

Lenalidomida (Revlimid®) no tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais

- Revisão Sistemática -

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS	4
Sumário Executivo.....	6
1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	8
1.1. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	8
1.1.1. Visão geral da doença.....	8
1.1.2. Manifestações clínicas e prognóstico.....	9
1.1.3. Tratamento	10
1.1.4. Síndrome mielodisplásica associada à anormalidade citogenética de deleção 5q (SMD del(5q)) de baixo risco ou intermediário	12
1.1.5. Qualidade de vida.....	12
1.1.6. Necessidades médicas não atendidas	14
1.2. Descrição da tecnologia proposta	19
1.2.1. Indicação terapêutica	19
1.2.2. Posologia e modo de administração	19
1.2.3. Mecanismo de ação.....	20
1.2.4. Propriedades farmacocinéticas.....	22
1.2.5. Informações adicionais relacionadas à tecnologia proposta	23
1.2.6. Posicionamento do medicamento no mercado atual	25
1.3. Descrição das tecnologias alternativas.....	27
2. REVISÃO SISTEMÁTICA	27
2.1. Objetivo	27
2.2. Metodologia.....	28
2.2.1. Bases de dados.....	28
2.2.2. Estratégias de Busca	28
2.2.3. Seleção e avaliação dos estudos	31
2.2.4. Análise dos dados	32
2.2.5. Avaliação da qualidade metodológica.....	32
2.3. Resultados.....	33
2.3.1. Seleção dos estudos	33

2.3.2. Descrição dos estudos incluídos	34
2.3.2.1. Ensaio clínico randomizado	34
2.3.2.2. Revisão sistemática	53
2.3.3. Evidências adicionais	56
2.3.3.1. MDS-003 – List e col. (2006)	56
2.3.3.2. Sub análises do estudo MDS-004.....	57
2.3.3.3. Análises agrupadas dos estudos MDS-003 e MDS-004.....	58
2.4. Discussão.....	61
3. REFERÊNCIAS.....	63

LISTA DE SIGLAS

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AREB-1: Anemia refratária com excesso de blastos 1

AREB-2: Anemia refratária com excesso de blastos 2

ARSA: Anemia refratária com sideroblastos em anel

AUC: *Area under the curve* – área sob a curva

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

CRDM: Citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens

CRDU: Citopenia refratária com displasia de única linhagem

CRR: Complete response rate – taxa de resposta completa

DM: Diferença entre médias

DMP: doenças mieloproliferativas

EA: Eventos adversos

ECR: Ensaio clínico randomizado

EUMDS: Registro Europeu de Leucemia Líquida

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HR: Hazard ratio

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

ICT: *Iron chelation therapy* - terapia de quelação do ferro

IMiD: Droga imunomoduladora

IPSS: *International Prognostic Scoring System* – Sistema Internacional de Escore Prognóstico Revisado

IPSS-R: *Revised International Prognostic Scoring System* – Sistema Internacional de Escore Prognóstico Revisado

ISS: *International Stage System*

IT: Independência transfusional

ITT: *Intention-to-treat analysis* - análise por intenção de tratar

IWG: *International Working Group* – grupo de trabalho internacional

LMA: leucemia mielóide aguda

mITT: *Modified intention-to-treat analysis* – análise modificada por intenção de tratar

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: Odds ratio

ORR: *Overall response rate* – taxa de resposta global

OS: *Overall survival* – sobrevida global

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

PPG: Programa de prevenção de gravidez

R: Lenalidomida

RDC: Resoluções da Diretoria Colegiada

R-ISS: *Revised International Stage System*

RR: Risco relativo

SMD del(5q): Síndrome mielodisplásica associada à anormalidade citogenética de deleção 5q

SMD/DMP: Síndromes mielodisplásicas/mieloproliferativas

SMD: Síndromes mielodisplásicas

SMD-NC: Síndrome mielodisplásica não-classificável

TTP: *Time to progression* – tempo até progressão

Sumário Executivo

Introdução: A principal opção terapêutica atualmente disponível para o tratamento da síndrome mielodisplásica (SMD) associada à deleção isolada no braço longo do cromossomo 5 (del(5q)) é a transfusão de concentrado de hemácias. O uso de imunomoduladores, como a lenalidomida, apresenta vantagens logísticas e clínicas em comparação com a transfusão, se tratando de uma medicação oral que está associada à redução significativa da necessidade de transfusões, além de que boa parte dos pacientes que fazem uso da lenalidomida apresentam resposta citogenética completa.

Objetivo: Identificar, através de busca atualizada na literatura, as evidências disponíveis quanto à efetividade e segurança de lenalidomida (Revlimid®) em comparação com placebo no tratamento de adultos com SMD com del(5q) dependentes de transfusão sanguínea.

Métodos: Tendo como ponto de partida a revisão sistemática de Lian e col. (2016), foi conduzida uma atualização de suas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL, por estudos publicados entre 01/01/2016 e 31/08/2018. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) que verificassem o efeito de lenalidomida em comparação com placebo no tratamento de SMD com del(5q). Foi avaliada a qualidade metodológica de ECR incluídos através da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés e a qualidade da evidência para cada desfecho através do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Resultados: Foram identificados 246 registros nas bases de dados dos quais apenas um ECR (MDS-004 – Fenaux e col., 2011) além da revisão sistemática de Lian e col. (2016) foi incluído. Foram descritos, adicionalmente, os resultados do estudo MDS-003 - List e col., 2006), um ensaio clínico fase 2 que precedeu o MDS-004 e análises combinadas destes dois estudos.

O estudo MDS-004 é um ECR fase III multicêntrico, que randomizou 205 sujeitos com SMD dependentes de transfusão com del(5q31) em três grupos: placebo (n=67), lenalidomida 5mg (n=69) e lenalidomida 10mg (n=69). Seus resultados aprontaram

superioridade da lenalidomida em ambas as doses quanto à resposta eritroide (segundo os critérios de independência transfusional [IT] ≥ 28 semanas, IWG 2000 e 2006) e resposta citogenética, alcançada apenas nos grupos lenalidomida. A IT foi durável e associada com melhorias em níveis de hemoglobina, qualidade de vida relacionada à saúde e menor risco de morte. Por outro lado, não foram verificadas diferenças significativas quanto à progressão e tempo até progressão citogenética e para LMA, bem como quanto à sobrevida global entre os grupos. Os eventos adversos graus 3 ou 4 mais comuns nos grupos lenalidomida foram neutropenia, trombocitopenia e leucopenia. A avaliação do risco de viés apontou alto risco de viés apenas para dados incompletos de desfecho e relato de desfecho seletivo. A avaliação da qualidade da evidência foi considerada moderada a alta para a maioria dos desfechos avaliados, incluindo os principais desfechos de efetividade e segurança. Embora as estimativas tenham se demonstrado imprecisas, em muitos destes desfechos foi verificado um efeito de grande magnitude, o que elevou a qualidade da evidência para estes desfechos.

A revisão sistemática de Lian e col. (2016) incluiu quaisquer tipos de estudos que verificassem o efeito da lenalidomida no tratamento de SMD com baixo risco. Os autores incluíram 17 estudos (ensaios clínicos randomizados ou de braço único e estudos observacionais) e conduziram metanálises. Seus resultados para os pacientes com del(5q) apontaram resposta citogenética com o uso de lenalidomida em 49% dos pacientes. Além disso, foi verificada uma redução do risco de morte e do risco de progressão para LMA de 38% e 39%, respectivamente, com o uso de lenalidomida.

Conclusão: As evidências reunidas indicam que a lenalidomida apresenta benefício quanto à resposta eritroide e resposta citogenética em pacientes com SMD com del(5q) dependentes de transfusão. Embora seu benefício em termos de progressão à LMA e sobrevida global necessitem de maior investigação, a resposta eritroide apresenta boa duração e está associada melhorias em níveis de hemoglobina, qualidade de vida relacionada à saúde e menor risco de morte.

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1. *Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia*

1.1.1. Visão geral da doença

As neoplasias mieloides são oriundas de falhas em algum ponto das vias do processo hematopoiético. Estas são caracterizadas pela redução ou proliferação exacerbada de uma ou mais linhagens celulares do sangue periférico. Dentro deste grupo de malignidades, se encontram as síndromes mielodisplásicas (SMD), as doenças mieloproliferativas (DMP), as síndromes mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/DMP) e as leucemias^{1,2}.

As SMDs correspondem a um conjunto diverso de desordens hematopoiéticas de caráter clonal, ou seja, que se originam de uma única célula precursora na medula óssea que tenha sofrido alterações moleculares e adquirido capacidade de autorrenovação^{3,4}, que resultam em citopenias no sangue periférico e medula óssea hipercelular, com risco de transformação para leucemia mieloide aguda (LMA)⁵.

A doença é considerada majoritariamente primária com etiologia ainda pouco definida, podendo estar relacionada a diversos fatores, dentre os quais podem ser citados: processos imunológicos, exposição a altos níveis de benzeno, agrotóxicos/solventes, tabagismo e histórico familiar de neoplasias hematológicas⁴. A patogênese da doença secundária pode estar relacionada a terapias que utilizam agentes mielotóxicos, como a quimioterapia e a radioterapia⁶.

A SMD é mais prevalente em homens brancos idosos, especialmente aqueles com idade superior a 70 anos. Sua incidência anual é de 3 a 5 casos para cada 100.000 indivíduos, entretanto nos pacientes adultos com mais de 70 anos a incidência sobe para 20 casos a cada 100.000 indivíduos, muitos deles portadores de comorbidades⁷⁻¹⁰.

1.1.2. Manifestações clínicas e prognóstico

Pacientes com SMD, em geral, têm alta carga sintomática e risco de morte por complicações das citopenias e LMA. O desfecho dos pacientes com SMD é bastante variável com mediana de sobrevida variando entre mais de 5 anos a menos de 6 meses^{8,9}.

Os sintomas clínicos podem ser muito variados, mas geralmente estão relacionados às citopenias, sendo comuns: a fadiga, palidez, dispneia, complicações hemorrágicas e infecções¹⁰. O diagnóstico baseia-se fundamentalmente no hemograma, citologia e histologia da medula óssea e citogenética. A presença de displasia é um dos principais critérios de diagnóstico, no entanto, as displasias são muito variáveis e a avaliação das mesmas não é facilmente reproduzível².

O diagnóstico e o prognóstico individualizado são essenciais para a escolha do tratamento adequado e neste contexto, a classificação das SMDs em subtipos distintos assume um importante papel.

O sistema estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) tornou-se o padrão para a classificação ao adotar critérios de análise do cariótipo, do número de citopenias, do tipo e grau de displasia e da contagem de blastos na medula óssea e no sangue periférico^{10,11}.

De acordo com a classificação da OMS, as SMDs podem ser agrupadas nas seguintes categorias:

- Citopenia refratária com displasia de única linhagem (CRDU);
- Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA);
- Citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens (CRDM);
- Anemia refratária com excesso de blastos 1 e 2 (AREB-1 e AREB-2);
- Síndrome mielodisplásica associada com del(5q) isolada (SMD del(5q));
- Síndrome mielodisplásica não-classificável (SMD-NC)¹¹.

Os pacientes podem ainda, ser reagrupados em cinco classes de risco (muito baixo, baixo e intermediário, alto e muito alto), que diferem sobretudo no risco de

desenvolvimento de LMA e tempo de sobrevida¹². A principal classificação dos pacientes em grupos de risco é baseada no Sistema Internacional de Escore Prognóstico Revisado (IPSS-R). Os fatores prognósticos considerados para esta avaliação correspondem aos dados de citogenética, contagem de blastos, número e gravidade de citopenias¹². A determinação do grupo de risco de cada paciente é muito importante na escolha do tratamento, visto que a abordagem terapêutica difere de acordo com o prognóstico⁶.

1.1.3. Tratamento

Os objetivos terapêuticos dos pacientes com SMD são reduzir os sintomas associados à doença e seu risco de progressão ou morte, melhorando assim a quantidade e qualidade de vida. Como a mediana de idade ao diagnóstico é de cerca de 70 anos, os pacientes frequentemente apresentam comorbidades que podem influenciar os desfechos e abordagens terapêuticas.

As opções terapêuticas para SMD incluem: cuidados de suporte, terapia de baixa intensidade e terapia de alta intensidade, bem como, uso de imunomoduladores.

Os cuidados de suporte requerem transfusões de hemácias e/ou de plaquetas para trombocitopenia grave ou hemorragia trombocitopênica^{12,13}.

A terapia de baixa intensidade busca, principalmente, a melhora hematológica e inclui o uso de modificadores da resposta biológica e quimioterapia de baixa intensidade, agentes que geralmente podem ser administrados no ambulatório, adicionalmente aos cuidados de suporte.

A terapia de alta intensidade, indicada para os casos de risco alto e muito alto, busca, geralmente, alterar a história natural da doença (por ex. melhorar a sobrevida, diminuir a evolução para LMA) e inclui quimioterapia de indução intensiva ou transplante de células-tronco hematopoiéticas^{12,13}.

A Tabela 1 apresenta a estimativa em anos de sobrevida e tempo para progressão da doença para LMA¹⁴.

Tabela 1. Sobrevida e risco de progressão de acordo com o IPSS¹⁴.

Desfecho	Muito Baixo	Baixo	Intermediário	Alto	Muito alto
Mediana de sobrevida (anos)	8,8	5,3	3,0	1,6	0,8
Tempo para 25% de progressão para LMA (anos)	Não alcançado	10,8	3,2	1,4	0,73

Vários estudos retrospectivos mostram que pacientes que se tornam dependentes de transfusão de hemácias têm uma sobrevida global significativamente menor do que aqueles que não dependem de transfusões¹⁵. Esta diminuição da sobrevida pode ser potencialmente atribuída à sobrecarga de ferro e/ou à doença da medula óssea intrinsecamente mais grave do que em pacientes não dependentes de transfusão.

Atualmente pacientes com baixo risco recebem transfusões por muitos anos e podem estar expostos a um maior risco de sobrecarga de ferro, levando a insuficiência cardíaca e hepática, disfunções das glândulas endócrinas e maior risco de quedas¹⁶.

Um estudo publicado com 381 pacientes diagnosticados com SMD del(5q) de risco baixo ou intermediário, não tratados, demonstrou que a mediana de sobrevida global foi de 74 meses. No entanto, para o subgrupo de pacientes dependentes transfusionais, a mediana de sobrevida global foi de 44 meses e, para os pacientes independentes transfusionais, a mediana de sobrevida foi de 97 meses ($p < 0,0001$). Desta forma, a necessidade transfusional ao diagnóstico foi a característica individual mais impactante para a sobrevida¹⁷.

1.1.4. Síndrome mielodisplásica associada à anormalidade citogenética de deleção 5q (SMD del(5q)) de baixo risco ou intermediário

A SMD associada à deleção isolada no braço longo do cromossomo 5 (del(5q)) é considerada de bom prognóstico quando comparada aos outros subgrupos da SMD, com baixa probabilidade de evolução para LMA e maior expectativa de vida (>30 meses). A SMD del(5q) isolada é a única de categoria citogenética definida reconhecida pela OMS nas classificações de 2001 e 2008 e revisão de 2016¹⁸.

A região deletada comum restringe-se à banda 5q32-5q33 na síndrome 5q-. Uma região distinta em 5q31 é frequentemente encontrada deletada em pacientes que têm a deleção 5q associada a outras anormalidades genéticas. Estes pacientes tipicamente apresentam acentuada anemia macrocítica com ou sem outras citopenias, e contagem normal ou aumentada de plaquetas no sangue periférico e o aspirado de medula óssea mostra displasia predominantemente megacariocítica com muitos megacariócitos pequenos e hipolobulados.

As opções terapêuticas para a SMD del(5q) incluem cuidados de suporte, como transfusão de concentrado de hemácias, reposição de eritropoietina e uso de imunomoduladores, como a lenalidomida. O transplante halogênico de células tronco também é uma opção de tratamento, porém a morbimortalidade e o acesso, impossibilitam que certos grupos de pacientes sejam submetidos a este procedimento. Tendo em vista o curso clínico altamente heterogêneo da doença, associado ao fato de que nenhum dos tratamentos atualmente disponíveis são curativos, é importante avaliar cuidadosamente certas características dos pacientes, comorbidade, estado geral, sintomas, sinais e intercorrências, para que o melhor planejamento terapêutico individualizado possível possa ser oferecido⁹.

1.1.5. Qualidade de vida

Conforme abordado anteriormente as SMDs compreendem um grupo de doenças cujas consequências variam desde uma anemia refratária até a progressão para LMA. A

anemia refratária é a principal manifestação clínica das SMDs, sendo que, 83,2% dos pacientes diagnosticados com SMDs de baixo ou alto risco apresentam níveis de hemoglobina menores que 10 g/dl no momento do diagnóstico. Mais de 80% dos pacientes com SMDs apresentam anemia no início ou durante o curso da doença e frequentemente necessitavam de terapia de suporte como transfusão de hemácias¹⁹.

Em um estudo com pacientes com SMD de baixo risco, o nível de hemoglobina foi o mais importante preditor independente de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)²⁰.

De acordo com dados do Registro Europeu de Leucemia Líquida (EUMDS), 51% dos pacientes com SMD de baixo risco receberam transfusões de hemácias dentro de 2 anos a partir do diagnóstico. Destes, 20% já haviam recebido transfusões antes do diagnóstico de SMD²¹. As transfusões sanguíneas crônicas podem ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes.

Em um estudo realizado com pacientes com SMD dependentes de transfusão, 34% relataram sentir que estavam sobrecarregando sua família e 65% disseram que considerariam um tratamento que os fizessem se sentir pior, se com isso parassem ou reduzissem a necessidade de transfusão¹⁶. Além disso, pesquisas anteriores mostraram que os pacientes com SMD dependentes de transfusão têm uma sobrevida global significativamente menor do que aqueles que não necessitam de transfusões regulares^{17,22-24}.

A terapia de quelação de ferro é um importante componente da terapia de suporte para SMD dependente de transfusões. Um estudo em SMD de baixo risco demonstrou diferença significativa na mediana de sobrevida de pacientes submetidos a quelação de ferro versus não quelação (160 versus 40,1 meses, respectivamente). Uma maior quantidade de pacientes com SMD de baixo risco que receberam quelação de ferro sobrevivem até 4 anos (80% vs 44%; P 0,003). Outro estudo realizado em pacientes diagnosticados com SMD de baixo risco, demonstrou que a mediana de PFS dos pacientes que necessitavam de quelação de ferro em relação aos que não necessitavam era de 124 meses vs 53 meses, respectivamente²⁵.

Atualmente, a recomendação para iniciar a quelação de ferro em pacientes com SMD baseia-se principalmente no número total de transfusões de hemácias em pacientes dependentes transfusionais. De acordo com Shenoy e col. (2014), a avaliação para sobrecarga de ferro é justificada a partir da vigésima unidade de bolsas de sangue transfundida²⁵.

Uma vez iniciada a quelação de ferro, exames específicos para monitorar os efeitos colaterais associados ao tratamento devem ser realizados. O método direto mais apropriado para diagnosticar sobrecarga de ferro é a ressonância magnética. Pacientes com SMD submetidos ao deferásirox devem ser avaliados mensalmente para creatinina sérica, bilirrubina, aminotransferases e hemograma completo²⁵.

Desta forma, a redução do número de transfusões é um importante objetivo do tratamento no intuito de melhorar o prognóstico da doença, bem como, da qualidade de vida dos pacientes.

1.1.6. Necessidades médicas não atendidas

Apesar de se apresentar como uma doença de baixo risco, a SMD com del(5q) com necessidade transfusional possui um impacto negativo evidente para paciente e cuidadores, além de um custo alto para pagadores. A principal opção terapêutica atualmente disponível é a transfusão de concentrado de hemácias, que é um procedimento complexo de ser realizado e que gera uma série de consequências ao paciente ao longo do tempo, como reações transfusionais e sobrecarga de ferro.

A necessidade de repetidas transfusões de sangue, indicadas após avaliações dos níveis de hematócrito e hemoglobina, muitas vezes torna os pacientes dependentes transfusionais, o que pode resultar em hemossiderose²⁶.

A incorporação da lenalidomida (Revlimid) no Rol de medicamentos da ANS mudará a história do tratamento da SMD del(5q), uma vez que o uso desta medicação está associado à redução significativa da necessidade de transfusões, bem como, grande parte dos pacientes que fazem uso da lenalidomida apresentam resposta citogenética

completa²⁷. Além disso, a lenalidomida é uma alternativa altamente eficaz e efetiva, com a vantagem logística pois trata-se de uma medicação oral, dispensando a necessidade de estrutura de transfusões sanguíneas.

A incorporação do Revlimid® (lenalidomida) para o tratamento da SMD del(5q) no Rol da ANS ciclo 2019/2020 é fortemente endossada pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) conforme carta apresentada a seguir:



São Paulo, 22 de abril de 2019.

REFERENTE: INCORPORAÇÃO DA LENALIDOMIDA AO ROL DA ANS

A Síndrome mielodisplástica (SMD) representa um grupo heterogêneo de doenças hematopoéticas clonais, caracterizado por distúrbios na proliferação e diferenciação da célula-tronco com potencial para evolução para leucemia mieloide aguda. É, atualmente, considerada a doença onco-hematológica mais comum em idosos, superando as leucemias agudas e crônicas mielóides e linfóides.

De 50% a 60% dos pacientes com SMD *de novo* apresentam cariótipo anormal ao diagnóstico. As deleções cromossômicas são as alterações recorrentes mais comuns na SMD. São geralmente intersticiais e ocorrem com maior frequência no cromossomo 5 (del(5q)), caracterizando o subtipo SMD com deleção isolada 5q, de acordo com a classificação da OMS de 2017.

A lenalidomida é um análogo da talidomida, portanto um agente imunomodulador, com atividade em pacientes portadores de SMD de baixo risco, particularmente naqueles que têm a deleção 5q.

Um estudo multicêntrico de fase II utilizou lenalidomida (10 mg/d por 21 dias a cada 4 semanas ou 10 mg ao dia) em 148 pacientes anêmicos com dependência transfusional, com deleção 5q com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais. A resposta hematológica foi rápida (tempo médio de resposta: 4,6 semanas) e sustentada. A independência transfusional ocorreu em **64%** dos pacientes e a resposta citogenética em **73%** dos pacientes tratados. Desses, 45% apresentaram resposta citogenética completa (LIST, 2006). Esse estudo levou à aprovação da lenalidomida pelo FDA, para tratamento

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

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

www.abhh.org.br



em primeira linha de pacientes portadores de SMD de baixo risco com deleção 5q com ou sem alterações citogenéticas adicionais.

O estudo randomizado de fase III comparou lenalidomida (5 mg/d for 28 dias ou 10 mg/d for 21 dias a cada 28 dias) versus placebo em pacientes portadores de SMD de baixo risco com deleção 5q e dependência transfusional. A independência transfusional foi observada em número significativo de pacientes tratados com 5 ou 10 mg quando comparados ao placebo (37% vs. 57% vs. 2%, respectivamente; $P \leq 0,0001$ para ambos os grupos de lenalidomida versus placebo). Novamente o início da resposta foi rápido (tempo médio de resposta: 4,2 semanas). A resposta citogenética foi significativamente maior no grupo tratado (lenalidomida 5 mg (23%; $P = 0,0299$) e 10 mg (57%; $P < 0,0001$) quando comparados com placebo. A resposta citogenética completa foi observada em 12% e 35% dos pacientes tratados com lenalidomida de 5mg e 10 mg respectivamente. O risco cumulativo estimado de progressão para LMA em dois anos foi de 17% (95% IC, 8.7–33.3), 12.6% (95% IC, 5.4–27.7), e 16.7% (95% IC, 8.3–32.0) nos grupos de lenalidomida 5mg, 10 mg e placebo respectivamente. A mediana de sobrevida foi significativamente maior no grupo que alcançou independência transfusional quando comparado aos não-respondedores (GIAGOUNIDIS, 2014).

O *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) recomenda o tratamento com lenalidomida como primeira linha para pacientes portadores de SMD de baixo risco com deleção 5q, anemia sintomática e/ou dependência transfusional (NCCN, 2019). Essa também é a recomendação das diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento das síndromes mielodisplásticas, recentemente publicadas (MAGALHÃES, 2018).

Por todas as razões ora elencadas e revisando criteriosamente o dossiê técnico-científico apresentado, a Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH)

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

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

www.abhh.org.br



considera de suma importância a incorporação da lenalidomida ao Rol da ANS para pacientes portadores de SMD com deleção 5q.

Dante Langhi Jr.
Diretor Presidente da ABHH

Silvia M M Magalhães
Coordenadora do Comitê de
Síndrome Mielodisplástica da ABHH

José Francisco Comenalli Marques Jr.
Comitê de Acesso a Medicamentos da ABHH

REFERÊNCIAS

- 1- List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. **N Engl J Med** 2006; 355:1456-1465.
- 2- Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. **Eur J Haematol** 2014; 93(5):429-38.
- 3- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes. Version 2, 2019, Disponível em: <https://www.nccn.org>. Acesso em: Março de 2019.
- 4- Magalhães SMM, Velloso EDRP, Buzzini R, Bernardo WM. [Myelodysplastic syndromes -treatment of low-risk patients with the 5q deletion](#). **Hematol Transfus Cell Ther.** 2018; 40(3):274-277.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

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

www.abhh.org.br

1.2. Descrição da tecnologia proposta

1.2.1. Indicação terapêutica

A lenalidomida (Revlimid®) é uma medicação oral da classe dos agentes imunossupressores (código ATC L04 AX04). Seu registro foi inicialmente aprovado pela ANVISA em 26 de dezembro de 2017 sob número 1.9614.0002²⁸. Atualmente a lenalidomida é aprovada pela ANVISA para as seguintes indicações²⁹:

- 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 adicionais. Digno de nota, esta é a indicação cuja solicitação de incorporação está sendo pleiteada neste documento;
- em combinação com dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário recidivado que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento;
- em monoterapia, para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco;
- em combinação com dexametasona ou melfalano e prednisona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis a transplante;
- em combinação com bortezomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes com MM que não receberam tratamento prévio.

1.2.2. Posologia e modo de administração

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 10 mg administrados via oral uma vez ao dia nos Dias 1-21, repetidos em ciclos de tratamento a cada 28 dias. 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 ajustada de acordo com orientação médica²⁹.

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 alimentos²⁹.

1.2.3. Mecanismo de ação

A lenalidomida é altamente eficaz no tratamento da SMD del(5q) levando à uma resposta citogenética completa em, aproximadamente, 45% dos pacientes e à independência transfusional em mais de 60% dos pacientes. Em pacientes com SMD del(5q) heterozigotos, a deleção do braço longo do cromossomo 5, causa a expressão haploinsuficiente de vários genes que demonstraram causar os sintomas da doença, como anemia macrocítica, megacariopoiese displásica e trombocitose, e risco de progressão para LMA³⁰.

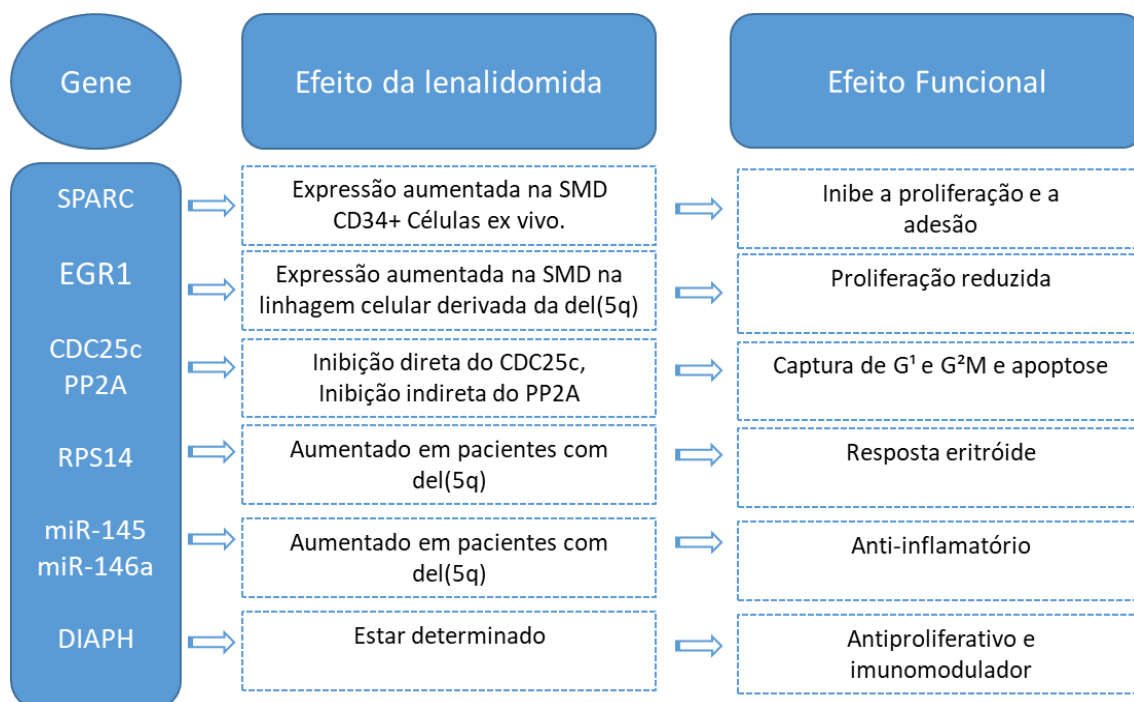


Figura 1. O efeito da lenalidomida sobre os genes com haploinsuficiência e suas vias na deleção dos clones del(5q) do braço longo do cromossomo 5

Nota: Figura adaptada do estudo de Giagounidis e colaboradores de 2014³¹.

O mecanismo de ação da lenalidomida nos clones del(5q) não é totalmente elucidado, no entanto, acredita-se que há vários supressores tumorais cuja expressão pode ser modulada pelo tratamento com lenalidomida³².

A adição de lenalidomida inibe significativamente a proliferação in vitro de eritroblastos contendo 5q, enquanto a proliferação de células de controles normais e células sem deleção 5q não é afetada. Além disso, a lenalidomida aumenta o transporte nuclear do supressor pro-apoptótico e supressor de tumor EGR1, o que poderia explicar seus efeitos citotóxicos em clones mielodisplásicos del(5q)³².

Aspirados de medula óssea de pacientes com SMD, antes e após o tratamento com lenalidomida, mostraram diferenças na expressão gênica entre os grupos respondedores e não respondedores. Além disso, foi observada expressão diferencial dos genes ligados à diferenciação eritróide nos não respondedores versus respondedores³².

Nos pacientes que responderam à lenalidomida verificou-se que os aspirados de medula óssea antes do tratamento apresentavam expressão diminuída do conjunto dos genes. A lenalidomida pode ajudar a superar esse bloqueio de diferenciação e, portanto, a resposta clínica nesse subgrupo de pacientes com expressão gênica diminuída em comparação com os não respondedores³².

Embora vários mecanismos tenham sido propostos para explicar a eficácia da lenalidomida na SMD del(5q) os alvos moleculares e celulares ainda não são muito bem definidos. É possível que sua eficácia seja um resultado de seus efeitos sobre o sistema imunológico, angiogênese e transdução de sinal ou uma combinação de todos esses estímulos³².

1.2.4. Propriedades farmacocinéticas

A lenalidomida é constituída de mistura racémica. Em voluntários saudáveis em jejum é rapidamente absorvida após administração oral e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 0,5 e 2h pós-dose. A concentração plasmática máxima (C_{max}) 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 medicamento²⁹.

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 mieloma múltiplo 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, respectivamente²⁹.

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 pacientes²⁹.

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 grave²⁹.

A análise farmacocinética populacional indica que o peso corporal (33-135 kg), gênero, raça e o tipo de doença hematológica (mieloma múltiplo ou Síndromes Mielodisplásicas) não têm efeito clinicamente relevante na depuração da lenalidomida em pacientes adultos²⁹.

1.2.5. Informações adicionais relacionadas à 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.

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) 191³³ e 192³⁴, ambas de 11 de dezembro de 2017. A RDC 192/2017³⁴ acrescenta a lenalidomida à lista C3 da Portaria 344/98 e a RDC 191/2017³³ 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 191/2017³³ 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 191/2017³³, 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 191/2017³³, 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 2 apresenta os preços conforme lista publicada pela CMED em 10 de setembro de 2018.

Tabela 2. Tabela de preços do Revlimid® (lenalidomida) – CMED setembro/2018

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	REGISTRO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 0%	PF 18%
LENALIDOMIDA	CELGENE BRASIL LTDA.	1961400020 021	REVLIMID	5 MG CAP CT BL AL PLAS TRANS X 21	R\$ 12.741,44	R\$ 15.966,44
LENALIDOMIDA	CELGENE BRASIL LTDA.	1961400020 038	REVLIMID	10 MG CAP CT BL AL PLAS TRANS X 21	R\$ 13.359,13	R\$ 16.740,47
LENALIDOMIDA	CELGENE BRASIL LTDA.	1961400020 046	REVLIMID	15 MG CAP CT BL AL PLAS TRANS X 21	R\$ 14.091,15	R\$ 17.657,77
LENALIDOMIDA	CELGENE BRASIL LTDA.	1961400020 054	REVLIMID	25 MG CAP CT BL AL PLAS TRANS X 21	R\$ 15.500,32	R\$ 19.423,62

1.2.6. Posicionamento do medicamento no mercado atual

As diretrizes enfatizam que todos os pacientes com SMD devem receber terapia de suporte relevante, que inclui transfusões de sangue para citopenias, administração de fatores de crescimento hematopoiéticos (G-CSF, GM-CSF, EPO-Eritropoetina), tratamento de comorbidades e terapia de quelação do ferro (ICT) quando adequada, além de tratamento das infecções.

A associação médica brasileira (AMB), publicou em 2018 uma diretriz de tratamento de SMD de baixo risco com deleção 5q, onde foi abordado os possíveis tratamentos para essa subpopulação. A diretriz recomenda com grau de evidência (A), ou seja, estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência, que o uso de lenalidomida na dose de 10mg ao dia por 21 dias em ciclos de 4 semanas, é bem tolerada, com bom perfil de segurança (se clearance de creatinina maior que 50 mL/min) e traz benefícios em relação à independência transfusional de hemácias, resposta citogenética e qualidade de vida em pacientes com SMD del(5q) de risco baixo/intermediário dependentes de transfusão de hemácias e não responsivos à eritropoietina³⁵. Além disso, na diretriz da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, a recomendação terapêutica é pelo uso de lenalidomida, em pacientes com SMD com deleção de 5q que não respondem à eritropoietina³⁶. Segundo a

Associação, a lenalidomida é bem tolerada, com um bom perfil de segurança, e pode resultar em benefícios clínicos, incluindo independência transfusional e melhor qualidade de vida.

A diretriz europeia da European LeukemiaNet³⁷, European Society for Medical Oncology³⁸ e a National Comprehensive Cancer Network (NCCN)³⁹, fornecem recomendações práticas para o diagnóstico e terapia de pacientes adultos com SMD primária e em relação a população com deleção(5q) de baixo risco, recomenda-se que o uso de lenalidomida em pacientes não responsivos à eritropoietina (Figura 2).

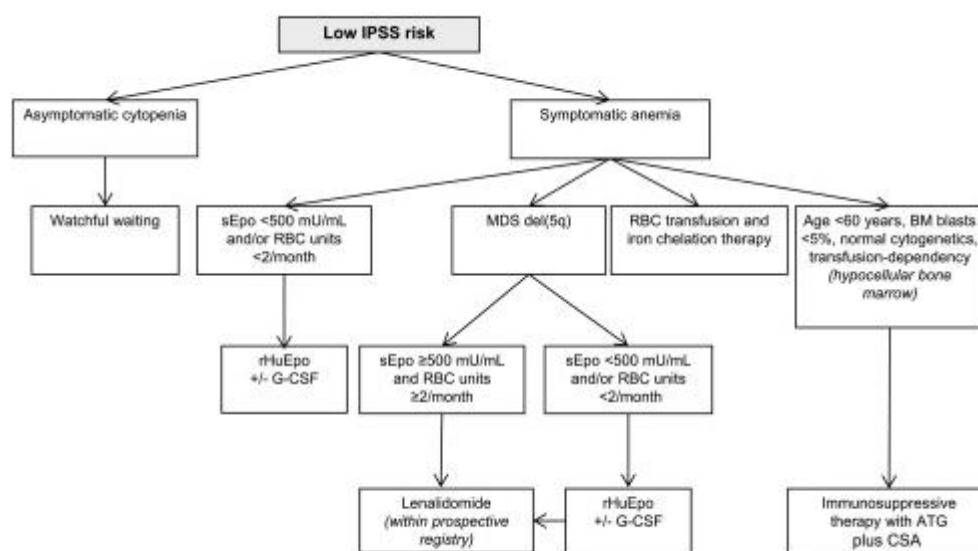


Figura 2. Algoritmo terapêutico para pacientes adultos com SMD primária e escore IPSS baixo

Nota: BM: medula óssea; sEpo: eritropoietina sérica.

Atualmente o Revlimid® (lenalidomida) está incluído na lista de cobertura obrigatória para o tratamento da SMD del(5q) nos sistemas de saúde público e/ou privado de 23 países. Conforme base de dados do proponente desta submissão, os seguintes países já reembolsam esta medicação para a indicação supracitada: Alemanha, Argentina, Áustria, Bélgica, Chipre, Colômbia, Dinamarca, Eslovênia, Espanha, Estados Unidos da América, Estônia, Finlândia, França, Grécia, Holanda, Irlanda, Itália, Malta, Noruega, Polônia, Reino Unido, Suécia e Suíça. Digno de nota, o

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) incorporou a lenalidomida para a indicação de SMD del(5q) em setembro de 2015⁴⁰.

1.3. Descrição das tecnologias alternativas

As SMDs manifestam-se clinicamente como citopenias e os pacientes apresentam sintomas como fadiga, fraqueza, infecção e/ou sangramento e os pacientes necessitam de transfusões de hemácias repetidas para controle sintomático, o que leva à dependência transfusional que está associada à anemia crônica, aumento da morbidade, piora do prognóstico e comprometimento da qualidade de vida.

Anteriormente ao advento da lenalidomida para o tratamento da SMD del(5q) os pacientes de risco baixo e intermediário eram tratados sob demanda com transfusões repetidas de hemácias, geralmente com redução de leucócitos, para o tratamento sintomático e laboratorial da anemia ou ainda transfusões de plaquetas para trombocitopenia grave ou hemorragia trombocitopênica¹³.

Para pacientes com acúmulo de ferro, devido ao número excessivo de transfusões de hemácias, é recomendada a terapia de quelação de ferro¹³.

2. REVISÃO SISTEMÁTICA

2.1. Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar, através de busca atualizada na literatura, as evidências disponíveis quanto à efetividade e segurança de lenalidomida (Revlimid®) em comparação com placebo no tratamento de adultos com SMD com del(5q) dependentes de transfusão sanguínea.

2.2. Metodologia

Esta revisão teve como ponto de partida a revisão sistemática de Lian e col. (2016)⁴¹, que realizou uma busca ampla na literatura, incluindo as bases de dados eletrônicas Medline (acessado via PubMed), Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), por estudos indexados até março de 2016. Os estudos deveriam ter investigado os efeitos da lenalidomida em pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário-1 segundo o *International Prognostic Scoring System* (IPSS), com ou sem del(5q), mas poderia ser incluído qualquer tipo de estudo, exceto revisões e relatos de caso. Considerando a amplitude da busca e critérios de elegibilidade de Lian e col. (2016)⁴¹, consideramos apropriado utilizar essa revisão como ponto de partida, e conduzir uma busca adicional atualizada a partir do ano de finalização de suas buscas.

2.2.1. Bases de dados

As bases de dados incluídas nesta atualização foram as mesmas de Lian e col. (2016)⁴¹: Medline (acessada via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL.

2.2.2. Estratégias de Busca

As buscas foram realizadas no dia 31 de agosto de 2018, sendo restritas ao período de 01/01/2016 até a data da busca. Não houve restrição de linguagem nas buscas. A busca incluiu termos relacionados à intervenção de interesse, população-alvo, além de filtro para ensaios clínicos randomizados (ECR). Na Tabela 3, a seguir, apresentamos as estratégias de buscas utilizadas em cada base de dados acessada.

Tabela 3. Estratégias de busca para as bases de dados eletrônicas

Identificador	Estratégia	N
PubMed		
#1: Paciente	“Myelodysplastic Syndromes”[Mesh] OR “Myelodysplastic Syndromes” OR “Myelodysplastic Syndrome” OR “Syndrome, Myelodysplastic” OR “Syndromes, Myelodysplastic” OR “Dysmyelopoietic Syndromes” OR “Dysmyelopoietic Syndrome” OR “Syndrome, Dysmyelopoietic” OR “Syndromes, Dysmyelopoietic” OR “Hematopoetic Myelodysplasia” OR “Hematopoetic Myelodysplasias” OR “Myelodysplasia, Hematopoetic” OR “Myelodysplasias, Hematopoeti” OR “MDS”	31.224
#2: Intervenção	“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”	3831
#3: Filtro Sensível para ECRs	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	5.059.992
#4 Busca completa	# 1 AND #2 AND #3	476
#5 Busca completa a partir de 2016	#4 AND ("2016/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])	68
Embase		
#1: Paciente	‘Myelodysplastic Syndromes’/exp OR ‘Myelodysplastic Syndromes’ OR ‘Myelodysplastic Syndrome’ OR ‘Syndrome, Myelodysplastic’ OR ‘Syndromes, Myelodysplastic’ OR ‘Dysmyelopoietic Syndromes’ OR ‘Dysmyelopoietic Syndrome’ OR ‘Syndrome, Dysmyelopoietic’ OR ‘Syndromes, Dysmyelopoietic’ OR ‘Hematopoetic Myelodysplasia’ OR ‘Hematopoetic Myelodysplasias’ OR ‘Myelodysplasia, Hematopoetic’ OR ‘Myelodysplasias, Hematopoeti’ OR ‘MDS’	79.693
#2: Intervenção	‘lenalidomide’/exp 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’	16.363

#3: Filtro Sensível para ECRs	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	2.276.938
#4 Busca completa	#1 AND #2 AND #3	483
#5 Busca completa a partir de 2016	#4 AND [2016-2018]/py	99
Cochrane CENTRAL		
#1: Paciente	(MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees) OR ("Myelodysplastic Syndromes" OR "Myelodysplastic Syndrome" OR "Syndrome, Myelodysplastic" OR "Syndromes, Myelodysplastic" OR "Dysmyelopoietic Syndromes" OR "Dysmyelopoietic Syndrome" OR "Syndrome, Dysmyelopoietic" OR "Syndromes, Dysmyelopoietic" OR "Hematopoietic Myelodysplasia" OR "Hematopoietic Myelodysplasias" OR "Myelodysplasia, Hematopoietic" OR "Myelodysplasias, Hematopoietic" OR "MDS")	4.528
#2: Intervenção	"lenalidomide" OR "IMiD3 cpd" OR "CC 5013" OR "CC5013" OR "CC-5013" OR "Revlimid" OR "Revimid"	1.391
#3: Busca Cochrane Library	#1 AND #2	141
#4: Busca na Cochrane CENTRAL	#1 AND #2 em Trials	137
#5 Busca a partir de 2016	#1 AND #2 em Trials com data de publicação a partir de 2016	67

Nota: CENTRAL: Central Register of Controlled Trials; N: número de registros obtidos com a estratégia.

Para verificar a existência de outras revisões sistemáticas sobre o tema, foi conduzida uma busca adicional através do mecanismo de busca *Clinical Queries* no PubMed, utilizando as estratégias #1 e #2 da mesma base de dados, descritas acima, sem adicionar restrição de data. Esta busca adicional resultou em 13 registros.

2.2.3. Seleção e avaliação dos estudos

Previamente à seleção dos registros identificados na busca atualizada, foram selecionados quaisquer ECR do estudo de Lian e col (2016)⁴¹. 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 SMD com del(5q) dependentes de transfusão sanguínea;
- **Intervenção:** Lenalidomida;
- **Comparação:** Placebo;
- **Outcomes (desfechos):**
 - **Efetividade:** Resposta eritrocitária ao tratamento, sendo o desfecho principal independência transfusional (IT) por pelo menos 26 semanas. Desfechos adicionais incluídos foram: duração da resposta eritrocitária, resposta citogenética, tempo para progressão (*time to progression – TTP*) citogenética, TTP para leucemia mieloide aguda (LMA);
 - **Segurança:** EAs, tais como: anemia, neutropenia, trombocitopenia e neuropatia periférica, de graus 3 e 4;
- **Study type (tipo de estudo):** ECR e revisões sistemáticas sobre o tema.

Portanto, foram incluídos para a descrição de resultados ECR localizados na análise de referências do estudo de Lian e col. (2016)⁴¹ além dos identificados na busca atualizada. Evidências de ensaios clínicos de comparação de várias doses de lenalidomida sem grupo com ausência de tratamento, bem como análises agrupadas

foram avaliados quanto à sua relevância para descrição neste relatório, embora não fossem considerados para elegibilidade da revisão sistemática.

2.2.4. Análise dos dados

Para realização da análise qualitativa e quantitativa dos estudos incluídos, foram extraídos dados quanto à caracterização da população em estudo, metodologia e resultados para os desfechos de interesse. A descrição qualitativa dos estudos foi focada em estudos que preenchessem os critérios de elegibilidade. Evidências adicionais foram descritas brevemente. Todos os desfechos foram analisados qualitativamente, uma vez que não foram identificados estudos suficientes para condução de metanálises. Desfechos contínuos foram descritos como média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil ou mínimo-máximo, onde utilizamos o termo em inglês *range*). Calculamos o risco relativo (RR) para desfechos dicotômicos e diferença entre médias (DM) através do método inverso da variância para desfechos contínuos, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para o grupo lenalidomida 10mg em comparação com placebo, para proceder a avaliação da qualidade da evidência. As análises foram conduzidas utilizando o software R versão 3.5.0.

2.2.5. Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica de ECR incluídos 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 incerto²². Além disto, a qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada através do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)⁴². O sistema GRADE avalia a qualidade da evidência, considerando cinco critérios para rebaixar a qualidade da evidência (risco de

viés, inconsistência, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação) e três critérios para elevar a qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais)⁴².

2.3. Resultados

2.3.1. Seleção dos estudos

Através das buscas em bases de dados foram identificados 246 registros para revisão. Após seleção foram incluídos na revisão sistemática 1 ECR⁴³ além da revisão de Lian e col. (2016)⁴¹. Na Figura 3, apresentamos o processo completo de seleção dos estudos da busca principal. A busca adicional por revisões sistemáticas resultou em 13 registros; porém, nenhuma destas outras revisões sistemáticas além de Lian e col. (2016)⁴¹ apresentaram dados adicionais relevantes, não sendo incluídas no presente relatório.

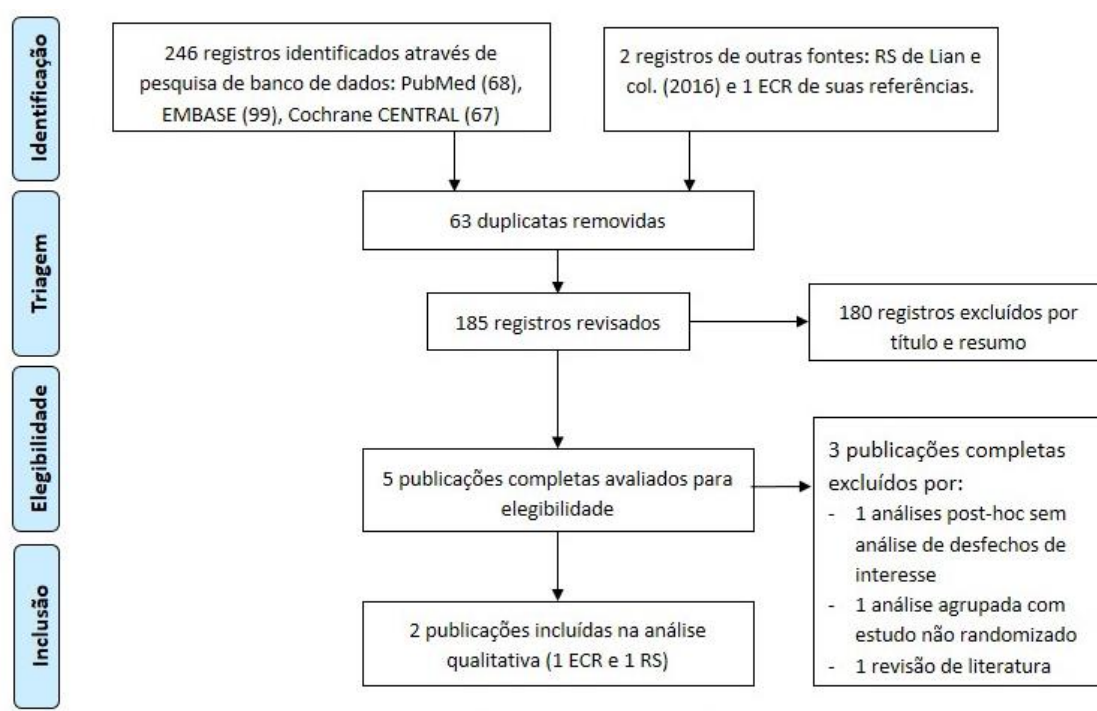


Figura 3. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Nota: ECR: ensaio clínico randomizado; RS: revisão sistemática

2.3.2. Descrição dos estudos incluídos

2.3.2.1. Ensaio clínico randomizado

MDS-004 – Fenaux e col. (2011)

O estudo MDS-004⁴³ (*ClinicalTrials.gov*: NCT00179621) é um ECR fase III multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado que teve como objetivo comparar a eficácia e segurança de lenalidomida (nas doses 5mg e 10mg) em comparação com placebo em pacientes com SMD dependentes de transfusão com classificação de risco IPSS baixo ou intermediário-1, com del(5q31). O estudo envolveu pacientes do Reino Unido, França, Alemanha, Itália, Espanha, Bélgica, Irlanda, Suécia e Israel. Os pacientes elegíveis deveriam apresentar 18 anos ou mais com SMD de risco baixo/intermediário-1 com del(5q31) com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais, com anemia dependente de transfusão (ausência de 8 semanas consecutivas sem transfusão nas últimas 16 semanas prévia à randomização). A cariotipagem e análise da medula óssea para confirmação de elegibilidade foram realizadas centralmente após a randomização. Não foram permitidos usos concomitantes de quimioterápicos, eritropoietina recombinante ou outro agente sob investigação nos últimos 28 dias e nem durante o estudo.

O estudo foi dividido em duas fases: uma duplo-cega, com duração de 16 até 52 semanas; e uma extensão *open-label* (aberta), com acompanhamento por até 156 semanas. A fase duplo cega permitia cruzamento dos participantes após a 16ª semana, para os casos que não apresentassem resposta eritrocitária mínima (i.e. redução de 50% nas transfusões requeridas) e para os casos com recaída eritroide; estes foram descontinuados da fase duplo-cega, mas poderiam permanecer na fase *open-label*, passando a receber lenalidomida 5mg (caso utilizasse placebo) ou lenalidomida 10mg (caso utilizasse lenalidomida 5mg). Sujeitos com progressão da doença ou toxicidade inaceitável a qualquer momento, bem como os sujeitos do grupo lenalidomida 10mg que não apresentassem resposta mínima em 16 semanas também foram descontinuados da fase duplo cega, não sendo elegíveis para a fase *open-label*. Todos

os sujeitos foram acompanhados para progressão para LMA e sobrevida global (*overall survival* – OS). Os sujeitos que apresentassem toxicidade, antes de descontinuarem o tratamento, passavam por um processo de redução de dose.

O desfecho primário do estudo foi IT \geq 26 semanas consecutivas. Desfechos secundários incluíram resposta eritroide (de acordo com os critérios do *International Working Group* [IWG] 2000 e 2006), duração da IT e resposta citogenética (baseada nos critérios do IWG 2000, considerando resultados de cariotipagem). Também foi avaliada OS, TTP para LMA, TTP para subtipos avançados de SMD e incidência de EA.

Foram randomizados 205 sujeitos para três grupos: placebo (n=67), lenalidomida 5mg por 28 dias (n=69) e lenalidomida 10mg por 21 dias (n=69) em ciclos de 28 dias, representando a população da análise por intenção de tratar (ITT) e de segurança. Entretanto, por motivos incluindo falhas de amostragem de medula, IT prévia à randomização, ausência de del(5q) na revisão central, e falha na classificação de risco IPSS, 66 sujeitos foram excluídos das análises por ITT, sendo a população restante incluída na análise ITT modificada (mITT), a qual se compõe de 139 sujeitos. Pacientes que descontinuaram o tratamento foram considerados falhas nas análises de resposta.

Um resumo da caracterização dos participantes está apresentado na Tabela 4, a seguir. Os autores apresentam estes dados apenas para a população das análises mITT, mas referem que os mesmos são similares aos da população ITT.

Tabela 4. Caracterização dos participantes do estudo MDS-004

Variável	Placebo	Lenalidomida 5mg	Lenalidomida 10mg
N*	51	47	41
Sexo feminino, n (%)	51 (80,4)	37 (78,7)	28 (68,3)
Idade, mediana (range)	70 (39 - 85)	66 (40 - 86)	58 (36 - 84)
Tempo de diagnóstico (em anos), mediana (range)	2,4 (0,2 - 14,3)	2,8 (0,2 - 17,1)	2,5 (0,2 - 14,9)
Carga transfusional, unidades a cada 8 semanas, mediana (range)	6 (4 - 12)	7 (1 - 25)**	6 (2 - 25)
Categoria de risco IPSS, n (%)			
Baixo	29 (56,9)	19 (40,4)	20 (48,8)
Intermediário-1	22 (43,1)	28 (59,6)	21 (51,2)
Cariótipo, n (%)			
del5q31 isolada	38 (74,5)	35 (74,5)	33 (80,5)
del5q31 + ≥1 anormalidade†	13 (25,5)	12 (25,5)	8 (19,5)

Nota: del5q31: deleção de 5q31; IPSS: International Prognostic Scoring System; N: Número de participante. *número de participantes referente à análise por intenção de tratar modificada. **Apenas 2 pacientes apresentavam carga transfusional de 1; †Dois pacientes no grupo placebo (3,9%), dois no grupo lenalidomida 5mg (4,3%) e 3 pacientes no grupo lenalidomida 10mg (7,3%) apresentavam ≥ 2 anormalidades citogenéticas.

Quanto aos seus resultados, a IT ≥ 26 semanas foi atingida em significativamente mais pacientes dos grupos lenalidomida 5mg (42,6%) e 10mg (56,1%) em comparação com placebo (5,9%) na análise por mITT ($p < 0,001$). Os autores não apresentam resultados para a comparação entre grupos lenalidomida, mas provavelmente não houve uma diferença estatisticamente significativa. Os resultados para análise por ITT foram similares, também com superioridade estatisticamente significativa para ambos os grupos lenalidomida, 5mg (34,8%) e 10mg (55,1%) em comparação com placebo (6,0%, $p < 0,001$). Padrão similar foi verificado quanto aos critérios IWG 2000 e 2006 (IT ≥ 8 semanas), sendo significativamente superior em ambos os grupos de lenalidomida,

na comparação com placebo, tanto na análise por ITT como mITT. Estes resultados foram resumidos na Tabela 5, apresentada na sequência.

Calculamos o RR para os desfechos de IT, considerando os resultados para a população ITT, comparando as duas doses de lenalidomida com placebo. Verificamos que o uso de lenalidomida 5mg aumenta em quase 6 vezes o desenvolvimento de IT \geq 26 semanas (RR 5,83, IC95% = 2,14 - 15,90) enquanto lenalidomida 10mg aumenta em cerca de 9 vezes (RR = 9,22, IC95% = 3,48 - 24,43) em comparação com placebo. O RR para IT pelo critério IWG 2000 calculado foi de 6,41 (IC95% = 2,66 - 15,43) considerando lenalidomida 5mg; para a comparação entre lenalidomida 10mg e placebo, o RR foi de 8,16 (IC95% = 3,44 - 19,35). Os resultados foram ainda mais favoráveis considerando o critério IWG 2006, com RR de 8,01 (IC95% = 3,00 - 21,38) para lenalidomida 5mg versus placebo e RR de 10,19 (IC95% = 3,87 - 26,87) para lenalidomida 10mg versus placebo.

Entre pacientes que atingiram IT \geq 26 semanas nos grupos lenalidomida (doses combinadas), a resposta eritroide teve seu início mais frequentemente nos ciclos iniciais de tratamento, ocorrendo em 48,8% dos pacientes no primeiro ciclo, em 37,2% no segundo ciclo, em 9,3% no terceiro ciclo e os restantes 4,7% no quarto ciclo de tratamento. A mediana da duração da IT \geq 26 semanas não foi atingida, bem como a mediana da duração da IT pelos critérios do IWG 2000 (\geq 8 semanas). Entretanto, os limites inferiores do IC95% para o IT pelo IWG 2000 foi de 82,9 semanas com lenalidomida 10mg e de 41,3 semanas com lenalidomida 5mg. Destes pacientes, 60% do grupo 10mg e 66,7% do grupo 5mg apresentavam resposta eritroide ao final do seguimento do estudo e foram censurados da análise. As curvas de Kaplan-Meier para esta análise estão apresentadas na Figura 4 a seguir.

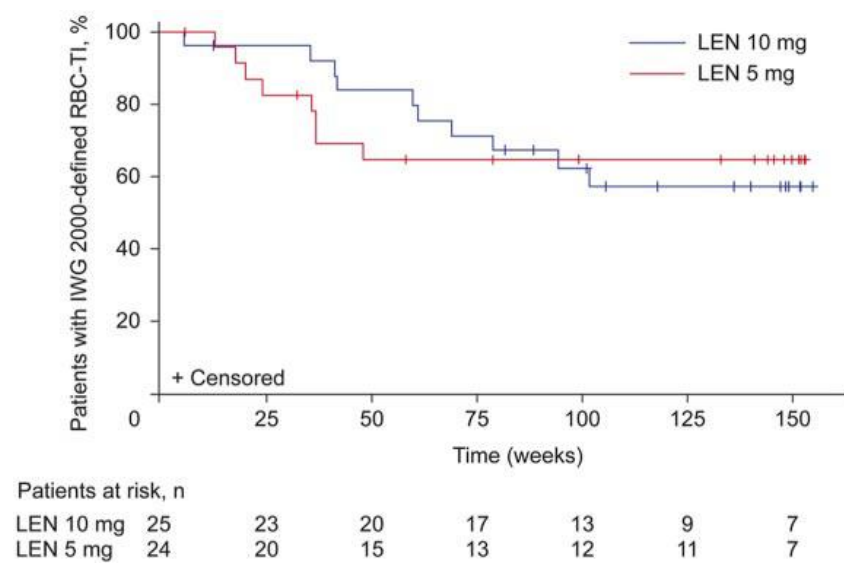


Figura 4. Duração da IT definida pelos critérios IWG 2000 em pacientes randomizados para lenalidomida (5mg ou 10mg)

Nota: Curvas considerando a população de análise por intenção de tratar modificada

Tabela 5. Resposta eritroide na fase duplo-cega

Critérios	Placebo	Lenalidomida 5mg	Lenalidomida 10mg
	Independência transfusional, n(%) [IC95%]		
mITT	n=51	n=47	n=41
IT ≥ 26 semanas	3 (5,9) [1,2 - 16,2]	20 (42,6) [28,3 - 57,8]*	23 (56,1) [39,7 - 71,5]*
IWG 2000 (≥ 8 semanas)	4 (7,8) [2,2 - 18,9]	24 (51,1) [36,1 - 65,9]*	25 (61,0) [44,5 - 75,8]*
IWG 2006 (≥ 8 semanas)	3 (5,9) [1,2 - 16,2]	24 (51,1) [36,1 - 65,9]*	25 (61,0) [44,5 - 75,8]*
ITT	n=67	n=69	n=69
IT ≥ 26 semanas	4 (6,0) [1,7 - 14,6]	24 (34,8) [23,7 - 47,2]*	38 (55,1) [42,6 - 67,1]*
IWG 2000 (≥ 8 semanas)	5 (7,5) [2,5 - 16,6]	33 (47,8) [35,6 - 60,2]*	42 (60,9) [48,4 - 72,4]*
IWG 2006 (≥ 8 semanas)	4 (6,0) [1,7 - 14,6]	33 (47,8) [35,6 - 60,2]*	42 (60,9) [48,4 - 72,4]*

Nota: Resposta eritroide de acordo com os diferentes critérios adotados no estudo e diferentes populações de análise. * $p < 0,001$ em comparação com placebo. IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; ITT: análise por intenção de tratar; mITT: análise por intenção de tratar modificada; IWG: International Working Group; n= número de participantes.

Os autores apresentam análises de subgrupos quanto à resposta eritroide de IT \geq 26 semanas para a comparação entre doses de lenalidomida (população mITT). Os autores referem que a maioria dos subgrupos favorece o uso de lenalidomida 10mg, entretanto apenas o subgrupo que apresentava nível de eritropoietina recombinante circulante > 500 mIU/mL apresentou diferença significativa, com uma resposta eritroide maior no grupo 10mg. Entre os subgrupos avaliados e que não apresentaram diferença significativa estavam idade, sexo, classificação de risco, uso prévio de eritropoietina recombinante, número de alterações citogenéticas e carga transfusional no início do estudo.

A mudança dos níveis de hemoglobina a partir dos valores basais foi avaliada para os sujeitos que apresentaram resposta à lenalidomida (IT \geq 8 semanas) na população mITT. Sujeitos do grupo lenalidomida 10mg apresentaram uma mediana do aumento máximo de hemoglobina de 6,3 g/dL (range = 1,8 - 10,0 g/dL), ao passo que no grupo 5 mg esse valor foi de 5,2 g/dL (range = 1,5 - 8,5 g/dL). Os valores médios com desvio padrão da mudança máxima da hemoglobina a partir do *baseline* para os sujeitos que atingiram IT \geq 26 semanas estão disponíveis no registro do *ClinicalTrials.gov* do estudo, sendo de 2,0 (0,61) para o grupo placebo (n = 3), 5,5 (1,79) para o grupo lenalidomida 5mg (n = 20) e de 6,0 (1,97) para o grupo lenalidomida 10 mg (n = 23). Calculamos a DM entre lenalidomida 5mg e placebo (DM = 3,50, IC95% = 2,45 - 4,54), bem como para lenalidomida 10mg e placebo (DM = 4,0, IC95% = 2,94 - 5,06), ambos apresentando superioridade significativa da lenalidomida quanto ao aumento médio da mudança máxima de hemoglobina.

Resposta citogenética e progressão da SMD foram analisadas para a população mITT. A taxa de resposta citogenética (completa + parcial) foi de 25% e 50% nos grupos lenalidomida 5mg e 10mg, respectivamente (p = 0,066). Considerando apenas resposta completa, as taxas foram 15,6% e 29,4%, respectivamente (p = 0,29). Não houve nenhuma resposta citogenética no grupo placebo (p < 0,001 em comparação com ambos os grupos de lenalidomida). Pela ausência de resposta no grupo placebo, não foi possível calcular o RR para estes desfechos. Por outro lado, progressão citogenética foi observada em 5 de 35 pacientes do grupo placebo (14,3%), 10 de 32 sujeitos do grupo

lenalidomida 5mg (31,3%; $p = 0,17$ versus placebo), 8 de 34 sujeitos no grupo lenalidomida 10mg (23,5%; $p = 0,5$ versus placebo). Os RR calculados para progressão citogenética também não apresentaram diferença significativa entre as doses de lenalidomida e placebo (lenalidomida 5mg RR = 2,06, IC95% = 0,78 - 5,40) e lenalidomida 10mg RR = 1,64, IC95% = 0,60 - 4,53 versus placebo). Os autores não apresentam os resultados para análise por ITT, mas referem resultados similares. A mediana do TTP citogenética não variou muito entre os grupos, sendo de 99 dias ($range = 83 - 172$), 85 ($range = 83 - 339$) e 93 ($range = 85 - 170$ dias) para os grupos placebo, lenalidomida 5mg e 10mg, respectivamente.

A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (segundo o escore do questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* – FACT-An) na avaliação inicial e na semana 12 (antes de permitido o cruzamento) estavam disponíveis para 71% dos pacientes randomizados (sendo uma análise feita com esta população, e não com a mITT). A diferença média a partir do *baseline* foi significativamente maior no grupo lenalidomida 5mg (5,9 versus -2,5; DM = 8,4, IC95% = 1,06 - 15,73) da mesma forma que no grupo 10mg em comparação com placebo (5,8 versus -2,5; DM = 8,3, IC95% = 0,03 – 16,57). A mudança absoluta no escore de FACT-An excedeu 7 pontos (diferença mínima clinicamente importante) entre os sujeitos com IT ≥ 26 semanas nas semanas 12, 24, 36 e 48 em ambos os grupos lenalidomida.

A mediana do tempo de seguimento para a população de segurança (mesmos sujeitos da ITT) para progressão para LMA foi de 30,9 meses ($range = 2,1 - 56,5$) no grupo placebo, 31,8 meses ($range = 0,8 - 59,4$) no grupo lenalidomida 5mg e de 36,1 meses ($range = 0,4 - 57,7$) no grupo lenalidomida 10mg. Para o grupo inicialmente randomizado para placebo, um total de 23 sujeitos (34,3%) progrediram para LMA, sendo que 2 sujeitos apresentaram progressão antes do cruzamento (16 semanas). De 11 pacientes randomizados para placebo que nunca receberam lenalidomida (3 destes completando todo o período duplo-cego de 52 semanas), 4 pacientes progrediram para LMA; de 56 sujeitos que cruzaram de placebo para lenalidomida 5mg, 17 progrediram para LMA. Do grupo randomizado para lenalidomida 5mg, 16 (23,2%) dos 69 pacientes progrediram para LMA, sendo que 2 destes progrediram antes da 16ª semana. No grupo lenalidomida

10mg, 15 (21,7%) dos 69 sujeitos progrediram para LMA no período do estudo, mas nenhum na fase prévia ao cruzamento. A mediana do TTP para LMA não foi atingida em nenhum dos grupos.

Calculamos o risco de progressão para LMA no período duplo-cego (52 semanas) e seguimento em até 3 anos utilizando dados disponibilizados no *ClinicalTrials.gov*. Para o período duplo-cego, lenalidomida 5mg (RR = 1,70, IC95% = 0,52 - 5,54) ou 10mg (RR = 0,48, IC95% = 0,09 - 2,56) não afetaram significativamente o risco de progressão para LMA em comparação com placebo. No seguimento em até 3 anos, também não houve efeito significativo do uso de lenalidomida 5mg (RR = 0,74, IC95% = 0,42 - 1,29) ou lenalidomida 10mg (RR = 0,69, IC95% = 0,39 - 1,23) em comparação com placebo.

O risco cumulativo de progressão para LMA com uso de lenalidomida (doses combinadas) foi de 16,8% (IC95% = 9,8 - 23,7) em dois anos e de 25,1% (IC95% = 17,1 - 33,1) em 3 anos. As curvas para TTP para LMA para os grupos da análise por ITT estão apresentadas na Figura 5A, a seguir. Na Figura 5B e 5C, estão apresentadas as curvas apenas para sujeitos randomizados para lenalidomida, sendo respectivamente, de acordo com a resposta citogenética e resposta eritroide (IT \geq 8 semanas). Sujeitos que apresentaram resposta eritroide tiveram maior sobrevida livre de progressão (*progression free survival* – PFS) para LMA do que não respondedores (na análise em 6 meses).

A mediana do seguimento para OS foi de 35,9 meses (*range* = 2,1 - 56,5) no grupo placebo, 35,5 meses (*range* = 1,9 - 59,4) no grupo lenalidomida 5mg e de 36,9 meses (*range* = 0,4 - 57,7) no grupo lenalidomida 10mg. Na data de finalização do estudo, 101 pacientes haviam morrido (população ITT). Calculamos o RR para mortalidade em 3 anos, utilizando dados disponibilizados no *ClinicalTrials.gov* para a população ITT e verificamos que o uso de lenalidomida 5mg (RR = 0,88, IC95% = 0,63 - 1,25) ou 10 mg (RR = 0,94, IC95% = 0,68 - 1,31) não afetou significativamente o risco de morte em comparação com placebo.

As medianas de OS para os grupos placebo, lenalidomida 5mg e 10mg foram de 42,4 meses (IC95% = 31,9 - não alcançado); 35,5 meses (IC95% = 24,6 - não alcançado)

e 44,5 meses (IC95% = 35,5 - não alcançado), respectivamente. A Figura 6, apresentada na sequência, mostra, de maneira similar às análises para LMA, os resultados de OS para os grupos randomizados e apenas para pacientes dos grupos lenalidomida, divididos de acordo com a presença de resposta citogenética e resposta eritroide (≥ 8 semanas) no marco de seis meses.

Através de análise com modelo de Cox, os autores apontam que IT ≥ 8 semanas estava associado com uma redução do risco de progressão para LMA ou morte de 42% (RR = 0,58, IC95% = 0,33 - 0,99) e 47% de redução do risco de morte (RR = 0,53, IC95% 0,31 - 0,91). Outros cofatores que influenciaram o risco de progressão para LMA ou morte foram valores basais de ferritina elevados (PFS LMA RR = 1,01 para cada mol/L, IC95% = 1,00 - 1,02; OS RR = 1,04 para cada mol/L, IC95% = 1,01 - 1,07) e idade mais avançada (PFS LMA RR = 1,04 para cada ano de idade, IC95% = 1,01 - 1,06; OS RR = 1,04, IC95% = 1,01 - 1,07). Maior carga transfusional aumentou significativamente o risco apenas de morte (PFS LMA RR = 1,08, IC95% = 1,00 - 1,16, $p = 0,055$; OS RR = 1,09, IC95% = 1,02 - 1,17).

A frequência de EA graus 3 ou 4 na fase duplo-cega mais comuns nos grupos lenalidomida foram neutropenia, trombocitopenia e leucopenia. Neutropenia e trombocitopenia ocorreram principalmente nos dois primeiros ciclos, com redução subsequente. Anemia apresentou frequência maior no grupo placebo do que nos grupos lenalidomida. Calculamos o RR para ocorrência de um ou mais EA e verificamos um risco cerca de 2 vezes maior com o uso de lenalidomida 5mg (RR = 2,07, IC95% = 1,56 - 2,76) bem como lenalidomida 10 mg (RR = 2,17, IC95% = 1,64 - 2,88), em comparação com placebo. Ambas as doses apresentaram aumento significativo em comparação com placebo, do risco de neutropenia (lenalidomida 5mg RR = 4,95, IC95% = 2,75 - 8,92; lenalidomida 10mg RR = 5,05, IC95% = 2,81 - 9,08) e de trombocitopenia (lenalidomida 5mg RR = 22,33, IC95% = 3,10 - 160,74; lenalidomida 10mg RR = 27,18, IC95% = 3,81 - 194,20). O uso de lenalidomida, em ambas as doses, não diferiu de placebo quanto ao risco de anemia (lenalidomida 5mg RR = 0,65, IC95% = 0,19 - 2,19; lenalidomida 10mg

RR = 0,32, IC95% = 0,07 - 1,55) e trombose venosa profunda (lenalidomida 5mg RR = 0,97, IC95% = 0,06 - 15,20; lenalidomida 10mg RR = 3,88, IC95% = 0,45 - 33,86).

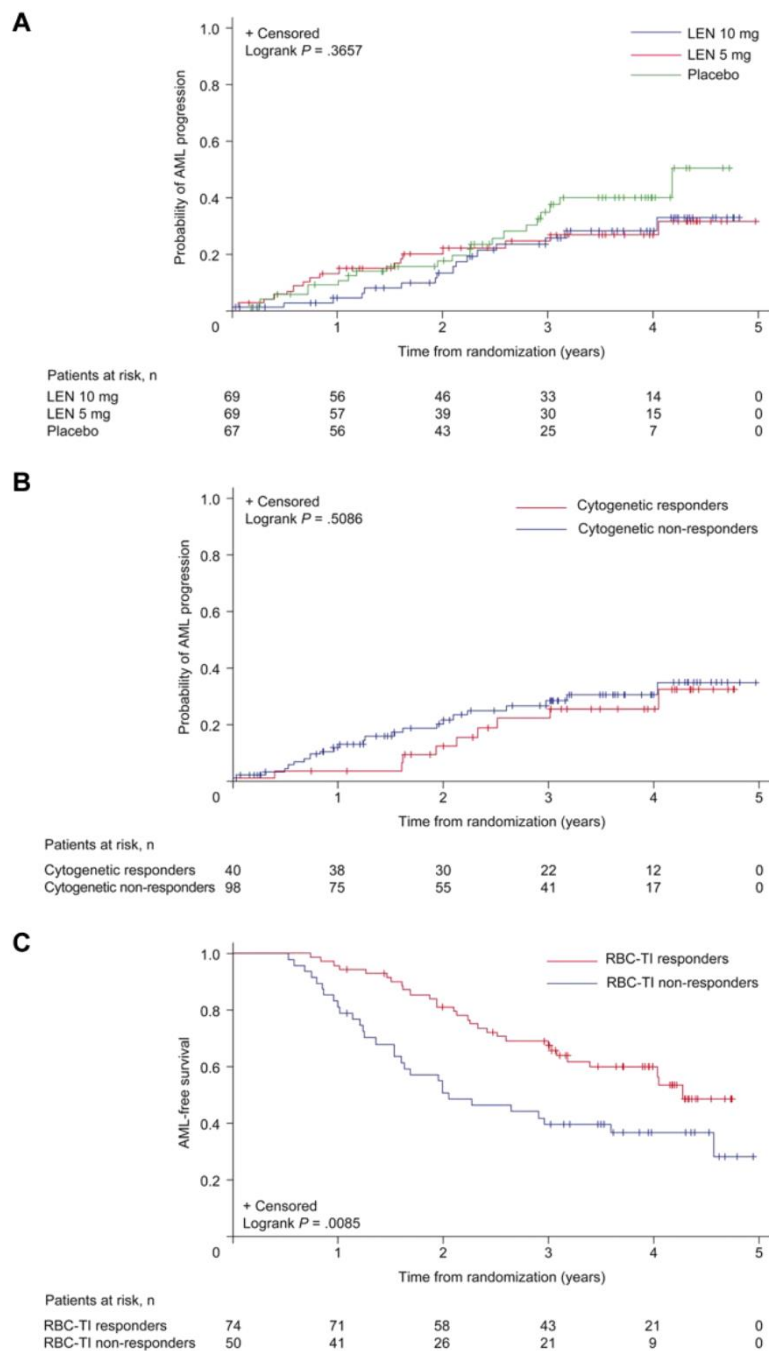


Figura 5. Tempo até progressão para LMA.

Nota: Apresentando resultados para análise por ITT. O grupo placebo inclui 56 pacientes (83,6%) que não alcançaram resposta mínima em 16 semanas e cruzaram para tratamento aberto com lenalidomida 5mg. A: de acordo com o grupo randomizado; B: de acordo com resposta citogenética (completa + parcial) em pacientes randomizados para lenalidomida e C: pela análise em 6 meses da sobrevida livre de progressão de acordo com a resposta eritrocitária de independência transfusional ≥ 8 semanas em pacientes randomizados para lenalidomida.

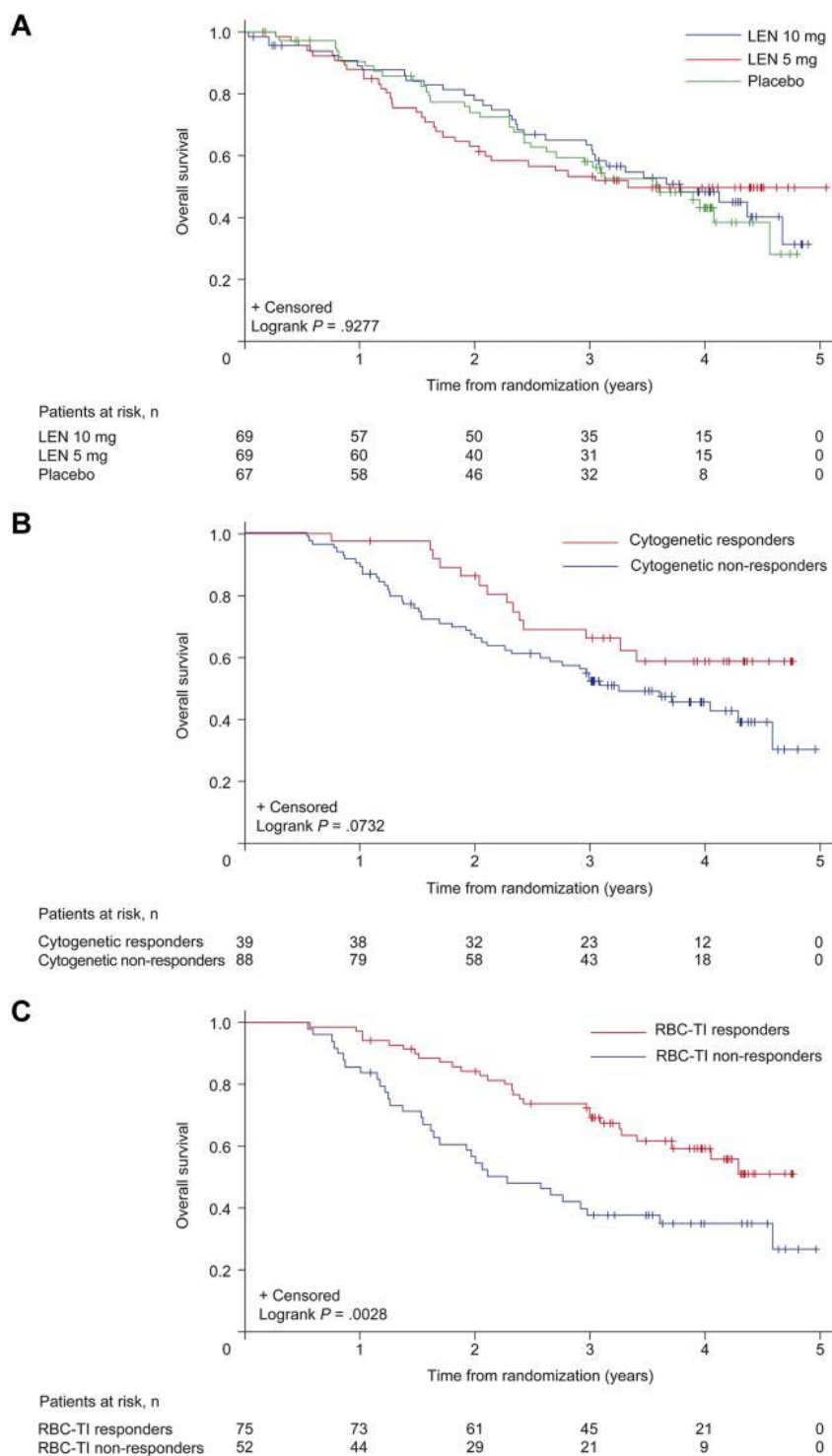


Figura 6. Duração da sobrevida global

Nota: Apresentando resultados para análise por ITT. O grupo placebo inclui 56 pacientes (83,6%) que não alcançaram resposta mínima em 16 semanas e cruzaram para tratamento aberto com lenalidomida 5mg. A: de acordo com o grupo randomizado; B: de acordo com resposta citogenética (completa + parcial) em pacientes randomizados para lenalidomida e C: pela análise em 6 meses da sobrevida livre de progressão de acordo com a resposta eritrocitária de independência transfusional ≥ 8 semanas em pacientes randomizados para lenalidomida.

Redução de dose (de acordo com o protocolo) pela ocorrência de EA foi conduzida em 38 (55,1%) do grupo lenalidomida 10mg e em 36 pacientes (52,2%) no grupo lenalidomida 5mg. Uma segunda redução de dose foi necessária em 11 (14,5%) e 5 (7,2%) dos pacientes dos grupos lenalidomida 10mg e 5mg, respectivamente. Além disto, a interrupção da intervenção foi necessária em 32 (46,4%) e 20 (29%) pacientes, respectivamente. Abandono do tratamento na fase duplo-cega por EA foi reportada em 6 pacientes (8,7%) no grupo lenalidomida 10mg, 12 pacientes (17,4%) no grupo que recebeu 5mg e em 3 pacientes (4,5%) do grupo placebo, sendo neutropenia a causa para 1 sujeito em cada grupo que recebeu lenalidomida.

Em resumo, este estudo demonstrou que o uso de lenalidomida nas doses de 5 ou 10mg promove resposta eritroide (IT \geq 26 semanas, bem como segundo os critérios de IWG 2000 e 2006) e resposta citogenética, além de ser relativamente bem tolerada com um perfil de segurança administrável, sendo superior em comparação com placebo em pacientes com SMD de risco baixo/intermediário-1 segundo a classificação IPSS dependentes de transfusão. A IT foi durável e associada com melhorias em níveis de hemoglobina, qualidade de vida relacionada à saúde e menor risco de morte.

É importante destacar, no entanto, que o fato de boa parte das análises serem realizadas para a população mITT pode ter introduzido um viés por perda de seguimento nas análises de efetividade, considerando uma ausência de cerca de 32% dos pacientes randomizados, a qual foi maior nos grupos lenalidomida 5mg (31,9%) e 10mg (40,7%) em comparação com placebo (23,9%). Por outro lado, estes pacientes excluídos das análises por mITT em boa parte não eram elegíveis ou não foi possível confirmar sua elegibilidade para o estudo, não sendo uma exclusão por falta de aderência ao protocolo (a qual teria maior potencial para enviesamento dos resultados). Outro ponto importante é a possibilidade de cruzamento entre os grupos após a avaliação em 16 semanas, onde apenas 3 sujeitos do grupo placebo (4,5%), 23 (33,3%) do grupo lenalidomida 5mg e 39 (56,5%) do grupo lenalidomida 10mg completaram a fase duplo-cega (52 semanas) sem cruzamento ou interrupção do tratamento por qualquer motivo.

Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica apontou baixo risco de viés para o ECR incluído quanto à geração de sequência aleatória e alocação sigilosa. Quanto ao cegamento de investigadores e participantes, o estudo apresentava uma fase duplo-cega de 52 semanas. Entretanto, participantes que não apresentassem resposta eritroide mínima em 16 semanas seriam descegados e poderiam fazer uso da intervenção abertamente. Embora não haja clareza quanto ao cegamento de avaliadores de desfecho, na fase onde o estudo era dito duplo-cego, provavelmente os avaliadores também eram cegados, mas isto não fica totalmente claro. De toda forma, considerando que a IT não é determinada pelo participante, e desfechos que poderiam ser afetados pela falta de cegamento (i.e. qualidade de vida) foram avaliados previamente ao cruzamento dos participantes, consideramos que a potencial falta de cegamento não é capaz de alterar os resultados dos desfechos, sendo considerado um baixo risco de viés para ambos os domínios de cegamento de participantes e investigadores e cegamento de avaliadores dos desfechos.

O estudo apresentou alto risco de viés para dados incompletos de desfecho, pois boa parte de seus desfechos foram analisados conforme análise por mITT (incluindo apenas sujeitos com confirmação central de SMD com del(5q31) e dependência transfusional documentada), o que excluiu cerca de 32% dos pacientes randomizados. Também foi considerado alto risco de viés para relato de desfecho seletivo, pois o estudo deixa de reportar desfechos conforme previsto no protocolo disponível no *ClinicalTrials.gov*, e inclui desfechos não previstos no protocolo (i.e. resposta citogenética pelos critérios IWG 2006). Não foram identificadas outras fontes de vieses potenciais no estudo. A Figura 7, a seguir, apresenta um resumo da avaliação de risco de viés do ECR incluído.

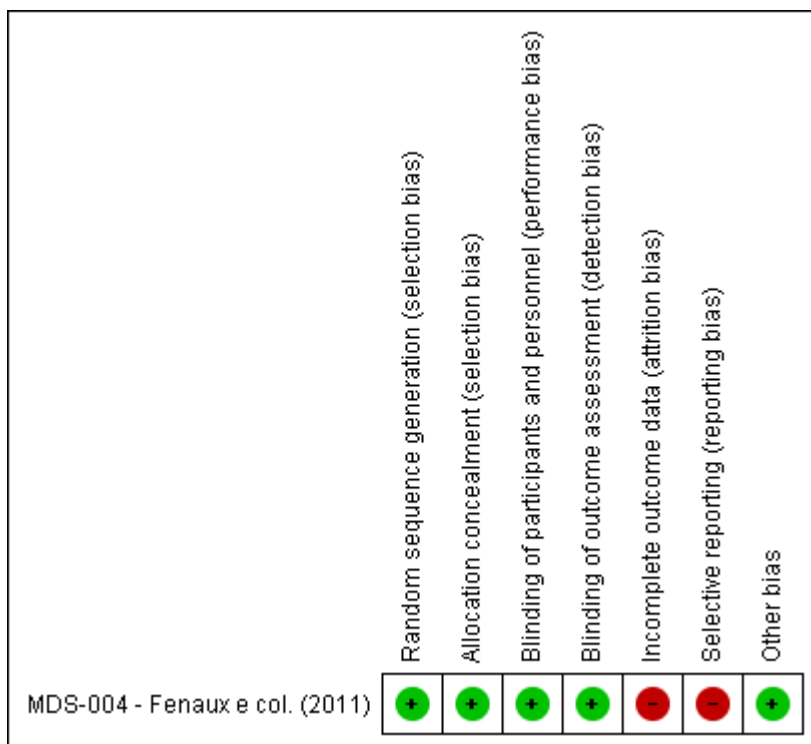


Figura 7. Avaliação do risco de viés do ECR incluído

Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação de acordo com o Sistema GRADE está resumida na Tabela 6, a seguir. Foram avaliados os principais desfechos apresentados pelo estudo MDS-004, considerando a comparação entre lenalidomida 10mg e placebo. É importante salientar que a qualidade da evidência não foi rebaixada por inconsistência para nenhum desfecho pois foram incluídos dados de apenas um ECR. A existência de apenas um ECR também impediu a avaliação de viés de publicação, não havendo rebaixamento por este critério. Quanto aos critérios para elevar a qualidade da evidência, não foi considerado o efeito-dose resposta, uma vez que apenas a dose 10mg foi considerada.

A qualidade da evidência foi alta para os principais desfechos de efetividade, incluindo resposta eritroide, sobrevida global e desfechos de segurança, principalmente pelo estudo apresentar análise por ITT para estes desfechos, e em alguns casos apresentar um efeito de grande magnitude ($RR > 2,0$) ou magnitude muito grande ($RR > 5,0$). Entretanto, para muitos desfechos, a confiança na estimativa foi rebaixada por

imprecisão por causa da amplitude do intervalo de confiança do efeito estimado. Além disto, desfechos que foram apresentados apenas para análise por mITT foram penalizados quanto ao risco de viés.

Tabela 6. Lenalidomida 10mg comparado a placebo para SMD com del(5q) de risco baixo/intermediário-1 transfusão-dependente

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade da evidência (GRADE)	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Placebo	Com Lenalidomida 10mg		Risco com Placebo	Diferença de risco com Lenalidomida 10mg (IC95%)
Independência transfusional ≥ 26 semanas (seguimento: 52 semanas)											
136 (1 ECR)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^e	Tamanho de efeito muito grande	⊕⊕⊕⊕ ALTA	4/67 (6,0%)	38/69 (55,1%)	RR 9,22 (3,48 para 24,43)	60 por 1.000	491 mais por 1.000 (148 mais para 1.399 mais)
Independência transfusional ≥ 8 semanas (IWG 2000) (seguimento: 52 semanas)											
136 (1 ECR)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^e	Tamanho de efeito muito grande	⊕⊕⊕⊕ ALTA	5/67 (7,5%)	42/69 (60,9%)	RR 8,15 (3,44 para 19,35)	75 por 1.000	534 mais por 1.000 (182 mais para 1.369 mais)
Independência transfusional ≥ 8 semanas (IWG 2006) (seguimento: 52 semanas)											
136 (1 ECR)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^e	Tamanho de efeito muito grande	⊕⊕⊕⊕ ALTA	4/67 (6,0%)	42/69 (60,9%)	RR 10,19 (3,87 para 26,87)	60 por 1.000	549 mais por 1.000 (171 mais para 1.544 mais)
Mudança máxima a partir do <i>baseline</i> no nível de hemoglobina (seguimento: 52 semanas)											
26 (1 ECR)	Grave ^c	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	⊕⊕⊕○ MODERADA	3	23	-	A mudança média no nível de hemoglobina foi 2,0 g/dL	DM 4 g/dL mais alto (2,94 mais alto para 5,06 mais alto)
Resposta citogenética (completa ou parcial) (seguimento: 52 semanas)											

69 (1 ECR)	Grave ^d	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	⊕⊕⊕○ MODERADA	0/35 (0,0%)	17/34 (50,0%)	Não estimável	0 por 1.000	Não estimável
Progressão citogenética (seguimento: 52 semanas)											
69 (1 ECR)	Grave ^c	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Nenhuma	⊕○○○ MUITO BAIXA	5/35 (14,3%)	8/34 (23,5%)	RR 1,65 (0,60 para 4,53)	143 por 1.000	93 mais por 1.000 (57 menos para 504 mais)
Qualidade de vida (seguimento: 12 semanas; avaliado com: FACT-An)											
100 (1 ECR)	Grave ^c	Não grave	Não grave	Grave ^e	Nenhuma	⊕⊕○○ BAIXA	52	48	-	A média qualidade de vida foi -2,5 pontos	DM 8,3 pontos mais alto (0,03 mais alto para 16,57 mais alto)
Progressão para leucemia mieloide aguda (seguimento: 52 semanas)											
136 (1 ECR)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Nenhuma	⊕⊕○○ BAIXA	4/67 (6,0%)	2/69 (2,9%)	RR 0,48 (0,09 para 2,56)	60 por 1.000	31 menos por 1.000 (54 menos para 93 mais)
Progressão para leucemia mieloide aguda (seguimento: até 3 anos)											
136 (1 ECR)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Nenhuma	⊕⊕○○ BAIXA	21/67 (31,3%)	14/69 (20,3%)	RR 0,69 (0,39 para 1,23)	313 por 1.000	97 menos por 1.000 (191 menos para 72 mais)
Mortalidade (seguimento: até 3 anos)											
136 (1 ECR)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Nenhuma	⊕⊕○○ BAIXA	35/67 (52,2%)	34/69 (49,3%)	RR 0,94 (0,68 para 1,31)	522 por 1.000	31 menos por 1.000 (167 menos para 162 mais)
Ocorrência de 1 ou mais eventos adversos graus 3 ou 4 (seguimento: 52 semanas)											
136 (1 ECR)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^e	Tamanho de efeito grande	⊕⊕⊕⊕ ALTA	29/67 (43,3%)	65/69 (94,2%)	RR 2,17 (1,64)	433 por 1.000	506 mais por 1.000

									para 2,88)		(277 mais para 814 mais)
Ocorrência de neutropenia graus 3 ou 4 (seguimento: 52 semanas)											
136 (1 ECR)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^e	Tamanho de efeito muito grande	⊕⊕⊕⊕ ALTA	10/67 (14,9%)	52/69 (75,4%)	RR 5,05 (2,81 para 9,08)	149 por 1.000	604 mais por 1.000 (270 mais para 1.206 mais)
Ocorrência de trombocitopenia graus 3 ou 4 (seguimento: 52 semanas)											
136 (1 ECR)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^e	Tamanho de efeito muito grande	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1/67 (1,5%)	28/69 (40,6%)	RR 27,19 (3,81 para 194,20)	15 por 1.000	391 mais por 1.000 (42 mais para 2.884 mais)
Ocorrência de leucopenia graus 3 ou 4 (seguimento: 52 semanas)											
136 (1 ECR)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0/67 (0,0%)	6/69 (8,7%)	Não estimável	0 por 1.000	Não estimável
Ocorrência de anemia graus 3 ou 4 (seguimento: 52 semanas)											
136 (1 ECR)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Nenhuma	⊕⊕○○ BAIXA	6/67 (9,0%)	2/69 (2,9%)	RR 0,32 (0,07 para 1,55)	90 por 1.000	61 menos por 1.000 (83 menos para 49 mais)
Ocorrência de trombose venosa profunda graus 3 ou 4 (seguimento: 52 semanas)											
136 (1 ECR)	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^b	Nenhuma	⊕⊕○○ BAIXA	1/67 (1,5%)	4/69 (5,8%)	RR 3,88 (0,45 para 33,86)	15 por 1.000	43 mais por 1.000 (8 menos para 490 mais)

Nota: Tabela gerada no site grade.pro.org. DM: diferença entre médias; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo. a. Análise por intenção de tratar disponível neste desfecho; b. Intervalo de confiança muito amplo, abrangendo risco e benefício; c. Apenas análise por intenção de tratar modificada disponível para o desfecho; d. Apenas análise por intenção de tratar modificada disponível para o desfecho, considerando apenas pacientes que atingiram independência transfusional ≥26 semanas; e. Intervalo de confiança amplo, mas definição clara de risco ou benefício para a estimativa.

2.3.2.2. Revisão sistemática

Lian e col. (2016)

A revisão sistemática de Lian e col. (2016)⁴¹, conforme mencionado previamente foi a revisão que serviu como base para o desenvolvimento da presente atualização. As buscas foram conduzidas no Medline (via PubMed), EMBASE e Cochrane CENTRAL, por estudos indexados até março de 2016. Este estudo apresenta uma amplitude maior quanto ao tipo de estudo, sendo elegíveis quaisquer desenhos de estudo, contanto que apresentassem uma quantidade suficiente de informação para descrição na revisão. Quanto aos demais critérios de elegibilidade, os estudos deveriam ter investigado os efeitos da lenalidomida no tratamento de SMD com classificações de risco mais baixas (baixo e intermediário-1). Entretanto, os pacientes podiam apresentar ou não del(5q).

A seleção dos estudos foi conduzida por dois investigadores independentes e desacordos foram resolvidos por um terceiro revisor. Todos os estudos incluídos foram avaliados de acordo com os critérios da ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (incluindo os estudos não-randomizados), classificando a “presença” ou “ausência” do critério e não um julgamento da existência de risco de viés propriamente dito.

Os autores conduziram metanálise de proporções com IC95% ou hazard ratio (HR), odds ratio (OR) e RR com IC95% para desfechos dicotômicos. A heterogeneidade estatística foi avaliada através do teste de inconsistência (I^2) e Q de Cochrane, sendo utilizado um modelo de efeito fixo para $I^2 < 50\%$ e $p > 0,10$, respectivamente, ou modelo de efeitos randômicos para os demais casos. A presença de viés de publicação foi avaliada de acordo com inspeção visual de *funnel plots*, bem como testes de Begg e Egger.

As buscas resultaram em 2.384 registros para serem avaliados. Foram incluídos ao final do processo de seleção 17 artigos completos contendo 6 ECR (de acordo com os autores). Entretanto, os autores incluíram três ECR⁴³⁻⁴⁵, três ensaios clínicos fase II, de braço único⁴⁶⁻⁴⁸ – incluindo o MDS-003 (brevemente descrito na seção 2.3.3.1 em

evidências adicionais) –, dois estudos de intervenção não randomizados^{49,50}, dois estudos de coorte controlados^{51,52}, dois estudos de coorte não controlados^{53,54}, um estudo de coorte retrospectivo com lenalidomida seguida ou precedida de azacitidina⁵⁴, e uma análise agrupada do MDS-004 e MDS-003⁵⁵. Destes estudos, apenas o MDS-003⁴⁶, MDS-004⁴³ e, consequentemente, o estudo de Kuendgen e col. (2013)⁵⁵ incluem a população de interesse deste relatório (SMD de risco baixo/intermediário-1 dependentes de transfusão com del(5q)).

Quanto à resposta eritroide hematológica (aumento na contagem eritrocitária em resposta ao tratamento), seis estudos envolvendo pacientes com del(5q) foram metanalisados, sendo identificada em uma proporção de 79% dos sujeitos analisados (IC95% = 71 - 87). Comparando sujeitos com carga transfusional acima de 4 em comparação com até 4 unidades a cada 8 semanas, independentemente da presença de del(5q), os sujeitos com carga transfusional ≤ 4 unidades em 8 semanas apresentam maior chance de desenvolver IT por ≥ 8 semanas (critério IWG 2000), apresentando um OR de 1,47 (IC95% = 0,79-2,74) em pacientes com del(5q), utilizando-se dados apenas do MDS-004.

Metanálises de proporções considerando pacientes com del(5q) incluíram 6 estudos e verificaram uma proporção de resposta citogenética (completa + parcial) de 49% (IC95% = 18 - 80), de resposta citogenética completa de 24% (IC95% = 12 - 36) e de resposta parcial de 27% (IC 95% = 18 - 37). A metanálise para OS incluiu 3 estudos envolvendo pacientes com del(5q), apontando uma redução do risco de morte de 38% com o uso de lenalidomida (HR = 0,62, IC95% = 0,47 - 0,83). Progressão para LMA também foi avaliada através de metanálise para a população com del(5q), mostrando uma redução do risco de progressão de 39% (HR = 0,61, IC95% = 0,41 - 0,91). Análise considerando características dos pacientes demonstraram maior risco de progressão para LMA em pacientes com excesso de blastos medulares (blastos $\geq 5\%$) com um HR de 1,30 (IC95% = 1,11 - 1,53), bem como em pacientes com del(5q) com duas ou mais anormalidades citogenéticas (HR = 3,42, IC95% = 2,08 - 5,64).

As análises de proporção de pacientes que apresentaram EA não foram apresentadas separadamente para pacientes com del-5q, sendo incluídos 10 estudos nas metanálises. De maneira geral, entre os pacientes que receberam lenalidomida, 21% (IC95% = 17 - 26%) apresentaram algum EA graus 3 ou 4, sendo que 51% (IC95% = 30 - 73%) apresentaram neutropenia, 31% (IC95% = 20 - 42%) trombocitopenia, 9% (IC95% = 5 - 13%) leucopenia, 7% (IC95% = 2 - 12%) anemia, 3% (IC95% = 2 - 5%) trombose venosa profunda, e <3% apresentaram diarreia, fadiga ou *rash* cutâneo.

Esta revisão sistemática apresenta uma revisão geral dos efeitos da lenalidomida em pacientes com SMD com classificação de risco baixa/intermediária-1 pelo IPSS, independentemente do perfil de alterações citogenéticas. Embora os autores tenham referido que os 17 estudos incluídos se referiam a 6 ECR, na realidade apenas 3 ECR estavam incluídos. Os demais estudos eram ensaios clínicos de braço único, estudos observacionais e análises agrupadas. De toda forma, a inclusão de diferentes tipos de desenho de estudo possibilitou a condução das metanálises envolvendo um número maior de sujeitos expostos à lenalidomida. Entretanto, como é sabido, estudos observacionais apresentam outras fontes de vieses além das existentes em ECR, que não foram abordadas na avaliação da qualidade metodológica dos estudos. A heterogeneidade entre os mesmos foi apenas incorporada através de análise por modelo de efeitos randômicos quando a mesma era alta, mas não foi conduzida nenhuma investigação quanto às causas de heterogeneidade, como análise de sensibilidade ou meta-regressão.

Apesar destas limitações, o estudo apresenta análises que complementam as evidências quanto ao efeito da lenalidomida em pacientes com SMD de risco baixo/intermediário-1 com del-5q, unindo as evidências do estudo já descrito neste relatório (MDS-004) com evidências de estudos observacionais, reforçando o benefício quanto à IT \geq 8 semanas e apontando benefício da lenalidomida para redução do risco de morte e progressão para LMA.

2.3.3. Evidências adicionais

Além dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, consideramos relevante apresentar brevemente os resultados de quatro outras publicações: o MDS-003, que é o ensaio clínico fase 2 que precedeu o MDS-004 incluindo população com as mesmas características deste; duas subanálises do MDS-004^{31,56} e três análises agrupadas com pacientes do MDS-003 e MDS-004^{55,57,58}.

2.3.3.1. MDS-003 – List e col. (2006)

O MDS-003 é o ensaio clínico que primeiro apresentou evidências da efetividade de lenalidomida no tratamento de SMD de risco baixo/intermediário-1 com del-5q. Foram incluídos 148 pacientes que receberam lenalidomida 10mg por 21 dias em ciclos de 28 dias ou diariamente e foram acompanhados por 24 semanas quanto à efetividade e segurança. Seus resultados apontaram que a lenalidomida era capaz de gerar resposta eritroide com redução da necessidade de transfusões em 9% dos pacientes (IC95% = 5 - 15%) e 67% (IC95% = 59 - 74%) adquiriram IT por ≥ 8 semanas consecutivas. O tempo mediano para IT foi de 4,6 semanas (*range* = 1 - 49).

A mediana do aumento da concentração de hemoglobina no sangue a partir do *baseline* foi de 5,4g/dL (*range* = 1,1 - 11,4). A mediana do seguimento foi de 104 semanas. A mediana da duração da IT não foi alcançada (*range* = 8,6 - ≥ 89 semanas), sendo que a IT permaneceu por pelo menos 1 ano em 62% dos pacientes que apresentaram IT por ≥ 8 semanas. Análise multivariada apontou que duas características afetaram a resposta eritroide: trombocitopenia no *baseline* (contagem de plaquetas $<100.000/m^3$), com OR para a comparação com ausência de trombocitopenia de 4,53 ($p = 0,003$); e carga transfusional mais alta no *baseline*, com OR de 3,59 ($p = 0,01$) da comparação entre ≥ 4 unidades em 8 semanas em comparação com <4 unidades.

Resposta citogenética foi avaliada para 85 pacientes, sendo que 45% (IC95% = 34 - 56) apresentaram remissão citogenética completa e 28% (IC95% = 19 - 39) apresentaram resposta parcial, sendo que a resposta citogenética apresentou

correlação próxima com resposta hematológica: 61 de 62 pacientes com resposta citogenética parcial ou completa adquiriram IT. Análise multivariada apontou dois fatores gerando menor probabilidade de resposta citogenética: trombocitopenia (OR = 4,78, $p = 0,02$), e idade ≤ 60 anos (OR = 2,99, $p = 0,07$). Progressão citogenética foi avaliada em 119 pacientes, sendo que entre os 62 pacientes que apresentaram resposta citogenética, o padrão de anormalidade retornou em 17 pacientes, a proporção de células anormais em metáfase aumentou em 14 pacientes e nova anormalidade cromossomal foi identificada em 4 pacientes acompanhando a del(5q) além de 6 pacientes que apresentaram outra alteração citogenética não acompanhada por del(5q).

Neutropenia e trombocitopenia graus 3 ou 4 foram os EA mais frequentes (55% e 44%, respectivamente), seguidos por anemia (7%), leucopenia (6%) e rash (6%). Demais EA ocorreram em 3% ou menos dos pacientes. Morreram 11 pacientes durante o tratamento ou até 30 dias após, sendo 3 mortes julgadas como possivelmente relacionada à infecção neutropênica. Ajuste de dose foi necessário em 84% dos pacientes, incluindo 91% dos que recebiam 10mg diariamente e 67% dos que receberam por 21 dias em ciclos de 28 dias. Na semana 24, 32% dos pacientes ainda recebiam 10 mg diariamente, 44% recebiam 5mg diariamente e 24% recebiam 5mg em dias alternados. O intervalo mediano até ajuste de dose foi de 22 dias (*range* = 2 - 468). Interrupção do tratamento por EA foi conduzida em 20% dos pacientes. Desta forma lenalidomida foi considerada potencialmente efetiva e relativamente segura no tratamento de pacientes com SMD dependente de transfusão com deleção de 5q, embora sem ter avaliado sua comparação com o uso de placebo, a qual foi realizada posteriormente no ECR fase III MDS-004, já discutido neste relatório.

2.3.3.2. *Sub análises do estudo MDS-004*

Revicki e col. (2013)⁵⁶ publicaram uma sub análise do estudo MDS-004, com relato detalhado da avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde avaliada pelo FACT-An, obtido de um total de 167 pacientes do estudo. Os resultados demonstram

superioridade dos grupos lenalidomida 5mg e 10mg em comparação com placebo na melhora do escore FACT-An total entre o *baseline* e 12ª semana (+5,7 e +5,7 versus -2,8, respectivamente; $p < 0,05$ em ambas as comparações). Considerando a resposta eritroide, pacientes que atingiram IT ≥ 26 semanas apresentaram uma melhora no FACT-An total e na maioria dos subescores significativamente maior do que pacientes que não atingiram IT. Além disto, pacientes que cruzaram de placebo para lenalidomida 5mg após a 16ª semana apresentaram uma melhora clinicamente significativa nos escores FACT-An. Conforme descrito previamente para a publicação principal, em todas as avaliações posteriores (16ª, 24ª, 36ª e 48ª semanas) houve uma diferença clinicamente importante em comparação com o *baseline* quanto à qualidade de vida, embora pelo cruzamento dos participantes e dados faltantes, estas análises sejam consideradas apenas exploratórias.

Giagounidis e col. (2014)³¹ também conduziram uma subanálise dos dados obtidos no ECR MDS-004, incluindo apenas pacientes com del(5q) isolada, incluindo 47 pacientes no grupo placebo, 43 no grupo lenalidomida 5mg e 45 no grupo lenalidomida 10mg. O estudo apresenta resultados para os principais desfechos analisados na publicação principal do MDS-004. A frequência de IT ≥ 26 semanas foi significativamente maior no grupo 10mg (57,4%, $p < 0,0001$ vs placebo) e no grupo 5mg (37,2%, $p = 0,0001$ vs placebo) em comparação com placebo (2,2%). A taxa de resposta citogenética também foi maior nos grupos lenalidomida 10mg (56,8%, $p < 0,0001$ vs placebo) e 5mg (23,1%, $p = 0,0299$ vs placebo) em comparação com placebo (0%). O risco cumulativo de LMA em 2 anos foi de 12,6%, 17,4% e 16,7% para os grupos lenalidomida 10mg, 5mg ou placebo, respectivamente. A OS não diferiu entre os grupos, mas foi significativamente maior em pacientes que receberam lenalidomida e apresentavam IT ≥ 26 semanas no marco de 6 meses em comparação com os que não apresentaram resposta eritroide.

2.3.3.3. *Análises agrupadas dos estudos MDS-003 e MDS-004*

Sekeres e col. (2011)⁵⁷ apresentaram uma análise agrupada, publicada em anais de congresso, para avaliação de fatores preditivos de OS e progressão para LMA,

incluindo ambos os estudos MDS-003 e MDS-004. Estes fatores foram analisados através de modelos de riscos proporcionais de Cox, avaliando o impacto de características basais e resposta eritroide com IT ≥ 26 semanas, OS e progressão para LMA. Foram incluídos 286 pacientes tratados com lenalidomida de ambos os estudos na análise por ITT. Os resultados da análise de Cox apontaram que atingir IT por ≥ 26 semanas esteve associado com redução significativa do risco de morte em cerca de 64%. Contagem plaquetária maior no *baseline* também apresentou associação com redução significativa do risco de morte em 13% para cada aumento de $100 \times 10^9/L$ na contagem plaquetária. Idade mais avançada no *baseline* apresentou associação com menor OS, aumentando o risco de morte em 5% para cada ano a mais. Maior carga transfusional também apresentou associação com aumento de risco de morte (aumento de 6% no risco por 1 unidade em 8 semanas). A carga transfusional também apresentou associação com aumento de risco de progressão para LMA (HR = 1,13, $p < 0,001$). Além disto, a presença de del(5q) + ≥ 1 alteração adicional se mostrou associada com um risco cerca de 2 vezes maior de progressão para LMA (HR = 2,12, $p = 0,006$).

Kuendgen e col. (2013)⁵⁵ apresentam uma análise agrupada do MDS-003 e MDS-004, incluindo todos os pacientes tratados com lenalidomida nos estudos, além de uma coorte de 125 pacientes com as mesmas características de SMD de um registro internacional não tratados. Os autores analisaram fatores de risco para progressão para LMA e mortalidade em um modelo de Cox, incluindo ajuste para diferenças entre as coortes estudadas. Ambas as coortes apresentaram características balanceadas no *baseline*, exceto por uma carga transfusional maior nos pacientes tratados com lenalidomida (média de 6 versus 2 unidades a cada 8 semanas). As incidências cumulativas de progressão para LMA foram de 6,9% (IC95% = 3,3 - 13,9) e 12,1% (IC95% = 7,0 - 20,3) e a probabilidade de OS em 2 anos foram de 89,9% (IC95% = 84,1 - 96,0) e 74% (IC95% = 66,1 - 83,7) para pacientes que usaram lenalidomida em comparação com pacientes sem tratamento, respectivamente. Após ajuste por todas as outras variáveis no modelo, foi verificado risco similar de LMA em ambas as coortes (HR = 0,969, $p = 0,930$), embora lenalidomida esteja associada a uma melhora significativa na sobrevida (HR= 0,597, $p = 0,012$).

Por fim, Giagounidis e col. (2015)⁵⁸, também com resultados divulgados em anais de congresso, apresentam uma análise agrupada dos estudos MDS-003 e MDS-004 quanto ao impacto de duas ou mais alterações citogenéticas adicionais à del(5q) nos desfechos de efetividade. De 281 pacientes que apresentavam dados de avaliação citogenética, 25 (8,9%) apresentavam ≥ 2 alterações genéticas além da del(5q) no *baseline*. Os pacientes com 2 (n=9), 3 (n=8) ou ≥ 4 (n=7) anormalidades adicionais apresentavam características basais similares.

As taxas de IT ≥ 26 semanas para 2, 3 ou ≥ 4 alterações adicionais foram de 44,4%, 50% e 28,6% (p = 0,77), respectivamente. Entre os sujeitos avaliados para resposta citogenética (n=21), as taxas de resposta foram, respectivamente, 33,3%, 28,6% e 20% (p = 1,00). Todos os sujeitos que apresentaram resposta citogenética obtiveram IT ≥ 26 semanas. Resposta citogenética completa ocorreu em 4 pacientes que receberam lenalidomida, e 2 pacientes apresentaram resposta parcial. Nenhum paciente que recebeu placebo atingiu resposta citogenética. As taxas de progressão para LMA em 2 anos foram respectivamente de 56,3% (IC95% = 25,8 - 89,9), 40% (IC95% = 14,8 - 80,5) e 33,3% (IC95% = 5,5 - 94,6) para os grupos com 2, 3 ou ≥ 4 anormalidades adicionais. A mediana da OS foi 1,8 anos (IC95% = 0,6 - 3,7) para 2 anormalidades, 3,6 anos (IC95% = 0,5 - não alcançado) para 3 e 1,6 anos (IC95% = 0,2 - 3,3) para ≥ 4 anormalidades adicionais (p = 0,17). A mediana para PFS de LMA foi alcançada em todos os grupos, sendo respectivamente de 1,5 anos (IC95% = 0,6 - 3,7), 2,5 anos (IC95% = 0,4 - 4,8) e 1,6 anos (IC95% = 0,2 - 3,3) para 2, 3 ou ≥ 4 anormalidades adicionais (p = 0,36)⁵⁸. Estes resultados apontam que, embora seja possível alcançar IT ≥ 26 semanas em pacientes com anormalidades citogenéticas adicionais, o prognóstico é, de maneira geral, ruim e menos favorável que em pacientes com del(5q) isolada conforme apresentado no estudo de Giagounidis e col. (2014)³¹.

Feneaux e col. (2017)⁵⁹ publicaram uma análise agrupada de MDS-003 e MDS-004 subdividindo os pacientes que foram tratados com lenalidomida de acordo com a idade no *baseline* em < 65 anos (n = 97), ≥ 65 a < 75 (n = 98) e ≥ 75 anos (n = 91). Os autores verificaram que idade < 65 esteve associado com pior risco IPSS com maior frequência de risco intermediário-1 em comparação com ≥ 65 a < 75 (p = 0,035) e ≥ 75 anos (p =

0,099). Além disto, uma maior proporção de pacientes do grupo < 65 anos (48,5%) também apresentavam duas ou três citopenias no *baseline* em comparação com os grupos ≥ 65 a < 75 (38,8%) e ≥ 75 anos (37,4%), indicando que os pacientes mais jovens apresentavam maior gravidade da doença no início do estudo. As taxas de resposta citogenética foram significativamente maiores nos grupos ≥ 65 a < 75 (65,5%, $p = 0,022$) e ≥ 75 (63,5%, $p = 0,047$) do que no grupo < 65 anos (45,1%), provavelmente influenciadas pela gravidade maior da doença nos pacientes mais jovens. Apesar disto, a taxa de IT ≥ 26 semanas, a mediana do tempo até resposta e duração da resposta não diferiu entre os grupos.

A incidência cumulativa de LMA foi significativamente menor no grupo mais velho ≥ 75 anos do que no grupo ≥ 65 a < 75 ($p = 0,010$) e < 65 anos ($p = 0,006$). A mediana da OS foi de 4,87 anos (IC95% = 3,58 – não estimável), 3,46 anos (IC95% = 2,31 – 4,27), e 2,40 anos (IC95% = 2,04 – 3,22) nos grupos < 65 anos, ≥ 65 a < 75 anos e ≥ 75 , respectivamente ($p = 0,001$); entretanto, quando OS foi ajustado para a expectativa de vida da população em geral, não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos. Quanto à segurança, o uso de lenalidomida foi igualmente bem tolerado entre os diferentes grupos etários. Os autores ressaltam que idades mais avançadas não comprometem as taxas de resposta ao tratamento com lenalidomida⁵⁹.

2.4. Discussão

Esta revisão sistemática atualizada teve como objetivo verificar a evidência de efetividade do uso de lenalidomida em pacientes com SMD com classificação de risco baixo ou intermediário-1 pelos critérios do IPSS, que fossem dependentes de transfusão e apresentassem del(5q).

Embora exista apenas um ECR conduzido até o momento para esta população⁴³, suas evidências são interessantes, demonstrando superioridade do uso de lenalidomida nas doses de 5 ou 10mg quanto à resposta eritroide (segundo os critérios de IT ≥ 28 semanas, IWG 2000 e 2006) e resposta citogenética, embora não tenham sido verificadas diferenças significativas quanto à progressão para LMA. O uso de

lenalidomida apresentou um perfil de segurança administrável, e foi considerada relativamente bem tolerada. A IT foi durável e associada com melhorias em níveis de hemoglobina, qualidade de vida relacionada à saúde e menor risco de morte. Entretanto a avaliação da qualidade da evidência foi considerada moderada a alta para a maioria dos desfechos avaliados, incluindo os principais desfechos de efetividade e segurança, os quais apresentavam avaliação de acordo com análise por ITT. Embora as estimativas tenham se demonstrado imprecisas, em muitos destes desfechos foi verificado um efeito de grande magnitude, o que elevou a qualidade da evidência para estes desfechos. Os outros desfechos apresentaram qualidade menor principalmente considerando o alto risco de viés quanto à dados incompletos de desfechos (pelas análises segundo mITT), e pela imprecisão das estimativas.

A revisão sistemática de Lian e col. (2016)⁴¹, que foi base para construção desta revisão sistemática, apresenta alguma confusão quanto à classificação dos estudos incluídos, apontando a existência de seis ECR com uso de lenalidomida em pacientes com SMD de risco baixo/intermediário-1, embora, ao revisarmos seus estudos, tenhamos identificado que apenas três eram ECR. Os demais eram compostos por análises agrupadas, estudos observacionais ou ensaios clínicos de braço único. Todavia, a adição destas evidências complementares possibilitou a condução de mais análises e aumentou o poder em algumas comparações, indicando um efeito de redução do risco de morte e de progressão para LMA com uso de lenalidomida em pacientes com del(5q), foco do presente relatório. Evidentemente, a adição de evidência observacional pode introduzir outros vieses, além dos mencionados para o ECR conduzido nesta população.

Foram descritas algumas evidências adicionais do uso de lenalidomida em pacientes com SMD com del(5q), incluindo o estudo que precedeu o MDS-004, o MDS-003, o qual já demonstrava benefício do uso de lenalidomida no tratamento de SMD de risco baixo/intermediário-1 com del(5q)⁴⁶. Outras análises adicionais demonstraram seu benefício para a qualidade de vida⁵⁶ e efeitos de acordo com as alterações citogenéticas, em pacientes com del(5q) isolada³¹, ou com múltiplas alterações concomitantes⁵⁸, bem como de acordo com a idade dos participantes⁵⁹ apresentando algumas análises com fatores preditivos OS e LMA^{55,57}.

3. REFERÊNCIAS

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
2. Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Elena C, Galli A, Della Porta MG, et al. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood*. 2014;124(9):1513-21.
3. Davids MS, Steensma DP. The molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Cancer biology & therapy*. 2010;10(4):309-19.
4. Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos em Hematologia. 6ª edição ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
5. Das M, Chaudhuri S, Law S. Unveiling the paradoxical nature of myelodysplastic syndromes (MDS): why hypercellular marrow strongly favors accelerated apoptosis. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*. 2013;91(5):303-8.
6. Ades L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9936):2239-52.
7. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *The American journal of medicine*. 2012;125(7 Suppl):S2-5.
8. Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(5):47.
9. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *American journal of hematology*. 2016;91(1):76-89.
10. Moraes ACR, Licínio MA, Pagnussat L, Del Moral JA, Santos-Silva MC. Síndromes mielodisplásicas: aspectos moleculares, laboratoriais e a classificação OMS 2008. *Rev bras hematol hemoter*. 2009;31(6):463-70.
11. Brunning RD, Baumann I, Hellstrom-Lindberg E, List AR, Cazzola M, Foucar K, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: S.H. S, E. C, N.L. H, E.S. J, S.A. P, H. S, et al., editors. *WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008. p. 88-107.
12. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
13. Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2002:136-61.
14. Jonas BA, Greenberg PL. MDS prognostic scoring systems - past, present, and future. *Best practice & research Clinical haematology*. 2015;28(1):3-13.
15. Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2006;91(12):1588-90.
16. Sekeres MA, Maciejewski JP, List AF, Steensma DP, Artz A, Swern AS, et al. Perceptions of disease state, treatment outcomes, and prognosis among patients with

myelodysplastic syndromes: results from an internet-based survey. *The oncologist*. 2011;16(6):904-11.

17. Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Fenaux P, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia*. 2012;26(6):1286-92.

18. Ebert BL, Pretz J, Bosco J, Chang CY, Tamayo P, Galili N, et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature*. 2008;451(7176):335-9.

19. Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer*. 2006;106(10):2087-94.

20. Oliva EN, Finelli C, Santini V, Poloni A, Liso V, Cilloni D, et al. Quality of life and physicians' perception in myelodysplastic syndromes. *American journal of blood research*. 2012;2(2):136-47.

21. de Swart L, Smith A, Johnston TW, Haase D, Droste J, Fenaux P, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *British journal of haematology*. 2015;170(3):372-83.

22. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7594-603.

23. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96(10):1433-40.

24. Triantafyllidis I, Ciobanu A, Stanca O, Lupu AR. Prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Maedica*. 2012;7(4):295-302.

25. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, Verma A, Ginzburg Y. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2014;124(6):873-81.

26. Van den Berghe H, Michaux L. 5q-, twenty-five years later: a synopsis. *Cancer genetics and cytogenetics*. 1997;94(1):1-7.

27. Mohamedali A, Mufti GJ. Van-den Berghe's 5q- syndrome in 2008. *British journal of haematology*. 2009;144(2):157-68.

28. ANVISA. Detalhe do Produto: REVLIMID. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351757160201560/?nomeProduto=revlimid>. 2017.

29. Revlimid® (lenalidomida). São Paulo. Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. 2019. Bula de remédio.

30. Fink EC, Ebert BL. The novel mechanism of lenalidomide activity. *Blood*. 2015;126(21):2366-9.

31. Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, Sanz G, Platzbecker U, Muus P, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a

subset analysis from the MDS-004 study. *European journal of haematology*. 2014;93(5):429-38.

32. Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *Journal of hematology & oncology*. 2009;2:36.

33. ANVISA. RDC n.º 191. 2017.

34. ANVISA. RDC n.º 192. 2017.

35. Associação Médica Brasileira. Diretrizes da associação médica brasileira. SÍNDROME MIELODISPLÁSTICAS, tratamento de baixo risco com deleção 5q. 2018 [

36. Magalhaes SMM, Velloso E, Buzzini R, Bernardo WM. Part 4: Myelodysplastic syndromes-Treatment of low-risk patients with the 5q deletion. *Hematology, transfusion and cell therapy*. 2018;40(3):274-7.

37. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Ades L, Cermak J, Del Canizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-64.

38. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii57-69.

39. NCCN (National Comprehensive Cancer Network), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes. Version 1, 2018, Disponível em: <https://www.nccn.org>. Acesso em: Out 2018.

40. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: [\[https://www.nice.org.uk/guidance/ta322/chapter/1-Guidance\]](https://www.nice.org.uk/guidance/ta322/chapter/1-Guidance).

41. Lian XY, Zhang ZH, Deng ZQ, He PF, Yao DM, Xu ZJ, et al. Efficacy and Safety of Lenalidomide for Treatment of Low-/Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes with or without 5q Deletion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(11):e0165948.

42. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7454):1490.

43. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765-76.

44. Toma A, Kosmider O, Chevret S, Delaunay J, Stamatoullas A, Rose C, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia*. 2016;30(4):897-905.

45. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, Gröpper S, Jonasova A, Vey N, et al. Efficacy and Safety of Lenalidomide (LEN) Versus Placebo (PBO) in RBC-Transfusion Dependent (TD) Patients (Pts) with IPSS Low/Intermediate (Int-1)-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) without Del(5q) and Unresponsive or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs): Results from a Randomized Phase 3 Study (CC-5013-MDS-005). *Blood*. 2014;124(21):409-.

46. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *The New England journal of medicine*. 2006;355(14):1456-65.
47. Oliva EN, Latagliata R, Lagana C, Breccia M, Galimberti S, Morabito F, et al. Lenalidomide in International Prognostic Scoring System Low and Intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with del(5q): an Italian phase II trial of health-related quality of life, safety and efficacy. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(11):2458-65.
48. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood*. 2008;111(1):86-93.
49. Komrokji RS, Lancet JE, Swern AS, Chen N, Paleveda J, Lush R, et al. Combined treatment with lenalidomide and epoetin alfa in lower-risk patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2012;120(17):3419-24.
50. Abouyahya I, Alhan C, Westers TM, te Boekhorst PA, Kappers-Klunne MC, Coenen JL, et al. Treatment with lenalidomide in myelodysplastic syndromes with deletion 5q: results from the Dutch named patient program. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(4):874-7.
51. Adès L, Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, Lamy T, Dreyfus F, et al. Treatment with lenalidomide does not appear to increase the risk of progression in lower risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion. A comparative analysis by the Groupe Francophone des Myelodysplasies. *Haematologica*. 2012;97(2):213-8.
52. Sánchez-García J, Del Cañizo C, Lorenzo I, Nomdedeu B, Luno E, de Paz R, et al. Multivariate time-dependent comparison of the impact of lenalidomide in lower-risk myelodysplastic syndromes with chromosome 5q deletion. *British journal of haematology*. 2014;166(2):189-201.
53. Sibon D, Cannas G, Baracco F, Prebet T, Vey N, Banos A, et al. Lenalidomide in lower-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q and refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *British journal of haematology*. 2012;156(5):619-25.
54. Butrym A, Lech-Maranda E, Patkowska E, Kumiega B, Bieniaszewska M, Mital A, et al. Polish experience of lenalidomide in the treatment of lower risk myelodysplastic syndrome with isolated del(5q). *BMC cancer*. 2015;15:508.
55. Kuendgen A, Lauseker M, List AF, Fenaux P, Giagounidis AA, Brandenburg NA, et al. Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. *Leukemia*. 2013;27(5):1072-9.
56. Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: results from a randomized clinical trial. *Leukemia research*. 2013;37(3):259-65.
57. Sekeres M, Giagounidis A, List A, Sanz G, Selleslag D, Backstrom J, et al. Predictive Factors for Overall Survival (OS) and AML Progression in a Large Cohort of Patients with Low-/Int-1-Risk MDS with Del(5q) Treated with Lenalidomide (LEN). 16th Congress of the European Hematology Association; London: Haematologica; 2011. p. 202. Abstract

n. 0481. Predictive Factors for Overall Survival (OS) and AML Progression in a Large Cohort of Patients with Low-/Int-1-Risk MDS with Del(5q) Treated with Lenalidomide (LEN)

58. Giagounidis A, List AF, Hellström-Lindberg E, Mufti GJ, Schlegelberger B, Morrill J, et al. Prevalence and impact on outcomes of additional karyotypic abnormalities in patients (PTS) with myelodysplastic syndromes (MDS) and del(5Q) from the MDS-003 and MDS-004 studies. *Blood*. 2015;126(23):1680.

59. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mittelman M, Muus P, et al. Clinical characteristics and outcomes according to age in lenalidomide-treated patients with RBC transfusion-dependent lower-risk MDS and del(5q). *Journal of hematology & oncology*. 2017;10(1):131.