos um regime prévio de tratamento com lenalidomida, se a seguinte condição for atendida: redução da custo-efetividade para um nível aceitável. Os pacientes devem apresentar boa performance com o tratamento e este deve ser continuado até a progressão da doença ou até um nível inaceitável de toxicidade.</p>	<p>lenalidomida. A recomendação foi realizada mediante critérios clínicos e/ou as seguintes condições: redução da custo-efetividade para um nível aceitável; os pacientes apresentarem boa performance com o tratamento e este deve ser continuado até a progressão da doença ou até um nível inaceitável de toxicidade.</p> <p><a href="#">Pomalyst in combination with dexamethasone and bortezomib for Multiple Myeloma (second-line or beyond) – Details   CADTH</a></p>
<p><b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a></p>	<p>Não apresentado.</p>	<p>Tecnologia não avaliada até o momento.</p>
<p><b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a></p>	<p>A incorporação do PVd para o tratamento de pacientes com MMRR previamente expostos à lenalidomida não foi avaliada pelo NICE até o momento.</p>	<p>NICE não pôde fazer recomendação sobre pomalidomida (Imnovid) associada ao bortezomibe e a dexametasona para o tratamento de MMRR em adultos porque a Celgene não forneceu evidências. Irão rever esta decisão se a empresa decidir fazer uma submissão.</p> <p><a href="#">Overview   Pomalidomide with bortezomib and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (terminated appraisal)   Guidance   NICE</a></p>
<p><b>PBS, Austrália</b> <a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a></p>	<p>Recomendou PVd na lista do Programa de Medicamentos altamente especializados, para o tratamento de pacientes com RRMM que foram previamente tratados com lenalidomida. Esta recomendação foi baseada, entre outros aspectos, em sua avaliação de que o custo-efetividade do PVd seria aceitável se fosse minimizado para Kd, com a análise contabilizando as diferenças</p>	<p>PBS recomendou PVd para o tratamento de pacientes com MMRR que foram previamente tratados com lenalidomida. O PBAC considerou que PVd vai entregar resultados clínicos semelhantes a carfilzomibe e dexametasona (Kd). A recomendação foi baseada na avaliação de custo minimização em comparação ao Kd. O PBAC considerou que as doses equivalentes de PVd e Kd devem ser iguais em termos de duração do tratamento e relativa</p>

	nos eventos adversos entre os tratamentos. O PBAC considerou que as doses equieficazes de PVd e Kd devem ser iguais em termos de duração do tratamento e intensidade relativa da dose.	intensidade da dose. <a href="#">POMALIDOMIDE   Medicine Status Website (pbs.gov.au)</a>
<b>SMC, Escócia</b> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a>	A incorporação do PVd para o tratamento de pacientes com MMRR previamente expostos à lenalidomida não foi avaliada pelo NICE até o momento.	SMC não recomenda a pomalidomida (Imnovid®) devido à ausência de submissão pela empresa para introdução do medicamento no mercado. <a href="#">pomalidomide (Imnovid)-Nonsub-SMC2219 (scottishmedicines.org.uk)</a>

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium.

## 8.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas outras necessidades de adequação de infraestrutura para a correta utilização de PVd, que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

## 8.3. Conclusões

### Eficácia e segurança

Sobre a eficácia comparativa e segurança da associação entre pomalidomida, bortezomibe e dexametasona (PVd) versus os comparadores disponíveis no rol da ANS, para adultos com MMRR que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida, foram identificados um ensaio clínico randomizado (ECR) e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede. O ECR comparou PVd versus bortezomibe + dexametasona (Vd) e os resultados mostraram que a associação PVd:

- provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão (39%) (moderada certeza da evidência);

- pode aumentar a sobrevida global (redução do risco de morte de 2%) e a taxa de resposta completa (4 vezes mais) (baixa certeza da evidência);
- pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida (baixa certeza da evidência);
- há incertezas sobre o efeito do PVd na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa).

Os eventos adversos grau 1 a 2 mais frequentes foram: neuropatia periférica sensorial (40% versus 33%), constipação (34% versus 24%), edema periférico (32% versus 19%), fadiga (29% versus 23%), diarreia (27% versus 27%), pirexia (21% versus 11%), tosse (21% versus 20%).

As revisões sistemáticas com metanálise em rede demonstram que o PVd está associado à redução do risco de progressão da doença, quando comparado ao Vd e Kd. Quanto aos outros comparadores avaliados, DVd, DKd e IsaKd tem maior probabilidade de redução do risco de progressão da doença quando comparado ao PVd. Contudo, há incertezas inerentes às análises derivadas de comparações indiretas.

### **Custo-efetividade**

O PROPONENTE apresentou a análise de custo-minimização sob a perspectiva da saúde suplementar, considerando apenas desfechos econômicos. A diferença de custo do PVd em comparação ao DVd, Kd, DKd e IsaKd foi de - R\$ 176.937, -R\$ 492.858, -R\$ 1.012.361 e -R\$ 1.124.231 ao ano, respectivamente. O modelo de custo-minimização foi considerado inadequado pelos PARECERISTAS, pois analisa apenas a similaridade entre as tecnologias comparadas e não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade. O modelo mais adequado a esta proposta seria o custo-utility, tendo o QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse. Contudo, o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta inviabiliza a condução da análise econômica. As principais limitações estão associadas à imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança, derivados de análises de comparação indireta, e à ausência de análise de custo considerando como comparador a associação Vd, analisada pelo ECR OPTMISMM. Adicionalmente, o impacto orçamentário também deve ser considerado para a sustentabilidade da saúde suplementar.

### **Impacto orçamentário**

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da pomalidomida associada ao bortezomibe e a dexametasona foi de R\$ -126.856.220,88 (média anual de R\$ -25.371.244,18) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e um *market share* alvo de 24% no quinto ano. Vale ressaltar que o cenário de evidências incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta adiciona limitações à condução da análise de impacto orçamentário. O impacto incremental estimado neste RAC é menor do que o apresentado pelo PROPONENTE, principalmente devido às divergências no tempo de administração das terapias e do *market share* adotado.

A incorporação exclusiva do PVd projetou economia de -R\$126.856.220,88 e a incorporação exclusiva do DPd projetou incremento de R\$ 43.257.018,25 acumulado em 5 anos. Desta forma, o cenário que considerou a incorporação concomitante das duas tecnologias estimou uma economia de -R\$41.799.602,58.

## 9. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. 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. 132 p.:il.

4. 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 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

#### **Estudos excluídos na leitura de textos completos**

7. Arcuri LJ, Americo AD. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Hematol*. 2021 Mar;100(3):725-734. doi: 10.1007/s00277-021-04404-3. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33432438.
8. Chen H, Chen H, Zhou Y, Xu W, Yu J, Xu Y, Zhou F. Comparative efficacy of novel-drugs combined therapeutic regimens on relapsed/refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Hematology*. 2023 Dec;28(1):2225342. doi: 10.1080/16078454.2023.2225342. PMID: 37343159.
9. Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018 Aug 21;10:2817-2823. doi: 10.2147/CMAR.S166640. PMID: 30174457; PMCID: PMC6109665

#### **Estudos incluídos**

10. Botta C, Martino EA, Conticello C, Mendicino F, Vigna E, Romano A, et al. Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. *Front Oncol*. 2021;11.
11. Mohyuddin G, Hampton J, Aziz M, Khuder S, Malik S, B. M, et al. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2021;21(7):489-96.
12. Estudo OPTIMISMM

- Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Anderson LD, White DJ, San-Miguel J, et al. Pomalidomide + Bortezomib + Low-Dose Dexamethasone after 1 Prior Line of Therapy in Patients with Lenalidomide-Pretreated Multiple Myeloma: Subanalysis of the Phase 3 Optimism Trial By Patient Age and Prior Stem Cell Transplant. *Blood*. 2019;134:3120.
- Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Anderson LD, White DJ, San-Miguel J, et al. Pomalidomide + bortezomib + low-dose dexamethasone after 1 prior line of therapy in patients with lenalidomide-pretreated multiple myeloma: Subanalysis of the phase 3 optimism trial by patient age and prior stem cell transplant. *Blood*. 2019;134.
- Sunami K, Matsue K, Suzuki K, Takezako N, Shinagawa A, Sakurai S, et al. Pomalidomide-bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Japanese subset analysis of OPTIMISM. *England2020* 2020-6. 2116-22 p.
- Lindsay J, Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson LD, White D, et al. Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone after one prior line of therapy in bortezomibpretreated multiple myeloma: A subanalysis of the OPTIMISM phase 3 trial. *Br J Haematol*. 2020;189:23-4.
- Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson LJ, White D, San-Miguel J, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): outcomes by prior treatment at first relapse. *England2021* 2021-6. 1722-31 p.
- Matsue K, Sunami K, Suzuki K, Takezako N, Shinagawa A, Sakurai S, et al. Pomalidomide + bortezomib + low-dose dexamethasone in Japanese patients with relapsed refractory multiple myeloma: A subgroup analysis of the phase 3 optimism trial. *HemaSphere*. 2019;3:966-7.
- Richardson P, Oriol A, Beksac M, Liberati A, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *England2019* 2019-6. 781-94 p.
- Richardson P, Schjesvold F, Weisel K, Moreau P, Anderson LJ, White D, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISM by clinical characteristics. *England2022* 2022-1. 73-83 p.
- Richardson P, Rocafiguera AO, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Optimism: Phase 3 trial of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone vs bortezomib and lowdose dexamethasone in lenalidomide-exposed patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *HemaSphere*. 2018;2:372-3.

- Richardson PG, Bensmaine A, Doerr T, Wang J, Zaki MH, Farber D. MM-007: A phase 3 trial comparing the efficacy and safety of pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and low-dose dexamethasone (LoDEX [PVD]) versus BORT and LoDEX (VD) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 2015;33(15).
- Richardson PG, Rocafiguera AO, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide (POM), bortezomib, and lowdose dexamethasone (PVd) vs bortezomib and low-dose dexamethasone (Vd) in lenalidomide (LEN)-exposed patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Phase 3 OPTIMISMM trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(15).
- Rocafiguera AO, Dimopoulos MA, Schjesvold F, Beksac M, Yagci M, Larocca A, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone in lenalidomide-pretreated multiple myeloma: A subanalysis of OPTIMISMM by frailty. *J Clin Oncol.* 2022;40(16).
- Schjesvold F, Dimopoulos M, Beksac M, Oriol A, Lindsay J, Marina Liberati A, et al. Pomalidomide, bortezomib, dexamethasone after 1 prior line of therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma and renal impairment: Optimismm subanalysis. *HemaSphere.* 2020;4:465-6.
- Weisel K, Dimopoulos M, Oriol A, Beksac M, Schjesvold F, Liberati AM, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone after 1 prior line of therapy in relapsed or refractory multiple myeloma: A safety subanalysis of the phase 3 optimismm trial. *HemaSphere.* 2021;5:464-5.
- Weisel K, Dimopoulos M, Oriol A, Beksac M, Schjesvold F, Liberati AM, et al. Pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and dexamethasone (DEX) after 1 prior line of therapy in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): a safety subanalysis of the phase 3 OPTIMISMM trial. *Oncol Res Treat.* 2022;45:165.
- Weisel K, Dimopoulos M-A, Oriol A, Beksac M, Dimopoulos F, Liberati AM, et al. P-224: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone after 1 prior line of therapy in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): A safety subanalysis of the phase 3 OPTIMISMM trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia.* 2021;21:S163.

## 10. ANEXOS

**Anexo 1.** Checklist de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				10
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				10
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				10
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.			x		10
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				13
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	x				13
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	x				13

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições (cont.)</b>							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	x				13
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				13
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.				x	-
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Custos (cont.)</b>							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				x	
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.	x				Anexo
<b>Modelagem</b>							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	x			-	12
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	x				Anexo
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.		x			-

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Resultados</b>							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	x				15-16
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				18
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	x				16
<b>Considerações finais</b>							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			x		17
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				17

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
------------	---------	---------------------------	-----	-----	---------	----	--------

Outros						
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x			18
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	x			Anexo

*Fontes:*

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

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

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

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, 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; 16:231-50.

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
------	------------	------------------------------

4	Comparadores	Ausência de análise de custo considerando como comparador a associação Vd, analisada pelo ECR OPTMISMM.
22	Parcial	As considerações sobre as limitações do estudo não foram relatadas.
24	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.

**Anexo 2. Checklist de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.**

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				7-8
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				9-10
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				11-12
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.			x		10-12
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				8
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	x				8
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Cenários</b>							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				15

Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				15
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	x				16
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.	x				16
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				x	
<b>População-alvo</b>							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	x				9-11
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				13-15/ Anexo
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				13-15/ Anexo
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				13-15/ Anexo
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				x	
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				x	

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Impacto orçamentário</b>							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara ( <i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	x				Anexo
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				20
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				20
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				21
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Considerações finais</b>							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			x		22
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				22
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	

Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	x				23-24
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	x				Anexo

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

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
4	Parcial	Não foi apresentado o comparador bortezumibe + dexametasona (Vd), disponível no Rol por ser um antineoplásico intravenoso
24	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.

**Anexo 3.** Planilhas de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS (anexos externos).

**Anexo 4.** Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).