

**DECLARAÇÃO**

**Declara estar ciente que o preenchimento dos campos obrigatórios do FormRol, bem como o envio dos documentos obrigatórios, são requisitos para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol?**

Sim

**Declara estar ciente que o preenchimento do FormRol com conteúdo inespecífico, pouco abrangente ou incompatível com as perguntas formuladas poderá trazer prejuízo para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol?**

Sim

**Declara estar ciente que os documentos de envio obrigatório deverão ser elaborados em conformidade com o disposto nos incisos XII a XIV do art. 9º da RN nº 439/2018?**

Sim

**Declara estar ciente que é obrigatório o envio dos textos completos das evidências científicas referenciadas no parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática?**

Sim

**Declara que as informações prestadas neste formulário eletrônico são verdadeiras?**

Sim

**BLOCO I - IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE****Proponente:**

Pessoa Jurídica

**CNPJ :**

17.625.281/0001-70

**Razão social :**

Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

**E-mail da pessoa jurídica:**

acalabro@celgene.com

**Telefone da pessoa jurídica :**

(11) 2424-1620

**Endereço da pessoa jurídica :**

Avenida Nações Unidas, 14.171 - 31º andar - Crystal Tower – Santo Amaro

**Cidade da pessoa jurídica:**

São Paulo

**Unidade Federativa (UF) da pessoa jurídica:**

SP

**CEP da pessoa jurídica:**

04794-000

**Representação no âmbito do COSAÚDE:**

Não tem representação

**CPF do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:**

28730991862

**Nome completo do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :**

Frederico José Bighetti Magro

**E-mail para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:**

fmagro@celgene.com

**Telefone para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:**

(11) 9927-00655

**Formação profissional do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :**

Farmacêutico-Bioquímico

**Declaro que me foram outorgados poderes para  
submeter a presente proposta em nome do  
proponente pessoa jurídica:**

Sim

**BLOCO II - PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL****Nome da tecnologia em saúde objeto da proposta de atualização do Rol:**

Lenalidomida

**Tipo de proposta de atualização do Rol:**

Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

**Justifique o porquê da proposta de atualização do Rol:**

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença caracterizada por sucessivas recidivas, desta forma, a disponibilização de um amplo arsenal terapêutico é imprescindível para o ganho de sobrevida dos pacientes com maior qualidade de vida.

A tecnologia proposta (lenalidomida) já é parte do arsenal terapêutico mundial para a indicação proposta há mais de 10 anos (os ensaios pivotais foram publicados em 2007), no entanto, esta medicação foi aprovada pela ANVISA para uso em território nacional apenas em dezembro de 2017. A eficácia e efetividade da lenalidomida, frente às demais alternativas disponíveis hoje no mercado brasileiro e mundial, já foi comprovada em diversas situações clínicas, seja através de ensaios clínico randomizados (ECR), metanálises convencionais ou metanálises em rede. Da mesma forma, existem evidências (que é conteúdo principal dos relatórios que acompanham o presente FormRol) de que, dependendo dos comparadores e do cenário de uso das medicação associadas à lenalidomida, pode-se ter resultados dominantes de custo-efetividade, bem como, de economia de recursos em relação ao impacto orçamentário oriundo da incorporação da mesma no Rol de procedimentos da ANS.

A lenalidomida é a base dos principais esquemas terapêuticos para o tratamento do mieloma múltiplo, sendo esta, grupo controle em vários ensaios clínicos mais recentes. Sua indicação é de tamanho consenso em nível mundial já que as combinações terapêuticas a base de lenalidomida são as terapias de primeira escolha dos principais guidelines internacionais como NCCN e ESMO. Ademais, mais de 50 agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) já a reembolsam.

**Apresente a proposta de atualização do Rol, especificando a indicação de uso da tecnologia em saúde no âmbito da Saúde Suplementar:**

Utilização da lenalidomida, em combinação com a dexametasona (Rd), para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário/recidivado que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento.

**BLOCO III - PROBLEMA DE SAÚDE****Descrição da doença/condição de saúde relacionada a proposta de atualização do Rol:**

O mieloma múltiplo (MM) corresponde a 1% de todos os cânceres e aproximadamente 10% das neoplasias hematológicas [1]. Acomete preferencialmente a população idosa, com uma perda total de 2,1 milhões de anos de vida ajustados pela incapacidade (disability-adjusted life-years – DALY), conferindo uma taxa ajustada pela idade de 30,5 DALY a cada 100.000 pessoas-ano em 2016 no mundo [3].

O MM é caracterizado pela proliferação anormal de plasmócitos e pela produção cumulativa de uma imunoglobulina monoclonal, denominada proteína M [4-7]. Tanto a proliferação clonal, quanto a produção da proteína M, são responsáveis pelas manifestações da doença que pode levar ao acometimento principal ósseo, hematopoético e renal, embora seja uma doença essencialmente sistêmica, podendo afetar diversos outros sistemas [3]. É considerada uma doença incurável e o tratamento dos pacientes visa o controle da doença e a melhora na qualidade de vida. Por ser incurável, seu tratamento usualmente é prolongado, muitas vezes intercalando variadas combinações de fármacos com períodos sem tratamento. A história natural da doença é de ciclos de tratamento, resposta e recidiva, até o esgotamento das alternativas terapêuticas [9].

O MM conta com uma incidência global anual estimada de 114.251 pacientes. Esta incidência, todavia, tem demonstrado uma tendência incremental ao longo do tempo [8,10]. Nos EUA, a incidência aumentou de 4,91 por 100.000 em 1975 para 6,79 em 2013 [11], sendo que atualmente a perspectiva é de que pelo menos 30.000 novos casos sejam diagnosticados a cada ano naquele país [12]. É a segunda neoplasia hematológica mais frequente, atrás apenas dos linfomas não-Hodgkin, e o décimo quarto câncer mais frequente no mundo [11].

Na União Europeia, foi registrada uma incidência de 4,5 por 100.000 em 2012, conferindo ao MM o 21º lugar em frequência entre as neoplasias da região [13]. Dados obtidos através do Globocan, atualizados em setembro de 2018, mostram que a incidência e prevalência de MM em 5 anos é, respectivamente, de 2,67 e 6 casos por 100.000 habitantes

[14]. Conforme conceituado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças raras afetam até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos. Desta forma, o MM é classificado como uma doença rara [15].

No Brasil, há poucos dados epidemiológicos disponíveis. No Vale do Paraíba, em São Paulo, a incidência e prevalência do MM em seis meses corresponderam, respectivamente, a 0,7 e 5,7/100.000 habitantes [16]. Dados antigos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de 1991-1995, demonstraram taxas brutas de incidência em homens e mulheres na cidade de Campinas, respectivamente de 0,8 e 0,9/100.000 habitantes [17]. Recente pesquisa realizada pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALL), que utilizou informações do DATASUS dos últimos 8 anos, mostrou que os procedimentos relacionados ao diagnóstico e tratamento do MM ocorreram em 23% para pacientes entre 50 e 59 anos; 33% entre 60 e 69 anos e 23% entre 70 e 79 anos [18]. No que se refere ao gênero e raça, a análise dos dados mostrou prevalência semelhante entre homens e mulheres, com 47% dos procedimentos realizados em pacientes da raça branca, 28% negros ou pardos e 23% não informados [18].

O desenvolvimento das terapias específicas e de suporte para o MM resultaram em uma sobrevida maior para os pacientes portadores de MM, o que acabou impactando também no aumento de sua prevalência [12,19]. A prevalência mundial de 5 anos, em 2012, foi estimada em 229.468 pacientes [20]. A mortalidade é de cerca de 3,4 a 4,1/100.000 habitantes/ano, e esta taxa teve um aumento progressivo até os anos 2000, quando foram introduzidos os novos agentes anti-neoplásicos, da classe de imunomoduladores (IMiD) e inibidores do proteasoma (IP) [13,21-24]. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a taxa de mortalidade ajustada pela população brasileira é de 1,5 mortes por MM a cada 100.000 habitantes em 2015 [25]. Esse dado é bastante próximo da estimativa fornecida pelo Globocan, que aponta para uma mortalidade de 1,7 por 100.000 habitantes [14].

A idade é o fator de risco mais significativo para o MM, a mediana de idade para o diagnóstico é de 68 anos [2], mas no Brasil, a ocorrência da doença parece ser mais precoce, com mediana de 60 anos ao diagnóstico [26]. Recente estudo observacional conduzido na América Latina que avaliou 850 pacientes em diferentes países da região, sendo 79,5% deles do Brasil (n= 677), mostrou mediana de idade ao diagnóstico de 60,9 anos (31,3 – 97,9) para a população geral do estudo (n= 850); 68,6 anos (25,9 – 73,1) para o grupo de pacientes não elegíveis para transplante (n= 460) e 55 anos (25,9 - 97,9) para o grupo elegível para transplante (n= 390) [27]. Raramente é observado antes dos 40 anos (apenas 2% dos pacientes) e é mais comum em homens em relação a mulheres, em afrodescendentes em relação a hispânicos e asiáticos [28]. A incidência é cerca de 2 a 3 vezes maior em afro-americanos (a monoclonal gammopathy of undetermined significance também é mais frequente neste grupo), sendo a principal neoplasia hematológica neste grupo étnico [28]. A Cancer Research UK estimou, através de dados epidemiológicos dos anos de 2001-2005, que a estimativa do risco de desenvolver MM durante a vida é de cerca de 1/148 em homens e 1/186 em mulheres [29,30].

#### Referências:

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2013;88(3):226-35.
2. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9412):875-87.
3. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA oncology*. 2018;4(9):1221-7.
4. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(11):1046-60.
5. Dankbar B, Padro T, Leo R, Feldmann B, Kropff M, Mesters RM, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood*. 2000;95(8):2630-6.
6. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nature reviews Cancer*. 2002;2(3):175-87.
7. Ludwig H. Advances in biology and treatment of multiple myeloma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16 Suppl 2:ii106-12.
8. Ferlay J SI, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed: Oct 2015.
9. Hansen T ea. "The Burden of Relapse on Physicians Treating Multiple Myeloma". Presented at the 19th Congress Of The European Hematology Association, Milan, Italy, June 12–15, 2014.
10. Bloom DE, Cafiero, E.T., Jané-Llopis, E., Abrahams-Gessel, S., Bloom, L.R., Fathima, S., Feigl, A.B., Gaziano, T., Mowafi, M., Pandya, A., Prettner, K., Rosenberg, L., Seligman, B., Stein, A.Z., & Weinstein, C. . The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum. Available from: [http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Harvard\\_HE\\_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases\\_2011.pdf](http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf). Accessed: Oct, 2016. 2011.
11. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/), based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
12. Dhakal B, Girnius S, Hari P. Recent advances in understanding multiple myeloma. *F1000Research*. 2016;5.
13. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(29):3279-89.
14. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2018. Brazil.

Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>. Acesso em: 10 set 2018.

15. Passos-Bueno MR, Bertola D, Horovitz DD, de Faria Ferraz VE, Brito LA. Genetics and genomics in Brazil: a promising future. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2014;2(4):280-91.

16. Callera F, Brasil AA, Casali AR, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa Mde A, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2011;33(2):120-5.

17. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Portaria nº 708, de 6 de agosto 2015: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 2015. Disponível em: [http://www.saude.campinas.sp.gov.br/assist\\_farmaceutica/pcdt/mieloma\\_multiplo/Portaria-SAS-DDT-Mieloma-Multiplo-30-07-2015--2-.pdf](http://www.saude.campinas.sp.gov.br/assist_farmaceutica/pcdt/mieloma_multiplo/Portaria-SAS-DDT-Mieloma-Multiplo-30-07-2015--2-.pdf). Acesso em: 10 set 2018.

18. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia – ABRALE. Pesquisa qualitativa de seguimento terapêutico com pacientes de Mieloma Múltiplo. 2017. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informação Ambulatorial do SUS - SIA/SUS.

19. Hari P. Recent advances in understanding multiple myeloma. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2017;10(4):267-71.

20. Ferlay J SI, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed: Oct 2015.

21. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3076-84.

22. Rolig C, Knop S, Bornhauser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015;385(9983):2197-208.

23. Torimoto Y, Shindo M, Ikuta K, Kohgo Y. Current therapeutic strategies for multiple myeloma. *International journal of clinical oncology*. 2015;20(3):423-30.

24. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple Myeloma. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:17046.

25. Instituto nacional de Câncer. Atlas On-line de mortalidade. Taxas de mortalidade por cancer, brutas e ajustadas por idade, população mundial e brasileira, por 100.000, segundo sexo, localidade e por período selecionado. 2014. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo08/consultar.xhtml#panelResultado>. Acesso em: 10 set 2018.

26. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GW, Coelho EO, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008;93(5):791-2.

27. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencourt R, Peters L, et al. Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Annals of hematology*. 2017;96(1):65-72.

28. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):101-19.

29. Ludwig H, Beksac M, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist*. 2010;15(1):6-25.

30. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(41):1-204.

#### **Diagnóstico - Padrão ouro para o diagnóstico da doença/condição de saúde:**

Comumente, o quadro clínico do paciente é dominado por manifestações ósseas (dor óssea e fraturas patológicas), anemia, perda de função renal e sintomas sistêmicos (perda de peso, predisposição a infecções) [1,2].

O diagnóstico do mieloma múltiplo (MM) é usualmente firmado através da identificação de uma proteína monoclonal (soro ou urina), plasmocitose clonal acima de 10% na medula óssea e lesão em órgão alvo, avaliada classicamente pelo acrônimo em inglês CRAB (Calcium, Renal failure, Anemia and Bone lesions): hipercalcemia (cálcio sérico com aumento igual ou superior a 1 mg/dL acima do limite máximo do valor de referência), falência renal (creatinina superior a 2 mg/dL ou uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 40 ml/min estimada via MDRD ou CKD-EPI), anemia (redução de 2 g/dL de hemoglobina ou mais além do limite mínimo do valor de referência) e doença óssea, conforme critérios atualizados pelo IMWG (International Myeloma Working Group). Lesões líticas podem ser definidas por tomografia computadorizada (TC), Positron Emission Tomography (PET-CT) ou mesmo por radiografias [3]. Alguns pacientes são, mesmo após extensa investigação, considerados não-secretores, portanto a presença de um pico monoclonal não é obrigatória para a definição diagnóstica [4]. Cabe ressaltar que estes exames são cobertos pelos planos de saúde.

Pacientes que não apresentem manifestações clássicas de lesão em órgão alvo ainda podem ser diagnosticados como portadores de MM se apresentarem biomarcadores da doença como: plasmocitose medular clonal superior a 60% (mensurada por mielograma, exame anatomopatológico ou citometria de fluxo, o que for maior), relação de cadeia leve clonal/não clonal maior do que 100, ou duas ou mais lesões focais na ressonância magnética (cada lesão focal deve medir pelo menos 5 mm). Plasmocitose inferior a 10% mas com proteína monoclonal acima de 3 g/dL também são diagnósticas, caso hajam manifestações pertinentes. Pacientes não secretores de proteína monoclonal necessitam de mais de 30% de plasmocitose ou presença de plasmocitomas para diagnóstico [3,5].

**Referências:**

1. TR. M. Multiple Myeloma. In: Dipro J, Talbert RL, Yee G, Wells B, Matzke G, Posey LM Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 8ª edição McGraw-Hill Companies 2011.
2. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. British journal of haematology. 2006;132(4):410-51.
3. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017.
4. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. Nature reviews Disease primers 2017;3:17046.
5. Landgren O, Rajkumar SV. New Developments in Diagnosis, Prognosis, and Assessment of Response in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res 2016;22:5428-33.

**Tratamento - Conjunto de intervenções em saúde atualmente utilizado no manejo da doença/condição de saúde:**

Todas as combinações terapêuticas listadas a seguir são atualmente aprovadas pela ANVISA (em bula) para o tratamento do mieloma múltiplo refratário/recidivado.

Rd: lenalidomida em combinação com dexametasona [1];

DRd: daratumumabe em combinação com lenalidomida e dexametasona [2];

KRd: carfilzomibe em combinação com lenalidomida e dexametasona [3];

ERd: elotuzumabe em associação com lenalidomida e dexametasona [4];

IRd: ixazomibe em combinação com lenalidomida e dexametasona [5];

DVd: daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona [2];

Kd: carfilzomibe em combinação com dexametasona [3];

V: bortezomibe [6];

T: talidomida [7];

Cabe ressaltar que bortezomibe, daratumumabe, carfilzomibe e elotuzumabe são medicações oncológicas injetáveis e, portanto, automaticamente cobertas pelos planos de saúde atualmente regulamentados pela ANS. Além disso, a dexametasona e a talidomida são medicações que constam na Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e, desta forma, ambas são disponibilizadas gratuitamente pelo SUS (<http://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2018/11/RENAME-2018.pdf>).

**Referências:**

1. Revlimid (lenalidomida). São Paulo. Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. 2018. Bula de remédio.
2. Dalinvi® (daratumumabe). São José dos Campos -SP. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 2018. Bula de remédio.
3. Kyprolis® (carfilzomibe). Taboão da Serra-SP. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. 2018. Bula de remédio.
4. Empliciti® (elotuzumabe). São Paulo-SP. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. 2018. Bula de remédio.
5. Ninlaro® (ixazomibe). Jaguariúna-SP. Takeda Pharma Ltda. 2018. Bula de remédio.
6. Velcade® (bortezomibe). São José dos Campos-SP. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 2018. Bula de remédio.
7. Talidomida. Belo Horizonte-MG. Fundação Ezequiel Dias- FUNED. 2018. Bula de remédio.

**Prognóstico da doença/condição de saúde:**

O MM é uma doença incurável cujo prognóstico depende basicamente da gravidade da doença no momento do diagnóstico, da idade e comorbidades do paciente e de sua resposta ao tratamento. Alguns parâmetros avaliados no momento do diagnóstico podem prever o prognóstico destes pacientes, tais como  $\beta_2$ -microglobulina (B2M), albumina, proteína C reativa (PCR) e desidrogenase láctica (LDH). O ISS (International Staging System) leva em consideração os valores laboratoriais da B2M e a da albumina para estratificar os pacientes em 3 estágios de doença, sendo o que o estágio III é o de pior prognóstico (mediana de sobrevida – estágio I: 62 meses; estágio II: 44 meses; estágio III: 29 meses) [1,2].

A função renal (cerca de 50% dos pacientes terão taxa de filtração glomerular estimada menor do que 60 mL/min), as alterações citogenéticas (como a t(4;14), t(14;16), t(14;20), deleção do braço curto do cromossomo 17, além de qualquer cariótipo não-hiperdiplóico), imunoparesia, número de plasmócitos circulantes, presença de doença extramedular, taxa de proliferação plasmocitária elevada, morfologia plasmablastica e fragilidade do paciente (mensurada por várias escalas, isoladas ou combinadas) também são fatores preponderantes [1,3,4,5]. Em um estudo de fatores prognósticos, uma análise multivariada evidenciou que a fragilidade do paciente foi o fator prognóstico mais importante a determinar a SG do paciente com MM, sendo mais importante inclusive do que o ISS e as alterações citogenéticas [2,4]. Recentemente, uma versão revisada do ISS (R-ISS, que também conta com 3 categorias) que



considera o resultado do FISH e do LDH em conjunto com ISS, mostrou melhor poder discriminativo em desfechos como SG e sobrevida livre de progressão (progression free survival - PFS) [1,2].

Apesar da disponibilidade de diversos tipos de tratamentos, o MM é caracterizado por períodos de remissão após o tratamento que são inevitavelmente seguidos por recidivas da doença [6]. Esta recidiva pode ser atribuída à evolução e proliferação de células residuais na medula óssea que se mostraram resistentes ao tratamento, o que pode levar a recidivas refratárias a tratamento com piora na qualidade de vida. Isto pode acontecer mesmo com pacientes que tenham demonstrado boas respostas iniciais a tratamento [7,8]. A natureza crônica e progressiva do MM evidencia a necessidade de elaboração de uma estratégia que continuamente estimula a função imune e suprime clones residuais [6,8-12].

O quadro clínico da doença é composto por diversas manifestações clínicas, todas elas com potencial influência na qualidade de vida dos pacientes. As lesões ósseas, por exemplo, são comuns, ocorrendo em 43-90% dos pacientes em algumas séries [13,14]. O controle da dor e a profilaxia das fraturas patológicas podem ser alcançadas com o uso de bisfosfonados [15]. Além disso, cerca de 66-73% dos pacientes apresentam anemia no diagnóstico [15,16], o que também gera um decréscimo em escores de qualidade de vida, capacidade para o trabalho, além de suscitar a eventual necessidade de transfusões.

Infecção é uma importante causa de morbimortalidade, que pode ser resultado da própria doença (por imunoparesia, por exemplo) ou de seu tratamento de indução, do transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas (TACPH) ou mesmo oriunda da terapia de manutenção pós TACPH. O uso de imunoglobulina intravenosa (IVIG) pode auxiliar na prevenção deste tipo de complicação [15].

A história natural da doença é de piora na qualidade de vida (com aumento dos sintomas e comorbidades) e redução nos intervalos livres de doença a cada linha de tratamento que se avança. Parte deste fenômeno pode ser explicado pelo fato de que a magnitude de resposta que se obtém tende a reduzir-se também a cada linha cumulativa de tratamento a que o paciente é exposto (74% atingem very good partial response [VGPR] ou melhor resposta na primeira linha de tratamento, enquanto que apenas 11% conseguem este nível de resposta na quinta linha de tratamento) [17]. Respostas melhores em geral resultam em períodos mais prolongados de remissão [17].

#### Referências:

1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. Nature reviews Disease primers 2017;3:17046.
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017.
3. Rolig C, Knop S, Bornhauser M. Multiple myeloma. Lancet 2015;385:2197-208.
4. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. Blood 2015;125:3076-84.
5. Torimoto Y, Shindo M, Ikuta K, Kohgo Y. Current therapeutic strategies for multiple myeloma. International journal of clinical oncology 2015;20:423-30.
6. Durie B. Concise review of the disease and treatment options. Multiple myeloma; 20011/2012: [http://myeloma.org/pdfs/CR2011-Eng\\_b1.pdf](http://myeloma.org/pdfs/CR2011-Eng_b1.pdf). Accessed: Sept 2016.
7. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, Garbitt VM, Palmer SE, Braggio E, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. Blood. 2012;120(5):1067-76.
8. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. Nature reviews Cancer. 2012;12(5):335-48.
9. Cook G, Campbell JD. Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict. Blood reviews. 1999;13(3):151-62.
10. Hart AJ, Jagasia MH, Kim AS, Mosse CA, Savani BN, Kassim A. Minimal residual disease in myeloma: are we there yet? Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2012;18(12):1790-9.
11. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2004;351(18):1860-73.
12. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. British journal of haematology. 2007;138(5):563-79.
13. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. Cancer. 2007;110(8):1860-7.
14. Terpos E, Berenson J, Cook RJ, Lipton A, Coleman RE. Prognostic variables for survival and skeletal complications in patients with multiple myeloma osteolytic bone disease. Leukemia. 2010;24(5):1043-9.
15. Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. Journal of managed care pharmacy: JMCP. 2008;14(7 Suppl):19-25
16. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, et al. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. Leukemia. 2013;27(10):1959-69.
17. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. British journal of haematology. 2016;175(2):252-64.

**Qual a incidência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?**

2,67 por 100.000 habitantes [1].

**Qual a prevalência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?**

6 por 100.000 habitantes [2].

**Qual a taxa de mortalidade da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?**

1,7 por 100.000 habitantes [3].

**População-alvo**

Delimitar a população-alvo para a tecnologia em saúde em proposição.

**A população-alvo para a utilização da tecnologia em proposição é composta por um grupo específico da população de pacientes com a doença/condição de saúde?**

Sim, a população alvo é formada por um grupo específico de pacientes com a doença/condição de saúde.

**Defina a população-alvo para utilização da tecnologia em saúde:**

Pacientes portadores de mieloma múltiplo refratário/recidivado, ou seja, que já fizeram pelo menos 1 (uma) linha de tratamento anterior, obtiveram resposta e apresentaram recorrência/progressão da doença, ou não responderam à terapia inicial.

**A população-alvo representa que percentual da população com a doença/condição de saúde?**

Cerca de 65% dos pacientes migrarão para segunda linha de tratamento durante o tratamento de sua doença [4].

**População-alvo - Estimativas anuais**

Considerando a população-alvo e na perspectiva da Saúde Suplementar, fornecer uma estimativa anual quanto ao número de indivíduos que poderá utilizar a tecnologia nos primeiros cinco anos.

**1º ano:**

1843

**2º ano:**

2142

**3º ano:**

2440

**4º ano:**

2738

**5º ano:**

3036

**Referências Bibliográficas****Referências bibliográficas completas utilizadas para citação dos dados epidemiológicos da doença/condição de saúde, bem como para delimitação da população-alvo (quando possível, incluir identificador de objeto digital - DOI/link para acesso web):**

Os dados de incidência, prevalência e mortalidade foram extraídos do relatório da Global Observatory Cancer (Globocan), da International Agency for Research on Cancer (IARC) da OMS. O link é <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>.

O tamanho da população da saúde suplementar foi buscado no TABNET da ANS onde, em 10/09/2018, era apontado que a população atendida pela saúde suplementar no Brasil era de 47.281.079 beneficiários.

1. A incidência é de 1.262 novos casos de mieloma múltiplo/ano ( $=47.281.079 \times 2,67/100.000$ );
2. A prevalência é de 2.836 pacientes com mieloma múltiplo/ano ( $=47.281.079 \times 6/100.000$ );
3. A mortalidade é de 803 óbitos devido ao mieloma múltiplo/ano ( $=47.281.079 \times 1,7/100.000$ ).

4. Os dados que delimitam a população-alvo foram extraídos eminentemente do estudo de Cid Ruzafa et al (DOI:

10.1002/pds.3927), que determinou um quantitativo de pacientes em primeira linha de 23 mil e progredindo para segunda linha em diante de 15 mil, resultando na fração utilizada. Um maior detalhamento sobre estes dados epidemiológicos consta na seção 2.9. Tamanho da população alvo e cálculo do impacto orçamentário do Relatório AE e AIO Lenalidomida MMRR.pdf que segue com anexo deste FormRol).

As estimativas anuais da população alvo aqui informada foram calculadas da seguinte forma:

1º Ano: 1.843 ( $=2.836*0,65$ )

2º Ano: 2.142 ( $=1.843+(1.262*0,65*1)-(803*0,65*1)$ )

3º Ano: 2.440 ( $=1.843+(1.262*0,65*2)-(803*0,65*2)$ )

4º Ano: 2.738 ( $=1.843+(1.262*0,65*3)-(803*0,65*3)$ )

5º Ano: 3.036 ( $=1.843+(1.262*0,65*4)-(803*0,65*4)$ )

Obs. Importante comentar que, no preenchimento deste FormRol, é obrigatória a colocação do número de pacientes elegíveis dos anos 1 ao 5. Como são campos obrigatórios, fizemos o preenchimento, e nos baseamos na mortalidade de mieloma da população em geral. Porém, os números preenchidos não correspondem exatamente à população alvo usada no modelo econômico\* desenvolvido para cálculo do impacto orçamentário, justamente porque no nosso modelo a população não é fixa, mas sim a mesma varia conforme os market shares das combinações terapêuticas escolhidas; em outras palavras, as curvas de mortalidade (ou sobrevida) que modelamos é dependente da combinação terapêutica utilizada. O único número que é fixo é a população do primeiro ano, pois ela utiliza apenas a prevalência. A mortalidade e incidência afetam os cálculos apenas a partir do 2º ano.

\* upload deste MS Excel não foi feito devido à restrição de 3 MB porém o disponibilizaremos para consulta se necessário.

#### BLOCO IV - TECNOLOGIA EM SAÚDE

##### Categorização da tecnologia em saúde:

Inovação tecnológica

##### Caracterização da tecnologia em relação à(s) existente(s) no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde vigente:

Alternativa: a tecnologia proposta é uma opção à(s) já existente(s) no Rol

Complementar: a tecnologia proposta deve ser utilizada associada à(s) já existente(s) no Rol

Substituta: a tecnologia proposta será utilizada no lugar da(s) já existente(s) no Rol

##### Número de registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

196140002

##### Princípio ativo do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Lenalidomida

##### Classe terapêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Agente imunossupressor (código ATC L04 AX04)

##### Indicação de uso do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA :

Mieloma múltiplo refratário/recidivado

##### Nome comercial do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Revlimid

##### Nome da empresa detentora do registro, conforme informações de registro na ANVISA:

Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

##### Data do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

26/12/2017

##### Vencimento do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Dezembro de 2022

##### Apresentação do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

(A) 2,5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21; (B) 5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21; (C) 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21; (D) 15 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21; (E) 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21; (F) 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28; (G) 15 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28

##### Forma farmacêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:



Cápsula dura

**Via de administração do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:**

Oral

**Posologia do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA:**

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg/dia via oral nos Dias 1-21, em ciclos de tratamento a cada 28 dias. A dose recomendada de dexametasona é 40 mg/dia nos Dias 1-4, 9-12 e 17-20 de cada ciclo de 28 dias durante os primeiros 4 ciclos de terapia, e depois 40 mg/dia via oral nos Dias 1-4 a cada 28 dias. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

**A administração do medicamento é permitida apenas em ambiente hospitalar?**

Não

**A administração do medicamento poderá ocorrer em ambiente:**

Hospitalar  
Ambulatorial  
Domiciliar

**Descrever os impactos da tecnologia, em termos de benefícios clínicos, para a morbimortalidade e para qualidade de vida associada a doença/condição de saúde:**

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença incurável e sua história natural, após o diagnóstico e manejo iniciais, é marcada por recidivas e remissões dadas por uma sequência de esquemas de tratamento consecutivos, até o esgotamento de suas alternativas. Portanto, o prolongamento da sobrevida livre de doença e da sobrevida global do paciente com MM depende, não só da efetividade do tratamento inicial, mas também, da pluralidade de alternativas terapêuticas igualmente eficazes a serem utilizadas sequencialmente em linhas posteriores de tratamento (uma vez que a doença tende a demonstrar resistência a terapias já utilizadas com o passar do tempo).

Neste contexto, a lenalidomida é uma alternativa altamente eficaz e efetiva, com a comodidade posológica por tratar-se de um tratamento oral, dispensando a necessidade de estrutura de infusão medicamentosa, sobretudo quando utilizado em sua associação com a dexametasona. Já demonstrou evidência de benefício em diversas indicações dentro do tratamento do MM, como primeira linha de tratamento, após a primeira linha e após o transplante de medula óssea autólogo.

Na indicação do tratamento do mieloma múltiplo refratário/recidivado, muitos resultados de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) de ensaios clínicos randomizados de fase III merecem destaque. Na maioria destes estudos, Rd já figura como braço controle ressaltando o seu papel sedimentado no cenário de tratamento desta doença.

**MM-009 e MM-010 (2007):**

Os dois estudos foram desenhados de forma a comparar a combinação lenalidomida e dexametasona (Rd) contra dexametasona em monoterapia. MM-009 incluiu 177 sujeitos para o grupo Rd e 175 para o grupo placebo + dexametasona, enquanto que MM-010 incluiu 176 e 175, respectivamente. A mediana do follow-up foi de 17,6 meses para o MM-009 e de 16,4 meses para o MM-010. No estudo MM-009, a mediana do TTP foi significativamente maior no grupo Rd (11,1 meses) em comparação com placebo + dexametasona (4,7), com um HR de 0,35 (IC95%= 0,27 – 0,47). No estudo MM-010, esta mediana foi de 11,3 meses para Rd e 4,7 para placebo + dexametasona, com um HR muito similar (HR= 0,35, IC95%= 0,27 – 0,46). Os autores de ambos os estudos avaliaram subgrupos de pacientes de acordo com o uso prévio de talidomida, sendo que o resultado foi similar, com superioridade do grupo que recebeu lenalidomida. A mediana de 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 (IC95%= 0,30 a 0,65) no estudo MM-009; no estudo MM-010, a mediana de OS do grupo Rd não havia sido atingida e no grupo placebo + dexametasona foi de 20,6 meses (HR para morte no grupo lenalidomida de 0,66, IC95%= 0,45 – 0,96). Posteriormente, foi publicada uma análise agrupada de ambos os estudos (2009), com 48 meses de mediana de follow up, reportando uma mediana de SG de 38 meses para Rd contra 31,6 meses de dexametasona (isso considerando que 47,6% dos pacientes randomizados para dexametasona migraram para Rd após o unblinding do estudo, por progressão de doença). O tempo para progressão na análise agrupada foi de 13,4 meses para Rd e 4,6 meses para dexametasona.

**POLLUX (2016-2018):**

Estudo de fase III de lenalidomida e dexametasona (Rd – 283 pacientes), associado ou não a daratumumabe (DRd – 286 pacientes). Na publicação principal, com 13,5 meses de mediana de follow up, a mediana de SLP foi DRd (não alcançada) e Rd (18,4 meses); a mediana de OS foi DRd (não alcançada) e Rd (20,3 meses). Posteriormente, em publicação de 2018 (apresentada no congresso da Sociedade Americana de Hematologia – ASH), foi reportada a atualização da SLP após 44,5 meses de follow up com DRd 44,5 meses x Rd 17,5 meses. SG não foi reportado nessa publicação.

**ASPIRE (2015):**

Estudo de fase III de lenalidomida e dexametasona (Rd – 396 pacientes), associado ou não a carfilzomibe (KRd – 396 pacientes). Com medianas de follow up de 32,3 meses (KRd) e 31,5 meses (Rd), a SLP foi de 26,3 meses e 17,6 meses, respectivamente. Com este mesmo período de follow up, as medianas de SG não foram atingidas em nenhum dos dois grupos, mas o HR favorece de forma estatisticamente significativa o tratamento com KRd (0,79, IC95%= 0,63 – 0,99).

Nos ensaios clínicos mais recentes (ASPIRE, POLLUX, ELOQUENT-2, TOURMALINE-MM1), uma terceira droga foi adicionada ao Rd e, esta nova combinação “triplet”, foi comparada ao Rd. Em todos estes estudos, nota-se que o braço comparador (Rd) mostrou resultados de SLP ainda mais favoráveis do que os apresentados nos estudos publicados em 2007. Maiores informações sobre os estudos citados podem ser encontradas na seção 3.3.2. Descrição dos estudos incluídos do Relatório Introdução e Revisão Sistemática Lenalidomida MMRR.pdf que segue com anexo deste FormRol.

**Descrever os eventos adversos associados a utilização do medicamento, a gravidade destes eventos e a frequência com que ocorrem:**

A toxicidade e segurança da lenalidomida foi estabelecida para suas indicações dentro de seus estudos específicos e também baseada em observações de uso no mundo real em mais de 250.000 pacientes em mais de 70 países, desde sua aprovação.

McCarthy et al reportou uma taxa de descontinuação devido à toxicidade foi de 28,1%. Os efeitos adversos (EAs) de grau 3 e 4 mais frequentemente reportados foram neutropenia, trombocitopenia e leucopenia, que ocorreram em mais de 20% dos pacientes, seguido de neutropenia febril, linfopenia, anemia, diarreia, fadiga, infecção pulmonar, náusea, hipocalcemia e hipofosfatemia, que ocorreram em cerca de 5-20% dos pacientes. A taxa de EAs de grau 3 e 4 reduziu após os primeiros 6 meses de tratamento e se manteve estável durante mais de 24 meses de acompanhamento (frequência de EAs de grau 3 e 4 de 62% nos primeiros 6 meses de tratamento, e de 45% após 18-24 meses de acompanhamento). Achados semelhantes também foram descritos por Attal et al, encontrando uma taxa de EAs de grau 3 e 4 de 66,9%, sendo os mais comuns a anemia, plaquetopenia e leucopenia. Neste estudo, a tolerabilidade também se mostrou maior com o aumento do período de acompanhamento. Palumbo et al, reportou uma frequência de 54,9% de EAs de grau 3 e 4, mas apenas 5,2% necessitaram interromper o tratamento devido à toxicidade, sendo que 14,7% dos pacientes necessitou de algum ajuste de dose.

Um evento adverso muito menos frequente, mas relevante, é o surgimento de neoplasias primárias secundárias a tratamento (NPS). O risco potencial de uma NPS é mais elevado entre os pacientes tratados com lenalidomida em comparação com os pacientes não tratados. No estudo de McCarthy et al, o grupo tratado com lenalidomida apresentou 46 NPS (20,5%) contra 26 (11,8%) do grupo controle. Attal et al, reportaram um total de 51 NPS (16,7%) versus 33 (10,9%) do grupo controle, enquanto Palumbo et al relatou 14 NPS (7,1%) contra 10 (5,0%). Todavia, o risco de NPS é grandemente suplantado pelo risco de recidiva do MM e suas potenciais consequências, sendo que o risco de morte nos pacientes com MM devido a NPS é muito inferior ao risco de morte por outras causas relacionadas à doença.

Abaixo estão discriminados os EAs, frequências e gravidade:

**Eventos adversos mais comuns (>10%):**

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%).

**Eventos adversos menos frequentes (<10%):**

Hipotensão (7%), hipertensão (6%), dor torácica (5%), palpitações (5%), trombose venosa profunda (2%-4%), tromboembolia pulmonar (1%-2%), insônia (10%), neuropatia periférica (5%-10%), hipoestesia (7%), dor (7%), calafrios (6%), sudorese noturna (8%), diaforese (7%), equimoses (5%), eritema (5%), desidratação (7%), hipotireoidismo (7%), hipomagnesemia (6%), hipocalcemia (3%), hiponatremia (2%), anorexia (10%), xerostomia (7%), disgeusia (6%), fezes amolecidas (6%), disúria (7%), linfocitopenia (4%-7%), neutropenia febril (2%-6%), pancitopenia (2%-4%), carcinoma epidermoide de pele (3%), elevação de transaminases (8%), hiperbilirrubinemia (1%), infecção (6%), reativação de HZV (10%), sepse (1%), bacteremia (1%), mialgia (7%-9%), falência renal (4%).

**Eventos adversos Grau 3-4:**

Fadiga (6,5%), diarreia (3,1%), constipação (2,0%), náusea (1,7%), fraqueza muscular (5,7%), tontura (2,0%), síncope (2,8%), embolia pulmonar (4,0%), distúrbio respiratório (1,1%), pneumonia (8,5%), infecção do trato urinário (1,4%), anemia (9,9%), neutropenia (33,4%), plaquetopenia (12,2%), leucopenia (4,0%).

**Existe a necessidade de outras tecnologias de apoio (diagnóstico ou terapêutico) para execução da tecnologia proposta?**

Sim

**Especifique as tecnologias de apoio (quando possível, fazer referência ao nome e código da tecnologia em tabela profissional ou na TUSS):**

A lenalidomida para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado/refratário é utilizada em associação com a dexametasona no esquema Rd, mas também pode ser utilizada com outras medicações oncológicas injetáveis (daratumumabe - DRd, carfilzomibe - KRd e elotuzumabe - ERd). Digno de nota, a dexametasona é uma medicação fornecida gratuitamente pelo SUS pois consta na RENAME. Já as medicações oncológicas injetáveis (daratumumabe, carfilzomibe e elotuzumabe) são administradas durante o período de internação hospitalar e, desta forma, são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde regulados pela ANS. Maiores informações sobre todas as combinações terapêuticas com lenalidomida aprovadas atualmente pela ANVISA em bula podem ser encontradas na seção 2.2. Descrição da tecnologia proposta do Relatório Introdução e Revisão Sistemática Lenalidomida MMRR.pdf que segue com anexo deste FormRol.

**As tecnologias de apoio estão contempladas no Rol?**

Sim

**Considerando a indicação proposta para a tecnologia, quanto a avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC:**

A tecnologia não foi submetida a avaliação da CONITEC

**A tecnologia em proposição está contemplada em um PCDT do Ministério da Saúde?**

Não

**No âmbito da Saúde Suplementar, a tecnologia em proposição demanda o estabelecimento de uma DUT ou a alteração de uma DUT já existente (caso o procedimento já esteja contemplado no Rol)?**

Não se aplica

**Anexar bula profissional do medicamento registrada na ANVISA - ENVIO OBRIGATÓRIO:**

[Download](#)

## BLOCO V - TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR)

**O Rol de Procedimentos possui uma ou mais tecnologias alternativas a tecnologia em saúde em proposição?**

Sim

**Especificar a(s) tecnologia(s) alternativa(s) existente(s) no Rol de Procedimentos, conforme RN nº 428/2017 e anexos:**

Como terapias alternativas com indicação em bula e suportadas por ECR de fase III:

Vd: Bortezomibe e dexametasona;

VCd: Bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona;

Kd: Carfilzomibe e dexametasona;

DVd: Daratumumabe, bortezomibe e dexametasona;

A própria lenalidomida+dexametasona (Rd) pode ser utilizada em combinações com outras drogas cujo fornecimento é obrigatório pelos planos de saúde por serem de uso hospitalar/ambulatorial:

DRd: Daratumumabe, lenalidomida e dexametasona;

KRd: Carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona;

ERd: Elotuzumabe, lenalidomida e dexametasona;

Digno de nota, conforme já mencionado neste FormRol, as medicações daratumumabe (D), carfilzomibe (K), elotuzumabe (E) e bortezomibe (V) são antineoplásicos injetáveis administrados durante o período de internação hospitalar cujas coberturas são obrigatórias pelos planos regulados pela ANS. A dexametasona é fornecida gratuitamente pelo SUS por constar na RENAME. Já a ciclofosfamida consta no Anexo I da RN nº 428 de 2017.

**Quais são os ganhos/benefícios esperados da utilização da tecnologia em proposição em comparação com as tecnologias alternativas já existentes no Rol de Procedimentos?**

O estudo de van Beurden-Tan e col., (2017) foi uma revisão sistemática com metanálise MTC onde os autores conduziram uma busca abrangente na literatura a fim de identificar todos os tratamentos disponíveis para mieloma múltiplo refratário/recidivado (MM-RR) e conduziram uma metanálise MTC para avaliar a eficácia relativa de cada tratamento. As buscas foram conduzidas considerando o período de publicação entre 01/01/1999 e 01/03/2016 nas bases de dados Embase, MEDLINE, MEDLINE In-Process e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) além de busca manual em referências de revisões sistemáticas e metanálises prévias e no registro do ClinicalTrials.gov. Foram incluídos ECR fase III que investigassem o efeito de pelo menos uma entre 18 novas terapias para o tratamento de adultos com MM-RR.

Os desfechos de interesse para a metanálise foram taxas de resposta e desfechos de sobrevida (SLP, TTP e SG). Se o estudo não apresentasse HR para PFS, o HR de TTP foi utilizado como um proxy para PFS. A dexametasona foi considerada como tratamento de referência. Os cálculos foram conduzidos iterativamente através de simulações em toda a rede, variando no IC95% considerando uma distribuição normal. Após todas as simulações, foi realizado o ranqueamento das intervenções considerando a probabilidade de cada intervenção de ser o melhor tratamento, ao contar a porcentagem de simulações na qual um tratamento particular ranqueou como primeiro; sendo que a média de todos os ranqueamentos determinou a ordem final do ranque. A validade dos resultados foi conferida pela comparação entre os HR calculados e os HR disponíveis na literatura.

As buscas resultaram em 19.773 registros das bases de dados, e 2 resumos foram obtidos em conferências da área. Após remoção de duplicatas e seleção por títulos e resumos, 71 artigos completos foram avaliados para elegibilidade e 16 estudos foram incluídos. Adicionalmente, foram identificados 13 ECR fase III no ClinicalTrials.gov, sendo um incluído ao final. Ao total, 17 ECR foram incluídos, com 18 regimes terapêuticos compondo a rede.

O resultado da metanálise em rede e ranqueamento das intervenções identificou a estratégia de combinação DRd (daratumumabe combinado com lenalidomida e dexametasona) como a intervenção com maior probabilidade de ser a opção mais efetiva no tratamento de MM-RR, com uma porcentagem de 99% de ser o melhor tratamento. Os autores consideraram 4 terapias como segunda opção mais efetiva: KRd (carfilzomibe combinado com lenalidomida e dexametasona), ERd (elotuzumabe associado à lenalidomida e dexametasona), DVd (daratumumabe associado ao bortezomibe e dexametasona) e IRd (ixazomibe associado à lenalidomida e dexametasona), pela similaridade de seus resultados e das 7 melhores combinações ranqueadas, 5 possuíam em sua composição a lenalidomida.

As medicações daratumumabe, carfilzomibe, elotuzumabe que compõem, respectivamente, os regimes DRd, KRd e ERd, são todos antineoplásicos injetáveis de uso hospitalar e de cobertura obrigatória pelos planos de saúde regulados pela ANS. Cabe ressaltar que o bortezomibe também é uma medicação oncológica injetável que se inclui nesta lista de cobertura obrigatória). Além disso, nenhuma combinação com bortezomibe se mostrou superior em SLP vs Rd (lenalidomida + dexametasona), nem mesmo a combinação daratumumabe, bortezomibe e dexametasona (DVd) (HR=0,73; 0,48-1,15). Também, o HR de SLP do Rd quando comparado à dexametasona (0,35; 0,29-0,43) se mostrou semelhante ao da combinação carfilzomibe e dexametasona (Kd) (0,36; 0,26-0,48) e potencialmente superior ao da combinação bortezomibe e dexametasona (Vd) (0,67; 0,53-0,84).

Considerando a ausência de resultados apresentados pelo estudo base van Beurden-Tan e col. (2017), os autores deste FormRol conduziram análises de comparação indireta Rd e bortezomibe. Nossos resultados (descritos de forma mais completa no item 3.3.3. Comparação indireta entre Rd e bortezomibe do Relatório Introdução e Revisão Sistemática lenalidomida MMRR.pdf que segue com anexo deste FormRol) quanto à PFS sugerem efetivamente superioridade do uso de Rd em comparação com bortezomibe (HR= 0,62; 0,40-0,94), o que está de acordo com o verificado por Schmitz e col. (2018), que verificaram superioridade de Rd em comparação com bortezomibe (HR= 0,74, IC95%= 0,55 – 0,99), embora com uma redução de risco menor, e em comparação com Vd (HR= 0,64; 0,47-0,97), com resultado muito similar ao da nossa análise. Em outra metanálise, Dranitsaris et al também identificou resultados semelhantes em relação ao desfecho TTP, na comparação lenalidomida versus bortezomibe (HR=0,64; 0,44-0,91).

**Listar, caso existentes, tecnologias alternativas que não estão contempladas no Rol (quando pertinente, fazer referência ao nome e código da tecnologia em tabela profissional e/ou na TUSS):**

IRd: Ixazomibe associado a lenalidomida e dexametasona;

## BLOCO VI - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

**Anexar parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática - ENVIO OBRIGATÓRIO:**

[Download](#)

### Pergunta de Pesquisa

Apresentação da estratégia PICO formulada para busca das evidências científicas incluídas no parecer técnico-científico – PTC/revisão sistemática.

#### Definir a População:

Paciente adultos portadores de mieloma múltiplo refratário/recidivado, após pelo menos 1 (uma) linha de tratamento prévio.

#### Definir a Intervenção:

Uma das 9 estratégias de tratamento definidas como regimes terapêuticos de interesse para esta revisão: Rd (lenalidomida+dexametasona), KRd (carfilzomibe+lenalidomida+dexametasona), ERd (elotuzumabe+lenalidomida+dexametasona), DRd (daratumumabe+lenalidomida+dexametasona), Vd (bortezomibe+dexametasona), VCD (bortezomibe+ciclofosfamida+dexametasona), VTd (bortezomibe+talidomida+dexametasona), DVD (daratumumabe+bortezomibe+dexametasona), Kd (carfilzomibe+dexametasona).

#### Definir o Comparador:

Qualquer outro regime terapêutico medicamentoso disponível no Brasil, inclusive algum dos 9 tratamentos citados acima.

#### Definir o Desfecho (Outcome):

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).

### Textos completos

Anexar somente um documento em cada caixa de seleção. Tamanho máximo do arquivo em cada caixa: 1 mb.

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

**Download**

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

**Download**

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

**Download**

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

**Download**

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

**Download**

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

**Download**

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

**Download**

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

**Download**

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

**Download**

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

**Download****BLOCO VII - DADOS ECONÔMICOS**

**Qual tipo de estudo de avaliação econômica em saúde (AES) foi realizado?**

Custo-efetividade  
Custo-minimização

**Anexar estudo de avaliação econômica em saúde (AES) - ENVIO OBRIGATÓRIO:**

**Download**

**Anexar análise de impacto orçamentário (AIO) - ENVIO OBRIGATÓRIO:**

**Download****BLOCO VIII - CAPACIDADE INSTALADA**

**A administração do medicamento requer recursos físicos ou humanos especializados?**

Sim

**Especificar os recursos especializados necessários:**

Os médicos prescritores e farmacêuticos que dispensarão lenalidomida, precisam somente estar certificados no Programa de Prevenção de Gravidez (PPG) em consonância com a RDC 191/2017. Um maior detalhamento consta na seção abaixo.

**Na perspectiva da saúde suplementar, estes recursos especializados estão disponíveis em âmbito nacional?**

Sim

**Justifique a afirmação quanto a disponibilidade de recursos físicos e/ou humanos especializados em âmbito nacional:**

Sendo a lenalidomida um análogo da talidomida, esta medicação também possui efeitos teratogênicos sobre o feto. Desta forma, previamente a aprovação do registro, a ANVISA publicou as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) 191 e 192, ambas de 11 de dezembro de 2017. A RDC 192/2017 acrescenta a lenalidomida à lista C3 da Portaria 344/98 e a RDC 191/2017 regulamenta o controle e o uso deste medicamento no Brasil. Em resumo, toda a cadeia da lenalidomida, desde a comercialização até a prescrição e dispensação ao paciente, deverá seguir um controle rigoroso pautado pelo Programa de Prevenção de Gravidez (PPG).

O PPG (RevCare é o nome comercial), objeto da RDC 191/2017, é um programa desenvolvido pela empresa detentora

do registro, Celgene, o qual foi aprovado pela ANVISA no ato de concessão de registro da lenalidomida como medida de minimização de riscos e a fim de evitar a ocorrência de gravidez em pacientes que utilizem este medicamento. Este programa é utilizado em todos os países onde a lenalidomida está registrada. Todos os médicos prescritores de lenalidomida e os farmacêuticos que a dispensarão deverão ser certificados no PPG. A certificação dura aproximadamente 30 minutos e é feita online através do site <https://www.certificacaorevlimid.com.br/modulos>. Este programa gerenciará o fluxo de todos os pacientes usuários de Revlimid®. A cada prescrição deste medicamento, o paciente receberá do médico prescritor a notificação de receita e o termo de consentimento os quais precisarão ser apresentados ao farmacêutico no ato da dispensação. É responsabilidade do farmacêutico verificar a validade da receita médica antes de proceder com a dispensação da medicação via sistema (PPG) e entrega física da medicação ao paciente. Cabe ressaltar que atualmente há aproximadamente 2.000 (dois mil) profissionais da saúde (médicos e farmacêuticos) já certificados no RevCare em âmbito nacional.

Conforme descrito na 191/2017, todas mulheres com potencial de engravidar deverão utilizar métodos contraceptivos durante 4 semanas antes do início do tratamento, durante todo o tratamento e por 30 dias após o término ou interrupção do uso da lenalidomida. A RDC 191/2017 menciona que os distribuidores e estabelecimentos dispensadores devem estar aptos a trabalhar com medicamentos listados na Portaria 344. Por fim, a RDC 191/2017, instituiu que a lenalidomida somente poderá ser dispensada por farmacêuticos certificados no RevCare e dentro de estabelecimentos dispensadores, ou seja, somente em clínicas e hospitais, habilitados para tal.

**Criação :** 26/03/2019 13:34:19

**Atualização :** 29/03/2019 10:25:18

#### Enviar por Email

Caso queira enviar essa ficha por email preencha o nome e email do destinatário.

Nome:\*  Texto:

Email:\*



Enviar Email