

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 6 anos (ensaio pivotais publicados em 2012), tendo sido aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso em território nacional para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco (TACT) somente em 17 de setembro de 2018.

A indicação da lenalidomida como terapia de manutenção pós TACT é de tamanho consenso em nível mundial e esta medicação é referenciada nas principais diretrizes internacionais, como NCCN e ESMO como a primeira escolha para esta indicação. Ademais, mais de 14 agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) já respaldaram a sua utilização para a indicação supracitada.

Os dados em literatura são bastante consistentes no sentido de embasar a indicação da lenalidomida na manutenção após TACT. McCarthy e col. [1] demonstraram ganho concreto em sobrevida livre de doença (PFS) quando comparado com placebo (Hazard Ratio (HR) = 0,48, IC95% = 0,36 – 0,63), com uma mediana de tempo até progressão de 46 meses contra 27 meses no grupo controle. Houve também uma redução do risco de morte por qualquer causa com o uso de lenalidomida de 38% (HR = 0,62, IC95% = 0,40 – 0,95). Attal e col. [2] também demonstraram benefício em PFS para lenalidomida quando comparada com placebo (41 meses x 23 meses, HR=0,50, P<0,001). Palumbo e col. [3], da mesma forma, evidenciou redução do risco de progressão ou morte de 58% em comparação com placebo (HR = 0,42, IC95% = 0,24 – 0,73). Estes dados foram consolidados posteriormente em metanálise publicada por McCarthy e col. [4].

Referências:

1. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366(19):1770-81.
2. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366(19):1782-91.
3. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2014;371(10):895-905.
4. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-89.

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 monoterapia, para tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco.

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]. Uma importante estratégia de tratamento é, após a consolidação da resposta, a supressão continuada do clone neoplásico com uma terapia de manutenção, seja para pacientes elegíveis como para pacientes ineligíveis a transplante de medula óssea autólogo. O mérito já foi extensamente investigado anteriormente em uma revisão sistemática por Lipe e col [10], onde a conclusão dos autores era de que a manutenção era recomendável para todos os pacientes até progressão ou toxicidade inaceitável, sendo que um pequeno subgrupo de pacientes com melhor prognóstico pudesse eventualmente reduzir este período de tratamento para dois anos (conduta esta, no entanto, que o próprio autor coloca como controversa). As drogas recomendadas nesta revisão sistemática foram eminentemente lenalidomida e bortezomibe, inclusive combinados em algumas situações. Vale lembrar que bortezomibe não foi aprovado para esta indicação no Brasil. A American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) em sua última diretriz [11] recomenda que todos os pacientes portadores de MM após transplante autólogo realizem manutenção com lenalidomida, exceto se contraindicação absoluta (recomendação Grade A). Recentemente, outra revisão conduzida por Richardson e col. [12] reforçou o benefício em sobrevida livre de doença e sobrevida global conferido pelo uso da lenalidomida após transplante autólogo.

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 [8,13]. Nos EUA, a incidência aumentou de 4,91 por 100.000 em 1975 para 6,79 em 2013 [14], sendo que atualmente a perspectiva é de que pelo menos 30.000 novos casos sejam diagnosticados a cada ano naquele país [15]. É a segunda neoplasia hematológica mais frequente, atrás apenas dos linfomas não-Hodgkin, e o décimo quarto câncer mais frequente no mundo [14].

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 [16]. 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 [17]. 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 [18].

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 [19]. 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 [20]. 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 [21]. 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 [21].

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 [15,22]. A prevalência mundial de 5 anos, em 2012, foi estimada em 229.468 pacientes [8]. 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) [16,23-26]. 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 [27]. Esse dado é bastante próximo da estimativa fornecida pelo Globocan, que aponta para uma mortalidade de 1,7 por 100.000 habitantes [17].

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 [28]. 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) [29]. 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 [30]. 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 [30]. A Cancer Research United Kingdom 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 [31,32].

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. Lipe B, Vukas R, Mikhael J. The role of maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2016;6(10):e485.
11. Shah N, Callander N, Ganguly S, Gul Z, Hamadani M, Costa L, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(7):1155-66.
12. Richardson PG, Laubach J, Gandolfi S, Facon T, Weisel K, O'Gorman P. Maintenance and continuous therapy for multiple myeloma. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2018;18(8):751-64.
13. 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., Prettnner, 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. Accessed: Oct, 2016. 2011.
14. 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/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
15. Dhakal B, Girnius S, Hari P. Recent advances in understanding multiple myeloma. *F1000Research*. 2016;5.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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. Acesso em: 10 set 2018.
21. 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.
22. Hari P. Recent advances in understanding multiple myeloma. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2017;10(4):267-71.
23. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3076-84.
24. Rollig C, Knop S, Bornhauser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015;385(9983):2197-208.
25. Torimoto Y, Shindo M, Ikuta K, Kohgo Y. Current therapeutic strategies for multiple myeloma. *International journal of clinical oncology*. 2015;20(3):423-30.
26. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple Myeloma. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:17046.
27. Instituto Nacional de Câncer. Atlas On-line de mortalidade. Taxas de mortalidade por câncer, 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.
28. 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.

29. 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.

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

31. 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.

32 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: Dippiro 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:

Lenalidomida, na dose de 10 mg/dia, por via oral, nos Dias 1-28 dias em ciclos de tratamento a cada 28 dias, ou seja, de forma ininterrupta, após o transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas (TACT) [1]. A lenalidomida é o único medicamento atualmente aprovado pela ANVISA para esta indicação específica em bula.

Talidomida, utilizada na dose de 200 mg por dia (entre 100mg e 400 mg nos estudos avaliados na seção 4.3.2.2. Ensaio Clínicos Randomizados – Talidomida do Relatório Introdução e Revisão Sistemática Lenalidomida Manutenção Pós-TACT) após o TACT. Esta indicação, embora praticada de forma frequente em âmbito nacional dada a falta de acesso muitas vezes às alternativas mais eficazes (como a lenalidomida), é citada apenas sucintamente na bula do medicamento [2].

Cabe ressaltar que, apesar de constar na literatura um ensaio clínico randomizado fase III acerca do uso de bortezomibe como terapia de manutenção pós-TACT [3], este medicamento não está aprovado pela ANVISA para a indicação de manutenção pós-TACT em pacientes com MM e, desta forma, esta indicação não consta na bula deste medicamento [4].

Referências:

1. Revlimid (lenalidomida). São Paulo, SP. Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. 2018. Bula de remédio.
2. Talidomida. Belo Horizonte, MG. Fundação Ezequiel Dias- FUNED. 2017. Bula de remédio.
3. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III

HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol. 2012;30(24):2946-55.

4. Velcade (bortezomibe). São José dos Campos, SP. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 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 β 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 (TACT) ou mesmo oriunda da terapia de manutenção pós TACT. 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. 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, após a realização de transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas (TACT), em terapia de manutenção.

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

Conforme painel com 30 médicos hematologistas brasileiros consultados, 41% dos pacientes são inicialmente considerados elegíveis ao de transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas (TACT). Destes, 54% efetivamente realizam o TACT. Sendo assim, consideramos que todos os pacientes submetidos ao TACT são potencialmente elegíveis à terapia de manutenção pós TACT.

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:

279

2º ano:

381

3º ano:

483

4º ano:

584

5º ano:

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. As estimativas de proporção de pacientes que são elegíveis ao transplante, efetivamente o fazem, e realizam manutenção foi feita através de pesquisa realizada por meio de entrevista presencial com 30 médicos hematologistas envolvidos no atendimento de pacientes com MM e geograficamente localizados nos estados do Rio Grande do Sul, Paraná, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Distrito Federal, Bahia, Pernambuco e São Paulo, sendo que um terço dos entrevistados localizavam-se neste último estado. Após as entrevistas, foi calculado o valor médio, baseado nas respostas. A proporção média de pacientes elegíveis ao TACT foi de 41%, e, destes, apenas 54% de fato realizavam o transplante. Cabe ressaltar que, dentro deste levantamento realizado, apenas 33% dos pacientes efetivamente realizavam tratamento de manutenção considerando que a lenalidomida não está atualmente incorporada no Rol da ANS. Por outro lado, num cenário onde a lenalidomida estivesse disponível, esta proporção se elevaria para 65%. Um maior detalhamento da população alvo consta na seção 2.8. Tamanho da população alvo e cálculo do impacto orçamentário do Relatório AE e AIO Lenalidomida Manutenção Pós-TACT que segue como anexo deste FormRol.

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

1º Ano: 279 ($=1.262 \times 0,41 \times 0,54$). Obs. assumimos que nenhum paciente morre no 1º ano;

2º Ano: 381 ($=279 + (1.262 \times 0,41 \times 0,54) - (803 \times 0,41 \times 0,54)$);

3º Ano: 483 ($=381 + (1.262 \times 0,41 \times 0,54) - (803 \times 0,41 \times 0,54)$);

4º Ano: 584 ($=483 + (1.262 \times 0,41 \times 0,54) - (803 \times 0,41 \times 0,54)$);

5º Ano: 686 ($=584 + (1.262 \times 0,41 \times 0,54) - (803 \times 0,41 \times 0,54)$);

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 por 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 incidência. A prevalência, incidência e mortalidade 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

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:

Agentes imunossupressores (código ATC L04 AX04)

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

Revlimid (lenalidomida) 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.

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 de dezembro de 2017 foi a data da aprovação inicial do registro. A indicação pleiteada neste FormRol foi aprovada pela ANVISA em 17 de setembro de 2018.

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 de lenalidomida para a indicação especificada é de 10 mg/dia, por via oral, nos Dias 1-28 dias em ciclos de tratamento a cada 28 dias, ou seja, de forma ininterrupta. 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 persistente supressão do clone neoplásico residual que é o principal objetivo do tratamento de manutenção.

Neste contexto, a lenalidomida é uma alternativa altamente eficaz e efetiva, com a vantagem logística de tratar-se de tratamento oral, dispensando a necessidade de estrutura de infusão medicamentosa.

Em uma metanálise realizada por McCarthy e col. [1], verificou-se o efeito de manutenção com lenalidomida em pacientes portadores de MM recém-diagnosticados após TACT em comparação com placebo. Os autores identificaram 17 ensaios clínicos randomizados (ECR), entretanto, apenas três ECR preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na metanálise. As metanálises foram conduzidas com dados de pacientes individuais (individual patients meta-analysis). Para cada estudo e para o efeito agrupado de todos os estudos foi calculado o hazard ratio (HR) e seu respectivo Intervalo de confiança de 95% (IC95%) para os desfechos de sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS). Todas as análises consideraram os resultados para análise por intention to treat (ITT) após TACT. Um total de 1.208 participantes foram incluídos nas análises, 605 para manutenção com lenalidomida e 603 para manutenção com placebo ou observação (PBO/OBS). Na data-limite de 01/03/2015, tempo mediano de seguimento dos participantes foi de 79,5 meses (range = 0 – 114,3). Os participantes apresentavam características balanceadas de maneira geral, mas o estágio da doença avaliado pelo International Stage System (ISS), citogenética e função renal favoreciam o grupo placebo ou observação. A mediana da OS não foi atingida com lenalidomida e foi de 86 meses no grupo PBO/OBS. A manutenção com lenalidomida levou a uma redução de 25% no risco de morte (HR = 0,75, IC95% = 0,63 – 0,90) em comparação com PBO/OBS. A taxa de sobrevida em 7 anos foi de 62% no grupo lenalidomida e 50% com PBO/OBS. Quanto à PFS, a metanálise com dados de pacientes individuais confirma a superioridade da terapia de manutenção com lenalidomida em comparação com PBO/OBS, com uma redução de risco de progressão ou morte de 52% (HR = 0,48, IC95% = 0,41 – 0,55). A mediana de PFS para a lenalidomida foi de 52,8 meses enquanto que para o

grupo PBO/OBS foi de 23,5 meses. Detalhamento mais aprofundado dos estudos suportando a indicação pode ser encontrado na seção 4.3.2.1. Ensaios Clínicos Randomizados – Lenalidomida do Relatório Introdução e Revisão Sistemática Lenalidomida Manutenção Pós-TACT que segue como anexo deste FormRol.

Referências:

1. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-89.

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

Abaixo estão discriminados os eventos adversos, frequências e gravidade [1]:

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%).

Referências:

1. Lenalidomide. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.: 2019 [acessado em 4 de abril de 2019]. Disponível em: <http://online.lexi.com>.

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

Não

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:

Talidomida.

Esta medicação consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) de 2018. Desta forma, a mesma é fornecida gratuitamente pelo SUS.

Quais são os ganhos/benefícios esperados da utilização da tecnologia em proposição em comparação com

as tecnologias alternativas já existentes no Rol de Procedimentos?

Em 2016, Wang e col. [1] realizaram revisão sistemática e metanálise para verificar a segurança e eficácia de terapias de manutenção contendo duas drogas imunomodulatórias (IMiD), lenalidomida e talidomida, em pacientes com mieloma múltiplo (MM). Esta revisão incluiu estudos em pacientes que foram expostos previamente a transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas (TACT), além de indivíduos não transplantados previamente. Os autores identificaram 558 estudos em suas buscas, sendo incluídos 18 estudos ao final da seleção, totalizando 7.730 pacientes. Considerando a população de interesse deste relatório, para manutenção com lenalidomida foram incluídos 3 ensaios clínicos randomizados (ECR), e para talidomida foram incluídos 6 ECR. Ambas as IMiD apresentaram diferença significativa em comparação com placebo ou observação (PBO/OBS) quanto à sobrevida livre de doença (PFS). Talidomida apresentou uma redução do risco de progressão ou morte em 33% (Hazard Ratio (HR) = 0,67, IC95% = 0,61 – 0,74), enquanto a lenalidomida apresentou uma redução do risco mais pronunciada, de 51% (HR = 0,49, IC95% = 0,41 – 0,57). Conforme pode ser observado, não há intersecção dos intervalos de confiança dos resultados metanalisados para as duas intervenções, sugerindo um efeito maior de lenalidomida em comparação com PBO/OBS do que de talidomida. Essa sugestão, porém, não chegou a ser analisada com um teste estatístico formal pelos autores.

Em recente revisão sistemática, Gay e col. [2] conduziram estudo para comparar a efetividade de diferentes terapias de manutenção em pacientes com MM recém-diagnosticados (NDMM), conduzindo, para tal, uma metanálise de comparações múltiplas. De 1.394 artigos identificados nas buscas e em outras fontes, foram incluídas 62 publicações, referentes à 11 ECR. Quanto aos pacientes com recém-diagnosticados, previamente expostos à transplante autólogo de células tronco, foram incluídas seis opções de tratamento de manutenção (PBO/OBS, lenalidomida, lenalidomida + prednisona, talidomida, talidomida + bortezomibe e interferon). Considerando PFS, regimes de manutenção contendo lenalidomida foram identificados como as melhores opções de tratamento, sendo as únicas intervenções que diferiram significativamente em comparação com placebo. Nesta análise, foi verificada uma redução do risco de morte de 53% com o uso de lenalidomida em comparação com PBO/OBS (HR = 0,47, IC95% = 0,36 – 0,60). A comparação indireta entre o uso de lenalidomida + prednisona e PBO/OBS aponta para um benefício adicional com o uso de prednisona, com uma redução do risco de progressão ou morte de 68% (HR = 0,32, IC95% = 0,16 – 0,64). Quanto à sobrevida global (OS), nenhuma intervenção apresentou superioridade em comparação com placebo, mas novamente, intervenções baseadas em lenalidomida foram consideradas as melhores opções. Cabe ressaltar que o impacto na OS é diretamente relacionado às medicações subsequentes usadas pelos pacientes, as quais não foram descritas pelo presente estudo. Este estudo, entre as revisões sistemáticas incluídas neste relatório, é o único que apresenta uma comparação entre a manutenção com lenalidomida e com outras intervenções. Seus resultados apontam que a manutenção baseada em lenalidomida apresenta a maior probabilidade de ser a melhor intervenção em comparação com as demais, em ambos os desfechos avaliados, sendo de 85% e 8% com lenalidomida + prednisona e lenalidomida, respectivamente, para o desfecho PFS e de 41% e 34%, respectivamente, para o desfecho OS.

Referências:

1. Wang Y, Yang F, Shen Y, Zhang W, Wang J, Chang VT, et al. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Natl Cancer Inst. 2016;108(3).
2. Gay F, Jackson G, Rosinol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018;4(10):1389-97.

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):

Não há.

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:

Indivíduos adultos portadores de mieloma múltiplo elegíveis ou submetidos previamente ao transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas (TACT).

Definir a Intervenção:

Lenalidomida como terapia de manutenção após TACT.

Definir o Comparador:

Talidomida ou Placebo.

Definir o Desfecho (Outcome):

Efetividade: sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS), sobrevida livre de eventos (EFS), PFS após segunda terapia (PFS-2) e tempo até segundo tratamento anti-MM e taxa de resposta completa (complete response rate).

– CRR). Segurança: eventos adversos (EA) advindos do tratamento, incluindo ocorrência de segunda malignidade primária (SMP) hematológica ou sólida, anemia, neutropenia, trombocitopenia e neuropatia periférica, 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

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 RDC 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 : 17/04/2019 20:06:40**Atualização :** 01/05/2019 23:18:28**Enviar por Email**

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

Nome:*

Texto:

Email:*

**Enviar Email**