

**Lenalidomida (Revlimid®) para manutenção após
transplante autólogo de células tronco em pacientes
com mieloma múltiplo
- Revisão Sistemática -**

Sumário

Sumário	2
Lista de siglas.....	4
1. Introdução.....	6
1.1. Patofisiologia	6
1.2. Aspectos epidemiológicos.....	7
1.3. Diagnóstico	9
1.4. Tratamento.....	9
1.5. Mieloma múltiplo e o transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas	11
1.6. Terapia de manutenção	13
1.7. Impacto da doença	15
2. Necessidades não atendidas (unmet needs)	16
3. Lenalidomida.....	21
3.1. Posologia e modo de administração.....	21
3.2. Mecanismo de ação	21
3.3. Propriedades farmacocinéticas	22
3.4. Informações adicionais relacionadas a tecnologia proposta	23
4. Revisão Sistemática.....	26
4.1. Objetivo	26
4.2. Metodologia	26
4.2.1. Buscas.....	26
4.2.2. Seleção e avaliação dos estudos.....	27
4.2.3. Análise dos dados	28
4.2.4. Avaliação da qualidade metodológica	28
4.3. Resultados	29
4.3.1. Seleção dos estudos.....	29
4.3.2. Descrição dos estudos.....	29
4.3.2.1. Ensaios Clínicos Randomizados – Lenalidomida	29

4.3.2.2.	Ensaio Clínico Randomizado – Talidomida	37
4.3.2.3.	Risco de viés dos ECR incluídos	49
4.3.2.4.	Comentário sobre os ensaios clínicos randomizados incluídos	51
4.3.2.5.	Revisões sistemáticas.....	53
4.3.2.6.	Comentário sobre as revisões sistemáticas incluídas.....	73
4.4.	Discussão	74
5.	Referências.....	76
	Apêndice 1.....	83

Lista de siglas

ABRALE: Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

CALGB: *Cancer and Leukemia Group B*

CRAB: Acrônimo para *hypercalcemia, renal failure, anaemia e bone lesions* – hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas

EA: Eventos adversos

ECR: Ensaio clínico randomizado

EFS: *Event free survival* – sobrevida livre de eventos

EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire*

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

GIMEMA: *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto*

HR: Hazard ratio

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

IFM: Intergroupe Francophone du Myélome

IMiDs: Drogas imunomoduladoras

IP: Inibidores do proteassoma

MM: Mieloma múltiplo

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NDMM: *Newly diagnosed multiple myeloma* – mieloma múltiplo recém-diagnosticado

OMS: Organização Mundial da Saúde

OS: *Overall survival* – sobrevida global

PBO/OBS: Placebo ou observação

PFS: *Progression free survival* – sobrevida livre de progressão

PFS-2: Sobrevida livre de progressão após segunda terapia

PR: *Partial response* – resposta parcial

TACT: Transplante autólogo de células-tronco

1. Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma proliferação maligna de plasmócitos que resulta em complicações clínicas como lesões osteolíticas, anemia, insuficiência renal e hipercalcemia, entre outras manifestações¹⁻³. Nos últimos anos, o avanço nas terapias oncológicas resultaram em melhora nos resultados em termos de sobrevida global e livre de doença nos pacientes portadores de MM, especialmente para o subgrupo de pacientes apresentando MM recidivado/refratário (MM-RR) ou pacientes com longo histórico de tratamentos anteriores¹. Contudo, o MM segue sendo uma neoplasia incurável e letal, e mais opções de tratamento ainda são necessárias⁴.

1.1. *Patofisiologia*

A proliferação descontrolada de plasmócitos pode trazer diversas consequências, incluindo deterioração do esqueleto, falência medular, aumento do volume e viscosidade plasmática, imunoparesia (supressão da produção de imunoglobulinas normais) e insuficiência renal. No entanto, a doença pode manter-se silente por muitos anos antes da progressão clínica. Na fase sintomática, a queixa mais comum é a dor óssea⁵. 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 doença⁶. 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 estimule a função imune e suprima clones residuais^{6,8-12}.

1.2. Aspectos epidemiológicos

O MM é uma neoplasia de frequência relativamente baixa, com uma incidência global anual estimada de 114.251 pacientes. Esta incidência, todavia, tem demonstrado uma tendência incremental ao longo do tempo^{13,14}. Nos Estados Unidos da América (EUA), a incidência aumentou de 4,91 por 100.000 em 1975 para 6,79 em 2013¹⁵, sendo que atualmente a perspectiva é de que pelo menos 30.000 novos casos sejam diagnosticados a cada ano naquele país. É a segunda neoplasia hematológica mais frequente, atrás apenas dos linfomas não-Hodgkin, e o décimo quarto câncer mais frequente no mundo¹⁵. 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 região¹⁶. Dados obtidos através do Globocan, atualizados em setembro de 2018, mostram que a incidência e prevalência de MM em 5 anos no Brasil é, respectivamente, de 2,67 e 6 casos por 100.000 habitantes¹⁷. Conforme conceituado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças raras afetam até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos¹⁸. Desta forma, o MM é classificado como uma doença rara.

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 habitantes¹⁹. 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 habitantes²⁰. Recente pesquisa realizada pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), 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 anos²¹. 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 informados²¹.

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^{1,3}. A prevalência mundial de 5 anos, em 2012, foi estimada em 229.468 pacientes¹⁴. 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 drogas imunomoduladoras (IMiD) e inibidores do proteasoma (IP)²²⁻²⁶. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, a taxa de mortalidade ajustada pela população brasileira é de 1,5 mortes por MM a cada 100.000 habitantes em 2015²⁷. Maiores frequências de incidência, prevalência e mortalidade podem ser encontradas em países desenvolvidos como EUA, Austrália e em países da Europa Ocidental; isto se deve, muito provavelmente, às melhores técnicas de detecção da doença, ao maior acesso à saúde, ao maior índice de suspeição dos profissionais de saúde e a maior expectativa de vida²⁶.

A idade é o fator de risco mais significativo para o MM, a mediana de idade para o diagnóstico é de 68 anos²⁸, e a maior incidência ocorre entre 75 e 79 anos de idade, com mais de 61,9% dos pacientes possuindo mais de 65 anos no diagnóstico.^{23,25} No Brasil, contudo, a ocorrência da doença parece ser mais precoce, com mediana de 60 anos ao diagnóstico²⁹. Recente estudo observacional de MM 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)³⁰. Raramente é observado antes dos 40 anos (apenas 2% dos pacientes)³¹. É mais comum em homens em relação a mulheres, e afrodescendentes em relação a hispânicos e asiáticos³¹. 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 étnico³¹. 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^{32,33}.

1.3. Diagnóstico

Os critérios diagnósticos são baseados na presença de dano em órgão alvo (reconhecidos pelo acrônimo CRAB: *hypercalcemia, renal failure, anaemia e bone lesions*) e na evidência da proliferação clonal de plasmócitos (dada pela plasmocitose medular com restrição de cadeia leve). Todavia, as diretrizes atuais agregaram também a avaliação de biomarcadores validados para estabelecer o diagnóstico de MM em momento que ainda precederia o desenvolvimento das manifestações CRAB, tais como a relação entre as cadeias leves livres (Kappa e Lambda) no soro, magnitude da plasmocitose medular ou evidência de doença óssea incipiente em técnicas de modernas de rastreamento por imagem^{34,35}.

1.4. Tratamento

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^{36,37}. O controle da dor e a profilaxia das fraturas patológicas podem ser alcançadas com o uso de bisfosfonados³⁸. Além disso, cerca de 66-73% dos pacientes apresentam anemia no diagnóstico^{38,39}, o que também geral 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, transplante autólogo de células tronco (TACT) ou mesmo durante a manutenção. O uso de imunoglobulina intravenosa pode auxiliar na prevenção deste tipo de complicação³⁸.

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 resposta parcial

muito boa [*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)⁴⁰. Respostas melhores em geral resultam em períodos mais prolongados de remissão⁴⁰.

O tratamento para MM mudou drasticamente ao longo das últimas décadas, desde a quimioterapia clássica até os agentes mais modernos utilizados hoje em abordagens multimodalidade com o uso de anticorpos monoclonais e IMiDs. Da mesma forma, o momento ideal para início de tratamento também sofreu modificações nos últimos anos, na tentativa de identificar pacientes com alto risco de progressão mesmo antes do desenvolvimento de lesão clinicamente significativa em órgão-alvo⁴¹. A combinação de melfalano e prednisona foi o primeiro tratamento concretamente eficaz para MM, tornando-se primeira linha de tratamento durante pelo menos 35 anos^{42,43}. Esta abordagem de terapia apresenta uma taxa global de resposta de 50%, uma duração mediana de resposta de 18 a 24 meses e uma mediana de sobrevida global de 2 a 3 anos. Contudo, o tratamento com melfalano e prednisona raramente induz resposta completa (*complete response* – CR). Posteriormente, outras classes farmacológicas como drogas imunomodulatórias e inibidores do proteasoma surgiram, além de abordagens como o TACT. O conjunto de tais abordagens impactou favoravelmente nos resultados da terapia antineoplásica do MM. Em 2014, a sobrevida global em 5 anos para pacientes com MM era de 66%, mais do que dobro da observada em 2000⁴⁴.

O objetivo do tratamento é atingir remissão completa da doença e sustentar esta resposta por um mínimo de 3 a 5 anos, através de abordagens como terapia de manutenção, até a progressão da doença. O primeiro grande determinante para o planejamento terapêutico é a classificação do paciente como elegível ou não a TACT⁴¹. Independentemente do grupo atribuído, o paciente é submetido inicialmente a uma etapa de indução, onde a resposta da doença é o alvo principal, e posteriormente essa resposta pode ser consolidada (com TACT, por exemplo) e preservada com terapias de manutenção. O tratamento continuado até a progressão é uma estratégia que já comprovou benefício na duração da resposta, sobrevida livre de doença e sobrevida global⁴¹. No estudo FIRST⁴⁵, comparando MPT (melfalano, prednisona e talidomida) por

18 meses, Rd (lenalidomida e dexametasona) por 18 meses e Rd contínuo, foram nítidas as vantagens inerentes ao tratamento contínuo⁴⁵.

Os tratamentos de indução recomendados para pacientes com plano de TACT são compostos por *triplets* (regimes com três drogas) com o objetivo de atingir respostas de maior magnitude previamente ao transplante. Nos EUA, os regimes mais utilizados são RVd (lenalidomida, bortezomibe e dexametasona), Vd (bortezomibe e dexametasona) e o VCd (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona). O uso de esquemas como RVd ou KRd (carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona) induz resposta em 100% dos pacientes, sendo que neste último esquema a combinação com TACT pode resultar em cerca de 90% de negatividade para doença residual mínima⁴¹.

1.5. Mieloma múltiplo e o transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas

Um fator importante no manejo do paciente com MM é sua elegibilidade à terapia de altas doses, mais conhecida como transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas, ou simplesmente células tronco (TACT), que é tratamento padrão oferecido para todos os pacientes que apresentarem condições clínicas suficientes (*performance* adequada), o que, via de regra, leva em consideração a idade e as comorbidades do paciente^{2,35,46}. Embora seja considerada uma doença típica de idosos, o MM também afeta pacientes mais jovens, com uma parcela significativa (37%) dos pacientes apresentando menos de 65 anos no diagnóstico⁶. Isto impacta diretamente na proporção de pacientes elegíveis a TACT e terapia de manutenção subsequente.

Os ensaios clínicos mais antigos que recrutaram pacientes para TACT usualmente utilizavam como critério de inclusão idade inferior a 60 anos^{5,46-49}. Pacientes mais jovens estão mais susceptíveis à perda de anos de vida para a doença e, por conseguinte, se faz importante a necessidade de estender sua sobrevida tanto quanto possível. Estes pacientes podem perder até 30 anos de sua expectativa de vida em comparação com a população normal (pareadas diversas características demográficas)⁵⁰. Um dado importante vem de um estudo com 1.038 pacientes da Mayo Clinic, desenvolvido entre

2001 e 2010, que determinou que pacientes submetidos a TACT, via de regra mais jovens, se beneficiaram menos dos avanços da medicina como um todo, principalmente de novos agentes farmacológicos, do que pacientes mais velhos⁵¹.

Historicamente, a maioria dos transplantes era realizado em pacientes mais jovens, todavia nos últimos anos tem crescido a frequência de pacientes com idades superiores a 60 anos sendo submetidos a TACT⁵². Atualmente, a idade máxima admitida para um paciente ser submetido a TACT pode chegar até a oitava década de vida nos EUA, sem prejuízo nas taxas de sobrevida, embora essa rotina seja variável ao redor do mundo³⁵. Em conformidade, diretrizes clínicas como a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e a *European Society for Medical Oncology* (ESMO) não costumam restringir a idade dos pacientes elegíveis a TACT, nem a consideram como possível contraindicação, devendo ser considerados outros fatores biológicos inerentes ao paciente^{12,53}. Estes fatores envolvem enfermidades diversas, infecções e função orgânica global do paciente^{4,54}. Com base nisso, atualmente até cerca de 40% dos pacientes poderia eventualmente ser elegível a TACT, muito embora nem todos consigam ter acesso a terapia (por problemas ligados ao retardo no diagnóstico, a problemas na coleta do enxerto e ao retardo no encaminhamento ao centro transplantador), o que pode reduzir o número de pacientes suscetíveis à terapia de manutenção¹⁵.

Estudos realizados antes da era dos IMiDs e dos IPs demonstraram benefício claro em sobrevida global (*overall survival* – OS) e sobrevida livre de progressão (*progression free survival* – PFS) para os pacientes submetidos a TACT em comparação com terapia de baixas doses³⁵. Dúvidas surgiram com o desenvolvimento das novas classes de agentes terapêuticos, mas mesmo neste contexto o TACT parece ainda manter sua relevância. Um estudo de Palumbo e col. (2014)⁴⁶ comparou o TACT com uma abordagem de consolidação com MPR (melfalano, prednisona e lenalidomida), e observou benefícios em OS/PFS para os pacientes submetidos a TACT. Resultados semelhantes foram encontrados quando o TACT foi também comparado com CRd (ciclofosfamida, lenalidomida e dexametasona)⁵⁵. Mesmo pacientes refratários à terapia

de indução são potenciais candidatos ao TACT, pois o racional biológico para a terapia com altas doses de melfalano é diferente do mecanismo de ação dos novos agentes⁴¹.

Contudo, o TACT não é uma terapia curativa. Mesmo após o procedimento, os pacientes geralmente evoluem com progressão de doença dentro de um período de dois anos do procedimento, apresentando uma expectativa de vida de cinco a sete anos em média^{46,49}. Mesmo para os pacientes que obtiveram remissão completa da doença após o procedimento, a doença pode persistir de forma residual e é o principal fator contribuinte para a recidiva^{8,56,57}. Evidências na literatura corroboram a importância da supressão sustentada da doença residual e o apoio às funções imunomodulatórias como forma de otimizar os desfechos no longo prazo^{12,58,59}.

1.6. Terapia de manutenção

Independente da abordagem inicial de tratamento, os dados atuais dão suporte ao tratamento continuado até a progressão ou toxicidade inaceitável⁴¹. Em um estudo de fase III do *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) testando lenalidomida pós-TACT até progressão, a resposta ao transplante, performance status, presença de infecção, diabetes, além de parâmetros laboratoriais, foram utilizados como critérios de elegibilidade para o estudo⁴⁹. De qualquer forma, evidências existem corroborando benefício tanto para pacientes elegíveis⁵ quanto para os inelegíveis⁶⁰. A busca por uma supressão prolongada dos clones neoplásicos residuais, aumentando dessa forma o período de remissão entre linhas de tratamento, já se comprovou como fator importante, impactando diretamente em OS/PFS.

Parte da estratégia para uma melhor OS/PFS depende da maximização da resposta do paciente ao tratamento, evitando recidivas precoces⁶¹. A combinação de TACT com os novos agentes farmacológicos na fase de indução (tratamento inicial pré-TACT), colaborou no sentido de aprofundar a magnitude das respostas, e consequentemente impactou positivamente em diversos desfechos clínicos⁶¹.

Mesmo assim, as recidivas ainda são realidade no seguimento dos pacientes. Um estudo mostrou que recidivas precoces (<12 meses pós-TACT) impactam negativamente

na sobrevida global dos pacientes em comparação com recidivas mais tardias (20 meses x 93 meses; $P=0.001$)⁶¹. A medida que os pacientes recidivam, sua perspectiva de PFS se reduz de 4,1 anos após a primeira linha para cerca de 1 ano após a quarta linha de tratamento⁶².

Alguns estudos de maior porte já demonstraram o benefício do tratamento de manutenção. Um ensaio clínico randomizado avaliou a manutenção com talidomida no cenário pós-TACT em tandem (dois transplantes realizados em sequência). A manutenção com a talidomida mostrou benefícios em sobrevida livre de eventos e sobrevida global. No entanto, 39% dos pacientes nesse estudo necessitaram interromper o uso de talidomida devido a incidência de eventos adversos (EA), principalmente neuropatia periférica⁶³.

O IP bortezomibe, na fase de manutenção, também foi investigado junto à talidomida no estudo HOVON⁶⁴. Neste trabalho, os pacientes que utilizavam bortezomibe como parte de seu tratamento de indução, também o faziam na fase de manutenção pós-TACT. Os pacientes que utilizaram o esquema VAD (vincristina, doxorrubicina e dexametasona) faziam manutenção com talidomida. Os resultados com bortezomibe foram favoráveis em relação ao grupo com talidomida, mas estes se fizeram mais preponderantes em subgrupos de paciente com doença de alto risco, insuficiência renal associada ao MM e del(17p). O benefício era de menor magnitude quando pacientes com doença menos grave eram considerados.

Outro estudo (StaMINA trial), arrolando 758 pacientes entre 2010 e 2013 e comparando diferentes estratégias pós-TACT, avaliou a consolidação com RVd (lenalidomida, bortezomibe e dexametasona), segundo TACT ou manutenção com lenalidomida⁶⁵. Observou-se que tanto o RVd quanto o segundo transplante não se mostraram superiores à manutenção com lenalidomida em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global. Tais resultados levam à conclusão que estratégias terapêuticas de menor toxicidade, com destaque para a lenalidomida, podem atingir resultados comparáveis às aquelas de maior intensidade no período pós-TACT.

1.7. Impacto da doença

O MM impacta de forma importante na qualidade de vida. Um estudo dinamarquês realizado entre 2004 e 2006 observou que os pacientes com MM tinham um número maior de sintomas e de sintomas graves comparados com outros pacientes com doenças onco-hematológicas (desfecho medido pelo European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire [EORTC QLQ-C30])⁶⁶. A recidiva da doença também traz uma sobrecarga importante ao paciente portador de MM, reduzindo sua qualidade de vida. Este efeito negativo se faz sentir não só no próprio paciente, mas também nos familiares e cuidadores. Sendo uma doença incurável, o objetivo principal no tratamento do MM é prolongar a sobrevida, todavia sem comprometer de forma relevante a qualidade de vida.

Outro estudo, envolvendo 136 portadores de MM com até 10 anos de diagnóstico, comparou a qualidade de vida destes pacientes com a de indivíduos da população normal, pareados por idade e sexo, utilizando o questionário EORTC QLQ-C30⁶⁷. Observou-se que havia uma redução significativa da qualidade de vida em diversos aspectos. O achado mais relevante, entretanto, foi o de que os pacientes apresentavam uma queda na média dos escores de qualidade de vida quando eram comparados o momento do diagnóstico e o escore de seguimento de 1 ano⁶⁷. Assim, estratégias de tratamento devem almejar não só eficácia, mas também demonstrar um perfil de efeitos adversos favorável, com menor toxicidade.

Por outro lado, o tratamento do MM consome uma parcela substancial dos recursos do sistema de saúde, que são voltados para o tratamento da doença e suas complicações⁶⁸. Contudo, o tipo de terapia utilizado nesta fase de tratamento pode impactar de formas diferentes no custo. Um estudo americano com 2843 pacientes com MM recém diagnosticado (MMRD) e 1361 pacientes recaídos e/ou refratários (MMRR) tratados com lenalidomida ou bortezomibe demonstrou que os custos diretos mensais se reduziam ao longo do tempo até a necessidade de iniciar uma nova linha de tratamento⁶⁹. Especificamente para o grupo tratado com lenalidomida, e devido a um maior tempo para próximo tratamento, a redução dos custos mensais médios atingiu

um patamar maior do que US\$ 3.200, em comparação com o grupo de tratamento com IP, nos primeiros 3 anos de estudo. Esta diferença somou quase US\$ 120.000 de redução de custos para os pacientes em tratamento com lenalidomida⁶⁹.

Além de comprometer o financiamento do sistema de saúde, o MM também impacta na capacidade produtiva dos pacientes e sua taxa de desemprego. Em um estudo com 762 pacientes com MM, um questionário foi aplicado para identificar os efeitos financeiros pessoais do MM. A proporção de pacientes empregados reduziu-se de 66% no diagnóstico para 33% no momento do questionário. Observou-se que a mediana de idade no diagnóstico dos respondedores era de 56 anos. Entre os inicialmente empregados, 41% daqueles que tinham menos de 54 anos e 67% daqueles que tinham entre 55-64 anos não mais estavam trabalhando, ocasionando a aposentadoria precoce destes pacientes. As razões para a interrupção precoce da atividade laboral eram incapacidade física (vinculado à fadiga e dor), tempo despendido em deslocamentos e consultas, internações hospitalares, entre outros compromissos médicos⁶⁸. Corroborando esta informação, outra pesquisa observou que 89,4% dos pacientes com MMRR não exerciam atividade laboral no momento do estudo. Mais da metade destes pacientes referiram a doença como a principal causa disto⁷⁰. Não só o paciente, mas o médico assistente também é sobrecarregado pelo tratamento do MM e com sua história natural de recidiva⁷¹.

2. Necessidades não atendidas (unmet needs)

O MM persiste sendo uma doença sem perspectiva palpável de cura na absoluta maioria das situações. Dentro deste cenário, o objetivo principal do tratamento é o prolongamento máximo dos períodos de remissão dos pacientes, com o menor impacto possível na qualidade de vida. Os IMiD são reconhecidamente agentes capazes de precipitar este tipo de efeito no paciente já submetidos a terapia de altas doses.

A incorporação do Revlimid® (lenalidomida) no Rol da ANS ciclo 2019/2020 é fortemente endossada pela International Myeloma Foundation (IMF), bem como pela

Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) conforme cartas apresentadas a seguir:



Sao Paulo, 19 de março de 2019

Prezados Senhores,

A International Myeloma Foundation é a maior e mais antiga Fundação dedicada ao mieloma múltiplo no mundo. Fundada nos Estados Unidos em 1990 e em 2004 no Brasil, a IMF luta para melhorar a vida dos pacientes com mieloma múltiplo enquanto trabalha rumo à cura.

Por muitos anos, o tratamento do mieloma múltiplo ficou estagnado e os pacientes possuíam pouquíssimas opções de tratamento. A qualidade de vida e a sobrevida eram impactadas diretamente.

Com a entrada do Revlimid, o cenário mudou. Com excelentes taxas de resposta, baixa toxicidade e fácil administração, os pacientes tem hoje um medicamento que propicia a eles a chance de uma vida com qualidade e produtividade.

Revlimid é hoje um medicamento extremamente importante no tratamento do mieloma múltiplo, seja como monoterapia ou em combinações – no qual é muitas vezes parte importante e indispensável.

Em nome dos pacientes com mieloma múltiplo no Brasil, vimos por meio desta solicitar especial atenção para a inclusão deste medicamento no Rol da ANS, para que os pacientes de mieloma múltiplo no Brasil possam finalmente ter acesso a esse medicamento.

Atenciosamente

Christine Battistini
Presidente

Prof. Dra. Vania Tietsche de Moraes Hungria
Chair, Latin America Scientific Advisory Board

International Myeloma Foundation Latin America
Rua Jandiatuba, 630 - Torre B - conj. 334 - 05716-150 - São Paulo/SP - Brasil
Tel.: 55 11 3726-5037 www.myeloma.org.br - imf@myeloma.org.br



São Paulo, 22 de abril de 2019.

REFERENTE: INCORPORAÇÃO DA LENALIDOMIDA AO ROL DA ANS

O Mieloma múltiplo (MM) é uma doença incurável que evolui em ciclos de remissão e recidivas. Ele corresponde a 1% de todos os cânceres e, aproximadamente, a 10% das neoplasias hematológicas. Para se ter sucesso no tratamento, é necessário que se disponha de terapias cada vez mais eficazes e com perfis de toxicidade aceitáveis, já que os pacientes ficarão em tratamento por um longo período. Sem estas alternativas, invariavelmente o paciente se torna refratário e evolui mais rapidamente para o óbito.

O tratamento de primeira linha é a decisão mais importante no sequenciamento do tratamento do MM, pois a doença em seu estágio inicial tende a ser mais sensível ao tratamento e a chance de sucesso em prolongar a remissão é maior nessa linha. Conforme estudos publicados, entre 58% e 65% dos pacientes diagnosticados com MM chegam na 2ª linha de tratamento. Ademais, as durações de linhas posteriores tendem a ser mais curtas, bem como, as taxas de resposta tendem a serem piores.

Pacientes com menos de 70 anos e que tenham condições clínicas adequadas podem ser considerados elegíveis para receber um transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH). Estes pacientes devem receber um tratamento inicial de indução de 4 a 6 ciclos contendo idealmente um inibidor de proteassoma e um imunomodulador, seguido do TACTH utilizando melfalano em altas doses e após 100 dias receber um esquema de consolidação e manutenção. Toda esta sequência deve ser entendida como tratamento de 1ª linha do paciente.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

SEDE - Rua Dr. Diogo de Faria 775 - 11º andar, conj 114 - Vila Clementino - São Paulo - SP - BRASIL 04037 002
PABX +55 11 2338 6764 | Tel +55 11 2369 7767



O transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (TACTH) foi introduzido de forma sistemática na década de 90 para o tratamento do MM e este representou um primeiro grande avanço terapêutico para os pacientes. Com a introdução do TACTH, taxas de resposta global podem chegar próximo a 90% com taxas de resposta completa acima de 50%. Dessa forma a mediana de sobrevida global mais do que dobrou, estabelecendo o TACTH como terapia padrão de 1ª linha para pacientes com boa performance status, independentemente de fatores como idade.

Os pacientes submetidos a TACTH permanecem por longos períodos em remissão, mas a doença recidiva de modo sistemático. Por esta razão, foram elaboradas e testadas estratégias de manutenção pós transplante visando prolongar o tempo de sobrevida livre de progressão

A talidomida é uma droga imunomoduladora de uso oral que obteve grande sucesso no tratamento do MM recidivado refratário. Desta forma, foi natural que esta medicação também fosse testada no cenário da manutenção para pacientes submetidos ao TACTH. Atualmente, há pelo menos sete estudos randomizados multicêntricos avaliando o tratamento de manutenção pós TACTH com a talidomida, sendo que um destes estudos foi realizado pelo Grupo Brasileiro de Mieloma Múltiplo (GBRAM). Entre estes sete ensaios clínicos publicados, em cinco deles o braço com talidomida não apresentou diferença estatisticamente significativa para o desfecho de sobrevida global.

Uma das razões que pode explicar este fato está relacionada à toxicidade da talidomida a qual, para a maioria dos pacientes, pode provocar neuropatia periférica grave, limitante e irreversível. Além disso, estes estudos reportam que grande parte dos pacientes descontinuaram o uso da talidomida devido à toxicidade desta medicação.

Com a introdução da lenalidomida, observou-se uma maior eficácia e maior tolerância dos pacientes com MM em tratamento com esta medicação. Desta forma, a lenalidomida é usada como terapia de manutenção pós TACTH como a medicação de primeira escolha.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

SEDE - Rua Dr. Diogo de Faria 775 - 11º andar, conj 114 - Vila Clementino - São Paulo - SP - BRASIL 04037 002
PABX +55 11 2338 6764 | Tel +55 11 2369 7767



Três grandes estudos multicêntricos foram realizados e todos evidenciaram uma ampla vantagem em termos de sobrevida livre de progressão para os pacientes alocados no grupo da lenalidomida. Posteriormente, uma metanálise de comparações diretas, que incluiu estes três estudos, comprovou claras vantagens em termos de sobrevida livre de progressão e, também, em termos de sobrevida global para o grupo tratado com lenalidomida. A partir da publicação destes dados as principais agências reguladoras (FDA, EMA e posteriormente ANVISA) aprovaram a terapia de manutenção pós TACTH com lenalidomida e os principais guidelines internacionais (NCCN, ASCO e ESMO) concederam o grau máximo de recomendação para utilização da lenalidomida após o TACTH.

Sendo assim, a utilização da lenalidomida em manutenção pós TACTH pode ser considerada um padrão de tratamento no mieloma múltiplo sendo recomendado para todos os pacientes neste cenário.

Por todas as razões ora elencadas e revisando criteriosamente o dossiê técnico -científico apresentado, a Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH) considera de suma importância a incorporação da lenalidomida em manutenção após o TACTH ao Rol da ANS em benefício dos pacientes com mieloma múltiplo.

Dante Langhi Jr.
Diretor Presidente da ABHH

Ângelo Maiolino
Coordenador do Comitê de Mieloma Múltiplo da ABHH

José Francisco Comenalli Marques Jr.
Comitê de Acesso à medicamentos da ABHH

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

SEDE - Rua Dr. Diogo de Faria 775 - 11º andar, conj 114 - Vila Clementino - São Paulo - SP - BRASIL 04037 002
PABX +55 11 2338 6764 | Tel +55 11 2369 7767

3. Lenalidomida

A lenalidomida é um análogo da talidomida, da classe dos agentes IMiDs ou imunossuppressores (código ATC L04 AX04), e possui propriedades antineoplásicas, antiangiogênicas, pró-eritropoiéticas e imunomodulatórias^{72,73}. Ela se liga a um complexo proteico ligase da ubiquitina E3, chamado *cereblon*, modulando seus efeitos a jusante⁷³.

3.1. Posologia e modo de administração

A dose inicial recomendada de lenalidomida para a fase de manutenção pós-TACT é de 10mg por via oral uma vez por dia nos dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias. O tratamento deve ser mantido até a progressão da doença ou tolerabilidade inaceitável do tratamento⁷².

A dose de lenalidomida deverá ser ajustada conforme função renal, tendo como base na depuração de creatinina e no caso de toxicidade hematológica. Nos casos de neutropenia ou trombocitopenia grau 3 ou 4, a dose de lenalidomida deve ser ajustada de acordo com orientação médica⁷².

Lenalidomida deve ser administrada por via oral de preferência no mesmo horário todos os dias. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente com água, com ou sem alimentos⁷².

3.2. Mecanismo de ação

O efeito terapêutico da lenalidomida se dá através de mecanismos diversos^{72,73}:

- Inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoéticas (incluindo células plasmocitárias tumorais do MM e aquelas com deleções no cromossomo 5);
- Ativa células T e células *Natural Killer* (NK), aumenta o número de células T NK e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (e.g., TNF- α e IL-6) pelos monócitos;

- Inibe a angiogênese pelo bloqueio da migração e da adesão das células endoteliais e da formação de micro vasos;
- Aumenta a produção da hemoglobina fetal pelas células tronco progenitoras hematopoéticas.

3.3. *Propriedades farmacocinéticas*

A lenalidomida é constituída por uma mistura racémica. Em voluntários saudáveis em jejum, é rapidamente absorvida após administração oral, e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 0,5 e 2h após a ingestão. A concentração plasmática máxima (Cmax) e a área sob a curva (*area under the curve* - AUC) aumentam proporcionalmente com o incremento da dose, tanto em doentes como em voluntários saudáveis. A dosagem múltipla não provoca acúmulo significativo do medicamento⁷².

A lenalidomida pode ser administrada independentemente da ingestão de alimentos. A análise farmacocinética populacional indicou que a taxa de absorção oral da lenalidomida é semelhante entre os doentes com MM ou síndromes mielodisplásicas. A ligação in vitro de (14C)-lenalidomida às proteínas plasmáticas é baixa, com uma ligação média às proteínas plasmáticas de 23% e 29% em pacientes com MM e voluntários sadios, respectivamente⁷².

A AUC pode aumentar em aproximadamente 2,5, 4 e 5 vezes em indivíduos com comprometimento renal moderado, grave e doença renal terminal, respectivamente, em comparação aos indivíduos com função renal normal ou comprometimento leve da função renal. A meia-vida da lenalidomida aumentou de aproximadamente 3,5h em indivíduos com uma depuração da creatinina > 50 ml/min para mais de 9h naqueles < 50 ml/min. A dose de lenalidomida deve ser ajustada dependendo do grau de comprometimento renal dos pacientes⁷².

Não houve variação nos índices de depuração da lenalidomida em pacientes com comprometimento hepático leve e não existem dados disponíveis relativos a pacientes com comprometimento hepático moderado a grave⁷².

A análise farmacocinética populacional indica que o peso corporal (33-135 kg), gênero, raça e o tipo de doença hematológica (MM ou síndromes mielodisplásicas) não têm efeito clinicamente relevante na depuração da lenalidomida em pacientes adultos⁷².

3.4. Informações adicionais relacionadas a tecnologia proposta

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu o registro sanitário MS nº 1.9614.0002 para o medicamento Revlimid® (lenalidomida) no Diário Oficial de União nº 246 em 26 de dezembro de 2017, através da Resolução-RE n ° 3.405 de 21 de dezembro de 2017. Inicialmente, a lenalidomida foi aprovada para as seguintes indicações:

- em combinação com dexametasona, para o tratamento de pacientes com MM-RR que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento⁷².
- em monoterapia, para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais⁷².

No dia 17 de setembro de 2018, a lenalidomida foi aprovada pela ANVISA para a seguinte indicação:

- em monoterapia, para o tratamento de manutenção de pacientes com MM recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco⁷². Digno de nota, esta indicação é a que está sendo pleiteada neste documento.

Posteriormente, em 22 de outubro de 2018, a lenalidomida foi aprovada pela ANVISA para a seguinte indicação:

- em combinação com dexametasona ou melfalano e prednisona, para o tratamento de pacientes com MM que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis a transplante⁷².

Por fim, no dia 6 de março de 2019, a lenalidomida foi aprovada pela ANVISA para a seguinte indicação:

- em combinação com bortezomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes com MM que não receberam tratamento prévio⁷².

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) 191⁷⁴ e 192⁷⁵, 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 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.

A RDC 191/2017 ainda menciona que os distribuidores e estabelecimentos dispensadores devem estar aptos a trabalhar com medicamentos listados na Portaria 344. Além disso, todos os médicos prescritores de lenalidomida e os farmacêuticos que a dispensarão deverão ser certificados pelo detentor do registro no PPG. Este programa gerenciará o fluxo de todos os pacientes usuários de Revlimid®. Conforme descrito na RDC 191, 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 cada prescrição deste medicamento, o paciente receberá do 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. Por fim, a RDC 191/2017,

instituiu que a lenalidomida somente poderá ser dispensada por farmacêuticos certificados no PPG e em estabelecimentos dispensadores, ou seja, somente em clínicas e hospitais habilitados para tal.

Em relação à aprovação do preço do Revlimid®, o mesmo foi inicialmente publicado no dia 2 de abril de 2018 pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) através do ofício 0328/2018. A Tabela 1 apresenta os preços conforme lista publicada pela CMED em 10 de setembro de 2018.

Tabela 1. Tabela de preços do Revlimid® (lenalidomida) – CMED setembro/2018

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	REGISTRO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 0%	PF 18%
LENALIDOMIDA	CELGENE BRASIL	196140002	REVLIMID	5 MG CAP CT BL	R\$	R\$
	LTDA.	0021		AL PLAS TRANS X 21	12.741,44	15.966,44
LENALIDOMIDA	CELGENE BRASIL	196140002	REVLIMID	10 MG CAP CT BL	R\$	R\$
	LTDA.	0038		AL PLAS TRANS X 21	13.359,13	16.740,47
LENALIDOMIDA	CELGENE BRASIL	196140002	REVLIMID	15 MG CAP CT BL	R\$	R\$
	LTDA.	0046		AL PLAS TRANS X 21	14.091,15	17.657,77
LENALIDOMIDA	CELGENE BRASIL	196140002	REVLIMID	25 MG CAP CT BL	R\$	R\$
	LTDA.	0054		AL PLAS TRANS X 21	15.500,32	19.423,62

4. Revisão Sistemática

4.1. Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar na literatura evidências disponíveis quanto à efetividade e segurança do uso de lenalidomida (Revlimid®) como terapia de manutenção após TACT em pacientes com MM.

4.2. Metodologia

4.2.1. Buscas

As buscas foram conduzidas em outubro de 2018 na base de dados MEDLINE (acessada via PubMed) através da ferramenta *Clinical Queries* para identificação de revisões sistemáticas prévias que incluíssem estudos para o efeito da terapia de manutenção com lenalidomida após TACT em pacientes com MM.

A estratégia de busca foi composta por termos referentes à lenalidomida e TACT, e foram selecionados os estudos identificados pela coluna de revisões sistemáticas do *Clinical Queries*. A Tabela 2 a seguir apresenta a estratégia de busca detalhada.

Tabela 2. Estratégia de busca para a base de dados PubMed

Identificador	Estratégia
#1	"Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Stem Cell Transplantation*" OR "Autologous Stem Cell Transplantation"
#2	"lenalidomide" [Supplementary Concept] OR "lenalidomide" OR "2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H- isoindol-2-yl)-" OR "3-(4-Amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione" OR "IMiD3 cpd" OR "CC 5013" OR "CC5013" OR "CC-5013" OR "Revlimid" OR "Revimid"
#3 Busca	#1 AND #2

4.2.2. Seleção e avaliação dos estudos

Após realização das buscas, iniciou-se a primeira fase de seleção dos estudos através de leitura de títulos e resumos. Artigos completos selecionados na primeira fase, incluindo os potencialmente elegíveis e incertos, foram revisados por dois pesquisadores, que fizeram a avaliação definitiva de sua elegibilidade. Resumos de congressos foram avaliados caso a caso quanto à existência de dados relevantes não publicados em artigos completos. Discordâncias no processo de seleção foram resolvidas por consenso.

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram definidos pela estratégia PICOS:

- **Pacientes:** Indivíduos adultos com MM elegíveis ou submetidos previamente ao TACT;
- **Intervenção:** Lenalidomida como terapia de manutenção após TACT;
- **Comparação:** Talidomida ou Placebo;
- **Outcomes (desfechos):**
 - **Efetividade:** OS, PFS, sobrevida livre de eventos (*event free survival* – EFS), PFS após segunda terapia (PFS-2), tempo até segundo tratamento anti-MM e taxa de resposta completa (complete response rate – CRR);
 - **Segurança:** 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;
- **Study type (tipo de estudo):** Revisões sistemáticas sobre o tema e ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos nestas revisões.

Adicionalmente foram incluídos os ECR incluídos nas revisões sistemáticas para talidomida, o principal comparador disponível para terapia de manutenção em MM após TACT.

4.2.3. Análise dos dados

Todas as revisões sistemáticas incluídas foram avaliadas e descritas qualitativamente, sendo apresentados seus resultados referentes à população de interesse deste relatório. Os ECR incluídos pelas revisões sistemáticas incluídas também foram descritos. Desfechos contínuos foram descritos como média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil ou mínimo-máximo, onde utilizamos o termo em inglês *range*). Foram descritos em hazard ratio (HR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) os desfechos de tempo até evento (por exemplo, desfechos de sobrevida) e em risco relativo (RR) com IC95% desfechos binários, como EA.

Adicionalmente, foi considerado necessário conduzir metanálises alternativas baseadas em uma das revisões sistemáticas incluídas⁷⁶. Foram extraídos os HR e IC95% estimados para cada estudo incluído, sendo metanalisados através do método inverso da variância seguindo o modelo de efeitos randômicos. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste de inconsistência I^2 . Valores menores do que 25% foram considerados como heterogeneidade baixa; entre 25% e 50%, moderada; acima de 50%, alta. Todas as análises foram conduzidas no software R versão 3.5.0, utilizando o pacote estatístico “meta”.

4.2.4. Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica de ECR de lenalidomida e talidomida obtidos nas revisões sistemáticas foi avaliada considerando os itens da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés: geração de sequência aleatória, sigilo da lista de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, dados incompletos de desfecho, relato seletivo de desfecho e outras fontes de vieses. O julgamento foi categorizado como risco de viés baixo, alto ou incerto⁷⁷.

4.3. Resultados

4.3.1. Seleção dos estudos

Foram identificados 50 estudos através da busca no *Clinical Queries*. Após seleção, foram incluídas três revisões sistemáticas^{25,76,78}. Nestas revisões sistemáticas foram identificados quatro ECR para lenalidomida em comparação com placebo^{5,46,49,79} e sete para talidomida (combinada ou não com outra intervenção) em comparação com placebo^{63,80-85}. Portanto, no total, foram incluídos 14 estudos (11 ensaios clínicos e 3 revisões sistemáticas) neste relatório. As características dos participantes dos ECR de lenalidomida estão descritas na Tabela Suplementar 1.

4.3.2. Descrição dos estudos

4.3.2.1. Ensaios Clínicos Randomizados – Lenalidomida

Attal e col. (2012)

O estudo do Intergroupe Francophone du Myélome (IFM), descrito por Attal e col. (2012)⁵ é um ECR fase III, multicêntrico (*ClinicalTrials.gov*: NCT00430365), que investigou o efeito da manutenção com lenalidomida em comparação com placebo após TACT em pacientes com MM recém-diagnosticado (*newly diagnosed multiple myeloma* – NDMM). Os pacientes incluídos deveriam ter idade até 65 anos, com diagnóstico de MM que não teve progressão após TACT (um ou dois procedimentos), realizados em até 6 meses antes da randomização. Todos os pacientes, após TACT, receberam tratamento de consolidação com lenalidomida (25mg/dia, 21 dias a cada ciclo de 28 dias, em dois ciclos). Os pacientes foram randomizados para manutenção com lenalidomida (10mg/dia pelos primeiros 3 meses e aumentado para 15mg/dia se tolerado) ou placebo. O tratamento foi mantido até que o paciente retirasse seu consentimento, que a doença progredisse ou até ocorrência de efeito tóxico inaceitável. A randomização foi estratificada de acordo com alguns fatores, incluindo a resposta após TACT (CR ou VGPR

e PR ou doença estável). O desfecho primário foi PFS e desfechos secundários incluíram taxa de resposta, EFS e OS, além de desfechos de segurança.

Foi realizada uma análise interina, planejada para quando 60% dos eventos estimados ocorressem. Nesta análise, foi alcançado o nível de significância para interrupção precoce do estudo ($p < 0,004$ para PFS). Com estes resultados, um comitê independente decidiu que os pacientes deveriam ser mantidos em seus respectivos grupos mas interrompendo o cegamento, informando os resultados obtidos aos pacientes. Nenhum paciente do grupo placebo recebeu lenalidomida antes da progressão da doença. Esta publicação apresenta as análises quanto à PFS para a data-limite da interrupção do cegamento do estudo (07/07/2010), bem como para o seguimento continuado até 4 anos (60 meses, data limite 01/10/2011). Todas as análises foram conduzidas de acordo com o princípio de análise por intenção de tratar (ITT).

Foram randomizados 614 pacientes, 307 para cada grupo. Destes participantes, no grupo lenalidomida, um não recebeu a medicação do estudo e 16 não receberam a terapia de consolidação, enquanto no grupo placebo o mesmo ocorreu em cinco e 21 participantes, respectivamente.

Após a terapia de consolidação, aplicada a todos os participantes melhorou a taxa de CR ou VGPR de 58% após TACT para 69% ($p < 0,001$). A manutenção com lenalidomida apresentou melhores taxas de CR ou VGPR em comparação com placebo (84% vs 76%, respectivamente, $p = 0,009$). A duração média da manutenção foi de aproximadamente 2 anos. Considerando os pacientes que interromperam a manutenção sem apresentar progressão da doença ($n = 119$), a mediana foi de 3,3 anos.

A mediana do seguimento para PFS antes da abertura do estudo foi de 30 meses. Neste período, 264 pacientes apresentaram progressão da doença (104 no grupo lenalidomida e 160 no grupo placebo). A mediana da PFS foi de 41 meses no grupo lenalidomida, enquanto no grupo placebo foi de 23 meses ($HR = 0,50$, $p < 0,001$). A probabilidade de PFS por 3 anos foi de 59% no grupo lenalidomida e 35% no grupo placebo. Análises de subgrupo considerando idade, sexo, característica citogenética, estágio da doença pelo ISS, regime de indução ou número de TACT não modificaram o

benefício de PFS com lenalidomida. A vantagem com o uso de lenalidomida em comparação com placebo foi consistente entre pacientes que apresentavam VGPR (64% vs 49%, respectivamente, $p = 0,006$), bem como em pacientes que não apresentavam (51% vs 18%, respectivamente, $p < 0,001$). A OS em 3 anos não diferiu entre os grupos, sendo de 80% no grupo lenalidomida e 84% com placebo ($HR = 1,25$, $p = 0,29$), não sendo atingida a mediana da sobrevida em nenhum dos grupos.

Os autores apresentam, adicionalmente, resultados para o seguimento dos participantes após a abertura do estudo, com uma mediana de 45 meses a partir da randomização e 55 meses a partir do diagnóstico. A superioridade da lenalidomida quanto à PFS se manteve com o seguimento maior, com uma probabilidade de PFS em quatro anos de 43% no grupo lenalidomida em comparação com 22% no grupo placebo ($HR = 0,50$, $p < 0,001$). Quanto à OS, em 4 anos de seguimento, também não foi verificada diferença significativa entre os grupos (73% no grupo lenalidomida e 75% no grupo placebo).

Considerando o seguimento após a abertura do estudo, 124 participantes no grupo lenalidomida e 199 no grupo placebo apresentaram progressão da doença, 108 e 173 sintomáticos, respectivamente, passaram a receber uma terapia de segunda linha: 16 e 90 receberam lenalidomida, 54 e 30 bortezomibe, 5 e 7 talidomida, 10 e 27 bortezomibe + talidomida e 23 e 19 receberam quimioterapia sem novos agentes nos grupos lenalidomida e placebo, respectivamente.

Os EA foram apresentados para o seguimento até abertura do estudo. Considerando EA graus 3 ou 4, a frequência foi de 74% no grupo lenalidomida e de 43% no grupo placebo. Considerando neuropatia periférica graus 3 ou 4, não houve diferença significativa entre os grupos, ocorrendo em cerca de 1% dos participantes de cada grupo. Por outro lado, eventos tromboembólicos foram reportados com maior frequência no grupo lenalidomida em comparação com placebo (6% vs 2%, respectivamente, $p = 0,01$), bem como eventos hematológicos graus 3 ou 4 (58% vs 23%, respectivamente, $p < 0,001$), que incluíram com maior frequência neutropenia (51% vs 18%, respectivamente) e trombocitopenia (14% vs 7%, respectivamente).

Considerando a frequência de SMP no seguimento após abertura do estudo, foi verificado um aumento da incidência de SMP no grupo lenalidomida. Neste grupo, 32 SMP em 26 pacientes foram registradas, enquanto foram registradas 12 SMP em 11 pacientes no grupo placebo, conferindo uma incidência de 3,1 por 100 pacientes-ano no grupo lenalidomida versus 1,2 por 100 pacientes-ano no grupo placebo ($p = 0,002$). Entretanto, a EFS ainda foi significativamente maior no grupo lenalidomida em comparação com placebo ($p < 0,001$).

McCarthy e col. (2012)

McCarthy e col. (2012)⁴⁹ reportam os resultados de outro ECR fase III que comparou terapia de manutenção com lenalidomida ou placebo após TACT (*ClinicalTrials.gov*: NCT00114101), conduzido pelo grupo CALGB. Este estudo incluiu pacientes com idade entre 18 e 70 anos, com MM, que tenham apresentado CR, resposta parcial (*partial response* – PR) ou doença estável após o TACT. Os participantes poderiam ter recebido até dois regimes de indução (exceto dexametasona sozinha) antes do TACT.

O desfecho primário do estudo foi tempo até progressão, que por definição avaliava o mesmo que PFS. Análises interinas também foram conduzidas neste estudo, duas vezes ao ano quando mais de 20% dos eventos ocorreram. O estudo foi aberto na data de 17/12/2009, após a terceira revisão das análises interinas pela presença de superioridade estatística favorecendo o grupo lenalidomida. Com a abertura do estudo, os participantes do grupo placebo poderiam cruzar para o grupo lenalidomida. Desfechos de longo prazo continuaram sendo monitorados após a abertura do estudo até 17/12/2011. Todas as análises seguiram os princípios de ITT.

Foram randomizados 231 participantes para o grupo lenalidomida e 229 para o grupo placebo. A duração média da manutenção foi de 2,5 anos. À data de abertura do estudo, após uma mediana de seguimento de 18 meses, 20% do grupo lenalidomida e 44% do grupo placebo tinham morrido ou apresentado doença progressiva ($p < 0,001$). O uso de lenalidomida levou a uma redução do risco de progressão ou morte de 63%

em comparação com placebo (HR = 0,37, IC95% = 0,26 – 0,53). A mediana do tempo até progressão foi de 39 meses com o uso de lenalidomida em comparação com 21 meses com o uso de placebo ($p < 0,001$).

Na data-limite de abertura do estudo, 6% dos participantes do grupo lenalidomida e 10% do grupo placebo haviam morrido (HR = 0,52, IC95% = 0,26 – 1,02), não sendo alcançada a mediana da sobrevida para cada grupo. Após a abertura do estudo, entre 128 participantes do grupo placebo que não apresentavam progressão da doença, 86 passaram a receber lenalidomida.

A mediana do seguimento prolongado após a abertura do estudo foi de 34 meses, quando 37% dos participantes do grupo lenalidomida e 132 participantes do grupo placebo haviam apresentado doença progressiva ou morrido, representando uma diferença de risco de progressão ou morte em longo prazo de 52%, favorecendo o uso de lenalidomida (HR = 0,48, IC95% = 0,36 – 0,63). A mediana do tempo até progressão foi de 46 meses no grupo lenalidomida em comparação com 27 meses no grupo placebo ($p < 0,001$). Em 3 anos, 66% (IC95% = 59 – 73) e 39% (IC95% = 33 – 48) dos participantes nos grupos lenalidomida e placebo, respectivamente estavam livres de progressão ou morte. De acordo com análise por subgrupos de acordo com indução com lenalidomida prévia à TACT, os autores indicam uma tendência a melhores resultados de PFS em pacientes que fizeram indução com lenalidomida ($p = 0,06$ para a interação). Considerando a resposta ao tratamento com TACT na randomização, não houve diferença significativa entre os subgrupos.

Uma porcentagem menor de participantes do grupo lenalidomida em comparação com placebo morreram durante o seguimento prolongado do estudo (15% vs 23%, respectivamente, $p = 0,03$). A taxa de OS em 3 anos foi de 88% (IC95% = 84 – 93) no grupo lenalidomida, em comparação com 80% no grupo placebo (IC95% = 74 – 86), conferindo uma redução do risco de morte por qualquer causa com o uso de lenalidomida de 38% (HR = 0,62, IC95% = 0,40 – 0,95). Nas análises de subgrupos, verificou-se que a indução com lenalidomida esteve associada com melhora na OS em

pacientes que fizeram manutenção com lenalidomida em comparação com placebo ($p = 0,03$ para interação).

Com dados de seguimento até 02/2012, a frequência de EA hematológicos graus 3 ou 4, foi significativamente maior no grupo lenalidomida em comparação com placebo (47,6% vs 17,0%, respectivamente, $p < 0,001$). Particularmente mais pacientes no grupo lenalidomida em comparação com placebo apresentaram neutropenia (45,0% vs 14,8%, respectivamente, $p < 0,001$), mas também trombocitopenia (13,4% vs 4,8%, respectivamente, $p = 0,001$), linfopenia (6,9% vs 1,7%, respectivamente, $p = 0,01$), anemia (4,8% vs 0,4%, respectivamente, $p = 0,006$) e leucocitopenia (11,7% vs 3,5%, respectivamente, $p < 0,001$).

Considerando a ocorrência de uma SMP, 8 participantes do grupo lenalidomida (3,4%) apresentaram uma SMP hematológica, enquanto o mesmo ocorreu em apenas 1 paciente do grupo placebo (0,4%). A mediana do tempo até diagnóstico de uma SMP hematológica após a randomização foi de 28 meses ($range = 12 - 46$) nos pacientes do grupo lenalidomida e demorou 30 meses para ser diagnosticado no paciente do grupo placebo. Adicionalmente, 10 pacientes do grupo lenalidomida (4,3%) e 5 do grupo placebo (2,2%) apresentaram uma SMP sólida. A mediana do tempo até diagnóstico de SMP sólida no grupo lenalidomida foi de 15 meses ($range = 3 - 51$) e de 21 meses ($range = 6 - 34$) no grupo placebo.

A EFS foi um desfecho adicionado a posteriori, para verificar o impacto das SMP sobre a PFS. Embora os participantes do grupo lenalidomida tenham apresentando uma frequência maior de diagnóstico de SMP, ele manteve superioridade em comparação com placebo quanto à EFS, com uma redução do risco de progressão, morte ou SMP de 47% em comparação com placebo ($HR = 0,53$, $IC95\% = 0,41 - 0,69$). A mediana da EFS foi de 43 meses em pacientes do grupo lenalidomida, enquanto no grupo placebo foi de 27 meses. A incidência cumulativa de uma SMP foi maior em pacientes do grupo lenalidomida do que no grupo placebo ($p = 0,008$). Por outro lado, a incidência cumulativa de doença progressiva e de morte foi maior no grupo placebo do que no grupo lenalidomida ($p < 0,001$ e $p = 0,002$, respectivamente).

Palumbo e col. (2014)

O estudo do Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA), descrito por Palumbo e col. (2014)⁴⁶ é um ECR fase III *open-label* (sem cegamento). Foram incluídos pacientes com NDMM, com até 65 anos de idade. Este estudo apresenta randomização fatorial 2x2, para terapias de consolidação e terapias de manutenção. Neste estudo todos os pacientes receberam terapia de indução com lenalidomida (25mg/dia, 21 dias a cada ciclo de 28 dias, por 4 ciclos) e dexametasona (40 mg nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo) precedendo a terapia de consolidação. Os pacientes foram randomizados para duas opções de terapia de consolidação: 141 pacientes para melfalano em alta dose (200mg por m² de área de superfície corporal, em dois ciclos de quatro meses) + TACT e 132 pacientes para 6 ciclos de 28 dias de melfalan (18mg/kg nos dias 1 a 4) + prednisona (2mg/kg nos dias 1 a 4) + lenalidomida (10mg nos dias 1 a 21). Pacientes que apresentaram progressão da doença durante indução ou consolidação não foram randomizados para terapia de manutenção, mas foram tratados de acordo com diretrizes locais.

Todas as análises foram conduzidas de acordo com o princípio de ITT para as duas populações randomizadas (população de consolidação e população de manutenção). Duas análises interinas foram planejadas e conduzidas, a primeira quando 40% dos eventos de progressão tivessem ocorrido e a segunda quando 60% dos eventos tivessem ocorrido. Estas análises não afetaram o tempo de seguimento do estudo (data-limite em 30/04/2013).

Foram randomizados 251 participantes para realizarem terapia de manutenção ou não-manutenção, formando 4 grupos diferentes de acordo com a consolidação realizada. A duração média da manutenção no estudo foi de 3 anos. Considerando apenas os participantes que fizeram TACT, 67 participantes foram randomizados para manutenção com lenalidomida e 68 para não-manutenção. Considerando o foco deste relatório, serão descritos apenas os resultados referentes aos pacientes que tenham sido submetidos ao TACT durante a consolidação.

Considerando todos os participantes randomizados que fizeram consolidação com melfalano alta dose + TACT, a mediana da PFS a partir do diagnóstico foi de 54,7 meses em participantes que receberam manutenção com lenalidomida e de 37,4 meses em participantes que não receberam manutenção. A proporção de OS em 5 anos em pacientes que fizeram consolidação com melfalano alta dose + TACT e manutenção com lenalidomida foi de 78,4% e de 66,6% em participantes que não receberam terapia de manutenção.

A manutenção com lenalidomida após consolidação com melfalano alta dose + TACT levou a uma redução do risco de progressão ou morte de 58% em comparação com placebo (HR = 0,42, IC95% = 0,24 – 0,73). Quanto à OS, não foi verificada diferença significativa entre os grupos (HR = 0,62, IC95% = 0,24 – 1,59). A OS em 3 anos em pacientes que apresentaram progressão da doença não diferiu entre os grupos. A taxa de resposta completa melhorou de 15,7% após a consolidação com melfalano alta dose + TACT para 35,7% após a terapia de manutenção.

Os autores não apresentam dados quanto à frequência de EA para os participantes que fizeram TACT, apenas para todos os expostos à manutenção com lenalidomida ou não fizeram terapia de manutenção. A manutenção com lenalidomida apresentou uma frequência de EA graus 3 ou 4 hematológicos maior que no grupo que não recebeu manutenção, especialmente neutropenia (23,3% vs 0%, respectivamente, $p < 0,001$), além de uma frequência maior de eventos dermatológicos (4,3% vs 0%, respectivamente, $p = 0,03$). Neste estudo, a frequência de SMP foi similar entre os grupos lenalidomida e placebo (4,3% em ambos os grupos).

Jackson e col. (2017)

Jackson e col. (2017)⁷⁹ reportaram em anais de congresso os resultados com seguimento atualizado para PFS do ECR fase III Myeloma XI (*ClinicalTrials.gov*: NCT01554852), que investigou o efeito da manutenção com lenalidomida. O estudo Myeloma XI compara o efeito de manutenção com lenalidomida com não-manutenção. O protocolo do estudo registrado no *ClinicalTrials.gov* aponta uma randomização

fatorial entre diferentes terapias de indução, seguida pela condução de terapia com melfalano alta dose seguida por TACT nos pacientes elegíveis, e randomização entre manutenção com lenalidomida ou observação. O registro no *ClinicalTrials.gov* também aponta a adição posterior ao protocolo do estudo de um terceiro grupo de manutenção com lenalidomida e vorinostat, mas o mesmo não foi analisado nesta publicação.

Jackson e col. (2017) reportaram os resultados para 1.970 participantes com NDMM randomizados para manutenção com lenalidomida (10mg/dia, por 21 dias a cada ciclo de 28 dias até progressão da doença) ou observação; entre estes, 1.247 eram elegíveis e foram submetidos ao TACT. A mediana do seguimento para esta análise foi de 28,7 meses, sendo que 432 dos 458 eventos estimados haviam ocorrido.

Em pacientes que realizaram TACT, a manutenção com lenalidomida levou a uma redução do risco de progressão ou morte de 53% em comparação com observação (HR = 0,47, IC95% = 39 – 57), com uma mediana da PFS de 60,3 meses no grupo lenalidomida em comparação com 30,1 meses no grupo observação ($p < 0,0001$). Esta superioridade foi independente da terapia de indução conduzida.

Os resultados para OS estariam maduros em setembro de 2017 e foram apresentados pela primeira vez na 59ª reunião anual da Sociedade Americana de Hematologia, na qual o resumo citado foi apresentado⁸⁶. Identificamos uma publicação de slides que apresentam a OS em 3 anos. Em pacientes que passaram pelo TACT, a manutenção com lenalidomida levou à uma redução do risco de morte de 31% em comparação com placebo (HR = 0,69, IC95% = 0,52 – 0,93).

4.3.2.2. Ensaios Clínicos Randomizados – Talidomida

Attal e col. (2006)

O ECR descrito por Attal e col. (2006)⁶³ foi desenvolvido com o objetivo de comparar o efeito da terapia de manutenção com talidomida (400mg/dia) + pamidronato (infusão intravenosa a cada 4 semanas) em comparação com manutenção com pamidronato ou não-manutenção (observação) em pacientes com MM sem

tratamento prévio. Antes da randomização, todos os participantes fizeram quimioterapia (vincristina + doxorrubicina + dexametasona) e em seguida, aos indicados, foram conduzidos dois TACT. Participantes que não apresentassem doença progressiva em 2 meses depois do TACT foram randomizados para um dos três braços de tratamento, 201 para talidomida + pamidronato, 196 para pamidronato e 200 para observação.

A taxa de CR ou VGPR passou de 50% após o TACT para 67% após manutenção com talidomida + pamidronato, de 47% para 57% com pamidronato e de 47% para 55% com apenas observação. A mediana do seguimento para PFS foi de 29 meses nos grupos pamidronato + talidomida e pamidronato e de 30 meses para observação. As probabilidades de PFS e EFS em 3 anos a partir da randomização foi de, respectivamente, 51% e 52% no grupo talidomida + pamidronato, 39% e 37% no grupo pamidronato e de 38% e 36% no grupo observação. A probabilidade de OS em 3 e 4 anos no grupo talidomida + pamidronato foi de 93% (IC95% = 87 – 96) e 87% (IC95% = 80 – 93), respectivamente, em comparação com 87% (IC95% = 83 – 90) e 75% (IC95% = 69 – 82), respectivamente nos grupos sem talidomida (pamidronato e observação)

A EFS, PFS e OS foram similares entre os participantes dos grupos pamidronato e observação ($p = 0,6$, $p = 0,7$ e $p = 0,7$, respectivamente), mas foram significativamente maiores com talidomida + pamidronato em comparação com pamidronato ($p < 0,01$, $p < 0,01$ e $p < 0,03$, respectivamente). O uso de talidomida esteve associado com um aumento significativo da EFS ($p = 0,002$), PFS ($p = 0,003$) e OS ($p = 0,04$).

Os pacientes receberam talidomida por uma mediana de 15 meses (*range* 0 – 50). Quanto à segurança, o uso de talidomida aumentou significativamente a frequência de neuropatia periférica (talidomida + pamidronato = 68%, pamidronato = 15% e observação = 8%, $p < 0,001$), fadiga (talidomida + pamidronato = 34%, pamidronato = 7% e observação = 3%, $p < 0,001$), constipação (talidomida + pamidronato = 20%, pamidronato = 2% e observação = 0,0%, $p < 0,001$), neutropenia (talidomida + pamidronato = 7%, pamidronato = 2% e observação = 0,0%, $p = 0,001$) e eventos cardíacos (talidomida + pamidronato = 4%, pamidronato = 1% e observação = 0,0%, $p =$

0,04). Considerando EA graus 3 ou 4, a frequência também foi maior com o uso de talidomida, principalmente quanto à neuropatia periférica (7%), fadiga (6%) e neutropenia (6%), que aconteceram em no máximo 2% dos participantes dos outros grupos.

Barlogie e col. (2008)

A publicação de Barlogie e col. (2008)⁸⁰ apresenta um seguimento prolongado, com uma mediana de 72 meses, para o ECR publicado previamente “Total Therapy 2”, por Barlogie e col. (2006)⁸⁷, que publicou os dados para uma mediana de seguimento de 42 meses (*ClinicalTrials.gov*: NCT00083551). O estudo investigou a adição de talidomida, em comparação com não adição, em todas as fases do tratamento de pacientes com NDMM ou MM sintomático com no máximo um tratamento prévio (idade até 75 anos). Todas as análises seguiram o princípio de ITT.

Os investigadores adicionaram diferentes doses de talidomida nas diferentes fases do tratamento, sendo 400mg/dia na indução, 100mg/dia após cada TACT (dois no total), 200mg/dia durante consolidação (três diferentes tipos de terapia de consolidação complementar foram conduzidos) e 100mg/dia durante a manutenção no primeiro ano (adicionado à 4 ciclos de interferon + dexametasona) e 50mg/dia no segundo ano em diante, até que ocorresse progressão ou EA inaceitáveis (adicionado à interferon). O grupo controle não teve adição de talidomida.

Foram randomizados 668 participantes, 323 para talidomida e 345 para controle. Com o follow-up mediano de 72 meses (data-limite em março de 2008). A OS segregou em 5 anos, com estimativa em 8 anos de 57% com talidomida em comparação com 44% no grupo controle ($p = 0,09$). A EFS foi significativamente maior em pacientes no grupo talidomida, com uma mediana da duração de 6 anos em comparação com 4,1 anos no grupo controle ($p = 0,001$). Embora uma proporção maior de participantes no grupo talidomida tenha atingido CR em comparação com o controle (estimativa em 5 anos de 64% vs 43%, respectivamente, $p < 0,001$), a duração da CR foi similar entre os grupos.

Em análise multivariada os autores verificaram que a randomização para talidomida não afetou significativamente a OS (HR = 1,03, IC95% = 0,75 – 1,41), mas reduziu o risco de eventos ou morte em 33% (EFS HR = 0,67, IC95% = 0,55 – 0,83), aumentou a chance de atingir CR (HR = 1,59, IC95% = 1,28 – 1,97). Nesta análise, os autores verificaram que a randomização para talidomida e presença de citogenéticas no início do estudo apresentavam interação significativa quanto à OS (HR = 0,58, IC95% = 0,35 – 0,95), onde pacientes com alterações citogenéticas randomizados para talidomida apresentaram uma redução significativa do risco de morte de 41% (HR = 0,59, p = 0,008), enquanto em pacientes sem alterações citogenéticas, a talidomida não reduz o risco de morte (HR = 1,03, p = 0,87).

A publicação com seguimento prolongado não apresenta os resultados para EA. Na publicação de Barlogie e col. (2006)⁸⁷, os EA são apresentados para as fases de consolidação e manutenção de maneira agrupada. O uso de manutenção com talidomida aumentou significativamente a frequência de alguns EA severos em comparação com controle, incluindo neutropenia (46% vs 28%, respectivamente, p < 0,001), neuropatia periférica (15% vs 5%, respectivamente, p < 0,001) e obstrução intestinal (4% vs 1%, respectivamente, p = 0,02). A manutenção com talidomida foi interrompida em até 2 anos em 30% dos pacientes e em até 4 anos, mais de 60%.

Spencer e col. (2009)

Spencer e col. (2009)⁸¹ descrevem um ECR que investigou se a adição de 12 meses de tratamento com talidomida ao uso contínuo de prednisolona após TACT aumentava a durabilidade da resposta ao tratamento e sobrevida de pacientes com NDMM com indicação para TACT. Os pacientes poderiam ter recebido terapia de indução prévia e até um total de 12 meses de quimioterapia convencional antes do TACT. Foram randomizados 243 pacientes (114 para talidomida + prednisolona e 129 para prednisolona). A randomização ocorreu entre 42 e 50 dias pós-TACT em pacientes que não tivessem progressão da doença após o procedimento e todos os pacientes receberam 50mg prednisolona em dias alternados por tempo indefinido ou até

progressão da doença enquanto pacientes randomizados para adição de talidomida receberam 100mg por 14 dias, aumentando para 200mg se tolerado, por um máximo de 12 meses. A mediana do seguimento dos pacientes para PFS e OS foi de 3 anos e todas as análises foram conduzidas seguindo o princípio de ITT.

Digno de nota, o estudo de Spencer e col. (2009)⁸¹ foi identificado na discussão da metanálise de Wang e col. (2016)⁷⁶ como sendo um estudo potencialmente relevante excluído, pois os investigadores haviam definido o uso de talidomida por um ano como terapia de consolidação. Entretanto, outros ECRs incluídos naquela metanálise e, consequentemente, nesta revisão, realizaram a manutenção por período igual ou menor que um ano^{83,84}. Desta forma, embora Spencer e col. (2009) tenham considerado sua intervenção como consolidação, o estudo foi incluído em nossa revisão sistemática e procedemos com a sua adição em metanálise para OS e PFS, conforme descrito na seção *“Reanálise de Wang e col. (2016)”*.

Ao momento da randomização, as taxas de resposta pós-TACT eram similares entre os grupos (CR de 7% e 8% e VGPR de 32% e 33%, para os grupos talidomida + prednisolona e prednisolona, respectivamente). As taxas de CR ou VGPR foram significativamente maiores no grupo que recebeu talidomida em 8 (65% vs 44%, $p < 0,001$) e 12 meses de seguimento (63% vs 40%, $p < 0,001$).

A PFS foi significativamente maior em pacientes que receberam tratamento com talidomida em comparação com controle, com uma mediana de tempo até progressão de 931 dias (versus 560 dias, e taxa de PFS em 3 anos de 42% versus 23%, respectivamente). A redução do risco de progressão ou morte com a adição de talidomida foi de 50% (HR = 0,5, IC95% = 0,35 – 0,71). Ao separar os pacientes de acordo com a resposta ao TACT, a diferença permanece significativa apenas em pacientes que não atingiram CR/VGPR (HR = 0,44, IC95% = 0,28 – 0,69), cruzando minimamente o um em pacientes com CR/VGPR (HR = 0,57, IC95% = 0,32 – 1,02). Entretanto, o uso de talidomida aparenta atenuar o impacto da falha em alcançar CR/VGPR pós-TACT, com uma mediana de PFS de 931 dias vs 910 dias em pacientes com CR/VGPR vs pacientes que não alcançaram CR/VGPR ($p = 0,464$).

Adicionalmente, a OS foi significativamente maior no grupo que recebeu talidomida em comparação com prednisolona isoladamente, com uma taxa de OS em 3 anos de 86% vs 75% ($p = 0,004$), e um risco de morte 59% menor ($HR = 0,41$, $IC95\% = 0,22 - 0,76$). Ao momento da análise, 49% dos pacientes do grupo talidomida + prednisolona e 68% do grupo prednisolona haviam apresentado progressão ou recaída da doença. Não houve diferença significativa quanto à mediana de sobrevida após progressão comparando talidomida vs controle (16 vs 19 meses, $p = 0,237$), taxa de sobrevida em 1 ano (79% vs 77%, $p = 0,244$), com um HR para morte após relapso ou progressão de 0,91 ($IC95\% = 0,45 - 1,81$).

Todos os pacientes randomizados para talidomida receberam ao menos uma dose da droga, sendo que 67% atingiram a dose planejada de 200mg/dia. Com uma dose mediana de 100mg/dia, 58% dos pacientes receberam talidomida pelos 12 meses planejados, sendo que 31% receberam 200mg por todo o período. A interrupção do uso ocorreu por progressão em 9% dos pacientes e eventos adversos em 30%. Quanto aos eventos adversos graus 3 ou 4, houve uma frequência de neuropatia periférica significativamente maior no grupo que recebeu talidomida em comparação com o grupo que não recebeu (10% vs 0%, $p < 0,001$) e de constipação (4% vs 0%, $p = 0,047$). Além disto, considerando outros níveis de gravidade, os pacientes em uso de talidomida apresentaram uma maior incidência de distúrbios do humor (15% vs 7%, $p = 0,046$), fadiga/letargia (14% vs 2%, $p < 0,001$) e outras toxicidades neurológicas (tonturas, zumbido e tremor, 11% vs 2%, $p = 0,002$).

Lokhorst e col. (2010)

Lockhorst e col. (2010)⁸² reportaram os resultados de um ECR fase III que investigou o efeito da talidomida durante a indução e manutenção de pacientes com NDMM, com idade até 65 anos. Foram randomizados 556 pacientes para terapia de indução com talidomida + doxorrubicina + dexametasona (268 pacientes) ou vincristina + doxorrubicina + dexametasona (268 pacientes) antes de realizarem o TACT. Pacientes que apresentaram pelo menos remissão parcial após o TACT eram elegíveis para seguir

com a terapia de manutenção, sendo realizada com talidomida no grupo que foi randomizado para indução com talidomida e com interferon- α no grupo que foi randomizado para indução com vincristina.

Dos pacientes randomizados, 221 no grupo talidomida e 219 no grupo VAD receberam TACT. Destes, 156 (58%) e 90 (34%), respectivamente, receberam manutenção após TACT. Todas as análises seguiram os princípios de análise por ITT, incluindo todos os pacientes randomizados, mesmo os que não receberam TACT e terapia de manutenção.

Considerando todo o protocolo, a resposta ao tratamento foi significativamente melhor no grupo que recebeu talidomida em comparação com o grupo que recebeu vincristina. CR foi verificada em 31% e 23%, respectivamente ($p = 0,04$), 66% e 54% apresentaram ao menos VGPR ($p = 0,005$) e 88% e 79% apresentaram ao menos PR ($p = 0,005$), respectivamente com o tratamento incluindo talidomida em comparação com o tratamento incluindo vincristina.

A mediana do seguimento dos participantes para desfechos de sobrevida foi de 52 meses ($range = 2 - 86$). Pacientes randomizados para talidomida apresentaram mediana de EFS prolongada em comparação com o grupo que recebeu vincristina (34 meses vs 22 meses, HR = 0,60, IC95% = 0,48 – 0,75) e PFS (34 meses vs 25 meses, HR = 0,67, IC95% = 0,55 – 0,82). Não houveram diferenças significativas quanto à mediana da OS (73 meses vs 60 meses, (HR = 0,96, IC95% = 0,74 – 1,25). A mediana da OS após progressão foi mais curta em pacientes randomizados para talidomida (20 meses vs 31 meses, HR = 1,50, IC95% = 1,11 – 2,02).

Após 12, 24 e 36 meses de manutenção, 68%, 47% e 30% dos participantes ainda recebiam talidomida. Considerando todo o período do estudo (indução à manutenção), o uso de talidomida levou a uma frequência significativamente maior de EA graus 3 ou 4 em comparação com o grupo que não recebeu talidomida (49% vs 37%, respectivamente, $p = 0,006$), incluindo EA gastrointestinais (10% vs 5%, respectivamente, $p = 0,03$), EA neurológicos (13% vs 7%, respectivamente, $p = 0,01$).

Maiolino e col. (2012)

O ECR de Maiolino e col. (2012)⁸³ (*ClinicalTrials.gov*: NCT01296503) investigou os efeitos da manutenção com talidomida + dexametasona em comparação com dexametasona após TACT em pacientes com MM sintomático (idade até 70 anos). Pacientes elegíveis receberam uma terapia de indução com três a cinco ciclos de VAD e TACT + melfalano em alta dose prévio à randomização. De 213 participantes que receberam terapia de indução, 123 fizeram o TACT. Destes, 108 foram randomizados, 56 para manutenção com talidomida + dexametasona e 52 para dexametasona apenas. A manutenção foi conduzida por 12 meses ou até a progressão da doença. Todas as análises foram conduzidas de acordo com o princípio de análise por ITT.

Não houveram diferenças quanto à CR e VGPR em entre os grupos após 12 meses do início da terapia de manutenção para a comparação entre talidomida + dexametasona e dexametasona (50% vs 48%, respectivamente, $p = 0,84$) e ao final do seguimento do estudo (40% vs 38%, respectivamente, $p = 90$). Após uma mediana de seguimento de 27 meses, a OS estimada em 2 anos não diferiu significativamente entre os grupos, sendo de 85% (IC95% = 80 – 90) no grupo que recebeu talidomida adicional em comparação com 70% (IC95% = 60 – 80, $p = 0,27$) no grupo que recebeu apenas dexametasona. Por outro lado, uma diferença significativa favorecendo a terapia de manutenção com talidomida + dexametasona (64%, IC95% = 57 – 71) em comparação com dexametasona (30%, IC95% = 22 – 38) foi verificada na PFS em 2 anos ($p = 0,002$), com uma mediana da PFS de 36 meses ($range = 22 – 49$) e 19 meses ($range = 15 – 22$), respectivamente.

Análise por subgrupos considerando a resposta após o TACT (CR ou VGPR vs resposta menor que VGPR), não verificou diferença quanto à OS entre os grupos ($p = 0,41$ em CR ou VGPR e $p = 0,29$ em PR). Entretanto, a PFS em 2 anos apresentou diferença significativa entre os grupos em pacientes que não alcançaram CR ou VGPR (talidomida + dexametasona = 59% vs dexametasona = 19%, $p = 0,002$), mas não diferiu em pacientes que tiveram CR ou VGPR.

A manutenção total planejada com talidomida (12 meses) foi alcançada em 87% dos participantes, sendo mantida a dose de 200mg em 82% dos participantes. A mediana da duração da manutenção foi de 16 meses (range = <1 – 51). A frequência de EA graus 3 ou 4 foi significativamente maior em pacientes que receberam a manutenção com talidomida em comparação com os que receberam apenas dexametasona (33% vs 8%, respectivamente, $p = 0,001$). No grupo talidomida + dexametasona, a frequência de neuropatia periférica graus 3 ou 4 foi significativamente maior do que no grupo dexametasona (21% vs 4%, respectivamente, $p = 0,009$).

Morgan e col. (2012)

O estudo de Morgan e col. (2012)⁸⁴ é um ECR fase III, multicêntrico com desenho fatorial. Pacientes com NDMM, com idade superior a 18 anos foram randomizados inicialmente para receberem dois bifosfanatos, clodronato dissódico ou ácido zoledrônico, que foram continuados até que os participantes apresentassem progressão da doença. Todos os pacientes foram indicados para diferentes estratégias de indução, duas opções “intensivas” e duas opções “não-intensivas” à critério do pesquisador e levando em consideração a opinião do paciente. As opções intensivas incluíram indução com ciclofosfamida, vincristina, adriamicina e dexametasona ou ciclofosfamida, talidomida e dexametasona. Após 4 a 6 ciclos, os pacientes receberam melfalano alta dose e fizeram TACT. As opções não-intensivas de indução foram melfalano baixa dose + prednisolona ou um regime atenuado de ciclofosfamida + talidomida + dexametasona.

Pacientes que completaram a indução foram randomizados para duas estratégias de manutenção: talidomida ($n = 408$) ou não-manutenção ($n = 410$), sendo estratificada de acordo com a terapia de indução prévia. Pacientes com doença progressiva ou doença remitente não deveriam ser randomizados. Análises interinas, com data limite em 03/03/2008 conduzidas por um comitê independente indicaram que a manutenção com talidomida não tinha benefício quanto à OS. Embora não houvesse um limite pré-determinado, os dados de OS mostraram uma tendência contra o uso de talidomida (HR = 1,28, IC95% = 0,94 – 1,75; IC99,5% = 0,82 – 2,00).

Uma análise detalhada de futilidade sugeriu que a chance de talidomida demonstrar um benefício clinicamente relevante era desprezível. Baseado em um HR igual à 0,82, o limite inferior do IC de 99,5% (representando o maior benefício possível com talidomida) e uma distribuição exponencial negativa de sobrevida, nenhuma terapia de manutenção seria no máximo 7% pior que manutenção com talidomida em 5 anos ($p = 0,005$). Havia uma toxicidade inevitavelmente maior com manutenção com talidomida do que no grupo que não recebeu manutenção. Considerando estes resultados e que só haviam cerca de 20 pacientes potencialmente elegíveis para manutenção, a randomização foi interrompida, bem como o tratamento com talidomida. Com uma data-limite de 05/10/2009, este estudo apresenta análises investigativas conduzidas com alguns dados coletados retrospectivamente para este estudo.

Considerando que apenas as estratégias de indução intensiva incluíam TACT, apresentaremos as análises para esta subpopulação. A mediana da PFS com terapia de manutenção foi de 30 meses e de 23 meses sem manutenção, com uma redução significativa no risco de progressão ou morte (HR = 0,70, IC95% = 0,56 – 0,89, $p = 0,003$). A mediana da OS não foi atingida em ambos os grupos. As taxas de sobrevida em 3 anos foram 75% e 80% para manutenção com talidomida e não-manutenção, respectivamente ($p = 0,26$).

Os autores investigaram se havia diferença entre o uso de talidomida na indução e na manutenção, conduzindo análises com 4 grupos de pacientes: os que receberam talidomida na indução e na manutenção, pacientes que receberam só na indução, pacientes que receberam só na manutenção e pacientes que não receberam em nenhuma fase. As curvas para PFS nos participantes do grupo de indução intensiva estão apresentadas na Figura 1. A partir do início da manutenção, os benefícios da talidomida quanto à PFS foram independentes do seu uso na indução, em pacientes que fizeram o TACT ($p = 0,03$).

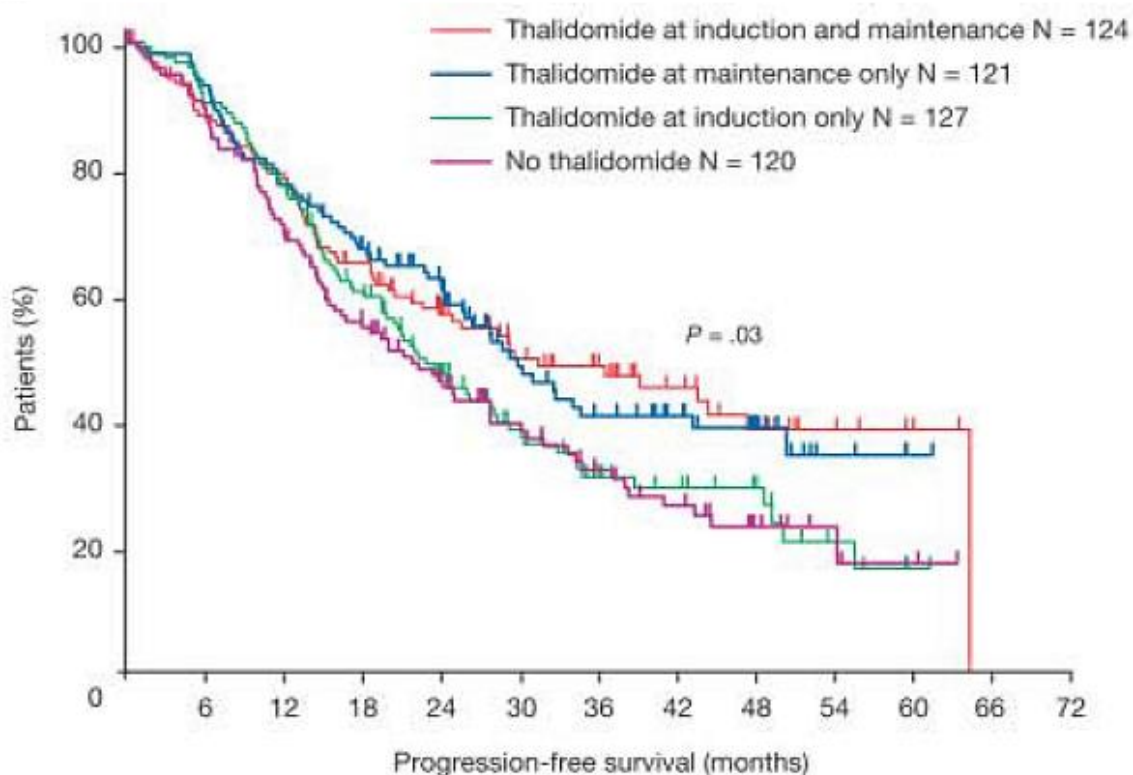


Figura 1. Curvas de sobrevida livre de progressão em pacientes que receberam terapia de indução intensiva no estudo de Morgan e col. (2012)

Nota: Curvas de sobrevida livre de progressão separadas de acordo com o período de uso da talidomida. Dados apenas para pacientes do grupo que fez terapia de indução intensiva, na qual os participantes realizavam transplante autólogo de células tronco. Figura obtida nos arquivos suplementares da publicação de Morgan e col. (2012).

A mediana da OS após progressão foi significativamente menor com a manutenção com talidomida em comparação com não-manutenção ($p = 0,005$). Os autores referem que este efeito foi atribuído principalmente aos pacientes que receberam talidomida na progressão. Considerando apenas os participantes de indução intensiva, com TACT, a mediana da sobrevida após progressão foi de 20 meses com uso de talidomida e 36 meses para o grupo não-manutenção ($p = 0,003$).

A mediana da duração do tratamento no estudo foi de 7 meses ($range = 0 - 50$), sendo de 9 meses em pacientes que fizeram TACT ($range = 0 - 50$). Quanto à segurança, em pacientes que receberam indução intensiva, a frequência de EA graus 3 ou 4 considerados relacionados à droga foi significativamente maior no grupo manutenção

(8,5% vs 2,8%, respectivamente, $p = 0,006$), mas apenas infecção (2,4% vs 0,0%, respectivamente, $p = 0,015$) diferiu significativamente de maneira individual. Não houveram diferenças significativas quanto à frequência de SMP, com 12 eventos em cada grupo.

Stewart e col. (2013)

O ECR fase III descrito por Stewart e col. (2013)⁸⁵ comparou os efeitos da terapia de manutenção com talidomida + prednisona em comparação com não-manutenção (observação) após tratamento inicial com TACT em pacientes com NDMM. Os pacientes foram randomizados de maneira estratificada considerando idade, local e resposta ao TACT. Pacientes randomizados para o grupo talidomida (200mg/dia) + prednisona (50mg em dias alternados) iniciaram o tratamento em até 5 dias após a randomização. O tratamento foi mantido por 4 anos ou até que o paciente apresentasse doença progressiva. Para isolar o efeito da manutenção, o estudo impediu o uso de bortezomibe ou lenalidomida na terapia de indução. Todas as análises seguiram os princípios de análise por ITT.

Foram randomizados 332 participantes, 166 para cada grupo. A mediana do seguimento dos participantes foi de 4,1 anos. A terapia de manutenção com talidomida + prednisona reduziu significativamente o risco de progressão ou morte em comparação com observação, com uma taxa de PFS em 4 anos de 32% vs 14%, respectivamente (HR = 0,55, $p < 0,0001$). Os autores analisaram uma variação de PFS, considerando apenas eventos relacionados ao MM. Para esta análise, também foi verificada superioridade da manutenção com talidomida + prednisona em comparação com observação (PFS-MM 32% vs 14%, HR = 0,56, $p < 0,0001$).

A OS não diferiu significativamente entre os grupos, com estimativas em 4 anos de 68% com talidomida + prednisona em comparação com 60% no grupo observação (HR = 0,77, $p = 0,18$). A mediana da sobrevida após progressão foi de 27,7 meses (IC95% = 17,2 – 35,8) no grupo talidomida + prednisona e de 34,1 meses no grupo observação

(IC95% = 27,0 – 43,6), não sendo apresentada comparação estatística por ser um desfecho não definido a priori.

A mediana do tempo de duração da manutenção com talidomida foi de 16,1 meses e de 14,9 meses com prednisona. Quanto à ocorrência de EA graus 3 ou 4, a manutenção com talidomida + prednisona aumentou significativamente a frequência de eventos tromboembólicos, ocorrendo em 7,3% dos participantes enquanto nenhum participante do grupo observação apresentou este EA ($p = 0,0004$). Outros EA reportados mais frequentemente em pacientes recebendo talidomida + prednisona do que no grupo observação incluíram infecção (23,6% vs 15,3%, respectivamente), hiperglicemia (13,9% vs 1,8%, respectivamente), neuropatia sensorial (9,6% vs 1,2%, respectivamente), fadiga (7,2% vs 1,8%, respectivamente), hipertensão (4,8% vs 1,2%, respectivamente), edema (4,2% vs 1,8%, respectivamente). A frequência de SMP foi similar entre os grupos, ocorrendo em 7 pacientes do grupo talidomida + prednisona e em 6 pacientes do grupo observação.

4.3.2.3. Risco de viés dos ECR incluídos

Conduzimos a avaliação do risco de viés para todos os ECR identificados nas revisões sistemáticas prévias, considerando todos os domínios da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés. Conforme pode ser verificado na Figura 2, a seguir, o risco de viés foi baixo para a maioria dos domínios. Quanto à geração de sequência aleatória e alocação sigilosa, cinco estudos não apresentaram descrição suficiente, apresentando risco de viés incerto para este domínio.

Embora nem todos os estudos tenham conduzido cegamento de participantes e investigadores, o risco de viés foi considerado baixo, uma vez que desfechos de sobrevida e progressão não foram considerados como desfechos que podem ser influenciados pela falta de cegamento destas partes. Por outro lado, alguns estudos utilizaram critérios para definição de doença progressiva que incluíam análise de imagens, o que pode ser influenciado pela falta de cegamento de avaliadores dos desfechos. Os estudos para lenalidomida Attal e col. (2012)⁵ e Palumbo e col. (2014)⁴⁶

relataram avaliação central dos desfechos, sendo considerados com baixo risco de viés para este critério. O estudo de McCarthy e col. (2012)⁴⁹ e o estudo de Morgan e col. (2012)⁸⁴, que utilizaram critérios com possível avaliação de exames de imagem, não apresentaram descrição suficiente para julgamento do risco de viés para este critério. O estudo de Jackson e col. (2017)⁷⁹ não apresentou detalhamento suficiente para julgamento do risco de viés para este domínio.

Alguns estudos utilizaram apenas exames laboratoriais para definição de progressão da doença incluindo os estudos Attal e col. (2006)⁶³, Barlogie e col. (2008)⁸⁰, Spencer e col. (2009)⁸¹, Lockhorst e col. (2010)⁸², Maiolino e col. (2012)⁸³ e Stewart e col. (2013)⁸⁵; nestes casos, o risco de viés para cegamento dos avaliadores dos desfechos foi considerado baixo. O estudo de Jackson e col. (2017)⁷⁹ apresentou risco de viés incerto para dados incompletos de desfecho pois não descreve se as análises seguiram o princípio de ITT. Todos os outros estudos realizaram análises por ITT.

Quanto ao viés por relato seletivo de desfecho, o estudo de Attal e col. (2012)⁵ e o estudo de Palumbo e col. (2014) apresentavam diferenças entre os protocolos detalhados publicados junto aos estudos e o protocolo do *ClinicalTrials.gov*, sendo considerado risco de viés incerto. O estudo de Jackson e col. (2017)⁷⁹ ainda não foi publicado em artigo completo, portanto também julgamos como incerto o risco de viés por relato seletivo de desfecho. Outro estudo com risco incerto de viés para este domínio foi o estudo de Stewart e col. (2013)⁸⁵, que incluiu desfechos não planejados, para assemelhar-se aos estudos publicados previamente, mas não conduziu análises estatísticas para estes desfechos.

Dois estudos foram considerados com alto risco de viés para relato seletivo de desfecho, o estudo de Attal e col. (2006)⁶³ pois os autores apresentam algumas análises sem comparação entre cada grupo, mas entre o grupo com talidomida e os grupos sem talidomida. O estudo de Morgan e col. (2012)⁸⁴ foi interrompido precocemente por falta de eficácia, sendo publicadas análises não planejadas e investigativas. Não foram identificadas outras fontes de vieses nos estudos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Lenalidomida - Attal e col. (2012)	+	+	+	+	+	?	+
Lenalidomida - Jackson e col. (2017)	?	?	+	?	?	?	+
Lenalidomida - McCarthy e col. (2012)	+	+	+	?	+	+	+
Lenalidomida - Palumbo e col. (2014)	+	+	+	+	+	?	+
Talidomida - Attal e col. (2006)	+	+	+	+	+	+	+
Talidomida - Barlogie e col. (2008)	?	?	+	+	+	+	+
Talidomida - Lockhorst e col. (2010)	?	?	+	+	+	+	+
Talidomida - Maiolino e col. (2012)	+	+	+	+	+	+	+
Talidomida - Morgan e col. (2012)	?	?	+	?	+	+	+
Talidomida - Spencer e col. (2009)	?	?	+	+	+	+	+
Talidomida - Stewart e col. (2013)	+	+	+	+	+	?	+

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos

4.3.2.4. Comentário sobre os ensaios clínicos randomizados incluídos

Nós incluímos todos os ECR que foram utilizados nas análises das metanálises incluídas neste relatório, além de um estudo que não havia sido utilizado, mas apresentava características similares aos demais. Foram identificados 4 ECR que investigaram os efeitos da manutenção com lenalidomida^{5,46,49,79}. Todos os estudos reportam benefício do uso da manutenção com lenalidomida quanto à PFS, mas

divergem quanto ao benefício para OS. Os EA graves mais frequentemente relatados foram EA hematológicos, como neutropenia e trombocitopenia. Além disto, dois estudos identificaram uma frequência maior de SMP com o uso de lenalidomida^{5,49}.

A divergência quanto ao benefício para OS pode estar relacionada ao tempo de duração da terapia de manutenção, que diferiu entre os estudos. No estudo de Attal e col. (2012)⁵, embora tenha sido planejado que a manutenção com lenalidomida durasse até que os participantes apresentassem doença progressiva, o tratamento foi interrompido pela constatação de aumento do risco de SMP, finalizando com uma duração média de 2 anos, quando 119 participantes ainda não haviam apresentado doença progressiva. Nos estudos de McCarthy e col. (2012)⁴⁹ e Palumbo e col. (2014)⁴⁶ a duração média da manutenção com lenalidomida foi de 2,5 anos e 3 anos, respectivamente, conforme reportado na metanálise de McCarthy e col. (2017)²⁵.

Importante salientar, todos os estudos para lenalidomida investigaram especificamente o efeito da manutenção com lenalidomida individualmente, em comparação com placebo ou observação. Considerando os estudos com talidomida, apenas o estudo de Morgan e col. (2012)⁸⁴ investigou exclusivamente o efeito da manutenção com talidomida após TACT. O estudo de Stewart e col. (2013)⁸⁵ não isola o efeito da talidomida pois compara talidomida + prednisona com observação, além disto o estudo de Lokhorst e col. (2010)⁸² não tem um comparador controle, pois compara talidomida com interferon. Os outros estudos investigaram a adição da talidomida a outras intervenções, inclusive com desenhos que incluíam a talidomida em todas as fases do tratamento, o que pode ter afetado os resultados identificados. O estudo de Spencer e col. (2009)⁸¹ embora tenha considerado sua intervenção como consolidação, apresenta um protocolo de intervenção similar à outros estudos de manutenção e por este motivo foi incluído nesta revisão, sendo o único estudo para talidomida que verificou benefícios para OS.

De maneira geral, os estudos com talidomida verificaram benefício quanto à melhora na PFS, e apenas o estudo de Spencer e col. (2009)⁸¹ apresentou benefício significativo em termos de OS. Inclusive, o estudo de Morgan e col. (2012)⁸⁴ foi

interrompido precocemente por apresentar uma tendência à uma sobrevida menor com o uso de talidomida em análise interina. Além disto, o perfil de EA não foi favorável, sendo apontado pela maioria dos autores como uma limitação para o uso indiscriminado da talidomida no tratamento de MM.

4.3.2.5. Revisões sistemáticas

Wang e col. (2016)

A revisão sistemática e metanálise de Wang e col. (2016)⁷⁶ foi conduzida com o objetivo de verificar a segurança e eficácia de terapias de manutenção contendo duas IMiD, lenalidomida e talidomida, em pacientes com MM. Os autores conduziram suas buscas em diversas bases de dados, incluindo PubMed e *Web of Science*, por estudos publicados até abril de 2015. Foram buscados ECRs que tenham investigado desfechos em pacientes com MM (NDMM ou MM previamente tratado) que tenham recebido terapia de manutenção com lenalidomida ou talidomida, publicados em inglês. Esta revisão incluiu estudos em pacientes que foram expostos previamente à TACT, além de indivíduos não transplantados previamente. Considerando o foco do presente relatório, focaremos a descrição dos resultados para o contexto de MM em terapia de manutenção após TACT. Os desfechos de interesse desta revisão foram relacionados à sobrevida (PFS e OS) e segurança (EA graus 3 ou 4).

A seleção e extração dos dados foram conduzidas por pares independentes. As metanálises foram conduzidas com os dados publicados até o momento, sendo calculados HR e RR com IC95%, para desfechos de sobrevida e segurança, respectivamente, utilizando o modelo de efeitos randômicos para a metanálise, e heterogeneidade entre os estudos avaliada através do teste de inconsistência (I^2).

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 ECR^{5,46,49}, e para talidomida foram incluídos 6 ECR^{63,80,82-85}.

Ambas as IMiD apresentaram diferença significativa em comparação com placebo ou observação (PBO/OBS) quanto à PFS. Talidomida apresentou uma redução do risco de progressão ou morte em 33% (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 na Figura 3, a seguir, 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.

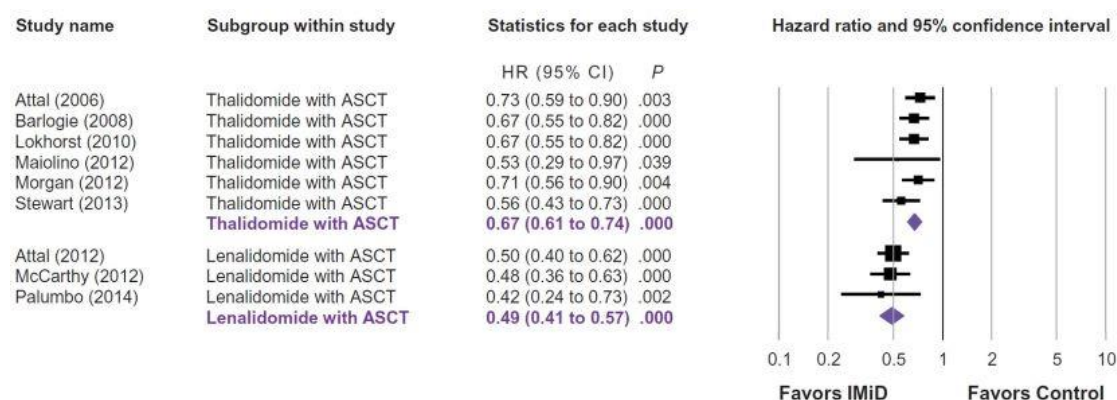


Figura 3. Metanálise para sobrevida livre de progressão do estudo de Wang e col. (2015)

Nota: Apresentados os resultados de hazard ratio para a comparação entre intervenção (lenalidomida ou talidomida) e placebo ou observação, apenas para a população de interesse. ASCT: Autologous stem cell transplantation – transplante autólogo de células-tronco; Control: controle (placebo ou observação); IMiD: Drogas imunomoduladoras.

Quanto à OS, nenhuma das intervenções apresentou diferença significativa em comparação com PBO/OBS (lenalidomida HR = 0,82, IC95% = 0,48 – 1,41; talidomida HR = 0,90, IC95% = 0,73 – 1,11), conforme pode ser observado na Figura 4, a seguir. Quanto à ocorrência de EA graus 3 ou 4, foi verificado um aumento significativo no risco de neuropatia periférica com o uso de talidomida (RR = 2,83, IC95% = 1,26 – 6,35), mas não com lenalidomida (RR = 1,94, IC95% = 0,66 – 5,77). Entretanto, o risco de mielossupressão aumentou significativamente com lenalidomida mas não com talidomida, sendo, respectivamente: RR = 3,38 (IC95% = 1,78 – 6,40) e RR = 1,61 (IC95%

= 0,89 – 2,94) para neutropenia, RR = 2,05 (IC95% = 1,27 – 3,33) e RR = 4,53 (IC95% = 0,59 – 34,58) para trombocitopenia e RR = 1,38 (IC95% = 1,08 – 1,77) e RR = 1,83 (IC95% = 0,90 – 3,70) para anemia. Além disto, lenalidomida apresentou risco aumentado de desenvolver SMP hematológicas (RR = 2,10, IC95% = 1,08 – 4,09) mas não tumores sólidos (RR = 1,23, IC95% = 0,54 – 2,80).

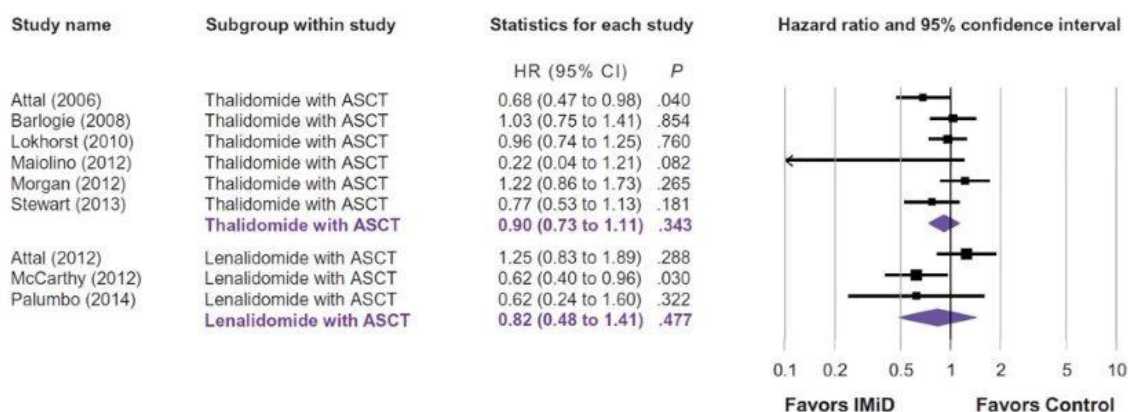


Figura 4. Metanálise para sobrevida global do estudo de Wang e col. (2015)

Nota: Apresentados os resultados de hazard ratio para a comparação entre intervenção (lenalidomida ou talidomida) e placebo ou observação, apenas para a população de interesse. ASCT: Autologous stem cell transplantation – transplante autólogo de células-tronco.

Este estudo é a primeira metanálise identificada que tenha investigado o efeito de terapias de manutenção com IMiD em pacientes com MM. Embora com uma questão de pesquisa mais ampla, o estudo aborda a intervenção e população de interesse deste relatório, apresentando análises de subgrupos de acordo com cada IMiD em pacientes transplantados e não-transplantados. Os autores conduziram análises de sensibilidade para investigar a heterogeneidade entre os estudos, mas apenas quanto às metanálises globais, incluindo os diferentes tipos de pacientes e ambas as intervenções. Além disto, os autores não apresentam qualquer tipo de avaliação da qualidade metodológica dos estudos.

De maneira geral, este estudo confirma o efeito positivo da lenalidomida sobre PFS identificado nos ECR individuais, e não demonstra melhora quanto à OS, que é um desfecho que apresentava controvérsias entre os ECR incluídos, conforme detalhado

mais abaixo. O estudo de McCarthy e col. (2012)⁴⁹ apresentou diferença estatisticamente significativa para OS com uso de lenalidomida em comparação com placebo. Entretanto, Attal e col. (2012) não encontraram diferenças significativas. É importante ressaltar que no estudo de Attal e col. (2012), ambos os grupos receberam terapia de consolidação com lenalidomida após o TACT e a manutenção foi mantida por um tempo limitado, enquanto no estudo de McCarthy e col. (2012), a manutenção foi continuada até morte ou progressão da doença. No ECR mais recente, Palumbo e col. (2014), todos os pacientes receberam terapia de indução com lenalidomida e dexametasona antes da TACT. Neste estudo, foi observada uma vantagem quanto à OS no grupo lenalidomida, mas o tempo de seguimento publicado talvez fosse muito curto para verificar alguma vantagem significativa neste desfecho.

Considerando os estudos incluídos nas metanálises para talidomida, percebemos dois problemas principais. O primeiro foi identificado pelos próprios autores, que foi a exclusão do estudo de Spencer e col. (2009)⁸¹, que é o único estudo de talidomida que verificou diferença significativa em OS. Os autores não o incluíram pois Spencer e col. (2009) classificaram sua intervenção como terapia de consolidação com talidomida, entretanto, o tempo de uso da talidomida neste estudo não difere muito de outros estudos incluídos^{83,84}. Neste sentido, Wang e col. (2016) conduziram uma análise complementar adicionando este estudo, e ainda não identificaram benefício da talidomida após TACT em OS (HR = 0,83, IC95% = 0,64 – 1,06). Entretanto, Wang e col. (2016) incluíram em suas análises dois estudos que não isolam completamente o efeito de talidomida em suas comparações. Stewart e col. (2013)⁸⁵ compara talidomida + prednisona em comparação com não-manutenção (observação) e o estudo de Lokhorst e col. (2010)⁸² compara talidomida com interferon- α .

Uma análise incluindo o Spencer e col. (2009)⁸¹ e excluindo os estudos de Stewart e col. (2013)⁸⁵ e Lokhorst e col. (2010)⁸² seria então indicada, pois reuniria um grupo mais semelhante de estudos, os quais de fato avaliaram isoladamente o efeito da talidomida. Portanto, consideramos relevante conduzir uma reanálise dos desfechos de PFS e OS com estas alterações na seleção dos estudos, a fim de verificar potenciais

diferenças na evidência do principal comparador disponível no tratamento de MM após TACT, conforme descrito a seguir.

Reanálise de Wang e col. (2016)

Considerando os motivos expostos acima, foram conduzidas metanálises alternativas para os desfechos de PFS e OS para o efeito da talidomida após TACT, removendo os estudos de Stewart e col. (2013)⁸⁵ e Lokhorst e col. (2010)⁸² e incluindo o estudo de Spencer e col. (2009)⁸¹. Com estas alterações, foram incluídos um total de cinco ECRs nestas análises^{63,80,81,83,84}.

Nesta reanálise, a talidomida isolada ou como terapia adicional apresenta benefício significativo para melhora da PFS, com uma redução de 33% no risco de progressão ou morte, apresentando baixa heterogeneidade (HR = 0,67, IC95% = 0,60 – 0,75, $I^2 = 2\%$, Figura 5). Comparando com a análise original de Wang e col. (2016)⁷⁶ para este desfecho (HR = 0,67, IC95% = 0,61 – 0,74, Figura 3), o resultado manteve-se virtualmente o mesmo.

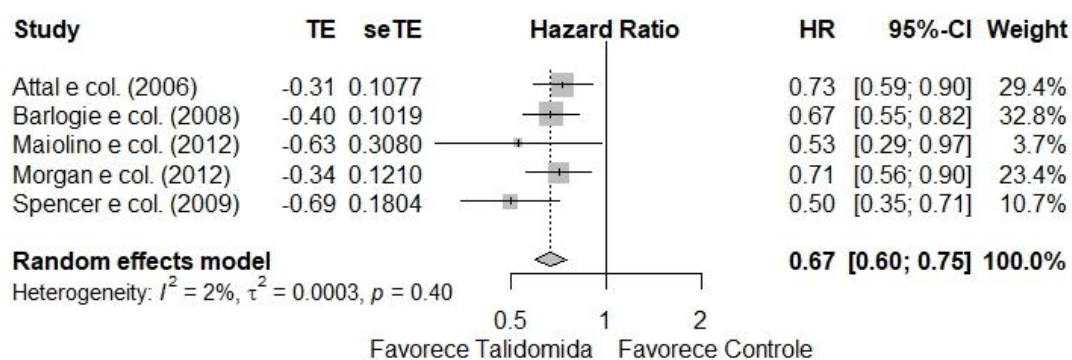


Figura 5. Reanálise para sobrevida livre de progressão com uso de talidomida

O resultado da reanálise para OS também indica que a manutenção com uso de talidomida (isolada ou adicional) após TACT não apresenta benefício significativo para OS, com uma heterogeneidade alta (HR = 0,76, IC95% = 0,51 – 1,14, $I^2 = 73\%$, Figura 6). A alteração dos estudos incluídos aumentou a imprecisão e heterogeneidade da

estimativa quando comparados com os resultados obtidos previamente por Wang e col. (2016)⁷⁶ (HR = 0,90, IC95% = 0,73 – 1,11, Figura 4). Entretanto, pelos motivos expostos previamente, consideramos que esta reanálise se aproxima mais de uma estimativa do efeito da talidomida como terapia isolada ou adicional após TACT.

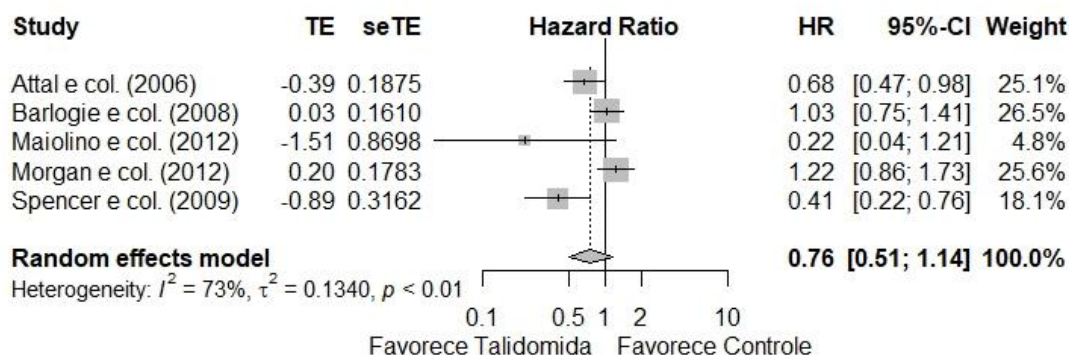


Figura 6. Reanálise para sobrevida global com uso de talidomida

McCarthy e col. (2017)

McCarthy e col. (2017)²⁵ conduziram uma metanálise a pedido do FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos para verificar o efeito de manutenção com lenalidomida em pacientes com NDMM após TACT em comparação com placebo. Os autores conduziram uma busca no PubMed utilizando as palavras chaves “lenalidomide”, “maintenance” e “myeloma” (sem descrição da data de busca). Os autores identificaram 17 estudos, entretanto, apenas três ECR preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na metanálise. Não há descrição de avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

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 HR e seu respectivo IC95% para os desfechos de OS, PFS e PFS-2. Todas as análises consideraram os resultados para análise por ITT após TACT. Uma melhora de 20 meses na mediana da OS, representando uma redução de risco de morte de 22% (HR = 0,78) foi considerada uma diferença clinicamente significativa. A data-limite para o

seguimento dos participantes para a extração dos dados foi dia 01/03/2015. Adicionalmente, os autores utilizaram uma data limite atualizada para 01/02/2016 e reavaliaram os efeitos sobre a OS.

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.

Os estudos incluídos apresentavam algumas diferenças quanto ao desenho, o que afetou a duração da manutenção do tratamento. O estudo de McCarthy e col. (2012)⁴⁹ permitia cruzamento dos participantes do grupo placebo para lenalidomida antes de apresentarem progressão da doença, e no estudo de Attal e col. (2012)⁵ foi interrompida a manutenção em 119 pacientes sem progressão da doença. A duração média do tratamento de manutenção foi de 28 meses com lenalidomida e 22 meses com PBO/OBS.

Considerando a data-limite de 01/03/2015, foram registradas 490 mortes em ambos os grupos somados. 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. A análise de risco proporcional de Cox, usando a dependência-tempo como covariável não apresentou proporcionalidade de risco significativa ($p = 0,21$). A Figura 7 a seguir apresenta a curva de Kaplan-Meier para OS considerando os dados de análise por ITT de todos os estudos agrupados.

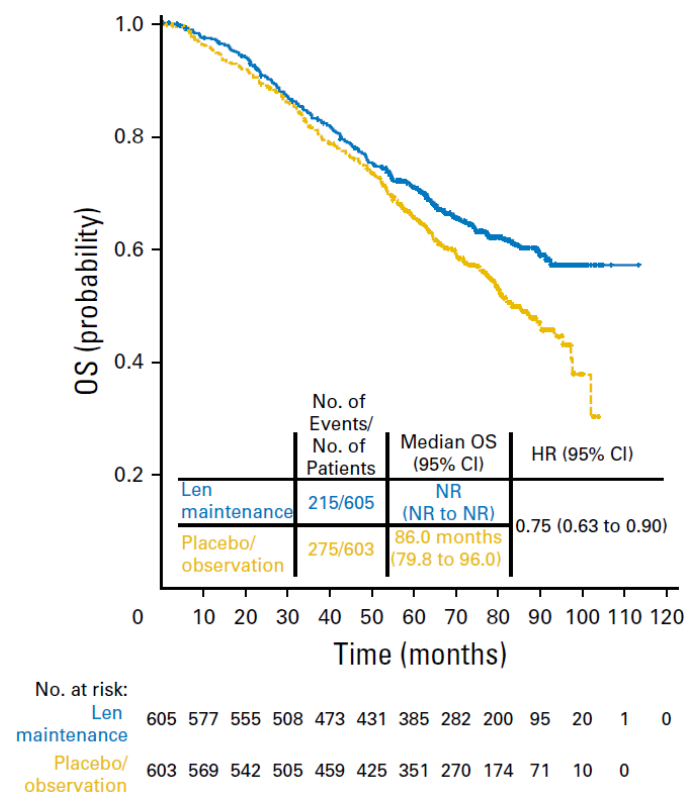


Figura 7. Curva de sobrevida global com uso de lenalidomida e placebo ou observação da metanálise de McCarthy e col. (2017)

Nota: Análise realizada com dados agrupados ao nível do paciente para análise por intenção de tratar dos estudos de Attal e col. (2012) McCarthy e col. (2012), Palumbo e col. (2014).

Digno de nota, quando observados os resultados para OS dos estudos individuais, apenas o estudo de McCarthy e col. (2012) demonstrou diferença significativa com manutenção com lenalidomida em comparação com placebo. Os estudos de Attal e col. (2012) e Palumbo e col. (2014) não apresentaram diferença significativa em comparação com PBO/OBS, conforme pode ser observado na Figura 8 a seguir. Conforme apontado pelos autores da revisão, a diferença na duração do tratamento entre os estudos pode ter influenciado este resultado, o que é reforçado pela evidência de um estudo de coorte retrospectiva que apontou associação entre maior duração da manutenção com sobrevida prolongada⁸⁸.

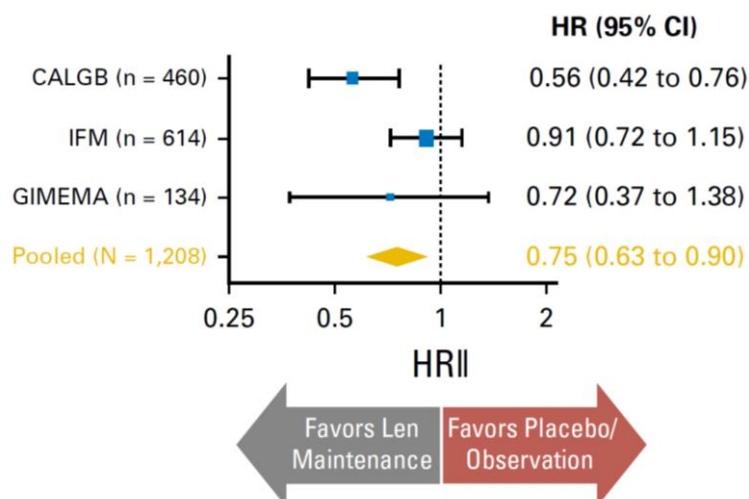


Figura 8. Metanálise para sobrevida global do estudo de McCarthy e col. (2017)

Nota: Sobrevida global por estudo para população de análise por intenção de tratar. 95% IC: intervalo de confiança de 95%; CALGB: Cancer and Leukemia Group B – McCarthy e col. (2012); GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell’Adulto – Palumbo e col. (2014). HR: Hazard ratio; IFM: Intergroupe Francophone du Myélome – Attal e col. (2012); Len: lenalidomida. || O tamanho do quadrado azul corresponde ao peso de cada estudo.

Os autores apresentam análises por subgrupo para OS. Os subgrupos que demonstraram superioridade significativa da terapia de manutenção com lenalidomida em comparação com PBO/OBS foram pacientes com idade ≤ 59 anos, do sexo masculino, com estágio de gravidade da doença ISS I ou II e resposta após TACT completa ou muito boa. Demais subgrupos não demonstraram diferença significativa em comparação com PBO/OBS, conforme pode ser observado na Figura 9, a seguir.

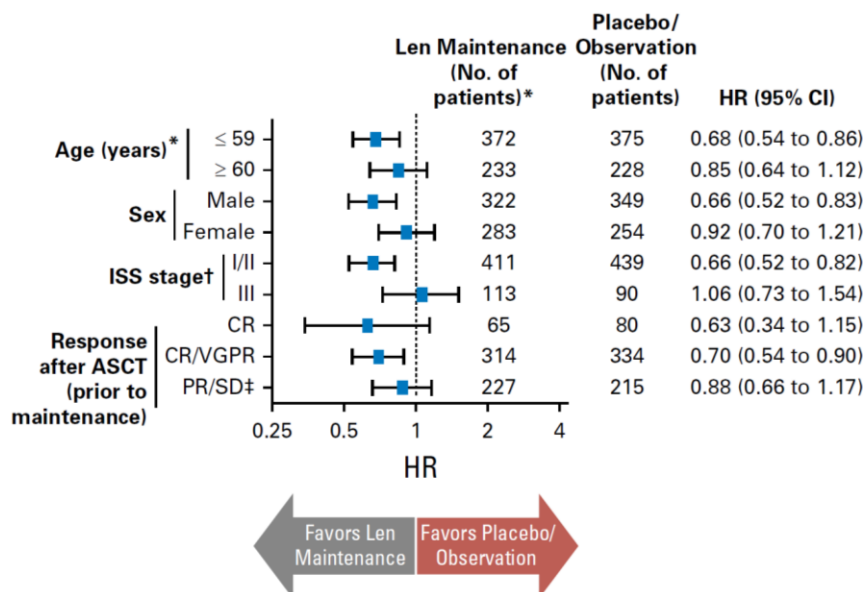


Figura 9. Análise de subgrupos para comparação do entre lenalidomida e placebo ou observação quanto à sobrevida global da metanálise de McCarthy e col. (2017)

Nota: Análise realizada com dados agrupados ao nível do paciente para análise por intenção de tratar dos estudos de Attal e col. (2012) McCarty e col. (2012), Palumbo e col. (2014). ASCT: Autologous stem cell transplantation – transplante autólogo de células-tronco; CR: Complete response – resposta completa; HR: hazard ratio; ISS: International stage system; Len: lenalidomida PR: Partial response – resposta parcial; SD: stable disease – doença estável; VGPR: Very good partial response – resposta parcial muito boa. ‡Sob revisão central, quatro pacientes não atingiram critérios para doença estável.

Outra análise por subgrupos apresentada por McCarthy e col. (2017)²⁵ subdivide os participantes de acordo com a terapia de indução prévia à randomização para manutenção com lenalidomida ou PBO/OBS. Nesta análise, a manutenção com lenalidomida em pacientes que também fizeram indução prévia com lenalidomida foi a que apresentou uma redução do risco de morte mais significativa em comparação com PBO/OBS (HR = 0,50, IC95% = 0,32 – 0,77). Além destes, os subgrupos que apresentaram HR para OS significativamente menor com manutenção com lenalidomida em comparação com PBO/OBS foram pacientes que não fizeram indução com talidomida ou talidomida + dexametasona, participantes que não fizeram indução com bortezomibe ou bortezomibe + dexametasona e pacientes que não fizeram indução com antraciclina ou vincristina + doxorrubicina + dexametasona, conforme apresentado na Figura 10, a seguir.

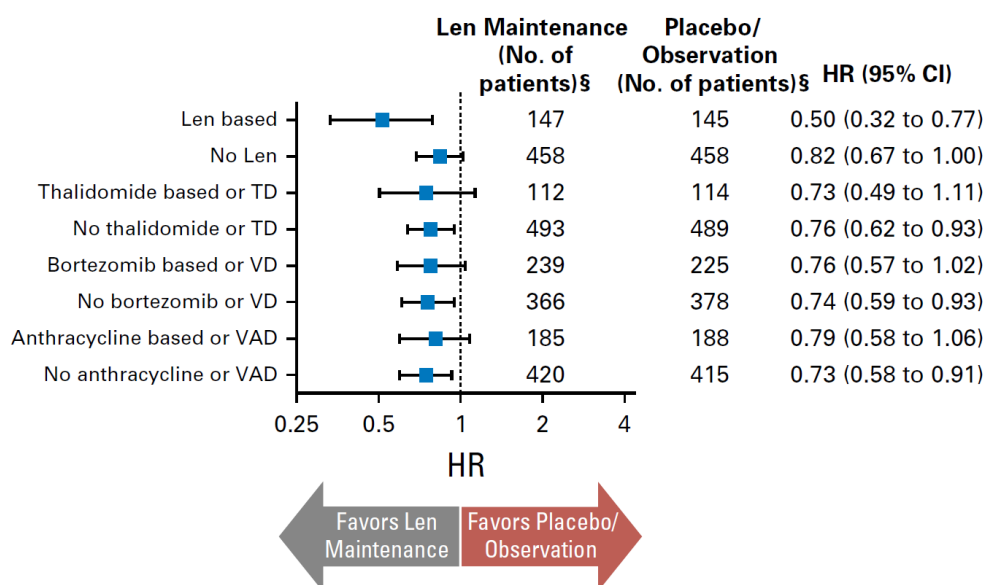


Figura 10. Análise de subgrupo de acordo com a terapia de indução para a comparação entre manutenção com lenalidomida e placebo ou observação quanto à sobrevida global na metanálise de McCarthy e col. (2017)

Nota: Análise realizada com dados agrupados ao nível do paciente para análise por intenção de tratar dos estudos de Attal e col. (2012) McCarty e col. (2012), Palumbo e col. (2014). ASCT: Autologous stem cell transplantation – transplante autólogo de células-tronco; CR: Complete response – resposta completa; HR: hazard ratio; ISS: International stage system; VGPR: Very good partial response – resposta parcial muito boa; PR: Partial response – resposta parcial; SD: stable disease – doença estável. § Todos os pacientes no estudo de Palumbo e col. (2012) receberam indução com lenalidomida, a qual poderia ser combinada com qualquer outra droga.

A análise conduzida com data-limite estendida para 01/02/2016, apontou uma redução de 23% no risco de morte comparado com PBO/OBS (HR = 0,77, IC95% = 0,65 – 0,91).

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), conforme pode ser observado na Figura 11. Esta superioridade quanto à PFS esteve presente em todos os estudos incluídos e também se confirmou independentemente dos subgrupos analisados por McCarthy e col. (2017), conforme pode ser observado, respectivamente, na Figura 12 e Figura 13 na sequência.

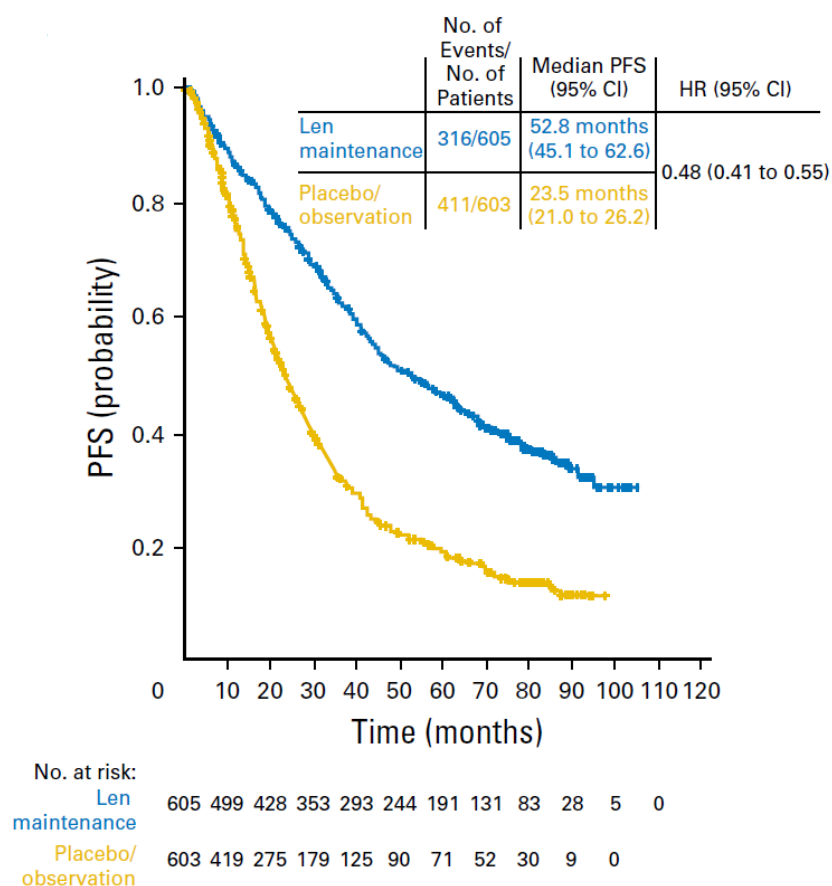


Figura 11. Curva de sobrevida livre de progressão com uso de lenalidomida e placebo ou observação da metanálise de McCarthy e col. (2017)

Nota: Análise realizada com dados agrupados ao nível do paciente para análise por intenção de tratar dos estudos de Attal e col. (2012) McCarty e col. (2012), Palumbo e col. (2014). 95% IC: intervalo de confiança de 95%; HR: Hazard ratio; Len: lenalidomida; PFS: progression free survival – sobrevida livre de progressão.

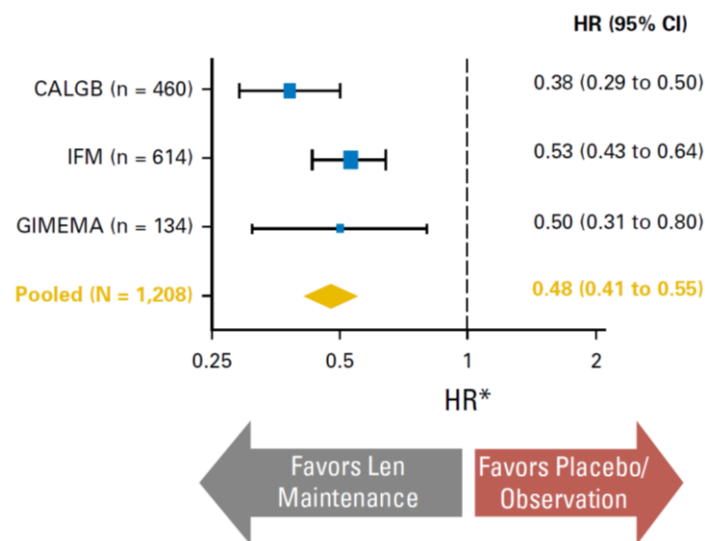


Figura 12. Metanálise para sobrevida livre de progressão do estudo de McCarthy e col. (2017)

Nota: Sobrevida livre de progressão por estudo para população de análise por intenção de tratar. 95% IC: intervalo de confiança de 95%; CALGB: Cancer and Leukemia Group B – McCarthy e col. (2012); GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell’Adulto – Palumbo e col. (2014). HR: Hazard ratio; IFM: Intergroupe Francophone du Myélome – Attal e col. (2012); Len: lenalidomida. * O tamanho do quadrado azul corresponde ao peso de cada estudo.

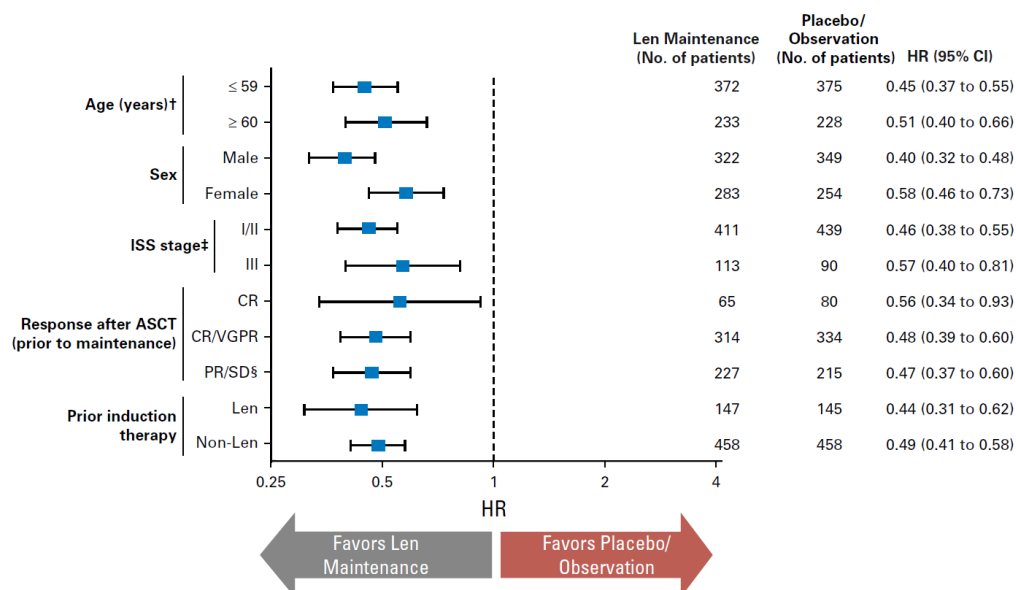


Figura 13. Análise de subgrupos para comparação do entre lenalidomida e placebo ou observação quanto à sobrevida livre de progressão da metanálise de McCarthy e col. (2017)

Nota: Análise realizada com dados agrupados ao nível do paciente para análise por intenção de tratar dos estudos de Attal e col. (2012) McCarty e col. (2012), Palumbo e col. (2014). ASCT: Autologous stem cell transplantation – transplante autólogo de células-tronco; CR: Complete response – resposta completa; HR:

hazard ratio; ISS: International stage system; Len: lenalidomida PR: Partial response – resposta parcial; SD: stable disease – doença estável; VGPR: Very good partial response – resposta parcial muito boa. ‡Sob revisão central, quatro pacientes não atingiram critérios para doença estável.

A PFS-2 também foi significativamente maior em pacientes que fizeram a manutenção com lenalidomida em comparação com PBO/OBS, com uma redução de 28% no risco de progressão ou morte durante segunda linha de tratamento (HR = 0,72, IC95% = 0,62 – 0,84). Nos estudos individuais, apenas o estudo de Palumbo e col. (2014) não apresentou superioridade significativa da manutenção com lenalidomida neste desfecho, conforme pode ser visualizado na Figura 14, a seguir.

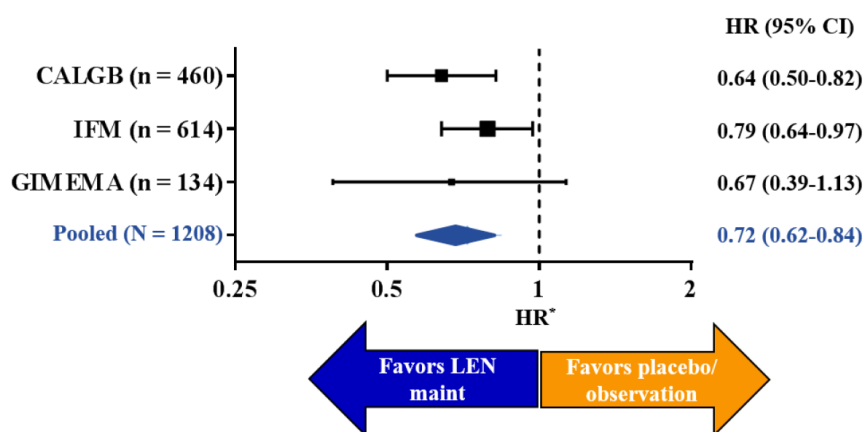


Figura 14. Metanálise para sobrevida livre de progressão durante segunda linha de tratamento do estudo de McCarthy e col. (2017)

Nota: Sobrevida livre de progressão por estudo para população de análise por intenção de tratar. 95% IC: intervalo de confiança de 95%; CALGB: Cancer and Leukemia Group B – McCarthy e col. (2012); GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto – Palumbo e col. (2014). HR: Hazard ratio; IFM: Intergroupe Francophone du Myélome – Attal e col. (2012); Len: lenalidomida. * O tamanho do quadrado preto corresponde ao peso de cada estudo.

O tempo até segunda linha de tratamento anti-mieloma foi prolongado com a manutenção com lenalidomida em comparação com PBO/OBS (HR = 0,57, IC95% = 0,49 a 0,66). Além disto, houve uma proporção menor de participantes que iniciou tratamento de segunda linha no grupo que fez manutenção com lenalidomida em comparação com o grupo PBO/OBS (52,6% e 70,8%, respectivamente, sem comparação estatística). Nos participantes do grupo lenalidomida, a segunda linha de tratamento

mais frequente foi baseada em bortezomibe (19,5%) enquanto no grupo PBO/OBS foi baseada em lenalidomida (27,9%).

Quanto à segurança, McCarthy e col. (2017) analisaram os EA emergentes do tratamento considerando os dados dos estudos de McCarthy e col. (2012) e Attal e col. (2012), na ausência de dados para o estudo de Palumbo e col. (2014). Foi reportada uma proporção maior de pacientes com EA levando à interrupção do tratamento no grupo lenalidomida em comparação com PBO/OBS (29,1% e 12,2%, respectivamente). Os EA que levaram à interrupção do tratamento mais frequentes foram os hematológicos (lenalidomida = 4,3%, PBO/OBS = 2,1%), incluindo neutropenia (lenalidomida = 2,9%, PBO/OBS = 0,2%) e trombocitopenia (lenalidomida = 1,7%, PBO/OBS = 1,1%), além de doenças em geral e condições no local da administração (lenalidomida = 4,7%, PBO/OBS = 1,5%).

A frequência de uma segunda malignidade primária foi maior no grupo lenalidomida do que PBO/OBS, considerando malignidades hematológicas antes da doença progressiva (lenalidomida = 5,3%, PBO/OBS = 0,8%), bem como antes e depois (lenalidomida = 6,1%, PBO/OBS = 2,8%) e malignidades sólidas antes da doença progressiva (lenalidomida = 5,8%, PBO/OBS = 2,0%) e antes e depois (lenalidomida = 7,3%, PBO/OBS = 4,2%). Adicionalmente, o tempo até ocorrência de uma segunda malignidade primária ocorrendo antes da doença progressiva ou início de segunda linha de tratamento foi menor no grupo lenalidomida em comparação com PBO/OBS (HR = 2,67, IC95% = 1,54 – 4,62), entretanto o tempo até início de doença progressiva ou segunda linha de tratamento foi mais prolongado no grupo lenalidomida em comparação com placebo (HR = 0,51, IC95% = 0,45 – 0,59).

O tempo até morte por causa do MM foi significativamente maior no grupo lenalidomida em comparação com PBO/OBS (HR = 0,66, IC95% = 0,53 – 0,81). Não houveram diferenças entre os grupos quanto ao tempo até morte por segunda malignidade primária ou EA.

A metanálise de McCarthy e col. (2017)²⁵ confirma o benefício reportado pelos estudos individuais quanto à melhora da PFS com a terapia de manutenção com

lenalidomida em comparação com PBO/OBS. Os estudos individuais não haviam apresentado poder suficiente para demonstrar diferenças significativas quanto à OS, exceto pelo estudo de McCarthy e col. (2012), que reportava uma melhora significativa antecipada na OS. O agrupamento dos pacientes nas análises de McCarthy e col. (2017) apresentou, por outro lado, poder suficiente para a análise de OS, demonstrando benefício da manutenção com lenalidomida em comparação com PBO/OBS após TACT, com prolongamento significativo da OS e redução do risco de morte em 25%.

O benefício sobre a OS, entretanto, não foi uniforme entre os pacientes, sendo menos pronunciado em pacientes com idade maior que 60 anos e em mulheres. Além disto, pacientes com ISS grau III não tiveram benefício quanto à OS, enquanto pacientes que atingiram CR ou VGPR após TACT tiveram uma redução do risco de morte em 30% e 37%, respectivamente. Adicionalmente, embora a taxa de incidência cumulativa de uma segunda malignidade primária antes de PD ser maior em pacientes que receberam lenalidomida, a taxa de incidência cumulativa para PD e morte como resultado de MM são maiores para pacientes que receberam PBO/OBS.

Gay e col. (2018)

A revisão sistemática de Gay e col. (2018)⁷⁸ foi conduzida com o objetivo de analisar e comparar a efetividade de diferentes terapias de manutenção em pacientes com NDMM, conduzindo, para tal, uma metanálise de comparações múltiplas. Dois pesquisadores independentes conduziram as buscas no PubMed e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, por estudos publicados entre 31/12/1999 e 20/11/2017, sendo a revisão sistemática com busca mais atualizada publicada até o momento.

Os autores incluíram apenas ECR fase III, incluindo NDMM, que tivessem comparado ao menos 2 abordagens para manutenção, uma destas incluindo 1 ou mais entre os novos agentes (lenalidomida, talidomida ou bortezomibe) e comparadores incluindo placebo ou não-manutenção. Foram excluídos estudos nos quais pacientes que receberam duas terapias diferentes de manutenção tenham recebido terapias pré-manutenção diferentes e não comparáveis (sem estratificação pelo tipo de indução

recebida na randomização para manutenção). Considerando o contexto atual da abordagem clínica em NDMM, os autores também excluíram estudos que arrolaram apenas pacientes que não receberam novos agentes durante a indução, pois isto não é mais uma abordagem padrão. Os desfechos de interesse deste estudo foram OS e PFS. Embora a análise principal deste artigo inclua todos os participantes com NDMM, os autores apresentam os resultados para pacientes que foram previamente expostos à TACT, análise à qual restringiremos nossa descrição.

As análises foram conduzidas com os dados apresentados nos artigos, considerando HR e IC95% para ambos os desfechos. Para construir uma única rede, placebo e não-manutenção foram consideradas intervenções equivalentes, sendo o comparador comum entre as outras intervenções. A metanálise em rede foi conduzida utilizando a transformação dos HR em log natural, e de seus IC95%. Foi utilizado o *software* estatístico R, com os pacotes *gemtc* e *R2WinBugs*, para conduzir as análises com o *software* *WinBugs*. As simulações seguiram a técnica das cadeias de Markov (3 cadeias, 500.000 interações, *burn-in* de 300.000 e *thin* de 15). Com estas análises foram obtidos HR com intervalo de credibilidade de 95% (correspondente bayesiano para o IC95%). Após as simulações, os tratamentos foram ranqueados de acordo com suas probabilidades de serem o melhor tratamento, além disto, foi estimada a posição mediana de cada tratamento no ranque, ambos influenciando o ranqueamento final dos tratamentos.

De 1.394 artigos identificados nas buscas e em outras fontes, foram incluídas 62 publicações, referentes à 11 ECR. Quanto aos pacientes com NDMM previamente expostos à TACT, foram incluídas seis opções de tratamento de manutenção (PBO/OBS, lenalidomida, lenalidomida + prednisona, talidomida, talidomida + bortezomibe e interferon), avaliadas em sete estudos, conforme pode ser verificado na Figura 15, a seguir.

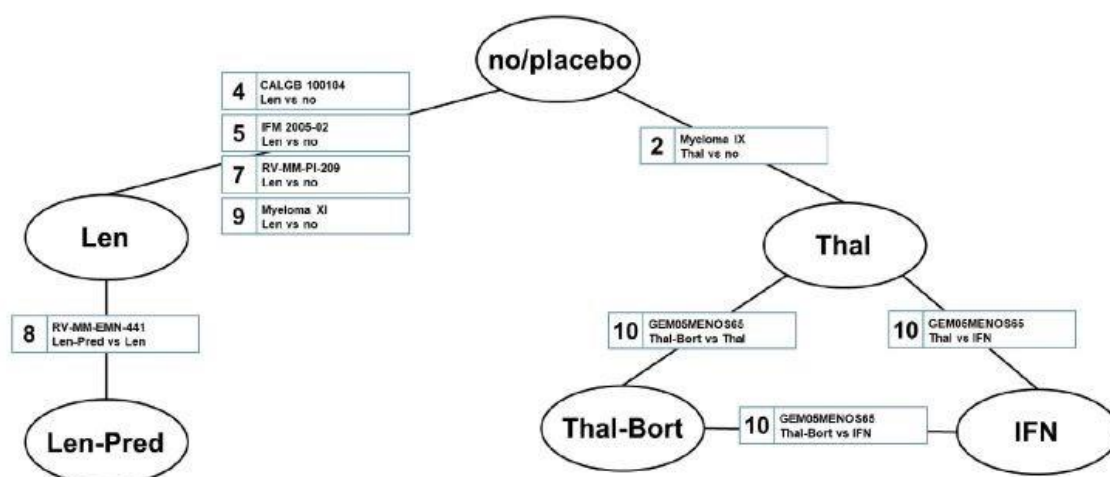


Figura 15. Representação da rede de comparações em pacientes expostos ao transplante autólogo de células tronco do estudo de Gay e col. (2018)

Nota: Estudos incluídos para comparação entre lenalidomida e placebo ou observação são: 4: McCarthy e col. (2012); 5: Attal e col. (2012); 7: Palumbo e col. (2014) e 9: Jackson e col. (2017). Estudo incluído para talidomida em comparação com placebo: 2: Morgan e col. (2012). Bort: Bortezomibe; IFN: Interferon; Len: Lenalidomida; no/placebo: não-manutenção ou placebo; Pred: Prednisona; Thal: Talidomida.

Quatro estudos compuseram a evidência para a comparação entre lenalidomida e PBO/OBS, três destes já incluídos nas revisões previamente descritas^{5,46,49} e um adicional, com dados publicados apenas em anais de congresso até o momento⁷⁹. Além destes, esta metanálise incluiu um estudo que comparou lenalidomida + prednisona com lenalidomida⁵⁵. Entretanto, considerando os critérios de elegibilidade mais restritos desta metanálise, apenas um estudo foi incluído para evidência entre talidomida e placebo⁸⁴.

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, conforme pode ser observado na Figura 16, a seguir. 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).

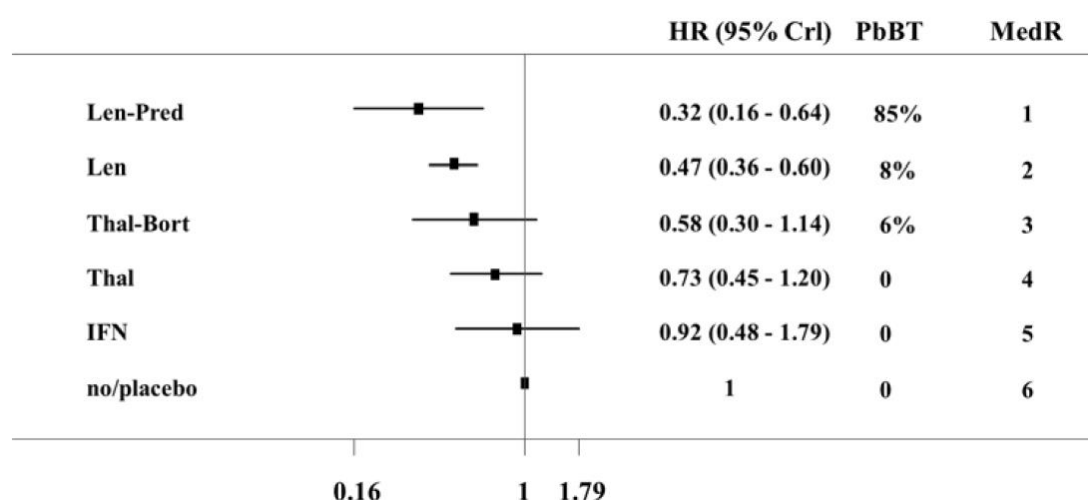


Figura 16. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de sobrevida livre de progressão considerando apenas pacientes previamente expostos ao transplante autólogo de células tronco do estudo de Gay e col. (2018)

Nota: Hazard ratio para a comparação da intervenção com placebo ou observação. 95% CrI: Intervalo de credibilidade de 95%; Bort: Bortezomibe; HR: Hazard ratio; IFN: Interferon; Len: Lenalidomida; MedR: Mediana do ranqueamento; no/placebo: não-manutenção ou placebo; PbBT: probabilidade de ser o melhor tratamento; Pred: Prednisona; Thal: Talidomida.

Quanto à OS, nenhuma intervenção apresentou superioridade em comparação com placebo, mas novamente, intervenções baseadas em lenalidomida foram consideradas as melhores opções, conforme pode ser observado na Figura 17, na sequência.

Os autores referem que foi conduzida análise do risco de viés de acordo com a ferramenta de avaliação do risco de viés da colaboração Cochrane. Entretanto, o risco de viés dos estudos não foi classificado conforme o instruído pela Colaboração Cochrane (risco alto, baixo ou incerto), mas apenas entre alto e baixo. Embora a maioria dos estudos tenha sido classificado como tendo alto risco de viés por cegamento de participantes e investigadores e de avaliadores de desfechos, os autores consideraram que o risco de viés dos estudos é mínimo. Digno de nota, os únicos três estudos considerados com baixo risco para os critérios de cegamento pelos autores são de lenalidomida.

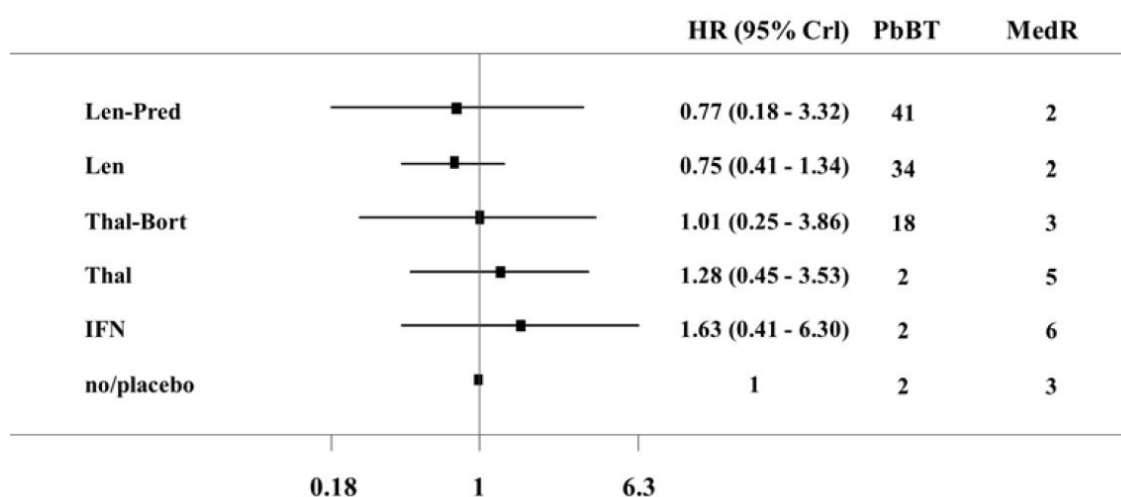


Figura 17. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de sobrevida global considerando apenas pacientes previamente expostos ao transplante autólogo de células tronco do estudo de Gay e col. (2018)

Nota: Hazard ratio para a comparação da intervenção com placebo ou observação. 95% CrI: Intervalo de credibilidade de 95%; Bort: Bortezomibe; HR: Hazard ratio; IFN: Interferon; Len: Lenalidomida; MedR: Mediana do ranqueamento; no/placebo: não-manutenção ou placebo; PbBT: probabilidade de ser o melhor tratamento; Pred: Prednisona; Thal: Talidomida.

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. Entretanto, este estudo não descreve os resultados da metanálise em rede de maneira completa, não havendo informação quanto à diferença do risco na comparação indireta entre diferentes terapias.

A inclusão de apenas um estudo para a comparação entre talidomida e placebo enfraquece a evidência utilizada para esta terapia nas comparações indiretas, embora esteja de acordo com os critérios de elegibilidade definidos pelos autores, que visaram a inclusão apenas de evidências nas quais se pudesse isolar o efeito das terapias de manutenção incluídas nas análises.

4.3.2.6. Comentário sobre as revisões sistemáticas incluídas

Incluímos três revisões sistemáticas que investigaram especificamente ou secundariamente o efeito da terapia de manutenção com lenalidomida em comparação com PBO/OBS após TACT em pacientes com MM. A primeira revisão, de Wang e col. (2016)⁷⁶ investigou ambos lenalidomida e talidomida, conduzindo metanálises convencionais entre estas intervenções e PBO/OBS considerando apenas os dados publicados para os estudos. Seus resultados confirmaram o benefício de ambas as intervenções quanto à PFS, e sugerem superioridade de lenalidomida, mas os resultados para OS eram muito incipientes para apontar diferenças significativas neste desfecho.

Conforme mencionado previamente, Wang e col. (2016)⁷⁶ decidiram não incluir o estudo de Spencer e col. (2009)⁸¹ – o único ECR com talidomida pós-TACT que verificou benefício significativo para OS – e incluíram dois estudos que não isolam a avaliação do efeito da talidomida em suas análises^{82,85}. Por estes motivos, conduzimos metanálises adicionais para verificar o impacto destas alterações nos desfechos de PFS e OS. Verificamos que o benefício em PFS foi consistente apesar da mudança nos estudo incluídos, e que, embora com a adição do estudo de Spencer e col. (2009)⁸¹, o efeito estimado na metanálise não aponta benefício significativo do uso de talidomida pós TACT para OS.

A metanálise de Gay e col. (2018)⁷⁸ também incluiu outras intervenções e é a única que conduz comparações indiretas entre as intervenções. Entretanto, devido aos critérios de elegibilidade mais restritos, este estudo incluiu apenas um estudo para a talidomida em comparação com placebo, e não apresenta os resultados para a comparação entre as diferentes intervenções, apenas o ranqueamento considerando a probabilidade de cada intervenção ser a melhor. Digno de nota, em ambos os desfechos de PFS e OS, terapias contendo lenalidomida ranquearam como as melhores opções, embora nesta análise, não tenha se identificado uma melhora significativa na OS com a manutenção com lenalidomida. Isto pode ter sido devido ao tempo de seguimento para o desfecho incluído na análise.

McCarthy e col. (2017)²⁵ conduziram uma revisão sistemática focada no efeito da manutenção com lenalidomida e conduziram metanálises ao nível do paciente, utilizando dados com maior tempo de seguimento para os desfechos. Com esta análise, foi mostrado o benefício significativo da manutenção com lenalidomida sobre PFS e também sobre OS, um resultado que se apresentava duvidoso quando avaliados os estudos individuais e que não foi verificado nas outras revisões sistemáticas que identificamos, principalmente por estas outras revisões terem utilizado apenas os resultados do tempo de seguimento publicados na análise interina dos estudos.

4.4. Discussão

Para investigação dos efeitos da terapia de manutenção com lenalidomida após TACT em pacientes com MM, descrevemos as revisões sistemáticas com metanálise que agruparam os resultados dos ECR conduzidos até o momento neste contexto. Adicionalmente, descrevemos os ECR incluídos nestas revisões sistemáticas, contextualizando as evidências que foram agrupadas nas metanálises e avaliamos o risco de viés destes estudos.

Considerando as três revisões sistemáticas incluídas, é possível confirmar o benefício reportado pelos ECR para a terapia de manutenção com lenalidomida quanto à PFS. A metanálise de comparações indiretas de Gay e col. (2018)⁷⁸ aponta que a manutenção baseada em lenalidomida após TACT é a que apresenta a maior probabilidade de ser a melhor terapia quanto à PFS e OS, embora não tenha verificado benefício significativo da lenalidomida quanto à OS, um desfecho que apresentava contradição entre os ECR incluídos.

O benefício de lenalidomida quanto à OS foi confirmado por McCarthy e col. (2017)²⁵, que agruparam os estudos através de metanálise ao nível do paciente, com dados de seguimento prolongado em relação aos dados publicados dos estudos que foram incluídos pelas outras metanálises prévias. Digno de nota, esta metanálise não considerou a evidência do estudo Myeloma XI, que até o momento não foi finalizado, mas que, em análise apresentada em congresso no mesmo ano de publicação desta

revisão, aponta uma vantagem significativa da terapia de manutenção com lenalidomida após TACT na OS⁸⁶. Adicionalmente, McCarthy e col. (2017)²⁵ verificaram que a lenalidomida aumenta o risco de alguns EA, especialmente eventos hematológicos e também aumenta o risco de SMP hematológicas, mas não de SMP sólidas.

Os benefícios da terapia de manutenção com lenalidomida parecem mais pronunciados do que com manutenção com talidomida, conforme descrito na metanálise para PFS de Wang e col. (2016)⁷⁶, na qual os resultados metanalisados não apresentavam nenhuma sobreposição entre os IC95%. É importante salientar que, nesta metanálise, a maioria dos estudos incluídos para talidomida não investigavam seu efeito isolado como nos estudos com lenalidomida, mas combinado com outras intervenções durante a manutenção.

Digno de nota, a maioria dos estudos apresentava baixo risco de viés para a maioria dos domínios avaliados, reforçando a confiabilidade na qualidade metodológica dos estudos incluídos nas metanálises descritas. Desta forma, as evidências reunidas apontam para um benefício confirmado da terapia de manutenção com lenalidomida após TACT em comparação com PBO/OBS quanto à PFS e também na direção de um benefício para OS, com um perfil de EA administrável.

5. Referências

1. Dhakal B, Girnius S, Hari P. Recent advances in understanding multiple myeloma. *F1000Research*. 2016;5.
2. McCarthy PL, Hahn T. Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2013;2013:496-503.
3. Hari P. Recent advances in understanding multiple myeloma. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2017;10(4):267-71.
4. Larsen JT, Kumar S. Evolving Paradigms in the Management of Multiple Myeloma: Novel Agents and Targeted Therapies. *Rare cancers and therapy*. 2015;3:47-68.
5. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1782-91.
6. Durie B. Concise review of the disease and treatment options. Multiple myeloma; 2011/2012. Disponível em: 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. 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. 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.
15. 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.
16. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
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/P_ortaria-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. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3076-84.
23. Rolig C, Knop S, Bornhauser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015;385(9983):2197-208.
24. Torimoto Y, Shindo M, Ikuta K, Kohgo Y. Current therapeutic strategies for multiple myeloma. *International journal of clinical oncology*. 2015;20(3):423-30.
25. 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.
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#p_anelResultado. Acesso em: 10 set 2018.

28. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet*. 2004;363(9412):875-87.
29. 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.
30. 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.
31. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):101-19.
32. 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.
33. 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.
34. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-48.
35. McCarthy PL, Holstein SA. Role of stem cell transplant and maintenance therapy in plasma cell disorders. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2016;2016(1):504-11.
36. 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.
37. 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.
38. Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2008;14(7 Suppl):19-25.
39. 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.
40. 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.
41. Richter J, Jagannath S. Society of Hematologic Oncology State of the Art Update and Next Questions: Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2018.
42. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 1994;330(7):484-9.

43. Oken MM. Standard treatment of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 1994;69(8):781-6.
44. Bergsagel P. Where We Are, Where We Are, Where We Are Going: Progress in Multiple Myeloma. ASCO Annual Meeting. 2014. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/114000199-144>.
45. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *The New England journal of medicine.* 2014;371(10):906-17.
46. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *The New England journal of medicine.* 2014;371(10):895-905.
47. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *The New England journal of medicine.* 1996;335(2):91-7.
48. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *The New England journal of medicine.* 2003;348(19):1875-83.
49. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine.* 2012;366(19):1770-81.
50. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, Blade J, Miguel JS, Kyle RA, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(9):1599-605.
51. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014;28(5):1122-8.
52. Auner HW, Szydlo R, Hoek J, Goldschmidt H, Stoppa AM, Morgan GJ, et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(2):209-15.
53. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2013;24 Suppl 6:vi133-7.
54. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(6):770-90.
55. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(16):1617-29.

56. Poon LM CW. Is complete remission an important therapeutic aim in Multiple Myeloma? . *Cancer Therapy* 2008;6:275-84.
57. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-5.
58. Magalhaes RJP, Vidriales MB, Paiva B, Fernandez-Gimenez C, Garcia-Sanz R, Mateos MV, et al. Analysis of the immune system of multiple myeloma patients achieving long-term disease control by multidimensional flow cytometry. *Haematologica*. 2013;98(1):79-86.
59. Roschewski M, Korde N, Wu SP, Landgren O. Pursuing the curative blueprint for early myeloma. *Blood*. 2013;122(4):486-90.
60. Facon T, Hulin C, Dimopoulos MA, Belch A, Reece DE, Catalano JV, et al. FIRST study: Updated overall survival (OS) in stem cell transplant (SCT)-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients (pts) treated with continuous lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) vs melphalan, prednisone, and thalidomide (MPT). *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15).
61. Jimenez-Zepeda VH, Reece DE, Trudel S, Chen C, Tiedemann R, Kukreti V. Early relapse after single auto-SCT for multiple myeloma is a major predictor of survival in the era of novel agents. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(2):204-8.
62. Mounier M. 5-year overall and progression-free survival in multiple myeloma by line of treatment from three French haematological malignancies registries. ISPOR 19th Annual European Congress, Vienna, Austria; 29 October – 2 November 2016.
63. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3289-94.
64. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(24):2946-55.
65. Stadtmauer E. "LBA-1 Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA Trial)". ASH 58th Annual Meeting and Exposition. San Diego, CA. December 3-6, 2016.
66. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *European journal of haematology*. 2009;83(2):139-48.
67. Mols F, Oerlemans S, Vos AH, Koster A, Verelst S, Sonneveld P, et al. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *European journal of haematology*. 2012;89(4):311-9.

68. Vij R. PCN192. Healthcare Resource Utilization in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Comparison of EU and US Cohorts in the PREAMBLE Study. ISPOR 19th Annual European Congress; 29 October–2 November 2016; Vienna, Austria.
69. Arikian SR, Milentijevic D, Binder G, Gibson CJ, Hu XH, Nagarwala Y, et al. Patterns of total cost and economic consequences of progression for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Current medical research and opinion*. 2015;31(6):1105-15.
70. Robinson D, Orlowski, RZ., He, J., Lam, A., Zhao, N., Cakana, AZ. . "875 Economic Burden of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results from an International Trial". Presented at ASH 57th Annual Meeting and Exposition. Orlando, FL. Dec 5-8, 2015.
71. T. H, al. e. "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.
72. Revlimid (lenalidomida). São Paulo. Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. 2018. Bula de remédio.
73. Chen N, Zhou S, Palmisano M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lenalidomide. *Clinical pharmacokinetics*. 2017;56(2):139-52.
74. ANVISA. RDC n.º 191. 2017.
75. ANVISA. RDC n.º 192. 2017.
76. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(3).
77. Higgins J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1. 0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. www.cochrane-handbook.org. 2011.
78. 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 oncology*. 2018;4(10):1389-97.
79. Jackson G, Davies FE, Pawlyn C, Cairns D, Striha A, Hockaday A, et al. Lenalidomide Maintenance Significantly Improves Outcomes Compared to Observation Irrespective of Cytogenetic Risk: Results of the Myeloma XI Trial. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):436.
80. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, Haessler J, Anaissie E, Hollmig K, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2008;112(8):3115-21.
81. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1788-93.
82. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with

adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;115(6):1113-20.

83. Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, Oliveira-Duarte G, Oliveira LC, Mercante DR, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *American journal of hematology*. 2012;87(10):948-52.

84. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(1):7-15.

85. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*. 2013;121(9):1517-23.

86. Jackson G, Davies FE, Pawlyn C, Cairns D, Striha A, Hockaday A, et al. Lenalidomide Maintenance Significantly Improves Outcomes Compared to Observation Irrespective of Cytogenetic Risk: Results of the Myeloma XI Trial. 59^a American Society of Hematology Annual Meeting. Atlanta, GA, United States. [Oral Presentation]. Disponível em:

<<http://cms.cws.net/content/beta.myelomasociety.org/files/2017ash/Jackson,%20Gram-ASH2017.pdf>>. Acesso em: 04 out 2018. *Blood*. 2017.

87. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and Hematopoietic-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(10):1021-30.

88. Mian I, Milton DR, Shah N, Nieto Y, Popat UR, Kebriaei P, et al. Prolonged survival with a longer duration of maintenance lenalidomide after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*. 2016;122(24):3831-7.

Apêndice 1

Tabela Suplementar 1. Características dos ensaios clínicos randomizados sobre o efeito da manutenção com lenalidomida

Estudo	Grupos	Participantes						
		N	Sexo Masculino n (%)	Idade (anos) *	Estágio da doença ISS após TACT n (%)	Terapia de Indução prévia n (%)	Número de TACT n (%)	Resposta após TACT n (%)
McCarthy e col. (2012) ⁴⁹	R	231	106 (59,9)	59 [29 – 71]	I/II: 207 (89,6) III: 3 (1,3) NR: 21 (9,1)	Com R: 80 (34,6)	1: 231 (100)** 2: 0 NR: 0	CR / VGPR: 128 (55,4)
						Sem R: 151 (65,4)		CR: 48 (20,8)
						- T / Td: 102 (44,2)		PR/SD/PD: 86 (37,2)
						- V / Vd: 99 (42,9)		NA/NR: 17 (7,4)
	PBO	229	104 (59,1)	58 [40 – 71]	I/II: 190 (83,0) III: 3 (1,3) NR: 36 (15,7)	- Ant / LAD: 44 (19,0)	1: 229 (100)** 2: 0 NR: 0	CR / VGPR: 153 (66,8)
						Outro: 14 (6,1)		CR: 53 (23,1)
						Com R: 78 (34,1)		PR/SD/PD: 60 (26,2)
						s/R: 151 (65,9)		NA/NR: 16 (7,0)
Attal e col. (2012) ⁵	R	307	87 (57,0)	55 [22 – 67]	I/II: 217 (70,7) III: 3 (1,0) NR: 87 (28,3)	- T / Td: 104 (45,4)	1: 243 (79,2) 2: 64 (20,8) NR: 0	CR / VGPR: 162 (52,8)
						- V / Vd: 90 (39,3)		CR: 13 (4,2)
						- Ant / LAd: 31 (13,5)		PR/SD/PD: 104 (33,9)
						- Outro: 17 (7,4)		NA/NR: 41 (13,4)
	PBO	307	106 (59,9)	55 [32 – 66]	I/II: 226 (73,6) III: 7 (2,3)	Com R: 0	1: 243 (79,2) 2: 64 (20,8)	CR / VGPR: 160 (52,1)
						Sem R: 307 (100)		CR: 21 (6,8)
						- T / Td: 10 (3,3)		
						- V / Vd: 140 (45,6)		

Estudo	Grupos	Participantes						
		N	Sexo Masculino n (%)	Idade (anos) *	Estágio da doença	Terapia de Indução	Número de TACT	Resposta após TACT
					ISS após TACT n (%)	prévia n (%)	n (%)	n (%)
					NR: 74 (24,1)	- T / Td: 10 (3,3) - V / Vd: 135 (44,0) - Ant / LAd: 157 (51,1) - Outro: 5 (1,6)	NR: 0	PR/SD/PD: 114 (37,1) NA/NR: 33 (10,7)
Palumbo e col. (2014) ⁴⁶	R	396	215 (54,3)	64 [38 – 87]	NR	Com R: 67 (100)	1: 24 (35,8)	CR / VGPR: 24 (35,8)
						Sem R: 0	2: 43 (64,2)	CR: 4 (6,0)
	OBS	396	232 (58,6)	65 [31 – 91]	NR	Com R: 67 (100) Sem R: 0	NR: 0	PR/SD/PD: 37 (55,2) NA/NR: 6 (9,0)
							1: 24 (35,8) 2: 43 (64,2) NR: 0	CR / VGPR: 21 (31,3) CR: 6 (9,0) PR/SD/PD: 41 (61,2) NA/NR: 5 (7,5)
Jackson e col. (2017) ^{79,86}	R	730	459 (62,8)	61 [29 – 75]	NR	NR	NR	NR
	OBS	518	191 (36,9)	61 [30 – 74]				

Nota: A: adriamicina (doxorrubicina); Ant: Antraciclina; CR: complete response – resposta completa; d: dexametasona; L: leucocristina (vincristina); NA: Não avaliável; NR: Não reportado; PR: partial response; R: lenalidomida; SD: stable disease – doença estável; T: talidomida; TACT: transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas; V: bortezomibe; VGPR: very good partial response – resposta parcial muito boa; *Idade em mediana e mínimo-máximo para McCarthy e col. (2012), média e mínimo-máximo para Attal e col. (2012) e mediana e intervalo interquartil para Palumbo e col. (2014). **De acordo com o protocolo, todos os pacientes do estudo deveriam ter feito apenas um transplante autólogo de células-tronco previamente.