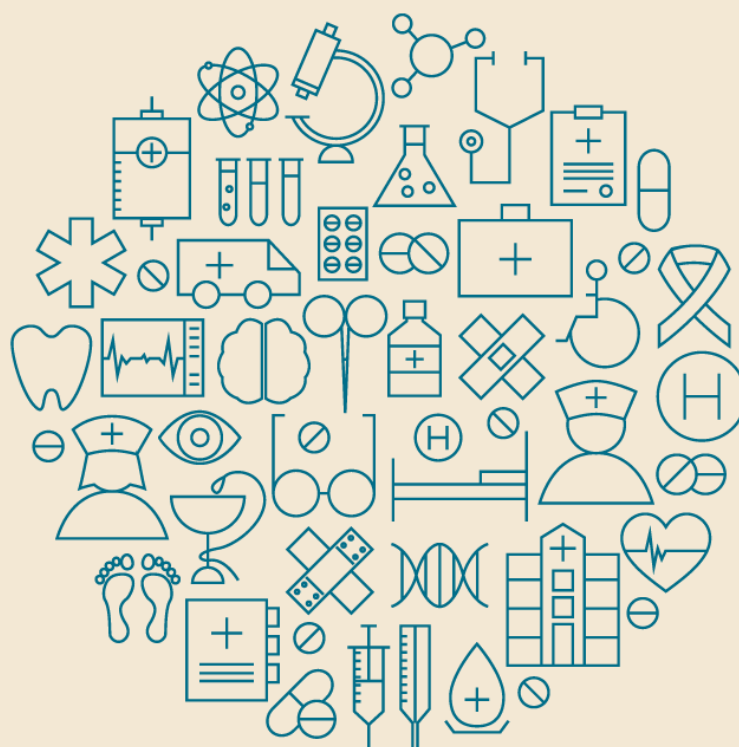


Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Lenalidomida para Mieloma múltiplo refratário/recidivado



Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

Lenalidomida para Mieloma múltiplo refratário/recidivado

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio Libanês

Rio de Janeiro - RJ

Maio/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.2. Tratamento recomendado.....	9
4. A Tecnologia	10
4.1. Descrição	10
4.2. Ficha técnica	10
5. Análise da evidência.....	13
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	13
5.2. Avaliação crítica da demanda	14
5.3. Resultados dos estudos incluídos	22
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	26
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	29
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	33
5.7. Implementação	34
5.8. Considerações finais.....	34
6. Referências	36

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1- Identificação da proposta	5
Quando 2- Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	13
Quadro 3- Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente	14
Quadro 4- Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) pela parecerista	16
Quadro 5- Estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas.	18
Quadro 6- Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de XXX do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.	27
Quadro 7- Porcentagem do uso da lenalidomida associada a dexametasona de acordo com o cenário.	31
Quadro 8- Impacto orçamentário total	32
Figura 1- Fluxograma da seleção das evidências	21
Figura 2- Resumo dos estudos incluídos	22
Figura 3- Gráfico com dados do proponente na AIO	33

LISTA DE ANEXOS

Anexo [1]: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020	39
Anexo[2] : Quadro-resumo das características dos estudos incluídos	43
Anexo[3]: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020	47
Anexo [4]: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020	51
ANEXO [5]: Declaração de potenciais conflitos de interesses	56

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da Lenolidomida, para mieloma múltiplo refratário/recidivado, 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
43637.1275TbX69tECg	9478065	Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: lenalidomida (Revlimid®)

Indicação: Mieloma múltiplo refratário/recidivado

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é uma doença hematológica maligna caracterizada pela proliferação clonal de células plasmáticas secretoras de imunoglobulina (plasmócitos). A doença corresponde a 1% de todos os cânceres e aproximadamente 10% das neoplasias hematológicas. MM recidivado/refratário (MM-RR) é definido como uma doença que se torna não responsiva ou progressiva na terapia ou até 60 dias após o último tratamento em pacientes que obtiveram uma resposta mínima ou melhor em terapia prévia. Mesmo com a disponibilidade de novos tratamentos, a maioria dos pacientes têm recidiva após aproximadamente 2 anos de tratamento, evoluindo, portanto, para MM-RR. As classes de medicamentos que compõem a terapia medicamentosa do MM-RR são as drogas imunomoduladoras (talidomida e lenalidomida), inibidores de proteassoma (como bortezomibe e carfilzomibe) e os anticorpos monoclonais (daratumumabe e elotuzumabe).

Pergunta: [A Lenadomida é eficaz e segura para o tratamento em adultos com mieloma múltiplo refratário/recidivado?

Evidências científicas: Para avaliação da eficácia de lenalidomida no tratamento de MM-RR, foi conduzida uma busca por revisões sistemáticas com metanálise em rede, que tivessem avaliado o uso de lenalidomida com dexametasona (Rd) ou em outras combinações. Os dois ECRs que avaliaram o tratamento com Rd foram o MM-09 e MM-10, onde o grupo controle utilizou apenas dexametasona. Na publicação que agrupou os dados de ambos os estudos (com 704 pacientes no total), o tempo até progressão foi mais do que o triplo com Rd: 13,4 versus 4,6 meses ($p < 0.001$). Em um seguimento médio de 48 meses, o uso de Rd também conferiu maior sobrevida global (overall survival – OS): 38 meses com Rd e 31,6 meses no grupo controle, $p = 0,045$. Os dois ECRs apresentam boa qualidade metodológica, não apresentado alto risco de viés para nenhum dos domínios avaliados.

Dentre as metanálises em rede publicadas, duas delas conseguiram agrupar na mesma análise todas as terapias para MM-RR. No estudo de van Beurden-Tan e col, a combinação de Rd com daratumumabe (DRd) apresentou uma probabilidade de 99% de ser a melhor terapia disponível, considerando o desfecho de sobrevida livre de progressão (progression free survival – PFS). Já na metanálise de Schmitz, que também identificou o DRd como a combinação mais favorável, quatro dos cinco tratamentos melhor ranqueados incluíam a lenalidomida. Dentre os eventos adversos, única diferença estatisticamente significativa foi em plaquetopenia, com HR = 0,47 (IC 95%: 0,24 – 0,90). A

neuropatia periférica sugere ter incidência muito menor com lenalidomida (HR = 0,11); porém, pela baixa incidência, não foi atingida significância estatística (IC 95%: 0,01 – 1,11).

Avaliação econômica: foi desenvolvido um simulador de resultados clínicos e econômicos, o qual foi baseado em curvas de OS e PFS de oito tratamentos distintos (quatro dos quais contendo lenalidomida), e utilizou horizonte temporal de 5 anos. O simulador permite diferentes composições de fatias de mercado para cada uma dessas terapias em 2ª e 3ª linha de tratamento, ainda que o foco principal de comparação seja entre diferentes esquemas na 2ª linha. As comparações se dão entre o cenário pré-incorporação (o qual já tem um percentual de uso de lenalidomida) e outro pós-incorporação. O caso base foi simulado com dois cenários, uma com incorporação moderada (aumento de 23% para 59% no uso de tratamentos baseados em lenalidomida em 2ª linha, e de 31% para 62% em 3ª linha) e outro com incorporação agressiva (aumento do uso de lenalidomida para 66% em 2ª linha e 69% em 3ª linha, com maior utilização de triplets em relação ao cenário moderado). No caso base moderado, a incorporação de lenalidomida se mostrou uma estratégia dominante (ou seja, mais efetividade e menor gasto total), na análise utilizando 5% de taxa de desconto. No cenário agressivo, a RCEI foi de cerca de R\$ 360.000 por ano de vida ganho. Foram feitos alguns cenários adicionais com comparação de combinações sendo usadas em 100% dos pacientes (ou seja, comparações diretas entre duas opções em segunda linha, sem a utilização de market shares como nos cenários moderado e agressivo descritos acima). Um cenário a ser destacado é a comparação de Rd com bortezomibe, onde também houve dominância na utilização de lenalidomida.

Avaliação de impacto orçamentário: As análises de impacto orçamentário mostraram que pode haver redução de custos totais de cerca de R\$ 400 milhões, no cenário de incorporação moderada, até um incremento de gastos de cerca de R\$ 160 milhões, no cenário de incorporação agressiva. Esse custo incremental é bastante influenciado pelo custo das medicações injetáveis como carfilzomibe e daratumumabe, pois os pacientes ficam mais tempo vivos nos esquemas com lenalidomida, o que resulta em maior tempo de utilização (e custos consequentes) dessas terapias.

Experiência internacional: Na Inglaterra, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) incorporou a lenalidomida em 18 de junho de 2009 para tratamento do MM-RR em pacientes que haviam recebido pelo menos uma terapia prévia. Na Austrália, a incorporação se deu em dossiê que comparou o esquema Rd contra bortezomib, também em 2009.

Considerações Finais: Em conclusão, podemos ver que há uma variabilidade em termos de resultados econômicos, que podem desde gerar economia de recursos até um aumento de despesas. Por outro lado, em termos clínicos, as evidências são muito robustas, acumuladas em diversos ensaios clínicos publicados nos últimos 12 anos, que mostram o benefício da lenalidomida em associação com a

dexametasona quando comparada contra a dexametasona, como nos dois ECR avaliados, também em diferentes regimes terapêuticos parece uma boa opção em relação ao bortezomibe, tanto em terapias com combinadas apenas com dexametasona, assim como em cenários de triplas, como na comparação entre DRd e DVd.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 9 a 29 do documento submetido pelo proponente (9478065-558451.PDF) são apresentados aspectos relativos a:

- (i) definição da doença, complicações e comorbidades associadas;
- (ii) dados epidemiológicos; e
- (iii) impacto da doença em morbidade, mortalidade, qualidade de vida, carga da doença e custos.

3.2. Tratamento recomendado

Nas páginas 21 a 29 do documento submetido pelo proponente (9478065-558451.PDF) são apresentados aspectos relativos a:

- (i) Tratamento preconizado para a indicação a que se destina a tecnologia avaliada, considerando o nível/estadiamento/gravidade da doença e linhas de tratamento.
- (i) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação.

[Descrição de como a tecnologia em proposição se insere na linha de cuidado da doença e fluxograma (s) da linha de cuidado atual da doença e após a inserção da tecnologia proposta.]

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Descrição da tecnologia identificada nas páginas 30 a 34 do documento submetido pelo proponente (9478065-558451.PDF)

4.2. Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio ativo: lenalidomida (Fonte: Registro ANVISA)

Nome comercial: REVLIMID (Fonte: Registro ANVISA)

Apresentação:

- Cada embalagem contém 14 cápsulas duras de 25 mg. (Registro ANVISA)
- Cada embalagem contém 21 cápsulas duras de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 25 mg. (Fonte: Informada pelo proponente e conferida com o Registro ANVISA e tabela CMED)
- Cada embalagem contém 28 cápsulas duras de 10 mg ou 15 mg. (Fonte: Informada pelo proponente e conferida com o Registro ANVISA e tabela CMED)

Detentor do registro: [CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA. (Fonte: Registro ANVISA)]

Fabricante: CELGENE INTERNATIONAL SÀRL - ROUTE DE PERREUX 1, 2017 BOUDRY - SUÍÇA (Fonte: Registro ANVISA)

Indicação aprovada na Anvisa: Revlimid® (lenalidomida) em terapia combinada (vide item “8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR” para maiores detalhes sobre as combinações e doses), é indicado para:

- tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis a transplante.
- em combinação com bortezomibe e dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio.
- em monoterapia é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco.

- em combinação com dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário/recidivado que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento.
- tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais. (Transcrição da indicação que consta em bula aprovada pela ANVISA.)

Indicação proposta pelo proponente: em combinação com dexametasona, para o tratamento de pacientes com MMRR que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento. (Transcrição da proposta).

Posologia e forma de administração: deve ser administrado por via oral praticamente no mesmo horário todos os dias. As cápsulas de lenalidomida devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente com água, com ou sem alimentos. Se menos de 12 horas decorrerem desde uma dose esquecida, o paciente pode administrar a dose. Se mais de 12 horas decorrerem desde uma dose esquecida no horário normal, o paciente não deve administrar a dose, mas sim administrar a próxima dose no horário normal no dia seguinte. Não administrar 2 doses no mesmo horário. [Transcrição do que consta em bula]

Contraindicações: Gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, a menos que todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez sejam cumpridas. (Fonte: Bula)

Precauções: Gerais: Alerta de gravidez, lenalidomida é um análogo químico da talidomida, estruturalmente relacionado com a talidomida, um agente teratogênico humano conhecido que causa malformações congênitas graves com risco à vida, por este motivo, a lenalidomina é um medicamento categoria X, e para uso devem cumprir todas as condições de controle dentro do Programa de Prevenção de Gravidez (PPG).

Mieloma múltiplo refratário/recidivado: Com base em um baixo número de casos, um desequilíbrio numérico foi observado em estudos clínicos em pacientes com mieloma múltiplo tratados anteriormente com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controles, constituídos principalmente de cânceres de pele de células basais e células escamosas. Levar em consideração tanto o benefício alcançado com lenalidomida quanto o risco de segunda neoplasia primária antes de iniciar o tratamento com lenalidomida. Avalie cuidadosamente os pacientes antes e durante o tratamento

utilizando a triagem padrão para a ocorrência de segunda neoplasia primária e institua o tratamento conforme apropriado. [Fonte: Bula]

Eventos adversos:

Eventos adversos mais comuns são: Edema periférico (16%-20%), fadiga (11%-34%), tontura (20%), cefaleia (9%-20%), parestesias (13%), prurido (17%-42%), rash cutâneo (8%-36%), xerodermia (11%), perda de peso (13%), hipocalcemia (7%-13%), diarreia (31%-49%), náusea (11%-30%), constipação (13%-24%), gastroenterite (23%), inapetência (14%), dor abdominal (10%-12%), vômitos (6%-12%), plaquetopenia (24%-62%), neutropenia (49%-61%), leucopenia (8%-32%), anemia (11%-31%), espasmo muscular (13%-33%), fraqueza (14%-30%), artralgia (8%-22%), dor lombar (13%-21%), câibras (18%), dor em membros (11%), epistaxe (15%), febre (14%). (Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da REVLIMID® (LENALIDOMIDA), para MIELOMA MÚLTIPLO REFRATÁRIO/RECIDIVADO, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2** e as informações foram retiradas do documento do proponente na página 42 .

Quadro 2 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Paciente adultos portadores de mieloma múltiplo refratário/recidivado, após pelo menos 1 (uma) linha de tratamento prévio.
Intervenção (tecnologia)	Lenalidomida-Revlimid® Uma das 9 estratégias de tratamento definidas como regimes terapêuticos de interesse para esta revisão: Uma das 9 estratégias de tratamento definidas como regimes terapêuticos de interesse para esta revisão: Rd, KRd, ERd, DRd, Vd, VCd, VTd, DVd, Kd;
Comparação	Qualquer outro regime terapêutico medicamentoso disponível no Brasil, inclusive algum dos 9 tratamentos citados acima.
Desfechos (outcomes)	Efetividade: Sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta completa (complete response rate – CRR). Segurança: eventos adversos (anemia, neutropenia, trombocitopenia e NP, de graus 3 e 4).
Tipo de estudo	ECR e revisões sistemáticas com metanálise MTC

Pergunta: O uso do Lenalidomida é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com mieloma múltiplo refratário/recidivado quando comparado ao bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida isolados ou em combinação?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE, acessada via PubMed e o registro de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov, o proponente selecionou 16 referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

O proponente descreve que considerou como critérios de elegibilidade os itens definidos na estratégia PICOS. Dessa forma, considerou como critérios de inclusão:

- ECR e revisões sistemáticas com metanálise,
- Indivíduos adultos com MM-RR sendo tratados com uma das 9 estratégias de tratamento definidas como regimes terapêuticos de interesse que apresentassem desfechos de efetividade e segurança.

Critério de exclusão de artigos: O proponente não descreve os critérios de exclusão.

O proponente realizou a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos no Parecer Técnico-Científico utilizando a ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés para ECR.

5.2. Avaliação crítica da demanda

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no **Anexo [1]**, e considerou os seguintes itens como inadequados:

- PICO;
- Estratégia de busca;
- Bases e dados;
- Critérios de elegibilidade;
- Seleção dos estudos (incluindo PRISMA);
- Avaliação do risco de viés;
- Estudos incluídos.

Dentre as referências selecionadas pelo proponente, foram consideradas somente as revisões sistemáticas e os ensaios clínicos randomizados que avaliaram a lenalidomida em um dos braços dos estudos. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se no **Quadro 3**.

Quadro 3 – Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
MM-009 – Weber e col. (2007)(1)	x	ECR incluído nas RS
MM-010 – Dimopoulos e col. (2007)(2)	x	ECR incluído nas RS

ASPIRE –Stewart e col. (2015)(3)		Lenalidomida em ambos os braços do estudo
ELOQUENT-2 – Lonial e col. (2015)(4)		Lenalidomida em ambos os braços do estudo
POLLUX – Dimopoulos e col. (2016 ^a)(5)		Lenalidomida em ambos os braços do estudo
APEX – Richardson e col. (2005)(6)		Não avalia a intervenção deste parecer e sim do Bortozomide
CASTOR – Palumbo e col. (2016)(7)		Não avalia a intervenção deste parecer e sim do Bortozomide
ENDEAVOR Dimopoulos e col. (2016b)(8)		Não avalia a intervenção deste parecer e sim do Bortozomide.
Hjörth e col. (2012)(9)		Bortozomide+ talidomida + dexametasona (VTd) <i>versus</i> talidomida + dexametasona (Td)
Garderet e col. (2011)(10)		Vtd vs TD
Kropff e col. (2017) (11)		Ciclofosfamida +Vd vs Vd
Hazarika e col. (2008)(12)		Dados preliminares de MM-010 e 009
Revisões sistemáticas		
van Beurden-Tan, 2017(13)	x	
Botta, 2017(14)		IMiDs (lenalidomida ou talidomida) foram apresentados agrupados
Maiese, 2018 (15)	x	
Dimopoulos, 2018 (16)		lenalidomida + dexametasona (Rd) foi o tratamento de referência sempre com lenalidomida nos outros braços em outras associações
Schmitz S, 2018 (17)	x	Inclui estudos observacionais

Além dos estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de confirmar e localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no novo PICO. A questão de pesquisa do proponente não está bem definida no PICO, na estratégia de busca realizada e nos resultados apresentados, pois são descritas outras tecnologias no I do PICO, que deveriam ser

apenas comparadores, visto que, o proponente está solicitando a incorporação da Lenalidomida e não das outras tecnologias incluídas no I do PICO. Além disso, o Mieloma múltiplo sendo uma doença incurável a questão de pesquisa deveria incluir entre os desfechos de eficácia o desfecho de qualidade de vida.

Dessa forma, a pergunta PICO e a estratégia de busca foram considerada inadequada e a parecerista apresenta uma sugestão de PICO segue descrita abaixo:

Quadro 4- Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) pela parecerista

População	Paciente adultos portadores de Mieloma Múltiplo refratário/recidivado
Intervenção (tecnologia)	Lenalidomida sozinha ou associada a outros tratamentos
Comparação	Tratamento disponível na saúde suplementar: Talidomida, Inibidores de Protease (Bortezomibe ou Carfilzomibe), Anticopos monoclonais (Daratumumabe ou elotuzumabe)
Desfechos (outcomes)	Eficácia: Sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e qualidade de vida. Segurança: eventos adversos (anemia, neutropenia, trombocitopenia e NP, de graus 3 e 4).
Tipo de estudo	revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

As estratégias de busca utilizadas pelo proponente não parecem adequadas. Inicialmente, não está claro o que motivou o proponente a considerar a revisão sistemática em rede (van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. *Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35(12):1312-9) como um estudo “base” para o parecer apresentado e realizar apenas uma atualização da busca desse estudo utilizando a base Medline e clinical trials para ensaios clínicos. Seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para elaboração de PTC do ministério da saúde a busca deveria ser realizada partindo da pergunta de pesquisa com buscas em mais de uma base de dados e realizar a seleção dos estudos de forma independente por dois avaliadores.

A estratégia de busca descrita na tabela 4, página 41 do documento apresentado pelo proponente, filtrou a busca para ensaios clínicos randomizados e apresenta avaliação de risco de viés para os ECR. Porém, no PICO estão incluídos também estudos do tipo revisão sistemática.

Além da revisão apresentada com base do parecer, o proponente descreve mais quatro revisões sistemáticas com metanálise MTC, que descrevem ter sido realizada por busca manual e não realizaram a avaliação de risco de viés.

Por essas inconsistências apresentadas no relatório do proponente, foi realizado uma nova busca na literatura, construídas baseadas nos itens (P) e (I) do acrônimo PICO alterado pela parecerista, **Quadro 4**, a fim de confirmar se todos os estudos relevantes foram incluídos. Para isso, uma nova estratégia de busca foi construída para a base utilizada pelo proponente (MEDLINE via Pubmed) e para mais duas fontes adicionais (Cochrane e Embase via Epistemonikos) limite da busca nas bases de dados: data de publicação até 04/05/2019. Os critérios de inclusão eram revisões sistemáticas e como complemento ECR a partir de 2017, para assegurar se ocorreu a publicação de algum ECR que não foi incluído nas revisões sistemáticas citadas pelo proponente.

O **Quadro 5** apresenta a comparação dos resultados das estratégias de busca do proponente (reproduzida em 21/01/2020) e das estratégias de busca propostas com base nas recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Higgins 2018].

Quadro 5- *Estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas.*

Estratégia do proponente	Resultados	Estratégia do parecerista proposta	Resultados
Medline via PUBMED			
<p># 1</p> <p>"Multiple Myeloma"[Mesh] OR</p> <p>"Multiple Myeloma" OR</p> <p>"Myeloma" OR "Myeloma Cell" OR</p> <p>"Myelom*"</p> <p>#2</p> <p>"lenalidomide" [Supplementary Concept] OR "lenalidomide" OR</p> <p>"2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3dihydro-1-oxo-2H- isoindol-2-yl)-" OR "3-(4-Amino-1oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione" OR "IMiD3 cpd" OR "CC 5013" OR "CC5013" OR</p> <p>"CC-5013" OR "Revlimid" OR</p> <p>"Revimid"</p> <p>#3</p> <p>"Bortezomib"[Mesh] OR</p> <p>"Bortezomib" OR "LDP-341" OR</p> <p>"LDP 341" OR "LDP341" OR "PS 341" OR</p> <p>"341, PS" OR "PS341" OR</p> <p>"PS341" OR "Velcade"</p> <p>#4</p> <p>"carfilzomib" [Supplementary Concept] OR "carfilzomib" OR</p> <p>"Kyprolis"</p> <p>#5</p> <p>#2 OR #3 OR #4</p> <p>#6</p> <p>Filtro Sensível PubMed;</p> <p>((clinical[Title/Abstract] AND</p> <p>trial[Title/Abstract]) OR clinical</p> <p>trials as topic[MeSH Terms] OR</p> <p>clinical trial[Publication Type] OR</p> <p>random*[Title/Abstract] OR</p> <p>random allocation[MeSH Terms] OR</p> <p>therapeutic use[MeSH Subheading])</p> <p>#7</p> <p>#1 AND #5 AND #6</p> <p>#8 AND Filters: Publication date</p> <p>from 2016/03/01</p>	737	<p>#1 ("Multiple Myeloma"[Mesh])</p> <p>OR (multiple myemola) OR</p> <p>(Multiple Myelomas) OR</p> <p>(Myelomas, Multiple) OR</p> <p>(Myeloma, Multiple) OR</p> <p>(Myeloma, Plasma-Cell) OR</p> <p>(Myeloma, Plasma Cell) OR</p> <p>(Myelomas, Plasma-Cell) OR</p> <p>(Plasma-Cell Myeloma) OR</p> <p>(Plasma-Cell Myelomas) OR</p> <p>(Myelomatosis) OR</p> <p>(Myelomatoses) OR (Plasma Cell</p> <p>Myeloma) OR (Cell Myeloma,</p> <p>Plasma) OR (Cell Myelomas,</p> <p>Plasma) OR (Myelomas, Plasma</p> <p>Cell) OR (Plasma Cell Myelomas)</p> <p>OR (Kahler Disease) OR (Disease,</p> <p>Kahler) OR (Myeloma-Multiple)</p> <p>OR (Myeloma Multiple) OR</p> <p>(Myeloma-Multiples)</p> <p>#2 ("lenalidomide"</p> <p>[Supplementary Concept]) OR</p> <p>(lenalidomide) OR (2,6-</p> <p>Piperidinedione, 3-(4-amino-</p> <p>1,3dihydro-1-oxo-2H- isoindol-2-</p> <p>yl)-) OR (3-(4-Amino-1-</p> <p>oxoisindolin-2-yl)piperidine-</p> <p>2,6-dione) OR (IMiD3 cpd) OR</p> <p>Revlimid OR (Celgene brand of</p> <p>lenalidomide) OR Revimid OR (CC</p> <p>5013) OR CC5013 OR (CC5013)</p> <p>OR (DB00480 (APRD01303)) OR</p> <p>Ladevina OR Lenangio OR</p> <p>(L04AX04 — Lenalidomide)</p> <p>#1 AND #2</p> <p>Filter</p> <p>((systematic review[ti] OR</p> <p>systematic literature review[ti]</p> <p>OR systematic scoping review[ti]</p> <p>OR</p> <p>systematic narrative review[ti]</p> <p>OR systematic qualitative</p> <p>review[ti] OR systematic</p> <p>evidence review[ti] OR</p>	29 RS

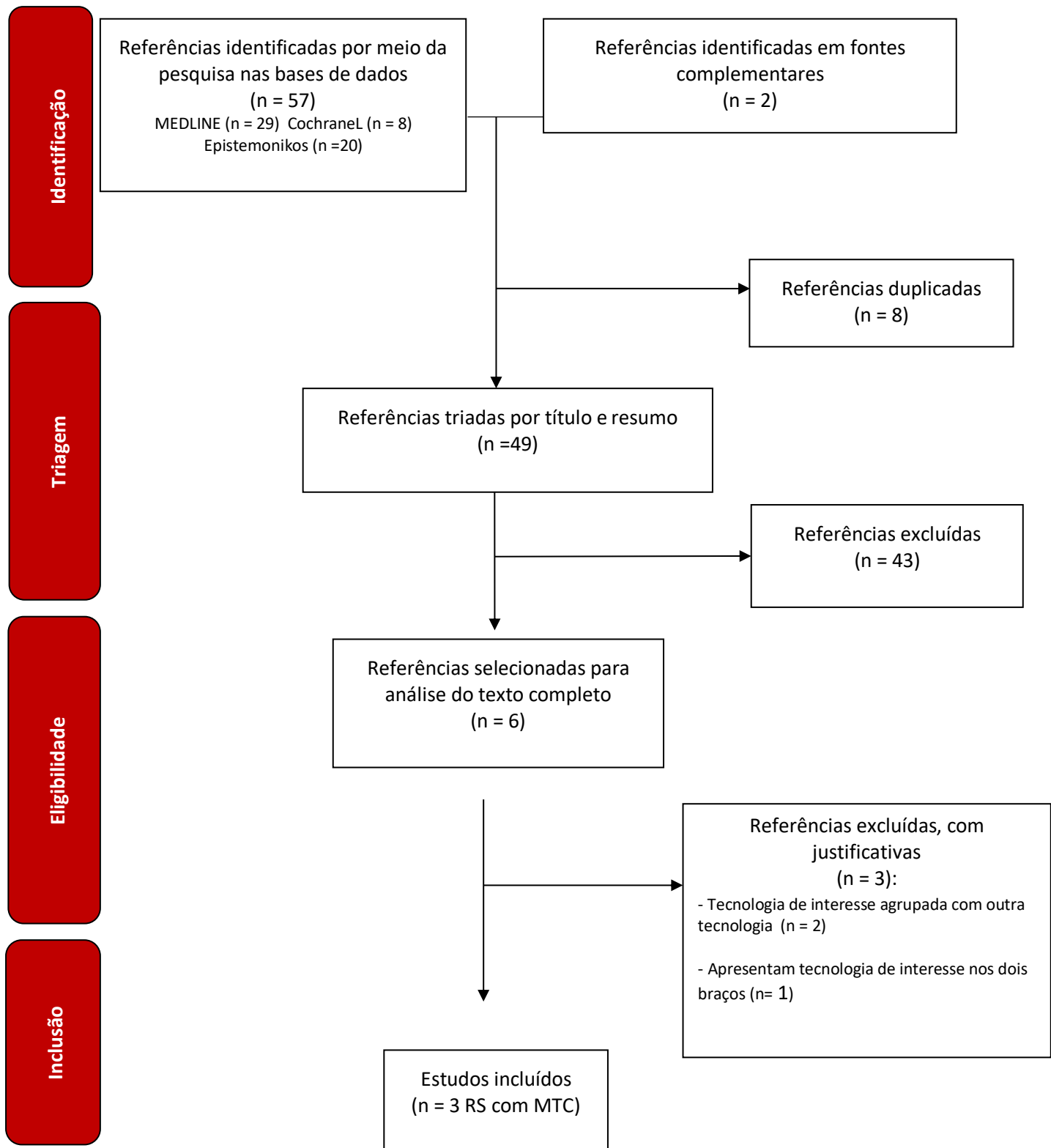
		systematic quantitative review[ti] OR systematic meta- review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	
ClinicalTrials.gov			
Multiple Myeloma ((Random) AND ((lenalidomide) OR (Bortezomib) OR (carfilzomib)))	216	Não realizado	NSA
Cochrane			
Não realizado	NSA	#1 lenalidomide OR (IMiD3 cpd) OR Revlimid OR (Celgene brand of lenalidomide) OR Revimid OR (CC 5013) OR CC5013 OR (CC- 5013) OR (DB00480 (APRD01303)) OR Ladevina OR Lenangio OR (L04AX04 — Lenalidomide) #2 MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees #3 (multiple myemola) 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)	8 RS

		OR (Myeloma Multiple) OR (Myeloma-Multiples) 3393 #1 AND #2	
Embase via Epistemonikos		#1 'lenalidomide' AND 'multiple myeloma' Filter to systematic review #3 #1 AND #2 From: 2017	20 RS

Entre os estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a inclusão no relatório apenas dos estudos que avaliassem a tecnologia que está sendo solicitada em um dos braços dos estudos. Na realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar revisões sistemáticas recentes e de alta qualidade metodológica sobre o tema não foram encontrados estudos que não estivessem no relatório do proponente.

Após a reprodução das novas estratégias de busca construídas, seguiu-se aqui para o processo de seleção de estudos de acordo os critérios de elegibilidade apresentados pelo parecerista. A seleção foi feita por um único parecerista (considerando o objetivo deste relatório, ela não foi realizada por dois pesquisadores independente) por meio da plataforma Rayyan (18). O processo foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa foi feita leitura dos títulos e resumos de todas as referências recuperadas para identificação das referências potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os textos completos das referências selecionadas foram avaliados para confirmação de elegibilidade. O fluxograma do processo de seleção dos estudos encontra-se na **Figura 2**.

Figura 1 – Fluxograma da seleção das evidências



Para a elaboração deste relatório, foi utilizada as revisões sistemáticas de melhor qualidade metodológica, de acordo com a avaliação pelo instrumento AMSTAR-2 (19)a. As avaliações da qualidade metodológica das revisões sistemáticas identificadas encontram-se apresentadas na **Figura 2** e integralmente no **Anexo 2**.

Figura 2- Resumo dos estudos incluídos

Revisão sistemática	Ensaio Clínico Randomizado com Lenalidomida em um dos braços do estudo apenas		Nível de confiança nos resultados da revisão sistemáticas de acordo com a avaliação pela ferramenta AMSTAR-2
	MM-009– Weber e col. (2007) len25mg+dex40mg x dex40mg MM-009 incluiu 177 sujeitos para o grupo Rd e 175 para o grupo placebo + dexametasona,	MM-010– Dimopoulos e col. (2007) len25mg+dex40mg x dex40mg que MM-010 incluiu 176 e 175, respectivamente	
Van Beurden-Tan, (2017) 17 ECR foram incluídos, com 18 regimes terapêuticos	x	x	Baixo , não há menção de qualquer avaliação de risco de viés dos estudos incluídos.
Maiese, (2018)	x	x	Criticamente baixo , o estudo incluiu o resultado de um mesmo estudo duas vezes.
Schmitz, (2018)	x	x	Moderado* A RS em rede incluiu ECR e estudos observacionais.

Os estudos incluídos são revisões sistemáticas e meta-análise em rede. Por esse motivo não aplicamos o GRADE para avaliação do nível de certeza dos desfechos apresentados(20). O estudo Maiese, 2018 foi excluído por baixa qualidade.

5.3. Resultados dos estudos incluídos

O Anexo 2 descreve as principais características dos 3 estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4)

desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; qualidade metodológica (AMSTAR); e (7) Limitações.

Sobrevida livre de progressão (SLP)

Os resultados a seguir são baseados nos resultados de Van beurden-Tan (21) e Schmitz (17), e focados na solicitação do proponente, que é a incorporação de Lenalidomida associada a dexametasona. Como a Lenalidomida já é uma tecnologia com muitas evidências, foram encontrados muitos resultados comparando uma nova droga associada a Lenalidomida com a própria Lenalidomida no outro braço. Segundo Van Beurden, a associação de lenalidomida com dexametasona (Rd) em comparação com dexametasona (d) reduziu em 65% o risco de progressão da doença (HR 0.35; IC: 0.29- 0.43).(21)Ao mesmo tempo, além da associação solicitada para incorporação, foram avaliados outros regimes terapêuticos, e através da metanálise em rede foram ranqueadas as estratégias terapêuticas de acordo com a redução de progressão da doença, nesse ranqueamento a combinação tripla de daratumumabe+ lenalidomida+ dexametasona (DRd) foi considerado a melhor opção terapêutica com uma porcentagem de 99%, o grupo comparador era a dexametasona. A combinação DRd reduziu o risco de progressão da doença em 87%, quando comparado ao tratamento com dexametasona (HR 0,13, IC: 0,09 a 0,19). O estudo limitou-se a análise dos resultados quanto à PFS, sem apresentar os resultados para sobrevida global (OS), embora tenham listado este desfecho em seus métodos. (21)

Os resultados de Schmitz, 2018(17) complementam os resultados da revisão de Van Beurden. A revisão de Schmitz incluiu ensaios clínicos e estudos observacionais, dessa forma foi possível conduzir uma metanálise em rede que incluiu evidência de ECR e estudos observacionais. O autor analisou apenas sobrevida livre de progressão (PFS) e para isso utilizaram a mediana de PFS para adaptar os resultados dos estudos observacionais. Para inclusão dos estudos observacionais foi utilizado uma equação para estimativa da diferença as covariáveis desses estudos, e com esta equação foi medido a distância entre dois estudos observacionais e o valor variava de 0 a 1, mas apenas os valores abaixo de 0,1 foram considerados similares e poderiam ser combinados.

A maior contribuição dos estudos de Schmitz é a comparação entre a Lenalidomida, medicamento avaliado nesse relatório e o Bortezomibe, medicamento já utilizado e um dos principais comparadores para o regime solicitado pelo proponente. No estudo, lenalidomida e dexametasona (Rd) quando comparado com Bortezomibe e dexametasona (Vd), apresentaram uma sobrevida livre de progressão

significativamente maior, com 36% (HR= 0,64, IC: 0,47 – 0,86). Na comparação Rd vs d, a sobrevida livre de progressão também é significativamente maior (HR=0,41 IC: 0,33-0,51).

Semelhante a revisão de Van Beurden, os resultados de Shmtz 2017, demonstraram que o regime terapêutico de daratumumabe+ lealidomida+ dexametasona (DRd) foi o mais efetivo quando avaliado sobrevida livre de progressão (PFS) em comparação com outros regimes terapêuticos. Além disso, demonstrou que regimes triplos de tratamento são as melhores opções terapêuticas em relação a sobrevida livre de progressão e quadro dos cinco regimes triplos utilizavam com base Rd associado a outra droga.(17)

Sobrevida Global

Como as revisões sistemáticas com metanálise em rede não avaliaram a sobrevida global, incluímos nesse relatório os dois ensaios clínicos que entraram nas revisões sistemáticas que avaliaram lenalidomida. Os estudos MM-009(1) e MM-010(2) comparam RD vs d mais placebo.

A mediana de sobrevida global (OS) do grupo Rd foi significativamente maior do que no grupo placebo + dexametasona (29,6 versus 20,9 meses) com um HR de (0,44 IC:0,30-0,65) no estudo MM-009. (1) No estudo MM-010, a mediana do OS do grupo Rd não foi atingida, ou seja, até o final do acompanhamento no estudo 50% do grupo que recebeu lenalidomida associada a dexametasona não foi a óbito, já no grupo placebo + dexametasona a mediana de OS foi de 20,6 meses, a curva de sobrevida apresentou um HR= 0,66 (IC95%= 0,45 – 0,96 p=0,03). A ORR (completa, parcial muito boa ou parcial) foi significativamente maior no grupo Rd em ambos os estudos (MM-009= 61% versus 19,9%; MM-010= 60,2% versus 24%). CRR foi verificada em 14% dos pacientes no grupo Rd em comparação com 0,6% no grupo placebo + dexametasona (p<0,001) no estudo MM-009 e em 15,9% e 3,4% no estudo MM-010.

Qualidade de vida

Na busca realizada não foram encontrados estudos que incluíssem em seus desfechos a avaliação da qualidade de vida dos pacientes. A qualidade de vida é um desfecho de suma importância, principalmente quando estamos tratando de uma doença incurável, mas os estudos incluídos não apresentaram resultados de qualidade de vida.

Eventos adversos

Os aspectos de segurança da lenalidomida não foram avaliados nas revisões sistemáticas incluídas nesse relatório, dessa forma, incluímos, para os desfechos de segurança, os resultados apresentados pelos estudos MM-009(1) e MM-010(2).

O grupo que usava lenalidomida no estudo de Weber MM-009, apresentou número de infecções significativamente maiores de grau 2 (67,8% vs. 44,0%, $P < 0,001$), mas o número observado de infecções de grau 3 ou 4 não foi significativo na comparação dos grupos (21,5% vs. 12%, $P = 0,14$). A neutropenia de grau 3 ou 4 foi mais comum no grupo da lenalidomida (41,2%) do que no grupo do placebo (4,6%, $P < 0,001$), assim como a trombocitopenia (14,7% vs. 6,9%, $P = 0,02$). Eventos tromboembólicos venosos foram mais comuns no grupo lenalidomida do que no grupo placebo (14,7% vs. 3,4%, $P < 0,001$). (1)

Para o estudo MM-010 no grupo lenalidomida teve uma incidência mais alta de neutropenia de grau 3 (25,0%) do que aqueles no grupo placebo (2,3%). No entanto, a neutropenia febril grau 3 ou 4 era rara (ocorrendo em 3,4% dos pacientes no grupo da lenalidomida e em nenhum dos pacientes do grupo do placebo). A taxa de complicações tromboembólicas de grau 3 ou 4 não estava relacionada à administração concomitante de eritropoietina. Tais eventos ocorreram em 3 dos 38 pacientes (7,9%) que receberam eritropoietina e 17 dos 138 pacientes (12,3%) que não receberam eritropoietina no grupo da lenalidomida ($P = 0,57$) e em 3 dos 36 pacientes (8,3%) que receberam eritropoietina e 5 de 139 pacientes (3,6%) que não receberam eritropoietina no grupo placebo ($P = 0,36$). (2)

O grupo proponente deste relatório realizou uma metanálise com comparações indiretas dos dois ensaios clínicos que avaliaram Lenalidomida com suas publicações originais(1) (2) e o estudo (22) que avaliou bortezomibe. A metanálise realizada pelo proponente traz a comparação entre o regime terapêutico Rd vs V. Os resultados apresentados demonstram superioridade do regime com lenalidomida em relação ao desfecho de redução do risco de progressão ou morte de 38%, (HR: 0,63 IC:0,42 – 0,97), mas em relação a sobrevida global não apresentou diferenças significativas. Na avaliação de eventos adversos o uso de lenalidomida apresentou um risco 53% menor de trombocitopenia, os outros desfechos não apresentaram diferenças significativas.

As evidências encontradas sobre a lenalidomida associado com dexametasona (Rd) no tratamento de MM/RR demonstram superioridade em relação a eficácia, com sobrevida livre de progressão e sobrevida global com valores significativamente maiores quando comparado com dexametasona. Em relação aos aspectos de segurança o regime terapêutico Rd não apresenta eventos adversos de grau 3 e 4 com valores maiores significativamente quando comparado com dexametasona.

Eventos tromboembólicos venosos foram mais comuns no grupo lenalidomida do que no grupo placebo e lenalidomida teve uma incidência mais alta de neutropenia.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde(23) e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo [3]** do presente documento.

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: modelagem de markov, utilizando o Microsoft Excel®, considerando três estados de transição (livre de progressão, em progressão, óbito), com estimativas baseadas em síntese da literatura a partir dos dados de sobrevida geral e sobrevida livre de progressão.
- Perspectiva: saúde suplementar
- Horizonte temporal: 5 anos (60 meses) *como os estudos utilizados, em sua maioria, não possuíam informações até o horizonte temporal de 60 meses, o proponente precisou utilizar modelos preditivos para projeção de 60 meses.
- População-alvo: paciente em 2ª e 3ª linha de tratamento para Mieloma múltiplo refratário/recidivado.
- Comparador: alternativas terapêuticas em 2ª e 3ª linha todas as disponíveis no Rol da ANS.
- Taxa de desconto anual: 5% (0,407% ao mês).
- Desfecho de efetividade: anos de vida ganhos (sobrevida global), e sobrevida livre de progressão.
- Uso de recursos: foram incluídos apenas custos diretos, custos dos medicamentos e custos com infusão endovenosa (taxa de sala, honorários médicos e materiais). Os custos foram estimados de acordo com uma pesquisa de mercado encomendada pelo proponente, que envolveu 51 médicos hematologistas ou oncologistas dentro do Brasil.
- Fonte dos Custos: medicamentos foram estimados a partir da CMED (preço fábrica com 18% de ICMS, setembro/2018) e as infusões foram estimadas a partir da média de valores das tabelas de honorários de distintas operadoras e taxa de sala proveniente de uma publicação focada na saúde suplementar.

O modelo construído pelo proponente calculou a cada ciclo (um mês) a fração de pacientes que foram a óbito (algo deduzido a partir da curva de OS), a fração de pacientes que não progrediram (derivado da curva de PFS), e os pacientes que progrediram, calculado a partir das informações anteriores. Os proponentes calcularam até a 6ª linha de tratamento.

Os proponentes realizaram a comparação foi realizada entre dois cenários: pré- e pós-incorporação, com market shares dos diversos tratamentos, ao invés de uma tradicional comparação head to head (as quais foram realizadas apenas como análises de cenários específicos). Além disso, os cenários foram divididos em uma incorporação moderada da Lenalidomida e uma incorporação agressiva.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente calculou a razão de custo efetividade incremental (RCEI), conforme **Quadro 6**:

Quadro 6 – Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de XXX do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.

SEM DESCONTO	Cenário MODERADO					
	Item	Efetividade (Expectativa de vida média)	Diferença de efetividade	Custo (Custo médio por paciente em reais)	Diferença de custo	RCEI
	Cenário pós- incorporação Lenalidomida	3,42	0,09	R\$1.768.967	- R\$ 82.379	Dominante
	Cenário pré- incorporação Lenalidomida	3,33		R\$ 1.851.346		
COM DESCONTO	Item	Efetividade (Expectativa de vida média)	Diferença de efetividade	Custo (Custo médio por paciente em reais)	Diferença de custo	RCEI
	Cenário pós- incorporação Lenalidomida	3,05	0,07	R\$ 1.579.436	- R\$ 80.385	Dominante
	Cenário pré- incorporação Lenalidomida	2,98		R\$ 1.659,821		

SEM DESCONTO	Cenário AGRESSIVO					
	Item	Efetividade (Expectativa de vida média)	Diferença de efetividade	Custo (Custo médio por paciente em reais)	Diferença de custo	RCEI
	Cenário pós- incorporação Lenalidomida	3,52	0,19	R\$ 1.922.754	R\$ 71.408	R\$ 381.584
	Cenário pré- incorporação Lenalidomida	3,33		R\$ 1.851.346		
COM DESCONTO	Item	Efetividade (Expectativa de vida média)	Diferença de efetividade	Custo (Custo médio por paciente em reais)	Diferença de custo	RCEI
	Cenário pós- incorporação Lenalidomida	3,13	0,15	R\$ 1.715.686	R\$ 55.864	R\$ 360.690
	Cenário pré- incorporação Lenalidomida	2,98		R\$ 1.659,821		

As RCEI apresentadas pelos proponentes no cenário moderado, com e sem desconto tiveram RCEI dominante. Por outro lado, no cenário AGRESSIVO, sem desconto, tiveram RCEI de R\$ 381.584,00 e com desconto de R\$ 360.690,00. Os valores apresentados pelo proponente foram um pouco diferentes das RCEI calculadas nesta análise crítica, mas os autores apontam no relatório que arredondaram os valores.

Comentários e limitações:

A efetividade em sobrevida global, considerando o cenário mais agressivo com a inclusão da lenalidomida, uma efetividade é maior, com ganho em expectativa de vida de 0,15 anos (54,75 dias).

O cálculo foi feito considerando até a 6 linha, porém os estudos incluídos avaliaram 2ª e 3ª linhas.

A avaliação econômica do proponente não realizou uma análise de custo-efetividade tradicional, em que uma tecnologia é comparada a outra, justificando que são diversos regimes terapêuticos possíveis. Porém eles realizaram uma análise de sensibilidade, com uma comparação “one to one” entre diferentes esquemas e resultaram em diferentes RCEI:

- Rd versus Kd em 2ª linha (com DVd fixo em 3ª linha), a efetividade foi menor no momento pós-incorporação, com uma expectativa de vida média em 5 anos 0,19 anos menor. A diferença entre Rd e Kd, porém, não atingiu significância estatística nas duas revisões sistemáticas com metanálise que fizeram a estimativa, de forma que em termos práticos pode não haver tal diferença^{1,27}. A redução de custos, por outro lado, é marcante, com uma economia de quase 1 milhão de reais em 5 anos por paciente.
- O cenário de Rd versus Vd em 2ª linha (com Kd como 3ª linha em ambos) mostrou dominância de Rd, ou seja, maior efetividade e menor custo na comparação com Vd.
- A comparação entre KRd e Kd (com DVd em 3ª linha) também mostrou dominância da opção com lenalidomida; isso foi devido ao menor custo de K que é obtido com uso concomitante de lenalidomida, com redução importante na dose daquele fármaco.
- Finalmente, o cenário onde houve maior ganho de sobrevida foi o de DRd versus DVd em 2ª linha (com Kd em 3ª linha para ambos), com aumento de 0,44 anos de vida, porém com RCEI de R\$ 834.293 por AVG.

Como a avaliação econômica realizada considerou cenários, como revisora gostaria de ter acessado o modelo criado pelo proponente para entender melhor como o mesmo foi realizado.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde⁽²⁴⁾ e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no Anexo [4] do presente documento.

A AIO foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: tratamento do mieloma múltiplo refratário ou recidivante (MM-RR), considerando os tratamentos de 2ª linha, assim como a 3ª linha após progressão.

- 2) Modelo: o proponente elaborou o modelo utilizando o software Excel 2016 para a produção da AIO. Nesta análise crítica foi utilizado o software Microsoft Excel® para replicar a AIO da introdução do lenalidomida no mercado de saúde suplementar.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.
- 5) Cenários adotados para comparação:

Modelo B

- Cenário referência: cenário pré- incorporação, considerando que alguns pacientes já têm acesso a lenalidomida, a mesma estava presente no cenário pré-incorporação.
 - Cenário pós-incorporação: Lenalidomida associada a dexametasona e também associações triplas (Vd, Rd, Kd56, VTd, KRd, ERd, IRd, DRd e DVd)
 - cenário moderado: incorporação menor da lenalidomida
 - cenário agressivo: incorporação maior da lenalidomida
- 6) Comparador: terapia oncológica IV e oral associadas que estão disponíveis na ANS, para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado e refratário. (opção disponível no último rol da ANS).
 - 7) Delimitação da população de interesse: A proporção do número de pacientes que evoluem para o tratamento de segunda linha para MM/RR foi realizada a partir da abordagem epidemiológica e todas as fontes foram referenciadas e um fluxograma apresentado.
 - 8) Participação no mercado: Para o cenário moderado e agressivo, o proponente assumiu a participação do mercado para cada tratamento com base na opinião de especialistas (51 médicos hematologistas ou oncologistas).

Os custos computados no modelo incluem os valores diretos de cada medicação, oriundos da CMED (preço fábrica com 18% de ICMS, revisado em 10/09/2018) e os custos com infusão endovenosa (taxa de sala, honorários médicos e materiais, incluindo seguradoras, autogestão, medicina de grupo e cooperativas. A utilização dos custos oriundos da CMED está de acordo com a orientação da ANS, e foram confirmados pela revisora deste relatório. O proponente

considerou valores de infusão e uso de sala nos custos do tratamento, porém não utilizou a fonte recomendada pela ANS para procedimento que é a tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM).

Para definição da população o proponente considerou a população coberta pela ANS, a incidência e prevalência de MM e a proporção de pacientes com MM que chegam a segunda linha de tratamento. Dessa forma, no primeiro ano de incorporação, a população alvo totalizaria 1.843 pacientes, e entre o segundo e quinto ano, um incremento de 819 pacientes. Ao final de cinco anos o número de pacientes utilizando lenalidomida e dexametasona em regime duplo ou associado a regimes triplos seriam de 5.119 pessoas. Os números de pacientes considerados pelo proponente foram considerados adequados para esta avaliação, de acordo com as fontes apresentadas.

O proponente considerou diversos cenários, mas o apresentado como impacto orçamentário (caso base), considerou que a lenalidomida já vem sendo usada por parte dos pacientes. Dessa forma, podemos ver o crescimento do uso da lenalidomida associada a dexametasona e redução nas outras associações, de acordo com cenário no quadro abaixo (**QUADRO 7**). O proponente considerou os cenários com as demais medicações já disponíveis na ANS e considerando o crescimento das associações com lenalidomida e dexametasona.

Quadro 7- Porcentagem do uso da lenalidomida associada a dexametasona de acordo com o cenário.

2ºLinha tratamento	Pré- incorporação	Pós-incorporação moderado	Pós-incorporação agressivo
Rd	5%	20 %	16%
KRd	4%	14%	17%
ERd	3%	3%	1%
DRd	11%	23%	32%
VCd	22%	12%	7%
DVd	23%	21%	21%

Kd	27%	4%	4%
Vd	5%	4%	2%

Segundo a análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente, as mudanças com a incorporação da lenlidomida traria, no cenário moderado, uma economia no 1º ano (-R\$ 73 milhões), totalizando uma economia no período de cinco anos de cerca de R\$ 400 milhões. Já no cenário agressivo, o impacto no 1º ano, totalizaria (R\$ 21 milhões); o custo incremental total no horizonte temporal utilizado foi de cerca de R\$ 156 milhões em cinco anos, como apresentados no **Quadro 8**.

Quadro 8 – Impacto orçamentário total

Cenário Moderado

Ano	Impacto orçamentário cenário pré-incorporação	Impacto orçamentário cenário pós (moderado)	Impacto orçamentário incremental
2021	1.045.372.867	972.347.924	-73.024.943
2022	1.253.375.540	1.145.069.643	-108.305.897
2023	1.476.720.721	1.374.105.778	-102.614.943
2024	1.631.498.173	1.552.551.310	-78.946.863
2025	1.735.058.572	1.684.313.523	-50.745.049
Total	7.142.025.873	6.728.388.178	-413.637.695

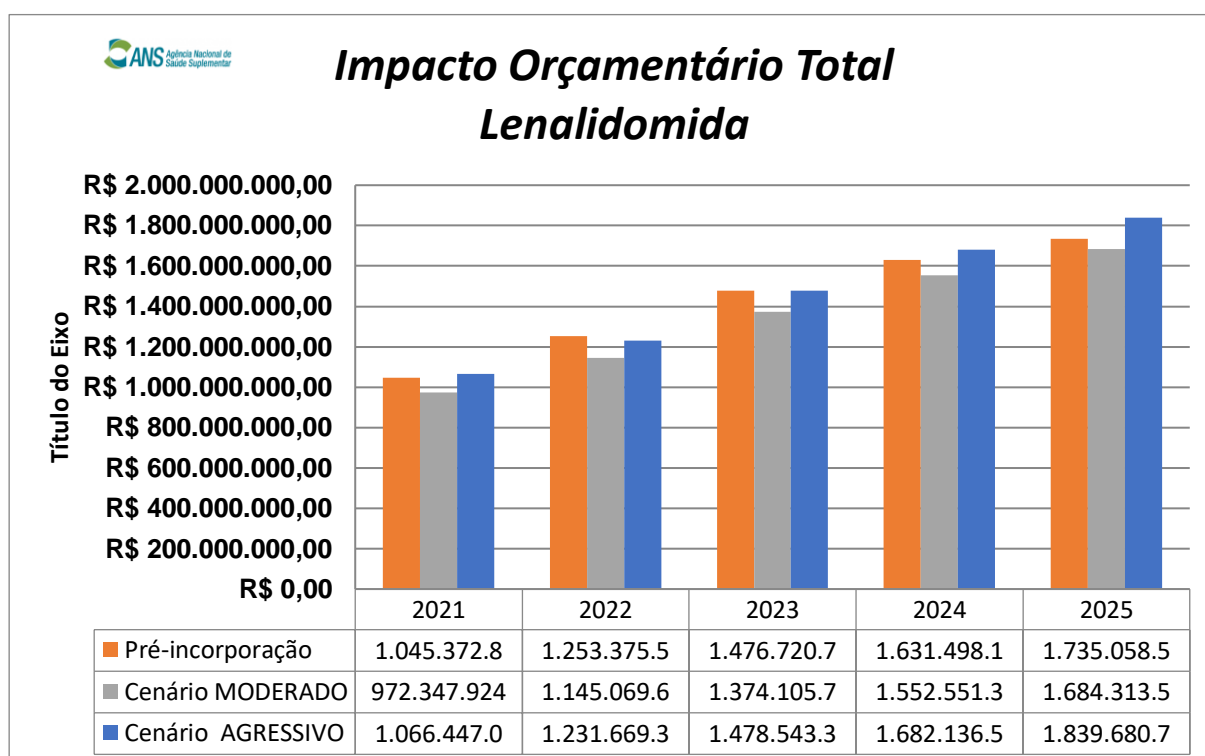
Cenário Agressivo

Ano	Impacto orçamentário cenário pré-incorporação	Impacto orçamentário cenário pós (moderado)	Impacto orçamentário incremental
2021	1.045.372.867	1.066.447.033	21.074.166
2022	1.253.375.540	1.231.669.379	-21.706.161
2023	1.476.720.721	1.478.543.387	1.822.666
2024	1.631.498.173	1.682.136.510	50.638.337
2025	1.735.058.572	1.839.680.775	104.622.203
Total	7.142.025.873	7.298.477.084	156.451.211

O proponente realizou uma análise complexa, incluindo vários regimes terapêuticos e diferentes cenários apresentados em duas tabelas distintas. Para análise crítica dessa relatoria não foi considerado necessário refazer a AIO, pois o proponente realizou de forma bastante detalhada e a exposição das fontes de custos e dados populacionais estão adequados. Para complementar a análise crítica plotamos os dados do proponente na tabela disponibilizada pela ANS, para visualização dos dois

cenários apresentados pelo proponente (**Figura 3**), em que, como já descrito, no cenário de incorporação moderada da lenalidomida traria uma economia no horizonte de cinco anos, porém no cenário de incorporação agressiva o custo seria maior que o apresentado no cenário atual.

Figura 3- Gráfico com os dados do proponente na AIO



5.6. Avaliação por outras agências de ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).*

Na Inglaterra, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) incorporou a lenalidomida em 18 de junho de 2009 para tratamento do MM-RR em pacientes que haviam recebido pelo menos uma terapia prévia. Porém, ocorreu uma atualização em junho de 2019 recomendando o uso da lenalidomida associada a dexametasona para pacientes que receberam anteriormente duas ou mais terapias, no tratamento de MM/RR com a condição de que haja negociação de preço com o fabricante. Disponível em: (<https://www.nice.org.uk/guidance/TA171>)

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*

Não foram encontrados no CADTH recomendações sobre o uso da lenalidomida associada com dexametasona como terapia de segunda linha para pacientes com MM/RR, mas há recomendações da lenalidomida em associação de regimes terapêuticos triplos, como daratumumab, lenalidomida e dexametasona para paciente com MM que receberam pelo menos uma terapia anterior. Disponível em: (<https://www.cadth.ca/darzalex-multiple-myeloma-second-line-or-beyond-details>)

- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec)

Até a presente data não foi identificado, no website da Conitec, um documento de avaliação da incorporação da lenalidomida para MM/RR no SUS.

5.7. Implementação

Não foram identificadas particularidades na implementação da tecnologia como, por exemplo, necessidade de adequação de infraestrutura para a sua correta utilização, equipamentos, uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, outros insumos e capacitação de recursos humanos. É razoável considerar que a incorporação do uso da lenalidomida para o subgrupo de pacientes especificado no cenário moderado traz uma economia para as agências de saúde. A associação com tratamento triplo não é exatamente o pedido do proponente, mas ele traz a informação com o uso apenas da associação Rd, como as associações triplas e amplamente utilizadas. Uma particularidade da lenalidomida é o risco de gravidez, dessa forma seria necessário que as pacientes em idade fértil seguissem as recomendações do Programa de Prevenção de Gravidez (PPG) em consonância com a RDC 191/2017.

5.8. Considerações finais

A lenalidomida é uma opção terapêutica para o tratamento de MM/RR para uso oral, com vários estudos avaliando o seu uso associado a outras medicações. Nos estudos incluídos nessa análise, demonstrou que a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da lenalidomida para tratamento de Mieloma múltiplo refratário/recidivado reduz o risco de progressão da doença ou morte, quando comparada a dexametasona isolada. A lenalidomida associada a dexametasona teve resultados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão superiores significativamente da dexametasona. Na análise realizada pelo proponente, em que o comparador foi o bortezomibe (já incluído no roll), Rd demonstrou superioridade em relação ao desfecho de redução do risco de progressão ou morte, mas em relação a sobrevida global não apresentou diferenças significativas. Além disso, em relação aos eventos adversos, a lenalidomida apresentou um risco 53% menor de

trombocitopenia, e em relação aos outros eventos adversos não apresentaram diferenças significativas.

Em relação a análise de custo-efetividade e ao impacto orçamentário, no qual foram considerados diferentes regimes terapêuticos, a incorporação da lenalidomida no cenário moderado seria dominante em relação a razão de custo-efetividade incremental e traria economia no incremento do impacto orçamentário no horizonte de cinco anos. Porém, quando foi considerado o cenário agressivo, traria um aumento na efetividade, mas não seria dominante, apresentando uma razão de custo-efetividade incremental de: R\$ 360.690 e um incremento no impacto orçamentário de R\$156.451.211.

6. REFERÊNCIAS

1. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Nov 22 [cited 2020 Feb 10];357(21):2133–42. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa070596>
2. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Nov 22 [cited 2020 Feb 10];357(21):2123–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032762>
3. Stewart A, Rajkumar S, Dimopoulos M, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med*. 2015;372(2):142–52.
4. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *New Engl J Med*. 2015;373(7):621–31.
5. Dimopoulos M, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis N, Usmani S, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New Engl J Med*. 2016;375(14):1319–31.
6. Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med*. 2005;352(24):2487–98.
7. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka A, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754–66.
8. Dimopoulos M, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27–38.
9. Hjorth M, Hjertner O, Knudsen L, Gulbrandsen N, Holmberg E, Pedersen P, et al. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a

- randomized study. *Eur J Haematol*. 2012;88(6):485–96.
10. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomi. *Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(20):2475–82.
 11. Kropff M, Vogel M, Bisping G, Schlag R, Weide R, Knauf W. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Ann Hematol*. 2017;96(11):1857–66.
 12. Hazarika M, Rock E, Williams G, Dagher R, Sridhara R, Booth B. Lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma after one prior therapy. *Oncol*. 2008;13(10):1120–7.
 13. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2017 Apr;35(12):1312–9.
 14. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: Efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*. 2017;1(7):455–66.
 15. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine J-G, Ahdesmaki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2018 Mar;40(3):480-494.e23.
 16. Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk [Internet]*. 2018 Mar;18(3):163-173.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.12.011>
 17. Schmitz S, Maguire Á, Morris J, Ruggeri K, Haller E, Kuhn I, et al. The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: A network meta-analysis in multiple myeloma. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1).

18. Ouzzani et al. M. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
19. 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.
20. The GRADE Working Group. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. 2014.
21. CH van B-T, MG F, HM B, CA UG, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(12):JCO2016711663. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/687b79722cdc1cef63ef6fa1993cfc87ec9c5072>
22. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2487–98.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretrizes de Avaliação econômica. 2014.
24. BRASIL. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Análise de Impacto Orçamentário [Internet]. 2014 [cited 2020 May 25]. Available from: www.saude.gov.br

Anexo [1]: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: (Lenalidomida (Revlimid®) no tratamento de mieloma múltiplo recidivado refratário – Revisão sistemática

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.		x			
Autores	2	Identifica os autores.		X			
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.			x		6
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				9-13 18-29

Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.		x			
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			x		39
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			X		41 tab.4
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				39
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				39
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.		x			
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.			x		
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.			x		
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.			x		
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.			x		
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.		x			

	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.		x			
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.					
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				Pg 44-45
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.			x		
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	x				Tab 7, 8, 9 e 10
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			x		
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.		x			
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		x			
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x	x		
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			
Outros							

Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				Pg 104- 112
-------------	----	--	---	--	--	--	-------------------

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1-3	não	Os dados de contato dos responsáveis pelo PTC não se encontram apresentados no mesmo, entretanto estes dados encontram-se disponíveis no formulário da proposta.
6	não	Não apresenta a pergunta estruturada nesse item, mas apresenta no item critérios de seleção.
7	parcial	O estudo é apresentado como uma revisão sistemática, porém ele foi conduzido e escrito como um PTC baseado em uma revisão sistemática e realizado uma meta-análise com alguns estudos
7	parcial	O ponto de partida do estudo deveria ser a pergunta de pesquisa e a partir dela a busca por estudos que respondessem à questão. Porém, no primeiro parágrafo dos métodos inicia com: "O ponto de partida para a avaliação da evidência foi a revisão sistemática previamente conduzida por van Beurden-Tan e col. (2017)". Uma forma diferente de apresentar seguindo as diretrizes de elaboração de PTC, poderia descrever a busca e dentro disso colocar o estudo de 2017 como justificativa para a data incluída na busca e justificar melhor o motivo para considerar esta revisão sistemática.
7.2	parcial	A busca poderia(OU DEVERIA) incluir mais bases de dados, como Cochrane, Embase ou LILACS.
8.1-8.4	parcial	Nesse item é apresentado o PICO da pergunta do PTC. Não apresenta adequadamente os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, bem como mistura a descrição do estudo considerado norteador do PTC.
9.3	Parcial	Corrigir o termo dos estudos incluídos de metanálise/ MT para revisões sistemáticas em rede

ANEXO [2]

Quadro 1-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados HR (IC 95%)
Van Buerden- Tan, et al 2017 Revisão Sistemática com meta- análise em rede de 17 ECR Holanda	Eficácia de diferentes esquemas terapêuticos no MM recidivado ou refratário. Duração: xx meses	18 combinações de tratamento X Comparador: dexametasona 2 estudos ECR: Lenalidomina+Dexametasona X dexametasona	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Lenalidomina+Dexametasona x dexametasona: HR = 0,35 (0,27-0,47) Lenalidomina+Dexametasona x dexametasona HR = 0,35 (0,27-0,46) PFS, progression-free survival DaraLenDex 0.13 (0.09 to 0.19) CarLenDex 0.24 (0.18 to 0.32) EloLenDex 0.25 (0.19 to 0.33) IxaLenDex 0.26 (0.19 to 0.35) LenDex 0.35 (0.29 to 0.43)
Schmitz et al, 2018 Revisão Sistemática MTC 25 ECR e 12 estudos observacionais Luxemburgo	Todos os estudos, exceto um, foram considerados com alto risco de viés por outros fatores, como	25 combinações de tratamento 17 regimes compararam lenalidomida em um dos braços	SLP	ERd versus Vd - 0,49 (0,33 – 0,72)* ERd versus VCd - 0,39 (0,19 – 0,78)* KRd versus VCd - 0,34 (0,17 – 0,68)* DRd versus DVd - 0,56 (0,35 – 0,87)*

	envolvimento dos			<p>DRd versus Kd - 0,43 (0,28 – 0,65)</p> <p>DRd versus VTd - 0,33 (0,18 – 0,62)</p> <p>DRd versus Vd - 0,22 (0,15 – 0,32)</p> <p>DRd versus VCd - 0,17 (0,08 – 0,35)</p> <p>DVd versus KRd - 0,91 (0,58 – 1,42)</p> <p>DVd versus ERd - 0,80 (0,50 – 1,24)</p> <p>DVd versus Rd - 0,61 (0,40 – 0,90)</p> <p>KRd versus VTd - 0,66 (0,35 – 1,20)</p> <p>KRd versus Vd - 0,43 (0,29 – 0,61)</p> <p>ERd versus Kd - 0,97 (0,63 – 1,50)</p> <p>ERD versus VTd - 0,75 (0,41 – 1,39)</p> <p>Kd versus Rd - 0,79 (0,55 – 1,13)</p> <p>Rd versus VTd - 0,98 (0,55 – 1,74)</p>
--	------------------	--	--	--

<p>M009 Webber e col. (2007) Canadá e EUA</p>	<p>ECR com pacientes > 18 anos que receberam um tratamento prévio para MM (n=353)</p>	<p>Rd (n=177) vs Placebo +d (n=175)</p>	<p>Mediana de tempo de Sobrevida Global OS</p> <p>Média de tempo para progressão</p> <p>eventos adversos</p>	<p>Rd versus d</p> <p>29,6 meses versus 20,9 meses</p> <p>HR= 0,44 (IC95%= 0,30 a 0,65)</p> <p>11,1 meses vs 4,7</p> <p>HR= 0,35 (IC95%= 0,27 – 0,47)</p> <p>Neutropenia: 62,06% versus 4,5%,</p> <p>Trombocitopenia:14,7% versus 6,9%</p> <p>Anemia: 13% versus 5,1%</p>
<p>M010 Dimopoulos e col. (2007) NCT00424047 Europa, Israel, e Australia</p>	<p>ECR com pacientes > 18 anos tratados anteriormente foram randomizados para um dos</p>	<p>Rd (n=176) vs Placebo +d (n=175)</p>	<p>Sobrevida Global</p>	<p>Rd vs d</p> <p>HR= 0,66 (IC95%= 0,45 – 0,96 p=0.03)</p>

	esquemas por 21 dias de tratamento em um ciclo de 28 dias (n=351)		Tempo para progressão eventos adversos grau 3 ou 4	11,3 meses vs 4,7 meses HR= 0,35, IC95%= 0,27 – 0,46 p<0,001). Neutropenia: 29,5% versus 2,3%, Trombocitopenia: 11,4% versus 5,7% Anemia: 8,6% versus 6,9%
--	---	--	---	---

Quadro 2- Avaliação da qualidade da revisões sistemáticas selecionadas na busca.

Questões do AMSTAR-2	Van Beurden-Tan, (2017)	Maiese, (2018)	Schmitz, (2018)
1-As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
2- A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Parcial	Parcial	Sim
3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim
4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Sim	Sim	Sim

5-Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Não	Não	Sim
6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Não	Sim
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	Não	Não	Sim
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim	Sim
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Parcial	Parcial	Parcial
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim	Sim
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Sim	Não	Sim
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Sim	Sim
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
15-Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim	Sim

QUALIDADE	Baixa	Criticamente baixo	Moderado
PTC	INCLUÍDA	EXCLUÍDA	INCLUÍDA

Quadro 6. Risco de viés de acordo com a Cochrane dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Domínio/estudo	Dimopoulos e col. (2007)	Webber e col. (2007)
Geração da sequência de alocação	Incerto Comentário: o método de geração não foi descrito.	Baixo
Sigilo de alocação	Incerto Comentário: o método para preservar o sigilo de alocação não foi descrito.	Baixo
Mascaramento participantes e equipe	Baixo	Baixo
Mascaramento avaliadores dos desfechos-sobrevida livre de progressão	Incerto	Incerto
Dados incompletos de desfechos	Baixo	Baixo
Relato seletivo dos desfechos	Baixo	Baixo
Outras fontes	Baixo	Baixo

Anexo [3]: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Lenalidomida_Mieloma multiplo ID 9478065

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	X				1
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.		X			
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.	X				7-8, relatório RS
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	x				
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.			x		5
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	x				5-6

Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				5
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				6
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				13, 16
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				26
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				6-7
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x				9-12
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				NA	
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	x				22-25

[illegible]

Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				42

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.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2	Não	Não houve identificação dos responsáveis pela análise econômica
4	Parcial	Não foi apresentado um resumo executivo no documento da AE e AIO, mas ele está incluído no relatório do PTC.
22	não	Não apresentam declaração de conflito de interesses.

Anexo [4]: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Lenalidomida_Mieloma multiplo ID 9478065

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				4
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				pg4-5
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				pg4-5
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				16-17
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				16-17
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				17-21
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				17-21

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				17-21
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	x				17-21
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				5 e 44-113
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				x	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				x	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				22
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				23
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	x				23

Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		x			na
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).	x				na
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				32-34
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				33-34
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				34
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.	x				32-34
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				41-42

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"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
23	Não	Não apresentam declaração de conflito de interesses.
19	parcial	No corpo inicial do documento há uma descrição breve sobre o método da AIO, mas o anexo do documento e as planilhas da AIO estão bastante detalhadas. Foi fundamental o envio das planilhas da AIO do proponente.

