

Parecer Técnico Científico: Lenalidomida para manutenção pós transplante de células tronco para Mieloma Múltiplo

Autores:

Nome: Gabriela Tannus Branco de Araújo

Filiação: Axiabio Life Science

Contato: gabriela.tannus@axia.bio.br

Nome: Gabriela Galassi Guerra

Filiação: Axiabio Life Science

Contato: gabriela.galassi@axia.bio.br

Revisores: Comitê de Gamopatias Monoclonais da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Contato: abhh@abhh.org.br

Parecer Técnico Científico: Lenalidomida para manutenção pós transplante de células tronco para Mieloma Múltiplo

São Paulo, 16 de junho de 2025

Ficha cartográfica

Araujo, Gabriela.

Parecer Técnico Científico: Lenalidomida para manutenção pós transplante de células tronco para Mieloma Múltiplo. Gabriela Tannus Branco de Araújo, Gabriela Galassi – São Paulo: 224.

41 folhas.

Parecer Técnico-Científico – Axia.Bio .

1. lenalidomida. 2. Manutenção. 3. Mieloma múltiplo. Galassi, Gabriela.Axia.Bio. Lenalidomida para manutenção pós transplante de células tronco para Mieloma Múltiplo

Sumário

Ficha cartográfica.....	3
Apresentação.....	6
Resumo executivo.....	7
CONFLITO DE INTERESSE.....	10
1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde.....	11
2. Tratamento recomendado atualmente para a condição de saúde e disponível no SUS	16
3. Tecnologia avaliada	17
3.1 Características Farmacológicas	18
3.2 Mecanismo de ação.....	18
4. Tecnologia comparadora	19
5. Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias utilizadas no SUS	19
6. Descrição de custos das tecnologias avaliadas.....	19
7. Objetivos do Parecer Técnico-Científico	20
8. Métodos	20
8.1 Protocolo e registro.....	20
8.2 Pergunta da pesquisa	20
9. Critérios de elegibilidade	20
10. Fontes de informação e estratégias de busca.....	21
Bases de dados	21
11. Construção da estratégia de busca	22
12. Seleção dos estudos	25
13. Extração de dados	25
14. Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos	25
15. Síntese dos resultados	26
16. Avaliação da heterogeneidade.....	26
17. Avaliação do viés de publicação.....	26
18. Resultados.....	27
19. Caracterização dos estudos incluídos.....	28
20. Avaliação da qualidade da evidência e risco de viés	29
21. Síntese dos resultados dos desfechos avaliados.....	31
22. Avaliação da qualidade da evidência.....	32
23. Interpretação dos resultados	33
24. Recomendações das agências internacionais de ATS	33
25. Discussão	33

26.	Matriz estratégica do desenvolvimento do complexo econômico industrial.....	34
27.	Considerações da ABHH em relação ao uso da Talidomida como comparador para tratamento do Mieloma Múltiplo na manutenção pós transplante (uso a longo prazo)	34
28.	Conclusão.....	35
	Referências.....	37

Tabelas

Tabela 1: Medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, tratados no SUS	17
Tabela 2: Estratégias das buscas realizadas	22
Tabela 3: Avaliação da qualidade da evidência	30
Tabela 4: Sumário do resultado.....	32

Figuras

Figura 1: Eventos de definição de diagnóstico de mieloma múltiplo.....	12
Figura 2: Média de idade dos pacientes brasileiros com mieloma múltiplo que fizeram TCTH	13
Figura 3: Eventos de definição para um diagnóstico de mieloma múltiplo.....	Error!
Bookmark not defined.	
Figura 4: Avaliações do risco de viés no estudo randomizado incluído na revisão sistemática.....	26
Figura 5: Fluxograma PRISMA	27

Apresentação

Este Parecer Técnico Científico se concentra na análise crítica das evidências científicas que sustentam o uso da lenalidomida como terapia de manutenção após o transplante autólogo de células-tronco em pacientes diagnosticados com Mieloma Múltiplo. A elaboração deste PTC foi confiada à consultoria Axia.Bio, a pedido do laboratório farmacêutico Eurofarma. Este PTC tem como finalidade avaliar a eficácia e a segurança da lenalidomida como terapia de manutenção após o transplante autólogo de células-tronco em pacientes com Mieloma Múltiplo, e assim submeter o pedido de sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Resumo executivo

Título/pergunta: Quando comparada a talidomida a lenalidomida é mais eficaz e segura para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo que realizaram transplante de células-tronco hematopoiéticas?

População-alvo: Pacientes com mieloma múltiplo que realizaram transplante de células-tronco hematopoiéticas. Os pacientes adultos, com diagnóstico de mieloma múltiplo e idade igual ou superior a 19 anos.

Tecnologia: Lenalidomida (Nuvyor; Revlimid)

Comparador: talidomida

Delineamento de estudos elegíveis: seguir a hierarquia da evidência.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Em 30 de janeiro de 2024, foram realizadas buscas sistemáticas nas bases de dados Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane. Os critérios de inclusão contemplaram estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, que investigaram a eficácia e a segurança da lenalidomida como tratamento de manutenção para Mieloma Múltiplo em pacientes que passaram por transplante de células-tronco hematopoiéticas. Além disso, também foram pesquisados estudos de vida real realizados no Brasil que abordassem a eficácia e a segurança da lenalidomida para manutenção de Mieloma Múltiplo em pacientes pós transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Pasvolsky e col. investigaram o efeito da terapia de manutenção sobre os resultados de um segundo transplante de células hematopoiéticas autólogas de salvamento, utilizando dados do registro do Centro de Pesquisa de Transplante Internacional de Sangue e Medula. Os achados sugerem que a manutenção após o transplante de células hematopoiéticas autólogas de salvamento está associada a um aumento na taxa de sucesso observada após cinco anos.

Salgado e col. investigaram os benefícios da continuação do tratamento com lenalidomida em pacientes com doença residual mensurável, utilizando citometria de fluxo de próxima geração (NGF-MRD) 100 dias após o transplante autólogo de células-tronco, em um estudo com 53 pacientes. Este estudo de vida real em um contexto brasileiro revelou que a manutenção com lenalidomida resulta em taxas de sobrevida livre de doença significativamente mais altas em pacientes diagnosticados com Mieloma Múltiplo. Além disso, os resultados indicaram que a avaliação da doença residual mínima pode ser uma abordagem eficaz e confiável para identificar pacientes que estão sob maior risco de recaída precoce.

Qualidade da evidência: A qualidade da evidência foi considerada entre moderada a alta tanto para sobrevida livre de progressão como para sobrevida global.

Ficha técnica da tecnologia

Tipo: Medicamento

Tecnologia: lenalidomida

Nome comercial: Nuvyor; Revlimid

Apresentação: Cápsulas duras de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 25 mg.

Detentor do registro: Celgene

Fabricante: Eurofarma e BMS

Indicações aprovadas na Anvisa:

Terapia combinada indicada para pacientes com mieloma múltiplo que nunca foram tratados e não são elegíveis a realizar transplante;

A associação de bortezomibe e dexametasona é recomendada para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento prévio;

Monoterapia é utilizada para a manutenção de pacientes que acabaram de ser diagnosticados com mieloma múltiplo após o transplante autólogo de células-tronco;

Combinação com dexametasona é recomendada para pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado, que já receberam pelo menos um esquema de tratamento anteriormente;

Tratamento para pacientes com anemia dependente de transfusões, resultante de síndrome mielodisplásica de baixo risco ou intermediário-1, com anormalidade citogenética de deleção 5q, podendo haver ou não anormalidades citogenéticas adicionais;

A combinação com rituximabe (anticorpo anti-CD20) é utilizada no tratamento de pacientes com linfoma folicular ou linfoma de zona marginal que já foram tratados anteriormente;

Pacientes com linfoma de células do manto refratário ou recidivado. Salgado et al. avaliaram as vantagens.

Indicação proposta: Monoterapia para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco.

Posologia e forma de administração: Após a realização do transplante autólogo de células-tronco, o tratamento de manutenção com lenalidomida deve ser iniciado assim que a recuperação hematológica for considerada adequada. Isso geralmente ocorre entre 3 a 6 meses após o transplante, quando os parâmetros laboratoriais, como a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) atingir $\geq 1000/\mu\text{L}$ e/ou as plaquetas alcançarem $\geq 75.000/\mu\text{L}$, estejam favoráveis e sob a avaliação cuidadosa do médico. A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 10 mg por dia, administrada continuamente durante os dias 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 dias. A administração deve prosseguir até que ocorra progressão da doença ou intolerância ao medicamento. Após a conclusão de 3 ciclos de tratamento de manutenção, totalizando 84 dias, a dose pode ser aumentada para 15 mg por dia, desde que o paciente tolere o tratamento.

Patente: Sem patente

Contraindicações: Gravidez; Mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas; Hipersensibilidade à lenalidomida ou a qualquer um dos excipientes.

Precauções: O hemograma completo deve ser avaliado semanalmente (a cada 7 dias) durante os dois primeiros ciclos de tratamento. No terceiro ciclo, as avaliações devem ocorrer a cada 14 dias, especificamente no Dia 1 e no Dia 15. Após esse período, as análises devem ser realizadas uma vez por mês. Durante o tratamento, pode ser necessário interromper o uso da medicação ou ajustar as doses. Pacientes que apresentarem neutropenia requerem monitoramento rigoroso para detectar sinais de infecção. É fundamental que pacientes e médicos fiquem atentos a possíveis sinais e sintomas de sangramento, como petequias e epistaxe, especialmente se houver uso simultâneo de medicamentos que possam elevar o risco hemorrágico. Caso seja identificada qualquer toxicidade, um gerenciamento adequado deve ser implementado.

Nos ensaios clínicos com pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo, observou-se um aumento na incidência de segundas malignidades primárias invasivas. As condições mais notadas foram leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica, especialmente entre aqueles tratados com lenalidomida, seja em combinação com melfalano ou logo após a administração de altas doses de melfalano e transplante autólogo de células-tronco.

Riscos associados: A interrupção ou a descontinuação do uso da Lenalidomida deve ser considerada em casos de erupção cutânea de Grau 2 a 3. Além disso, a descontinuação é obrigatória em situações de angioedema, anafilaxia, erupções cutâneas de Grau 4, erupções cutâneas esfoliativas ou bolhosas, bem como na suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos (DRESS). É importante ressaltar que a Lenalidomida não deve ser reiniciada após a resolução de tais reações adversas.

Eventos adversos: fraqueza muscular, ansiedade, agitação, arritmias cardíacas, náuseas, aumento do açúcar no sangue, aumento das enzimas hepáticas e obstipação e / ou diarreia.

CONFLITO DE INTERESSE

Gabriela Tannus Branco de Araujo: Consultor da empresa Axiabio, empresa contratada pela Eurofarma para o desenvolvimento deste parecer para submissão à CONITEC.

Gabriela Galassi: Consultor da empresa Axiabio, empresa contratada pela Eurofarma para o desenvolvimento deste parecer para submissão à CONITEC.

1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia de células plasmáticas clonais, responsáveis pela produção de imunoglobulinas monoclonais. Essas células se acumulam na medula óssea, levando à destruição óssea, que se manifesta por meio de lesões osteolíticas, osteopenia e fraturas patológicas. Além disso, a doença pode induzir complicações como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e aumento da suscetibilidade a infecções.¹

Os pacientes com mieloma múltiplo podem apresentar sinais e sintomas decorrentes da infiltração de células plasmáticas nos ossos ou em outros órgãos, além de danos renais resultantes da degradação das imunoglobulinas. Embora a maioria das apresentações clínicas seja subaguda, uma pequena fração dos pacientes pode desenvolver um quadro clínico agudo, que demanda atenção e intervenção imediatas.

O primeiro passo na avaliação de um novo paciente com mieloma múltiplo é confirmar o diagnóstico, pois as fases pré-malignas, como a gamopatia monoclonal de significado indeterminado e o mieloma múltiplo latente, podem ser confundidas com o mieloma múltiplo. Todos os pacientes que têm o diagnóstico confirmado de mieloma múltiplo precisam de tratamento, uma vez que, sem uma terapia eficaz, os pacientes sintomáticos têm uma expectativa de vida média de apenas seis meses.²

O diagnóstico de mieloma múltiplo é realizado de acordo com os critérios do *International Myeloma Working Group*. Na avaliação inicial, é importante determinar a extensão da doença, os locais afetados, o status de desempenho do paciente e as condições comórbidas que podem complicar o tratamento. Também são realizados testes específicos para a estratificação de risco e para avaliar a elegibilidade para o transplante autólogo de células hematopoiéticas. É fundamental prestar atenção especial ao histórico clínico e ao exame físico, focando em sintomas constitucionais, dor óssea, achados neurológicos e sinais de infecções.

A avaliação que ocorre antes do tratamento abrange diversos estudos, alguns dos quais são realizados como parte do diagnóstico:³

Um hemograma completo e diferencial com exame do sangue periférico;

Uma triagem bioquímica mais mensuração de cálcio sérico, albumina, lactato desidrogenase (LDH) e microglobulina beta-2;

Creatinina sérica e uma estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG). A avaliação da TFG e avaliação para determinar a causa da insuficiência renal são discutidos separadamente;

Ensaio de cadeia leve livre (FLC) no soro;

Uma eletroforese de proteínas séricas (SPEP) com imunofixação e quantificação de imunoglobulinas. Um exame de urina de rotina e uma coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas (UPEP) e imunofixação;

Aspiração e biópsia de medula óssea com imunofenotipagem e fluorescência com hibridização *in situ* (FISH). A FISH deve incluir sondas que identifiquem t(11;14), t(4;14), t(6;14), t(14;16), t(14;20), del17p13, ganho 1q e trissomias de cromossomos ímpares. A FISH para del1p32 pode fornecer informações prognósticas adicionais, se disponíveis;

Imagens transversais (por exemplo, tomografia computadorizada, PET/TC ou ressonância magnética) para detecção de envolvimento ósseo.

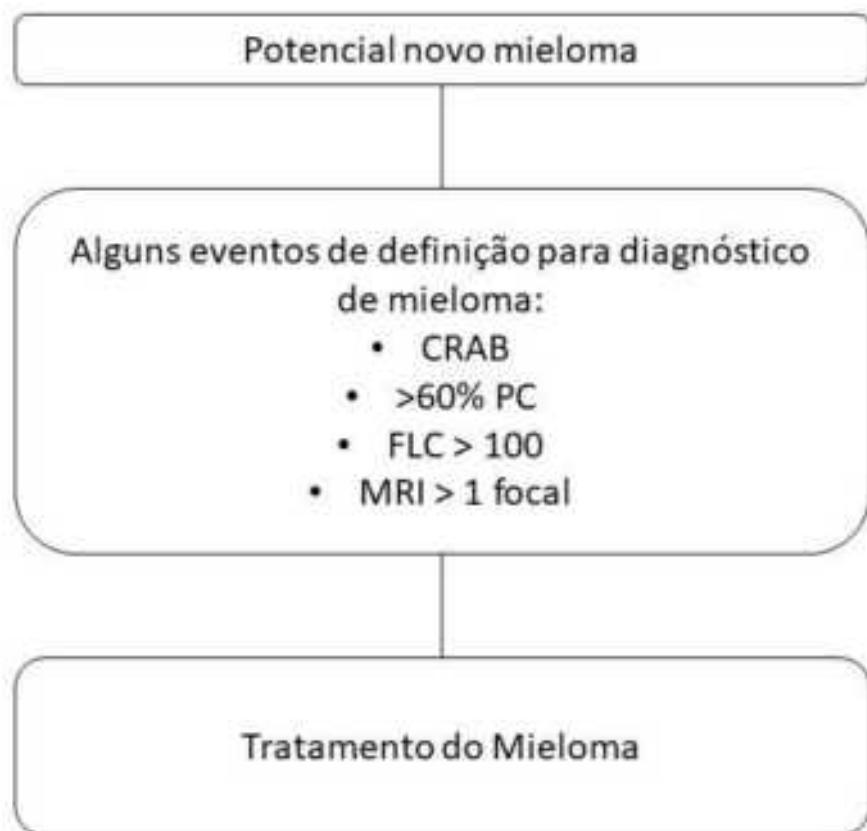
A realização de uma avaliação geriátrica abrangente é fundamental para o exame das comorbidades e da condição funcional de pacientes idosos com mieloma múltiplo. Este processo possibilita o desenvolvimento de um plano de tratamento personalizado e apropriado às necessidades de cada indivíduo.¹

A avaliação de todos os pacientes é essencial para determinar sua elegibilidade para o transplante autólogo de células-tronco. Essa decisão é crucial no manejo inicial de pacientes com mieloma múltiplo, considerando que a elegibilidade influencia o tratamento, independentemente de os pacientes optarem por seguir com o transplante. Assim, os médicos devem estar prontos para encaminhar os pacientes a um centro de transplantes, onde poderão discutir a candidatura, o papel do transplante autólogo de células-tronco e o momento mais adequado para sua realização.¹

A elegibilidade para o transplante autólogo de células-tronco em pacientes com mieloma múltiplo apresenta variações significativas entre diferentes países e instituições. Na maior parte da Europa, esse procedimento é geralmente oferecido a pacientes com menos de 65 anos. Em contraste, nos Estados Unidos, não há um limite etário rígido; as avaliações são feitas individualmente, levando em consideração a "idade fisiológica" do paciente, o que resulta em diretrizes que podem variar amplamente entre as instituições.¹ No Brasil, dados do Observatório de Oncologia indicam que a mediana de idade dos pacientes recém transplantados é de 63 anos, com um intervalo que vai de 18 a 100 anos.⁴

O transplante autólogo de células-tronco pode ser realizado tanto na terapia inicial, de forma precoce, quanto ser postergado até a primeira recidiva, caracterizando um tratamento tardio. A decisão sobre o momento da intervenção é personalizada e leva em conta diversos fatores, como a idade do paciente, a estratificação do risco, a resposta e a tolerabilidade à quimioterapia inicial, as opções disponíveis para o tratamento da recidiva, assim como aspectos logísticos e a preferência do paciente.¹

Figura 1: Eventos de definição de diagnóstico de mieloma múltiplo



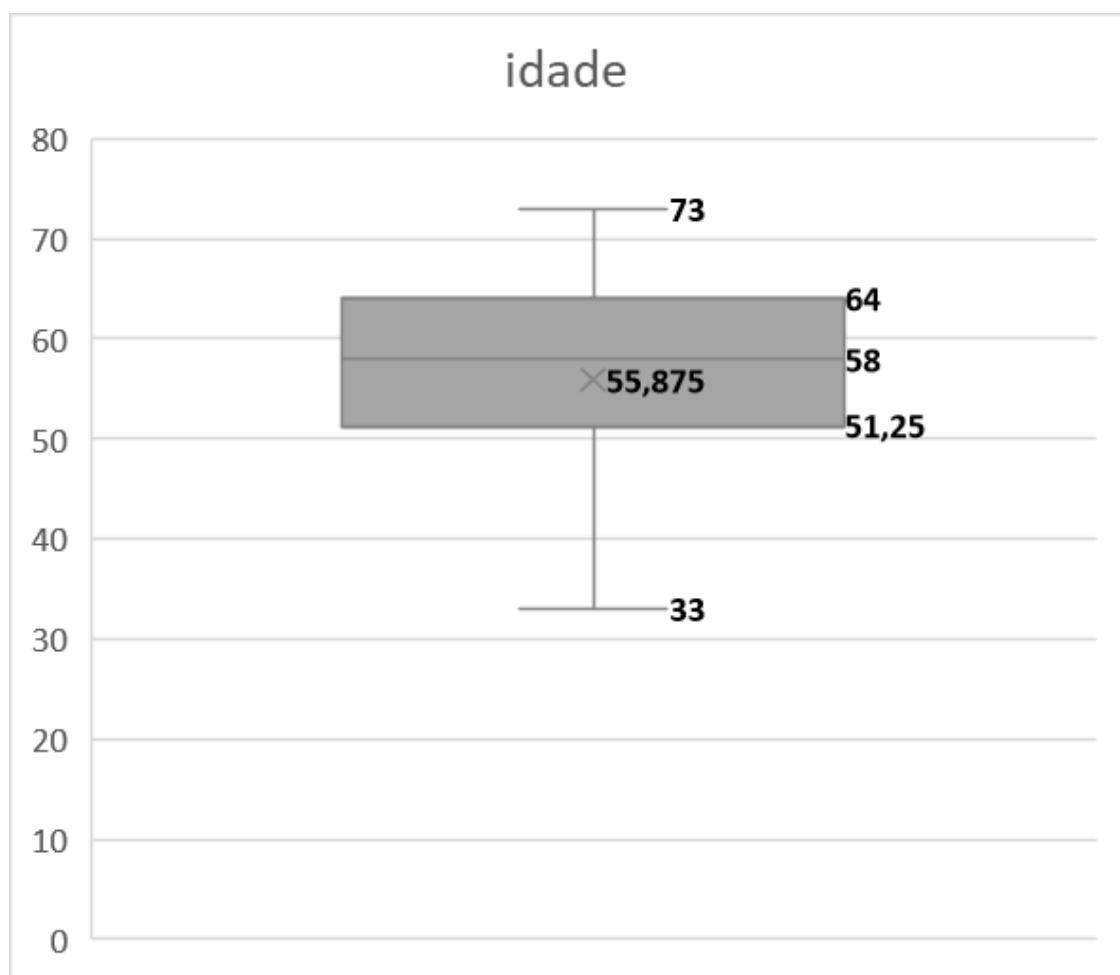
No Brasil, a disponibilidade de informações epidemiológicas sobre o Mieloma Múltiplo e as neoplasias dos plasmócitos é bastante limitada. Embora o Instituto Nacional do Câncer (INCA) realize a Estimativa da Incidência de Câncer no país a cada dois anos, essa publicação não inclui dados específicos sobre a

incidência do mieloma múltiplo.

A apresentação clínica inicial de pacientes com mieloma múltiplo pode variar significativamente. Por isso, é fundamental que os prestadores de cuidados primários realizem o encaminhamento desses pacientes a uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou a um Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), considerando as características epidemiológicas e clínicas peculiares. Muitos pacientes podem, em situações de emergência, buscar atendimento devido a sintomas agudos ou subagudos, como fraturas, dores musculoesqueléticas, infecções, fragilidade e perda de peso. Caso haja uma suspeita clínica, é essencial que esses pacientes sejam prontamente encaminhados e, se necessário, transferidos para um hospital geral de referência.⁵

Globalmente, a condição é 1,5 vezes mais comum em homens do que em mulheres. Além disso, indivíduos afro-americanos têm o dobro do risco em comparação aos caucasianos, enquanto a incidência é menor entre asiáticos e habitantes das ilhas do Pacífico Sul. Também é relevante destacar a forte associação de risco entre os parentes de primeiro grau, sendo essa relação particularmente acentuada em homens e afro-americanos.⁶

Figura 2: Média de idade dos pacientes brasileiros com mieloma múltiplo que fizeram TCTH



No Brasil, o Painel Oncologia Brasil monitora o intervalo entre o diagnóstico de neoplasias malignas e o início do tratamento oncológico no Sistema Público de Saúde. Entre 2013 e 2023, os dados indicam que, em média, cerca de 3.141 casos de mieloma múltiplo foram diagnosticados anualmente, afetando tanto homens quanto mulheres, o que corresponde a uma estimativa de 1,5 casos para cada 100 mil habitantes.⁶

Entre 2018 e 2022, uma análise da base de dados do Sistema Público de Saúde (DATASUS) revelou que foram realizados 448 procedimentos de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) em pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo. Durante esse período, registraram-se também 8 óbitos hospitalares, representando uma taxa de 1,8%.⁷

Os critérios de diagnóstico do mieloma múltiplo, estabelecidos pela IMWG (*International Myeloma Working Group*)⁸ foram revisados em 2014. Entre as novas definições, foram adicionados três eventos que ajudam a estabelecer o diagnóstico da doença. Esses eventos incluem a análise de biópsia da medula óssea, a medição das cadeias leves kappa/lambda livres no sangue e a avaliação de lesões focais. A incorporação desses critérios melhora a sensibilidade do diagnóstico, facilitando a detecção precoce e permitindo que o tratamento se inicie antes do surgimento de lesões em órgãos que podem ser graves. Com isso, fica delineado a definição de mieloma múltiplo ativo, conforme os critérios estabelecidos:⁸

- 1- A presença de células plasmáticas clonais na medula óssea > 10%, a confirmação de plasmocitoma ósseo ou extramedular por biópsia, e qualquer uma ou mais das seguintes características CRAB são consideradas eventos definidores de mieloma:
 - 2- Critérios originais CRAB para o diagnóstico de mieloma múltiplo
 - 3- Evidência de danos a órgãos-alvo que podem ser atribuídos ao distúrbio proliferativo de células plasmáticas subjacente, especificamente:
 - Hipercalcemia: cálcio sérico >0,25 mmol/L (>1mg/dL) superior ao limite superior do normal ou >2,75 mmol/L (>11mg/dL)
 - Insuficiência renal: depuração de creatinina <40 mL por minuto ou creatinina sérica >177mol/L (>2mg/dL)
 - Anemia: valor de hemoglobina >20g/L abaixo do limite inferior do normal, ou valor de hemoglobina <100g/L
 - Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas na radiografia esquelética, TC ou PET/CT. Se a medula óssea tiver <10% de plasmócitos clonais, é necessária mais de uma lesão óssea para distinguir do plasmocitoma solitário com envolvimento mínimo da medula⁸
- 4- Os seguintes critérios definidores de mieloma (MDEs) ou biomarcadores de malignidade devem ser atendidos:

O exame da medula óssea deve revelar 60% ou mais de células plasmáticas clonais; É necessário que a proporção da cadeia leve livre envolvida para a não envolvida no soro seja de 100 ou mais, desde que a concentração absoluta da cadeia leve envolvida seja, no mínimo, de 100 mg/L. A cadeia leve livre envolvida, seja ela kappa ou lambda, é aquela que excede o intervalo de referência normal, enquanto a cadeia leve livre não envolvida se mantém dentro ou abaixo desse padrão;

Além disso, a ressonância magnética deve identificar mais de uma lesão focal com um tamanho igual ou superior a 5 mm.⁹

Pacientes com mieloma múltiplo precisam ser tratados em hospitais especializados em oncologia, que possuam as qualificações necessárias para diagnosticar, classificar, tratar e monitorar a doença. Essas instituições devem contar com profissionais experientes no manejo de tratamentos e na gestão de eventos adversos, oferecendo cuidados ambulatoriais, hospitalares e intensivos. Isso garante que os pacientes recebam a atenção adequada, possibilitando melhores resultados com suporte hematológico, multidisciplinar e estruturas laboratoriais apropriadas.⁵

Os hospitais credenciados pelo SUS, habilitados em Oncologia, são os encarregados de fornecer os medicamentos oncológicos. Eles têm a liberdade de padronizar, adquirir e administrar esses tratamentos, sendo responsáveis ainda pela codificação e registro de acordo com os procedimentos estabelecidos.⁵

Os procedimentos da tabela do SUS aplicáveis a pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo são:⁵
03.04.01.053-7 - RADIOTERAPIA DE PLASMOCITOMA / MIELOMA / METÁSTASES EM OUTRAS LOCALIZAÇÕES

03.04.03.025-2 - QUIMIOTERAPIA DE MIELOMA MÚLTIPLO – 1^a LINHA

03.04.03.026-0 - QUIMIOTERAPIA DE MIELOMA MÚLTIPLO – 2^a LINHA

03.04.08.007-1 - INIBIDOR DA OSTEÓLISE

A indicação de transplante autólogo de células tronco deve observar o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.⁵

2. Tratamento recomendado atualmente para a condição de saúde e disponível no SUS

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é considerado o tratamento padrão ouro para pacientes com mieloma múltiplo, sendo sua elegibilidade regida pela Política Nacional de Transplantes.⁵

Para os pacientes com mieloma múltiplo que são candidatos ao TCTH, o objetivo do tratamento é alcançar uma resposta máxima. Este processo envolve várias etapas, incluindo terapia de indução, coleta de 18 células-tronco hematopoiéticas, quimioterapia em altas doses para condicionamento, transplante autólogo e, por fim, terapia de manutenção.⁵

- **Terapia de indução:** A terapia de indução visa utilizar os melhores tratamentos disponíveis, sendo prioritária sua implementação. Essa abordagem deve incluir uma terapia tripla que compreenda, no mínimo, um inibidor de proteassoma e um corticosteroide. Os medicamentos aptos para essa fase podem incluir agentes alquilantes (como ciclofosfamida e cisplatina), antraciclinas (doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal), topoisomerase (etoposido) e alcaloides da vinca (vincristina). Desde 3 de abril de 2020, o inibidor de proteassoma bortezomibe está disponível para uso em associação com outros medicamentos, visando o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo que são elegíveis para transplante de células-tronco hematopoiéticas. Embora o número de ciclos de indução para pacientes candidatos ao TCTH não seja rigidamente definido, recomenda-se que seja de pelo menos 3 a 4 ciclos.⁵

- **Condicionamento pré-TCTH:** O protocolo recomendado antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) consiste na administração de uma dose única de melfalano, com quantia de 200 mg/m², no dia -1 ou -2, conforme o que for determinado pela instituição. A infusão das células-tronco está programada para o dia 0.⁵

- **Consolidação:** Após o transplante, é realizada a terapia de consolidação, que tem como objetivo aumentar a eficácia do tratamento através de sessões de terapia de fixação.

- **Manutenção:** Para a terapia de manutenção, é indicado o uso de imunomoduladores, tais como Lenalidomida e Talidomida. Esses medicamentos visam prolongar a remissão completa e prevenir recidivas ou progressões da doença. Atualmente, apenas a talidomida está disponível através do Sistema Único de Saúde (SUS).⁵

Tabela 1: Medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, tratados no SUS

Agentes	Via de administração	Dose	Frequência
Imunomoduladores			
Talidomida	Oral	50-200 mg	1x ao dia
Inibidores de proteossoma			
Bortezomibe	Intravenoso ou Subcutâneo	1,3 mg/m	2x na semana ou 1x na semana
Alquilantes			
Ciclofosfamida	Oral	300mg/m	1x na semana
	Intravenoso	400mg/m	1x ao dia
	Oral	9 mg/m	1x ao dia
Melfalano	Intravenoso	200 mg/m	Dose única para condicionamento pré-TCTH
	Intravenoso	10 mg/m	1x ao dia
Esteróides			
Dexametasona	Oral	40 mg	1x ao dia
Prednisona	Oral	60 mg/m	1x ao dia
Antraciclinas			
Doxorrubicina	Intravenoso	9 mg/m	1x ao dia
Doxorrubicina lipossomal	Intravenoso	30 mg/m	Dose única por ciclo
Inibidores da topoisomerase			
Etoposido	Intravenoso	40 mg/m	1x ao dia
Alcaloides da vinca			
Vincristina	Intravenoso	0,4 mg	1x ao dia

3. Tecnologia avaliada

A lenalidomida é um medicamento ainda não incorporado no SUS. Segundo a bula aprovada pela ANVISA, suas indicações incluem:

Uso em terapia combinada para pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio e não são candidatos a transplante;

Combinação com bortezomibe e dexametasona, indicada para pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento anterior;

Monoterapia para a manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, após transplante autólogo de células-tronco - Indicação foco deste PTC.

Tratamento com combinação de dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo que são refratários ou apresentam recidiva, tendo recebido pelo menos um esquema de tratamento prévio;

Pacientes que apresentam anemia dependente de transfusões devido a síndrome mielodisplásica de baixo ou intermediário-1 risco, associada a anormalidade citogenética de

deleção 5q, com ou sem outras anormalidades citogenéticas;

Uso de rituximabe (anticorpo anti-CD20) em combinação, indicado para o tratamento de pacientes com linfoma folicular ou linfoma de zona marginal que já foram tratados anteriormente;

Tratamento para pacientes com linfoma de células do manto que são refratários ou têm recidiva

Apresentações farmacêuticas

Cápsula dura 5 mg: embalagens com 21 cápsulas.

Cápsula dura 10 mg: embalagens com 21 e 28 cápsulas.

Cápsula dura 15 mg: embalagens com 21 e 28 cápsulas.

Cápsula dura 25 mg: embalagens com 14 e 21 cápsulas.

3.1 Características Farmacológicas

A lenalidomida é um imunomodulador (ativação de linfócitos T e natural Killer (NK)), classificado como agente imunossupressor, de administração oral, que apresenta atividade tumoricida direta, imunomodulação, pró-eritropoiese (expansão de células-tronco hematopoiéticas CD34+ e o aumento da produção de hemoglobina fetal) e anti-angiogênese. Inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoiéticas, que incluem os plasmócitos do mieloma múltiplo. Induz a expressão dos genes supressores tumorais, levando à interrupção do ciclo celular. Nas células do mieloma múltiplo, a combinação de lenalidomida e dexametasona induz a expressão de genes supressores tumorais, ativa as caspases envolvidas na apoptose, inibindo sua proliferação.¹⁰

3.2 Mecanismo de ação

A lenalidomida é um composto imunomodulador oral que apresenta um mecanismo de ação pleiotrópico, caracterizado pela inibição direta tumoricida, além de suas propriedades imunomoduladora, eritropoética e angiogênica. Este medicamento inibe especificamente o crescimento de células tumorais hematopoiéticas, como as células plasmáticas do mieloma múltiplo, especialmente aquelas com deleções no cromossomo 5. Além disso, a lenalidomida induz a expressão de genes supressores tumorais e provoca a interrupção do ciclo celular. As propriedades imunomoduladoras da lenalidomida se manifestam pelo aumento da ativação de células T e células natural killer (NK), bem como pela promoção do número de células T NK e pela inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α e IL-6) por monócitos. Em relação às propriedades eritropoéticas, a lenalidomida estimula a proliferação de células-tronco hematopoiéticas CD34+ e aumenta a produção de hemoglobina fetal. Quando empregada em combinação com dexametasona, a lenalidomida potencializa a expressão de genes supressores tumorais, além de ativar e inibir proteases relevantes para o processo apoptótico, promovendo, assim, efeitos sinérgicos na proliferação das células do mieloma múltiplo. A lenalidomida se liga diretamente à proteína cereblon, um componente do complexo enzimático ubiquitina ligase E3 (Cullin-RING), que inclui as proteínas 1 de ligação ao ácido desoxirribonucléico (DNA) danificada (DDB1) e Cullin 4 (CUL4) e fator regulador celular 1 (Roc1). Sob a influência da lenalidomida, o cereblon se liga ao substrato proteico Aeolus Ikaros, um fator de transcrição de linfócitos que causa ubiquitinação e degradação subsequente, resultando em efeitos.

Agentes citostáticos e imunomoduladores - A lenalidomida tem efeitos citotóxicos diretos e imunomoduladores tumorais, ela induz a apoptose direta das células. Liga-se ao cereblon, degrada os repressores transcripcionais Aeolus e Ikaros e induz genes em células tumorais, transformando-as assim em tumores.

Estimulação por interferon - A lenalidomida causa um aumento associado à proliferação de células T e NK no LF.

Envolvido na produção de citocinas como IL-2 e IFN- γ - A lenalidomida foi investigada por sua capacidade de aumentar a ativação de células T e células NK, devido ao aumento da expressão de receptores ativados como OX40 e NKp30. Além disso, a lenalidomida estimula a morte celular mediada por células NK, através

de mecanismos relacionados a LF e LZM. Nos linfomas foliculares (FL), essa droga é capaz de restaurar a formação defeituosa das sinapses imunológicas, promovendo a interação entre células NK ou células T e células B autólogas. Esse processo envolve rearranjos do citoesqueleto e o aumento da expressão de granzimas B nas sinapses. A combinação de lenalidomida com rituximabe potencializa a citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC), além de favorecer a atividade das células NK, a formação de sinapses imunológicas e a apoptose direta nas células do linfoma folicular.

Comparação de combinações de ingredientes ativos e ingredientes ativos únicos - Na LZM, esta combinação resulta em proliferação diminuída e aumentada. Eficácia aumentada de ADCC e apoptose direta em células LZM em comparação com agentes únicos.¹⁰

4. Tecnologia comparadora

A tecnologia comparadora é a talidomida, único imunomodulador disponível de forma oficial no SUS.

5. Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação as tecnologias utilizadas no SUS

A lenalidomida e a talidomida são medicamentos utilizados no tratamento do mieloma múltiplo. No entanto, a lenalidomida oferece vantagens significativas em relação à talidomida:

Eficácia: A lenalidomida demonstrou maior eficácia em comparação com a talidomida, apresentando melhores resultados em sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença.¹¹

Menos Efeitos Adversos Neurológicos: Enquanto a talidomida é associada a neuropatia periférica, um efeito colateral neurológico importante, a lenalidomida apresenta uma menor taxa de incidência desses efeitos adversos.¹²

Terapia de Manutenção: A lenalidomida é frequentemente utilizada como uma terapia de manutenção após o transplante de células-tronco hematopoiéticas, contribuindo para a extensão da remissão da doença.^{11,13}

Perfil de Segurança: A lenalidomida apresenta um perfil de segurança mais favorável, com uma incidência reduzida de eventos adversos graves quando comparada à talidomida.^{11,13}

6. Descrição de custos das tecnologias avaliadas

Os custos associados, assim como as avaliações de custo-efetividade e impacto orçamentário das tecnologias avaliadas, estão detalhados nos relatórios que acompanham esta solicitação de incorporação da lenalidomida no SUS.

7. Objetivos do Parecer Técnico-Científico

A atual revisão fundamentou-se na recomendação feita pela CONITEC em 2022¹⁴, que analisou 5 estudos, resultando em 10 publicações idênticas ou relacionadas a esses estudos. A partir da data de publicação dessa recomendação, foi realizada uma nova busca personalizada, encontrando assim um único estudo randomizado que investiga o uso da lenalidomida como tratamento de manutenção para pacientes com mieloma múltiplo após a realização de transplante de células-tronco hematopoiéticas.

O objetivo deste PTC é atualizar a revisão do relatório de recomendação feito pela CONITEC em fevereiro de 2022¹⁴, que aborda o uso da lenalidomida como agente único na terapia de manutenção após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), em comparação com a talidomida, em pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo. Este relatório, por sua vez, baseou-se na revisão sistemática realizada por Gay et al.⁵

8. Métodos

8.1 Protocolo e registro

O protocolo desta Revisão Sistemática não foi publicado e/ou registrado.

8.2 Pergunta da pesquisa

A pergunta da pesquisa foi estruturada segundo os componentes do acrônimo PICO (Paciente, Intervenção, Compador, Outcome / Desfecho):

P = Adultos, com diagnóstico de mieloma múltiplo e idade igual ou superior a 19 anos. Não estão contemplados os pacientes com diagnóstico de plasmocitoma solitário, mieloma osteoesclerótico ou leucemia de células plasmáticas

I = Lenalidomida

C = Talidomida

O = Prolongar o período de remissão da doença esperando-se que a qualidade de vida seja maior

Seguindo os componentes definidos no acrônimo PICO, a seguinte questão de pesquisa foi estruturada:

“Quando comparada a talidomida a lenalidomida é mais eficaz e segura para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo que realizaram transplante de células-tronco hematopoiéticas?”

9. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, que analisaram a eficácia e segurança da lenalidomida como tratamento de manutenção em pacientes com Mieloma Múltiplo após transplante de células-tronco hematopoiéticas. Além disso, foi realizado uma pesquisa sobre estudos de vida real no Brasil que também abordam a eficácia e segurança da lenalidomida nesse contexto.

Para esta revisão, foram levadas em conta as diversas apresentações e as posologias da lenalidomida.¹⁰

Cápsula dura 5 mg: embalagens com 21 cápsulas (oral)

Cápsula dura 10 mg: embalagens com 21 e 28 cápsulas (oral)

Cápsula dura 15 mg: embalagens com 21 e 28 cápsulas (oral)
Cápsula dura 25 mg: embalagens com 14 e 21 cápsulas (oral)

Este medicamento deve ser administrado por via oral praticamente no mesmo horário todos os dias. As cápsulas de lenalidomida devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente com água, com ou sem alimentos¹⁰:

Em relação aos comparadores, foram consideradas as seguintes apresentações e posologia da talidomida¹⁵.

Talidomida 100 mg – cartucho com 3 envelopes de alumínio contendo 10 comprimidos cada (oral)

Talidomida 100 mg – cartucho com 3 blísteres contendo 10 comprimidos cada (oral)

Talidomida 100 mg – cartucho com 1 frasco contendo 30 comprimidos (oral)

O tratamento preconizado é de 200 mg/dia acrescidos de 200 mg a cada 2 semanas com limite de 400 mg/dia ou até o limite de tolerância do paciente em relação aos efeitos colaterais. A dose diária é de 100 mg, por via oral, nos primeiros 14 dias e, não havendo intolerância, aumentar para 200 mg continuamente até regressão da doença. Havendo intolerância, manter a dose de 100 mg ao dia. Usar continuamente até progressão da doença.

A talidomida deve ser ingerida com água, pelo menos uma hora após as refeições. Para reduzir o efeito sedativo do medicamento, recomenda-se sua administração na hora de dormir.¹⁵

Os seguintes desfechos foram utilizados para a condução da revisão:

Prolongar o período de remissão da doença esperando-se que a qualidade de vida seja maior;

Os desfechos utilizados foram definidos com base na opinião dos especialistas da ABHH;

Não foram incluídos cartas, editorias, revisões narrativas, resumo de congresso e estudos em animais.

10. Fontes de informação e estratégias de busca

Bases de dados

Foram realizadas buscas estruturadas no Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane, em 30/08/2024.

Literatura cinzenta

Não foram realizadas buscas manuais de artigos ou outros documentos.

Bases de registros de ensaios clínicos

Ao consultar as bases de registros de ensaios clínicos, foi verificado que todos os estudos listados nelas foram efetivamente publicados.

11. Construção da estratégia de busca

As estratégias de busca foram realizadas de forma customizada para cada uma das bases de dados consultadas. A Tabela 2 apresenta as estratégias utilizadas para cada base de dados.

Tabela 2: Estratégias das buscas realizadas

BASE	ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA	NÚMERO DE REFERÊNCIAS
Embase	#1 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' (93,799) #2 'lenalidomide' (21,484) #3 'systematic review' (372,797) #4 'meta analysis' (316,302) #5 #3 OR #4 (521,440) #6 #1 AND #2 (12,251) #7 #5 AND #6 (511)	837
Pubmed	("bone marrow transplantation"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "bone marrow transplantation"[All Fields] OR ("marrow"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "marrow transplantation"[All Fields] OR ("bone marrow transplantation"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "bone marrow transplantation"[All Fields] OR ("grafting"[All Fields] AND "bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields]) OR "grafting bone marrow"[All Fields]) OR ("bone marrow transplantation"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "bone marrow transplantation"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields] AND "grafting"[All Fields]) OR "bone marrow grafting"[All Fields] OR ("bone marrow transplantation"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "bone marrow transplantation"[All Fields] OR ("transplantation"[All Fields] AND "bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields]) OR "transplantation bone marrow"[All Fields]) OR ("bone marrow transplantation"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "bone marrow transplantation"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "bone marrow cell transplantation"[All Fields]) OR ("bone marrow transplantation"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "bone marrow transplantation"[All Fields] OR ("transplantation"[All Fields] AND "bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields] AND "cell"[All Fields])) AND ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("multiple"[All Fields] AND "myelomas"[All Fields]) OR "multiple myelomas"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("multiple myeloma"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields] AND "multiple"[All Fields])) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR ("multiple myeloma"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields] AND "cell"[All Fields])) OR "multiple myeloma plasma cell"[All Fields] OR ((("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR "myeloma"[All Fields] OR "myelomas"[All Fields] OR "myeloma s"[All Fields]) AND ("plasma"[MeSH Terms] OR "plasma"[All Fields] OR "plasma"))	354

	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] OR (((("Review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Publication Type])) NOT ("Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type])) NOT ("Animals"[MeSH Terms] NOT ("Animals"[MeSH Terms] AND "Humans"[MeSH Terms]))) OR (((("review*"[Title/Abstract] OR "search*"[Title/Abstract] OR "survey*"[Title/Abstract] OR "handsearch"[Title/Abstract] OR "hand search*"[Title/Abstract]) AND ("databa*"[Title/Abstract] OR "data ba*"[Title/Abstract] OR "bibliograph*"[Title/Abstract] OR "electronic*"[Title/Abstract] OR "medline*"[Title/Abstract] OR "pubmed*"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "Cochrane"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "psycinfo"[Title/Abstract] OR "psychinfo"[Title/Abstract] OR "cinhal"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "web of knowledge"[Title/Abstract] OR "ebsco"[Title/Abstract] OR "ovid"[Title/Abstract] OR "mrct"[Title/Abstract] OR "metaregist*"[Title/Abstract] OR "meta regist*"[Title/Abstract] OR ("predetermined"[Title/Abstract] OR "pre-determined"[Title/Abstract]) AND "criteri"[Title/Abstract]) OR "apprais*"[Title/Abstract] OR ("inclusion bodies"[MeSH Terms] OR ("inclusion"[All Fields] AND "bodies"[All Fields]) OR "inclusion bodies"[All Fields] OR "inclusions"[All Fields] OR "inclusion"[All Fields] OR "inclusive"[All Fields] OR "inclusively"[All Fields] OR "inclusiveness"[All Fields] OR "inclusivity"[All Fields] AND "criteri"[Title/Abstract] OR "exclusion criteri*"[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type] AND "systemat*"[Title/Abstract]) OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "systematic literature"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "integrative literature"[Title/Abstract] OR "evidence-based review"[Title/Abstract] OR "evidence-based overview"[Title/Abstract] OR "evidence-based literature"[Title/Abstract] OR "evidence-based survey"[Title/Abstract] OR "literature search"[Title/Abstract] OR ("systemat"[Title] OR "evidence-based"[Title]) AND ("review*"[Title] OR "literature"[Title] OR "overview"[Title] OR "survey"[Title])) OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "evidence synthesis"[Title/Abstract] OR "data extraction"[Title/Abstract] OR "data source"[Title/Abstract] OR "data sources"[Title/Abstract] OR "study selection"[Title/Abstract] OR "methodological quality"[Title/Abstract] OR "methodologic quality"[Title/Abstract] OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "meta analy*"[Title/Abstract] OR "metaanaly*"[Title/Abstract] OR "metanaly*"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "meta-synthesis"[Title/Abstract] OR "metasynthesis"[Title/Abstract] OR "meta study"[Title/Abstract] OR "metastudy"[Title/Abstract] OR "meta ethnograph*"[Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "hta"[Title/Abstract] OR "health technol assess"[Journal] OR "evid rep technol assess summ"[Journal] OR "health technology assessment"[Title/Abstract]))	
Cochrane Library	("Multiple Myeloma" OR "Myeloma, Plasma-Cell") AND ("lenalidomide") in All text	11
Lilacs	("Multiple Myeloma" OR "Mieloma Múltiple" OR "Mieloma Múltiplo") AND ("Lenalidomide" OR "Lenalidomida")	21
Outros	-	1
TOTAL		1.224

12. Seleção dos estudos

Dois revisores foram responsáveis pela seleção dos estudos, seguindo critérios de elegibilidade previamente definidos. Primeiramente, os estudos identificados nas bases de dados foram revisados para exclusão de duplicatas. Em seguida, os estudos potenciais passaram por uma triagem, onde títulos e resumos foram lidos cuidadosamente. A próxima etapa consistiu na análise completa dos textos dos estudos que passaram pela triagem, garantindo que os critérios de elegibilidade fossem respeitados. Os estudos que satisfizessem os critérios de inclusão e não violassem os critérios de exclusão durante a leitura integral foram incorporados à nossa revisão. Nos casos de divergência entre os revisores, um terceiro revisor foi consultado para avaliar a elegibilidade e tomar a decisão final.

13. Extração de dados

A extração de dados foi realizada por dois avaliadores independentes e, posteriormente, foi realizado um consenso. Nos casos de discordância entre os dois revisores, um terceiro revisor foi consultado.

Durante a extração, os dados foram organizados em tabelas previamente elaboradas no Excel®. As informações extraídas dos artigos incluíram: ano de publicação, país de origem, desenho do estudo, objetivos, características principais dos pacientes, intervenções e dosagens aplicadas, grupos de comparação, além dos desfechos primários e secundários.

14. Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos

O viés é caracterizado como um erro sistemático que pode distorcer os resultados de uma pesquisa. Avaliar o risco de viés nos estudos incluídos em uma revisão é crucial, pois tal avaliação ajuda a determinar se esses vieses podem levar a uma superestimação ou subestimação dos efeitos das intervenções. Assim, as conclusões de uma revisão sistemática são diretamente influenciadas pelos resultados dos estudos considerados. Para realizar essa avaliação, foi utilizado a ferramenta RoB2 para mensurar o viés, cujos resultados são ilustrados na **Figura 3**.

Figura 3: Avaliações do risco de viés no estudo randomizado incluído na revisão sistemática

	Geração de sequência aleatória	Desvios das intervenções pretendidas	Dados de resultados incompletos	Medição do resultado	Seleção do resultado relatado	Geral
Pasvolsky 2022	!	+	+	+	+	+
Salgado 2023	+	+	+	!	!	!



Baixo risco



Algumas considerações



Alto risco

15. Síntese dos resultados

A busca nas quatro bases de dados (Pubmed, Embase, Lilacs e Cochrane) resultaram em uma amostra de 898 artigos, dos quais, após a exclusão dos documentos repetidos e aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão e atendiam aos critérios de exclusão, dois estudos foram selecionados, sendo 1 ensaio controlado randomizado (ECR) de fase III e 1 estudo de vida real na população brasileira que avaliaram a eficácia e a segurança da lenalidomida.

16. Avaliação da heterogeneidade

A população dos estudos consistiu em adultos com Mieloma Múltiplo que foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Não existem padrões de heterogeneidade específicos.

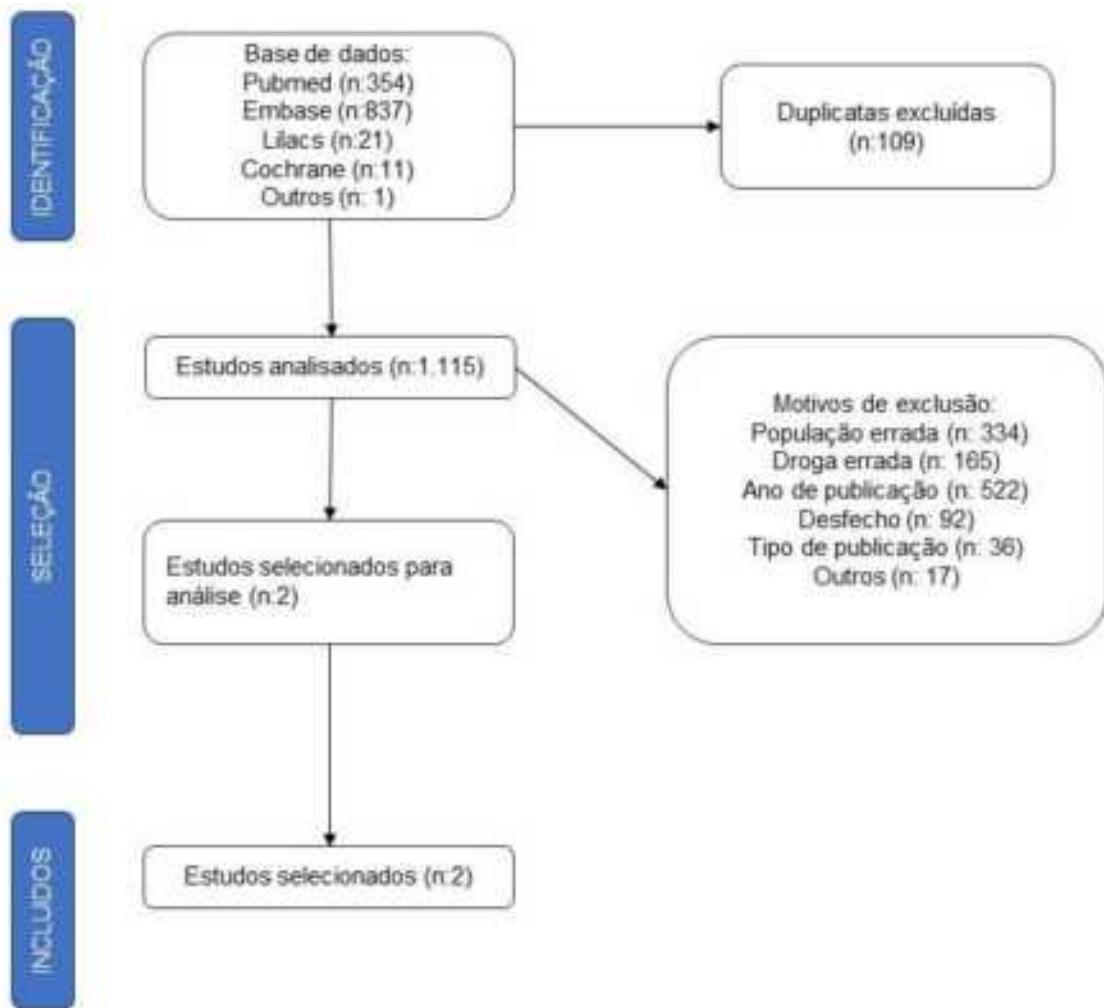
17. Avaliação do viés de publicação

O viés de publicação não foi avaliado, já que uma metanálise não foi realizada nesta revisão.

18. Resultados

Na **Figura 4** se encontra o fluxograma prisma com o processo dos estudos selecionados para este parecer técnico científico e em seguida as características do estudo randomizado selecionado.

Figura 4: Fluxograma PRISMA



19. Caracterização dos estudos incluídos

Autor, ano/ Local/ Nome do Estudo/ Financiamento	N	População	Intervenção	Comparador	Desfechos primários e secundários
Pasvolsky 2022 ¹⁶ ; Israel, USA; Maintenance Therapy after Second Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma. A CIBMTR Analysis; National Cancer Institute (NCI)	522	Pacientes adultos com mieloma múltiplo nos EUA notificados ao CIBMTR de centros não embargados, que foram submetidos a AHCT2 com regimes à base de melfalano sem TCE, proveniente de enxertos de sangue periférico, entre os anos de 2010 e 2018, e que havia fornecido consentimento informado para inclusão de dados.	Lenalidomida	Sem manutenção	<ul style="list-style-type: none"> - A utilização da terapia de manutenção foi associada a melhores resultados na análise multivariada, incluindo um menor risco de mortalidade não-recaída (NRM) com uma relação de risco (HR) de 0,19 (0,08–0,44), $p < 0,01$; um risco menor de recidiva (REL) com um HR de 0,58 (0,47–0,72), $p < 0,01$, uma sobrevida livre de progressão mais longa com um RH de 0,52 (0,43–0,64), $p \leq 0,01$ e uma sobrevida geral mais prolongada com um HR de 0,46 (0,36–0,60); $p < 0,01$. - As doenças malignas secundárias foram observadas em 5% ($n=17$) dos doentes no grupo de manutenção e em 3% ($n = 6$) dos indivíduos no grupo não-manutenção ($p= 0,39$). Dentro do grupo de manutenção, os tumores sólidos foram a segunda malignidade predominante, representando 53% ($N=9$) dos casos. Por outro lado, no grupo sem manutenção, as malignidades hematológicas eram mais prevalentes, constituindo 67% ($N=4$) dos casos.
Salgado 2023 ¹⁰ Brasil Lenalidomide Maintenance and Measurable Residual Disease in a Real-World Multiple Myeloma Transplanted Population Receiving Different Treatment Strategies Guided by Access to Novel Drugs in Brazil. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES)	53	Pacientes Brasileiros adultos com Mieloma Múltiplo pós TCTH	Lenalidomida	Sem manutenção	<ul style="list-style-type: none"> -Uma análise univariada de fatores prognósticos realizada com base em fatores prognósticos bem estabelecidos revelou que apenas o status da DRM no Dia + 100 pós-TACT e o uso da terapia Lenalidomida tiveram impacto na PFS dos nossos pacientes com mieloma múltiplo. - Uma análise multivariada subsequente mostrou que ambas as variáveis (status de DRM e Lenalidomida) eram fatores prognósticos independentes para SLP em MM. - Quando agrupamos nossos pacientes de acordo com ambas as variáveis, as taxas medianas de PFS de NR, NR, 44 meses e 35 meses foram encontradas para DRM – / Lenalidomida +, MRD + / Lenalidomida +, MRD – / Lenalidomida – e pacientes MRD + / Lenalidomida –, respectivamente. Isso foi associado a HRs adversos (intervalo de confiança de 95%) de 2,98 (0,58–15,4) ($p = 0,19$) e 9,22 (2,06–41,2) ($p = 0,004$) para casos que não receberam Lenalidomida e tiveram um MRD - BM e pacientes que eram MRD +, respectivamente.

20. Avaliação da qualidade da evidência e risco de viés

A **Tabela 3** foi gerada através do software GRADEpro GDT, com o intuito de avaliar a qualidade da evidência do estudo randomizado incluído na revisão sistemática nos quesitos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

Tabela 3: Avaliação da qualidade da evidência

Avaliação de certeza						
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência

Pasvolsky 2022- Sobrevida livre de Progressão

522 (ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	110/180 (61.1%)
------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	-----------------

Pasvolsky 2022- Sobrevida Global

522 (ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	124/180 (68.9%)
------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	-----------------

Salgado 2023- Sobrevida livre de Progressão

53 (estudo observacional)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	19/35 (54.3%)
----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------	---------------

Salgado 2023- Sobrevida Global

53 (estudo observacional)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	11/35 (31.4%)
----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------	---------------

21. Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Pasvolsky et. al. 2022

Pasvolsky et al. analisaram o impacto da terapia de manutenção nos resultados de um segundo transplante de células hematopoiéticas autólogas de salvamento, utilizando dados do registro do Centro de Pesquisa de Transplante Internacional de Sangue e Medula. Os principais resultados avaliados incluíram mortalidade não-recidiva, ocorrência de recidiva ou progressão da doença, sobrevida sem progressão e sobrevida global. Entre os 522 pacientes que passaram pelo transplante entre 2010 e 2018, 342 receberam terapia de manutenção, enquanto 180 não foram submetidos a essa abordagem. Os regimes de manutenção foram compostos predominantemente por lenalidomida (42%), pomalidomida (13%) e bortezomibe (13%).

A média do tempo de acompanhamento foi de 58 meses para o grupo submetido a manutenção e de 61,5 meses para o grupo que não recebeu manutenção. A análise univariada revelou que o grupo de manutenção apresentou resultados superiores em 5 anos quando comparado ao grupo sem manutenção. A taxa de mortalidade não-recidiva no grupo de manutenção foi de 2% (com um IC de 95% entre 0,7 e 3,9%), enquanto o grupo sem manutenção registrou uma taxa de 9,9% (com um IC de 95% variando de 5,9 a 14,9%), com $p < 0,01$. Além disso, a taxa de recaída foi de 70,2% (com intervalo de confiança de 95% entre 64,4 e 75,8%) no grupo de manutenção, em contraste com 80,3% (com intervalo de confiança de 95% de 73,6 a 86,3%) no grupo sem manutenção ($p < 0,01$). Em relação à taxa de sobrevida sem progressão, observou-se 27,8% (com IC de 95% variando de 22,4 a 33,5%) no grupo de manutenção e apenas 9,8% (com IC de 95% entre 5,5 e 15,2%) no grupo sem manutenção ($p < 0,01$).

Os resultados mostraram que a taxa de sobrevida global no grupo de manutenção foi de 54% (com um IC de 95% de 47,5% a 60,5%), em comparação a 30,9% (com um IC de 95% de 23,2% a 39,2%) no grupo que não recebeu terapia de manutenção ($p < 0,01$). Além disso, a análise multivariada confirmou que a terapia de manutenção está associada a resultados mais favoráveis. Não foram observadas diferenças significativas na incidência de segundas malignidades entre os dois grupos ($p = 0,39$). Esses dados indicam que a manutenção pós-transplante de células hematopoiéticas autólogas de salvamento está relacionada a melhores desfechos após cinco anos.¹⁶

Salgado 2023

A pesquisa conduzida por Salgado et al. investigou os benefícios da continuidade do tratamento com lenalidomida em pacientes com doença residual mensurável, utilizando citometria de fluxo de próxima geração (NGF-MRD) 100 dias após o transplante autólogo de células-tronco. O estudo analisou uma amostra de 53 pacientes.

Após o transplante autólogo de células-tronco, as respostas dos pacientes foram avaliadas com base nos critérios do Grupo de Trabalho Internacional sobre o Mieloma e do NGF-MRD. Dos 53 pacientes analisados, 60% apresentaram resultados positivos para doença residual mensurável, resultando em uma média de sobrevida livre de progressão de 31 meses. Em contraste, os indivíduos que apresentaram resultados negativos para essa condição não alcançaram a mediana de sobrevida livre de progressão. A análise estatística revelou um valor de $p = 0,05$.

Os pacientes que continuaram a receber tratamento de manutenção com lenalidomida demonstraram uma sobrevida livre de progressão e uma sobrevida global significativamente superior em comparação àqueles que não receberam esse tratamento. A sobrevida livre de progressão média foi não atingida no grupo sob tratamento, enquanto no grupo sem manutenção foi de 29 meses ($p = 0,007$).

Após um acompanhamento médio de 34 meses, observou-se que a progressão da doença ocorreu em apenas 11% dos pacientes que receberam a terapia de manutenção com lenalidomida. Em contraste, no grupo que não recebeu essa manutenção, a taxa de progressão foi significativamente maior, alcançando 54%. A análise multivariada revelou que tanto o estado de doença residual mensurável quanto a terapia de manutenção com lenalidomida são fatores independentes capazes de prever a sobrevida livre de

progressão. A diferença na sobrevida livre de progressão entre os pacientes submetidos à terapia de manutenção e aqueles que não a receberam foi de 35 meses ($p = 0,01$)

O estudo de vida real realizado no Brasil revelou que a terapia de manutenção com lenalidomida proporciona taxas de sobrevida livre de doença mais favoráveis em pacientes com mieloma múltiplo. Além disso, os resultados indicaram que a mensuração da doença residual mínima se mostra um recurso valioso e confiável para identificar aqueles pacientes com maior risco de recaídas precoces.¹⁰

22. Avaliação da qualidade da evidência

A **Tabela 4** a seguir foi gerada através do software GRADEpro GDT e apresenta os resultados dos desfechos do estudo randomizado selecionado.

Tabela 4: Sumário do resultado

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com placebo ou Talidomida	Diferença de risco com Lenalidomida
Pasvolsky 2022- Sobrevida livre de Progressão	522 (ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0.52 (0.43 para 0.64)	611 por 1.000	223 menos por 1.000 (277 menos para 157 menos)
Pasvolsky 2022- Sobrevida Global	522 (ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0.46 (0.36 para 0.60)	689 por 1.000	273 menos por 1.000 (346 menos para 185 menos)
Salgado 2023- Sobrevida livre de Progressão	53 (estudo observacional)	⊕⊕○○ Baixa	HR 5.78 (1.34 para 24.95)	543 por 1.000	446 mais por 1.000 (107 mais para 457 mais)
Salgado 2023- Sobrevida Global	53 (estudo observacional)	⊕⊕○○ Baixa	HR 5.78 (1.34 para 24.95)	314 por 1.000	573 mais por 1.000 (83 mais para 686 mais)

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

23. Interpretação dos resultados

Estudos conduzidos por Pasvolsky e Salgado demonstram que a terapia de manutenção com lenalidomida está relacionada a uma melhora significativa na mortalidade sem recidiva, assim como na Sobrevida Livre de Progressão e na Sobrevida Global em pacientes diagnosticados com Mieloma Múltiplo, após a realização de um primeiro ou segundo transplante autólogo de células-tronco.

24. Recomendações das agências internacionais de ATS

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o reembolso de lenalidomida em associação com bortezomibe e doses baixas de dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que não têm intenção de transplante. O reembolso é condicionado aos pacientes com boa performance e o tratamento deve ser continuado até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. A análise de custo-efetividade foi realizada utilizando a associação de lenalidomida e dexametasona como comparador, associação essa já aprovada anteriormente pela agência.¹⁷

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomenda a administração de lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante e que não possam utilizar esquemas terapêuticos contendo talidomida.¹⁸

A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda a associação de lenalidomida e dexametasona como opção de tratamento para pacientes com mieloma múltiplo não previamente tratados e inelegíveis ao TCTH. A recomendação é válida para pacientes que possuem contraindicação ou não toleram o uso de talidomida. Outra ressalva da recomendação diz respeito ao cumprimento do acordo comercial feito junto ao fabricante com garantia de desconto no preço do medicamento.¹⁹ O esquema terapêutico contendo lenalidomida, bortezomibe e dexametasona não foi submetido para avaliação, pois o fabricante avaliou ser pouco provável que a evidência disponível naquele momento fosse suficiente para demonstrar que a tecnologia seria custo-efetiva no contexto no *National Health Service* (NHS).²⁰

25. Discussão

O Mieloma Múltiplo é uma doença rara que requer tratamento ambulatorial e hospitalar avançado, afetando principalmente indivíduos idosos. Estes pacientes podem necessitar de múltiplos procedimentos ao longo do tratamento, incluindo o transplante autólogo de células-tronco.

O transplante autólogo de células-tronco é um procedimento complexo que envolve testes específicos de compatibilidade. Durante esses testes, amostras de sangue do receptor e do doador são analisadas para assegurar a melhor compatibilidade possível, visando prevenir a rejeição da medula óssea do receptor, bem como outras complicações, como a invasão de células do doador em órgãos receptores. O doador é submetido a um procedimento cirúrgico que ocorre sob anestesia e leva aproximadamente duas horas. Nesse processo, múltiplas punções são realizadas com uma agulha no osso posterior da pelve, de onde a medula é aspirada. Posteriormente, o paciente receptor passa por um tratamento que visa destruir as células doentes e eliminar sua própria medula, seguido pela administração das células-tronco do doador. Após essa fase aguda inicial, o objetivo é manter o paciente em remissão da doença pelo maior tempo possível, o que requer a realização de uma terapia de manutenção.

A terapia de manutenção atualmente utilizada no Brasil para os pacientes do SUS é a talidomida. No entanto, a literatura especializada indica que a lenalidomida apresenta maior eficácia do que a talidomida para essa indicação. De fato, em diversos países, a lenalidomida é considerada o padrão de tratamento de manutenção após o transplante autólogo de células-tronco.

Os dados clínicos analisados demonstraram um claro aprimoramento na sobrevida sem progressão e na sobrevida global quando os pacientes receberam lenalidomida como terapia de manutenção após o transplante autólogo de células-tronco. Um estudo realizado no Brasil¹⁰, que comparou pacientes com acesso à lenalidomida àqueles sem acesso, evidenciou uma melhor sobrevida para os pacientes que utilizaram lenalidomida.

26. Matriz estratégica do desenvolvimento do complexo econômico industrial

A matriz estratégica para o desenvolvimento do complexo econômico-industrial da indústria farmacêutica no Brasil é uma importante ferramenta para compreender e planejar o crescimento deste setor. Você pode mapear a cadeia produtiva desde a pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos até a produção e distribuição. No Brasil, a indústria farmacêutica enfrenta desafios como a dependência de matérias-primas importadas e a necessidade de inovação contínua. A matriz estratégica ajuda a identificar estas áreas críticas e a desenvolver estratégias para as superar, para promover a independência e a competitividade internacional.

Essa matriz mostra também a importância de políticas públicas que incentivem a inovação e as atividades regionais, reduzam a dependência das importações e fortaleçam a economia nacional. Por fim, a matriz estratégica para o desenvolvimento do complexo econômico-industrial da indústria farmacêutica no Brasil promove uma abordagem integrada e colaborativa. Inclui a coordenação entre autoridades, empresas, universidades e centros de investigação para criar um ambiente propício à inovação e ao desenvolvimento sustentável.

A lenalidomida consta na lista de tecnologias prioritárias do Ministério da Saúde dentro da Matriz de Desafios Produtivos e Tecnológicos em Saúde para o desenvolvimento do Complexo Econômico Industrial da Saúde –Bloco II²¹- Doenças e Agravos Críticos para o SUS.

Adicionalmente, desde a análise realizada pela CONITEC em 2022, o Brasil registrou novas marcas da lenalidomida comercializadas no país, entre as quais o **Nuvyor® da EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**²², empresa de capital nacional, empenhada em contribuir para a viabilização do acesso a lenalidomida para o tratamento do mieloma múltiplo, fase de manutenção, indicação em bula e objeto deste PTC.

27. Considerações da ABHH em relação ao uso da Talidomida como comparador para tratamento do Mieloma Múltiplo na manutenção pós transplante (uso a longo prazo)

A talidomida como manutenção pós TCTH foi avaliada no passado em pelo menos 6 estudos randomizados, incluindo o estudo do grupo brasileiro de mieloma múltiplo¹⁰. Em termos de eficácia foi demonstrado uma superioridade para talidomida em comparação ao controle, apenas em termos de sobrevida livre de progressão, sem diferença em sobrevida global. Em função da toxicidade da talidomida, particularmente neuropatia periférica, muitos pacientes interromperam o tratamento. Em consenso do *International Myeloma Working Group* (IMWG) sobre terapia de manutenção no MM⁹ foi apresentada uma tabela descritiva com seis estudos clínicos randomizados que avaliaram a taxa de suspensão devido a EA, em que a talidomida pós-TCTH configurava em um dos braços da comparação. Na referida revisão, a taxa de suspensão da talidomida variou entre 30 e 80%, incluindo a taxa apresentada pelo estudo MYELOMA IX^{23,24}. Este mesmo consenso apresentou também uma tabela descritiva com três ECR que utilizaram a lenalidomida em um dos braços e a taxa de suspensão por EA no grupo de pacientes que receberam lenalidomida variou entre 12 e 21%⁹.

Na prática, em mundo real, essa limitação para o uso prolongado da talidomida, faz com que haja uma perda de eficácia. Hoje, a recomendação é de utilizar a talidomida no máximo por 4 ciclos pós TCTH sendo, por esta razão, considerada uma terapia de consolidação e não de manutenção, que é por definição uma

terapia de mais longo prazo.

O objetivo da manutenção é aumentar o tempo de remissão da doença com boa qualidade de vida. Os imunomoduladores são a terapia padrão indicada para a manutenção pós transplante no mieloma múltiplo. **A talidomida é o imunomodulador disponível no âmbito do SUS, mas os eventos adversos associados a este medicamento podem limitar a duração do tratamento e não há estudos que demonstrem aumento da sobrevida global.**

O uso da talidomida em indicações off-label, ou seja, fora das recomendações expressas em bula, é uma prática observada em alguns contextos clínicos, especialmente no tratamento do mieloma múltiplo. Embora a bula da talidomida aprove seu uso principalmente para pacientes com mieloma múltiplo refratário à quimioterapia convencional, permitindo a continuidade do tratamento apenas após comprovação laboratorial de remissão da doença após três meses de uso⁶, na prática clínica, a droga tem sido utilizada em diferentes fases do manejo do mieloma múltiplo, incluindo indução, consolidação e manutenção da remissão, muitas vezes em doses menores e por períodos prolongados^{6,25}. Estudos nacionais e internacionais demonstram que a talidomida apresenta eficácia como agente imunomodulador e antiangiogênico, contribuindo para o controle da doença tanto em pacientes refratários quanto em manutenção pós-transplante autólogo de células-tronco^{25,26}. No entanto, seu uso prolongado é limitado principalmente pelos efeitos adversos, com destaque para a neuropatia periférica, que pode levar à interrupção precoce do tratamento em uma parcela significativa dos pacientes²⁵. Por esse motivo, recomenda-se atualmente que a talidomida seja utilizada preferencialmente por períodos mais curtos, atuando mais como terapia de consolidação do que como manutenção de longo prazo, conceito que difere do uso contínuo preconizado para outros imunomoduladores mais modernos, como a lenalidomida²⁵.

Apesar de sua eficácia comprovada em diversos estudos, a ausência de impacto significativo na sobrevida global e o perfil de toxicidade da talidomida reforçam a necessidade de individualização da conduta e de monitoramento rigoroso dos pacientes, especialmente quando utilizada fora das indicações estritas de bula^{25,27}. Assim, o uso off-label da talidomida no mieloma múltiplo deve ser pautado por critérios clínicos bem definidos, levando em conta as características do paciente, a resposta ao tratamento e a tolerância à medicação, sempre sob supervisão especializada.

28. Conclusão

A análise crítica das evidências científicas reunidas neste Parecer Técnico-Científico (PTC) reforça que a lenalidomida representa um avanço significativo no manejo do mieloma múltiplo em pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), especialmente quando comparada à talidomida, atualmente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Os dados dos estudos revisados, incluindo ensaios clínicos randomizados internacionais e estudos de vida real nacionais, demonstram de forma consistente que a lenalidomida, utilizada como terapia de manutenção pós-TCTH, proporciona benefícios clínicos substanciais:

- **Aumento da sobrevida livre de progressão:** Pacientes em manutenção com lenalidomida apresentam maior tempo até a recidiva da doença, com diferença significativa em relação àqueles que não recebem manutenção ou utilizam talidomida.

- **Melhora da sobrevida global:** A lenalidomida está associada a taxas superiores de sobrevida global, ampliando a expectativa de vida dos pacientes após o transplante.

- **Perfil de segurança mais favorável:** Embora ambas as drogas sejam imunomoduladoras, a lenalidomida apresenta menor incidência de efeitos adversos neurológicos graves, como neuropatia periférica, que frequentemente limita o uso prolongado da talidomida.

- **Viabilidade de uso prolongado:** A lenalidomida pode ser utilizada de maneira contínua até progressão da doença ou intolerância, enquanto a talidomida, devido à sua toxicidade, é recomendada apenas para períodos curtos, atuando mais como consolidação do que como manutenção propriamente dita.

Além dos benefícios clínicos, a lenalidomida já é reconhecida como padrão de tratamento de manutenção em diversos países, com recomendações favoráveis de importantes agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), como CADTH (Canadá), SMC (Escócia) e NICE (Reino Unido), reforçando a robustez das evidências e a relevância de sua incorporação ao SUS.

O contexto brasileiro, marcado por desafios no acesso a terapias inovadoras e pela necessidade de fortalecimento do complexo econômico-industrial da saúde, também se beneficia da disponibilidade de versões nacionais da lenalidomida, como o **Nuvyor® da EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**²², ampliando as possibilidades de acesso e sustentabilidade do sistema público.

Diante do exposto, a incorporação da lenalidomida como terapia de manutenção pós-TCTH para mieloma múltiplo no SUS se justifica plenamente, tanto pela superioridade em eficácia e segurança frente à talidomida quanto pelo alinhamento com as melhores práticas internacionais. A adoção dessa tecnologia tem potencial para impactar positivamente os desfechos clínicos, a qualidade de vida dos pacientes e a equidade no acesso a tratamentos de ponta no cenário nacional, consolidando um novo padrão de cuidado para o mieloma múltiplo no Brasil.

Referências

1. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068-2074. doi:10.1182/blood-2014-12-615187
2. Laubach JL MD. MPP Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis- UpToDate Dec 2023. Acesso em: 16 de outubro de 2023.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo 2024. Acesso em: 16 de maio de 2024 site: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/relatórios/2022/20220526_ddt_mieloma_multiplo_cp.pdf.
5. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1389. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2961
6. Bula do profissional de saúde FUNED Talidomida, última edição 17/11/2023. Acessado em 16 de outubro de 2023.
7. Painel de oncologia DATA SUS, acesso em: 29 de janeiro de 2024 site: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def.
8. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2014;28(3):525-542. doi:10.1038/leu.2013.350
9. International Myeloma Fundation: International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Acesso em 01 de abril de 2024 site: <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma#:~:text=The%20revised%20IMWG%20criteria%20allow,of%20symptoms%20or%20CRAB%20features>.
10. Salgado ABDS, Magalhães RJP, Pontes RM, et al. Lenalidomide Maintenance and Measurable Residual Disease in a Real-World Multiple Myeloma Transplanted Population Receiving Different Treatment Strategies Guided by Access to Novel Drugs in Brazil. *Cancers*. 2023;15(5):1605. doi:10.3390/cancers15051605
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE Relatório de recomendação n 700: Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Fevereiro de 2022. Acesso em 16 de outubro de 2023. Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/2022/20220314_relatorio_700_lenalidomida_elegíveis_mieloma_multiplo_.
12. Bittencourt R et al. Thalidomide and multiple myeloma: therapy evaluation using clinical and laboratorial parameters. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2004;26(4):245-255.
13. ABHH. Parecer Consulta Pública no 120 - CONITEC Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Disponível na URL: <https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2022/01/PARECER-CP-120.pdf>.

14. International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Acesso em 01 de abril de 2024. site: <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma#:~:text=The%20revised%20IMWG%20criteria%20allow,of%20symptoms%20or%20CRAB%20features>.
15. Bula_Profissiona_Nuvyor_(lenalidomida)_cap_dura, ultima edição 03/03/2022. Acessado em 16 de outubro de 2023.
16. Pasvolsky O, Yeshurun M, Fraser R, et al. Maintenance therapy after second autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(1):31-37. doi:10.1038/s41409-021-01455-y
17. CADTH. Revlimid for Newly Diagnosed MM – Details (2015). Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_lenalidomide_revlimid_nd-mm_fn_rec.pdf. Acesso em 11 de setembro de 2024.
18. SMC. Lenalidomide (Revlimid®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Indication under review: treatment of adult patients with previously untreated multiple myeloma who are not eligible for transplant (2015). Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1907/lenalidomide_revlimid_final_nov_2015_amended_271115_for_website.pdf Acesso em 11 de setembro de 2024.
19. NICE. Lenalidomide with bortezomib and dexamethasone for untreated multiple myeloma (terminated appraisal) (2019). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta603/resources/lenalidomide-with-bortezomib-anddexamethasone-for-untreated-multiple-myeloma-terminated-appraisal-pdf-82608894644677>. Acesso em 11 de setembro de 2024.
20. NICE. Lenalidomide plus dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. Technology appraisal guidance (2019). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta587/resources/lenalidomide-plus-dexamethasonefor-previously-untreated-multiple-myeloma-pdf-82607208310213>. Acesso em 11 de setembro de 2024.
21. Diário Oficial da União Publicado em: 08/12/2023 | Edição: 233-A | Seção: 1 - Extra A | Página: 99 Órgão: Ministério da Saúde/Gabinete da Ministra PORTARIA GM/MS Nº 2.261, DE 8 DE DEZEMBRO DE 2023 acesso em 11 de setembro de 2024.
22. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (anvisa.gov.br) Nome da Empresa Detentora do RegistroEUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.CNPJ61.190.096/0001-92Autorização1.00.043-8Processo25351.680488/2021-29Categoria RegulatóriaSimilarData do registro11/07/2022Nome ComercialNUVYORRegistro100431442Vencimento do registro07/2032Princípio AtivoLENALIDOMIDAMedicamento de referênciaREVYLIMIDClasse TerapêuticaOUTROS AGENTES IMUNOSSUPPRESSORES Processo Matrizlenalidomida acesso em 11 de setembro de 2024.
23. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(1):7-15. doi:10.1182/blood-2011-06-357038
24. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(1):7-15. doi:10.1182/blood-2011-06-357038
25. Bittencourt R, Almeida AD, Bittencourt HNS, et al. Talidomida e mieloma múltiplo: verificação dos efeitos terapêuticos através de parâmetros clínico e laboratoriais. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2004;26(4). doi:10.1590/S1516-84842004000400004

26. International Myeloma Foundation Brasil. Talidomida. Myeloma.org.br. <https://myeloma.org.br/talidomida/>. Acessado em 29 de maio de 2025.
27. Ministério da Saúde. Cartilha sobre Talidomida: orientações para profissionais de saúde. https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2022/cartilha_talidomida_isbn.pdf. Publicado em 2022. Acessado em 29 de maio de 2025.
- 26.** MINISTÉRIO DA SAÚDE Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo 2022. Acesso em: 16 de outubro de 2023 site: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/relatórios/2022/20220526_dtt_mieloma_multiplo_cp.pdf
27. Painel de oncologia DATA SUS, acesso em: 29 de janeiro de 2024 site: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def
28. Observatório de oncologia acesso em: 29 de janeiro de 2024 site: <https://observatoriodeoncologia.com.br/panorama-do-mieloma-multiplo/>
29. MINISTÉRIO DA SAÚDE Relatório de recomendação n 700: Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Fevereiro de 2022. Acesso em 16 de outubro de 2023. Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/2022/20220314_relatorio_700_lenalidomida_elegíveis_mieloma_multiplo
-
30. International Myeloma Foundation: Role of Maintenance/Continuous Therapy. Acesso em 01 de abril de 2024. Site: <https://www.myeloma.org/maintenance-therapy>
31. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orlowski R, Bladé J, Sezer O, Ludwig H, Dimopoulos MA, Attal M, Sonneveld P, Boccadoro M, Anderson KC, Richardson PG, Bensinger W, Johnsen HE, Kroeger N, Gahrton G, Bergsagel PL, Vesole DH, Einsele H, Jagannath S, Niesvizky R, Durie BG, San Miguel J, Lonial S; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jun 9;117(23):6063-73. doi: 10.1182/blood-2011-02-297325. Epub 2011 Mar 29. PMID: 21447828; PMCID: PMC3293742.
32. Lenalidomide: Drug Information – UpToDate acesso em 01 de abril de 2024 site: https://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information?search=myeloma%20maintenance&topicRef=6647&source=see_link#F5539966
33. International Myeloma Fundation: Frontline Myeloma Treatment Options. Acesso em 01 de abril de 2024. Site: <https://www.myeloma.org/frontline-treatment-options>
34. Heinz Ludwig, Brian G. M. Durie, Philip McCarthy, Antonio Palumbo, Jesús San Miguel, Bart Barlogie, Gareth Morgan, Pieter Sonneveld, Andrew Spencer, Kenneth C. Andersen, Thierry Facon, Keith A. Stewart, Hermann Einsele, Maria-Victoria Mateos, Pierre Wijermans, Anders Waage, Meral Beksac, Paul G. Richardson, Cyrille Hulin, Ruben Niesvizky, Henk Lokhorst, Ola Landgren, P. Leif Bergsagel, Robert Orlowski, Axel Hinke, Michele Cavo, Michel Attal; on behalf of the International Myeloma Working Group, IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012; 119 (13): 3003–3015. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-374249>

Dossiê de Avaliação Econômica da Lenalidomida para Terapia de Manutenção no Mieloma Múltiplo Pós-Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoiéticas (TACTH)

Autores:

Nome: Marcelo Fonseca

Filiação: Axiabio Life Science

Contato: marcelo.fonseca@axia.bio.br

Nome: Gabriela Tannus Branco de Araújo

Filiação: Axiabio Life Science

Contato: gabriela.tannus@axia.bio.br

CONFLITO DE INTERESSE

Marcelo Fonseca: Consultor da empresa contratada Axiabio Life Sciences para o desenvolvimento do dossiê de submissão à CONITEC.

Gabriela Tannus Branco de Araujo: Consultor da empresa contratada Axiabio Life Sciences para o desenvolvimento do dossiê de submissão à CONITEC.

Resumo

A lenalidomida, imunomodulador oral indicado como terapia de manutenção no mieloma múltiplo (MM) após transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH), demonstrou benefícios clínicos robustos em comparação à talidomida, atualmente utilizada no SUS, embora sem indicação em bula para essa finalidade.

Diversos estudos internacionais, incluindo metanálises, e dados de vida real provenientes de coortes brasileiras, evidenciam que a lenalidomida prolonga significativamente a sobrevida livre de progressão, a sobrevida global e melhora a qualidade de vida dos pacientes, quando utilizada como tratamento de manutenção após o transplante.

No contexto brasileiro, a análise econômica baseada em dados reais de pacientes atendidos no SUS e na saúde suplementar projetou um acréscimo de 6 anos de vida ganhos (LYG) e 3,74 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) com o uso da lenalidomida, em comparação à talidomida, a um custo incremental de R\$ 309.124,53 ao longo de 10 anos. Isso resulta em uma razão de custo-efetividade de R\$ 51.522,60 por LYG e de custo-utilidade de R\$ 82.632,28 por QALY, valores que excedem o limiar de R\$ 40.000,00 estabelecido pela CONITEC.

Contudo, esse resultado deve ser interpretado à luz de fatores clínicos e estruturais relevantes: o TACTH é um procedimento de alto custo e complexidade, e a ausência de uma terapia de manutenção eficaz com menos toxicidade, compromete o investimento já realizado pelo SUS, além de gerar perda precoce de resposta e piora dos desfechos em pacientes que poderiam se beneficiar da continuidade do cuidado.

A lenalidomida possui registro na Anvisa na indicação da manutenção pós transplante, assim como é recomendada por agências internacionais. Apresenta um perfil de segurança bem estabelecido, conferindo aos pacientes a possibilidade de continuidade do tratamento de manutenção por longo período, após o TACTH, fundamental para prolongar a remissão completa e prevenir recidivas ou progressões da doença. As análises de sensibilidade demonstraram que os resultados são consistentes e robustos.

Portanto, a magnitude dos benefícios clínicos para a população-alvo e o impacto positivo na efetividade do cuidado justificam a recomendação favorável à incorporação da lenalidomida como terapia de manutenção no mieloma múltiplo pós-TACTH.

1. Antecedentes, justificativa e objetivos

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia de células plasmáticas clonais, produtoras de imunoglobulinas monoclonais. Essas células proliferam na medula óssea, podendo causar destruição esquelética (lesões osteolíticas), osteopenia e/ou fraturas patológicas.

Segundo dados do Painel Oncologia Brasil, que monitora o intervalo entre o diagnóstico de neoplasias malignas e o início do tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde (SUS), foram diagnosticados, em média, 3.141 casos de mieloma múltiplo por ano, entre 2013 e 2023, em ambos os sexos. A partir desses dados, estima-se uma prevalência de 1,5 casos por 100 mil habitantes.

Nos pacientes elegíveis, o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) é considerado o padrão ouro no tratamento do mieloma múltiplo, com o objetivo de induzir resposta máxima(1,2). As etapas do TACTH incluem: indução terapêutica, coleta de células-tronco hematopoiéticas, condicionamento com quimioterapia em altas doses, o transplante propriamente dito e, por fim, a terapia de manutenção.

O TACTH, no entanto, não é curativo para a maioria dos pacientes. Mais da metade apresenta recidiva em dois a três anos na ausência de manutenção pós-transplante (3–5). Assim, prolongar a remissão por meio de uma terapia de manutenção torna-se um objetivo terapêutico essencial para pacientes recém-diagnosticados e elegíveis ao TACTH.

Apesar da eficácia do transplante aliado à manutenção, atualmente não há medicamentos curativos para o MM(6).

Ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes com MM recém-diagnosticado e submetidos ao TACTH demonstraram que a lenalidomida, um imunomodulador, aumenta a sobrevida livre de progressão (PFS) em relação à ausência de tratamento de manutenção(1,5,7,8).

Uma metanálise com dados de base desses estudos revelou que a manutenção com lenalidomida aumentou em 125% a mediana de PFS (52,8 vs. 23,5 meses; hazard ratio [HR]: 0,48; IC 95%: 0,41–0,55; Log-rank p = 0,001). Além disso, a lenalidomida prolongou o tempo entre a primeira e a segunda linha de tratamento (HR: 0,57; IC 95%: 0,49–0,66)(9). Após 88,8 meses de acompanhamento, a mediana de sobrevida global (SG) foi de 111,0 meses com lenalidomida, versus 86,9 meses no grupo sem manutenção(9).

Países em desenvolvimento enfrentam desafios tanto na incorporação de medicamentos inovadores quanto na capacidade de monitorar a doença residual mensurável(10).

No Brasil, os pacientes com MM podem receber diferentes combinações de tratamentos, exames laboratoriais e testes de monitoramento, conforme o tipo de cobertura do sistema de saúde — público ou privado.

Um estudo brasileiro de vida real comparou duas coortes(10).: uma composta por pacientes do SUS, sem acesso à lenalidomida para manutenção, e outra do sistema privado, com acesso ao medicamento. As características clínicas entre os grupos eram semelhantes.

A manutenção com lenalidomida após o TACTH demonstrou aumento da taxa de sobrevida. Tanto a lenalidomida quanto a quantificação da doença residual por citometria de fluxo de nova geração (NGF) mostraram-se marcadores prognósticos independentes para recidiva precoce.

Portanto, em países com restrições à incorporação de novas tecnologias, a desigualdade no acesso a medicamentos pode impactar negativamente a sobrevida dos pacientes com MM.

Dessa forma, esta avaliação visa demonstrar o impacto clínico e econômico da lenalidomida no contexto do sistema de saúde brasileiro, tomando como base o estudo citado(10).

O objetivo do presente dossiê é avaliar o impacto clínico e econômico da lenalidomida como terapia de manutenção para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado e submetidos ao TACTH, comparando-a à talidomida — opção atualmente disponível no SUS. Embora ainda não incorporada para essa indicação, a lenalidomida tem registro sanitário na Anvisa e é recomendada por agências internacionais, como o NICE, o que reforça seu potencial clínico em contextos de saúde pública.

2. Pergunta de decisão

A pergunta de decisão que orienta esta avaliação econômica é: A lenalidomida, utilizada como terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo após TACTH, é custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), em comparação à talidomida?

3. Métodos

Os dados de efetividade são fundamentais para demonstrar os efeitos de um medicamento quando administrado em contextos menos controlados que os ensaios clínicos randomizados.

Para comprovar a efetividade da lenalidomida fora do ambiente experimental, são necessários parâmetros mensuráveis obtidos a partir de dados do mundo real. Esses dados podem ser utilizados na formulação de políticas públicas de cobertura e uso racional de medicamentos. Para isso, utilizou-se um estudo de coorte, prospectivo, comparativo e observacional, no qual foram avaliados pacientes com mieloma múltiplo atendidos tanto no sistema público quanto no sistema privado de saúde do Brasil(10).

A avaliação da resposta ao tratamento e à progressão da doença foi realizada de forma uniforme para todos os pacientes, com base nos critérios da International Myeloma Working Group (IMWG).

A análise econômica foi elaborada no Microsoft® Excel versão 16.78.3 e seguiu as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde¹¹.

3.1 População em estudo e subgrupos

A população-alvo são adultos entre 19 e 75 anos com mieloma múltiplo submetidos ao TACTH e com indicação de terapia de manutenção.

A população modelada representa tanto os pacientes do estudo utilizado como referência quanto o perfil epidemiológico típico dos pacientes brasileiros com MM. A idade mediana é de 58 anos. De acordo com o estadiamento Durie-Salmon, 68% dos pacientes estavam em estágio III. Segundo o International Staging System (ISS), 40% estavam em estágio I, 32% em estágio II e 28% em estágio III.

Não foram observadas diferenças significativas nas características clínicas ao diagnóstico entre os pacientes que receberam lenalidomida e aqueles que não receberam terapia de manutenção com essa medicação.

3.2 Contexto e local

Os dados utilizados no modelo foram obtidos a partir do estudo de Salgado et al.¹ e referem-se a pacientes brasileiros atendidos tanto no SUS quanto no sistema privado de saúde.

Foram projetados os dados de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e uso de recursos em saúde — incluindo custos com medicamentos de manutenção e tratamento da recidiva — para o contexto do mercado público de saúde brasileiro no ano de 2024.

3.3 Perspectiva da análise

A análise foi realizada sob a perspectiva do **pagador público**, ou seja, o **Sistema Único de Saúde (SUS)**.

3.4 Alternativas comparadas

Foram comparadas duas estratégias de manutenção após TACTH:

Lenalidomida: 10 mg/dia, via oral, durante 28 dias consecutivos em ciclos de 28 dias, até a progressão da doença.

Talidomida: 100 mg/dia, via oral, em uso contínuo por 12 meses.

3.5 Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado foi de **dez anos**, conforme as recomendações do NICE para análises econômicas em pacientes com mieloma múltiplo, que sugerem considerar períodos entre 10 e 25 anos(11,12).

A duração do ciclo no modelo foi de **um mês**.

3.6 Taxa de desconto

Aplicou-se uma **taxa de desconto de 5%** ao ano tanto para os desfechos clínicos quanto para os econômicos, conforme orientação das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.

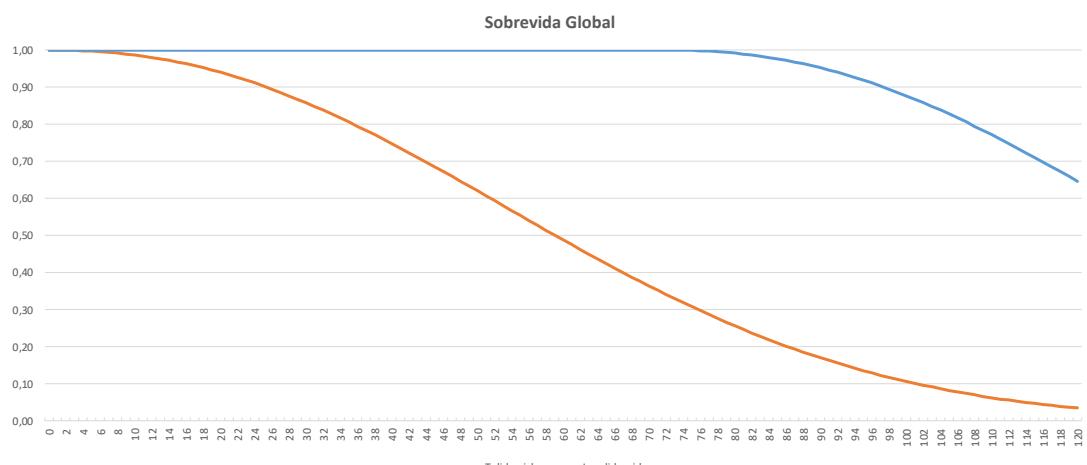
3.7 Desfechos de saúde utilizados para o modelo

Os desfechos clínicos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram incorporados ao desfecho de efetividade “anos de vida ganhos” (LYG – *Life Years Gained*). Também se mediu a qualidade de vida dos pacientes em cada estado de saúde, sintetizada no desfecho “anos de vida ajustados por qualidade” (QALY – *Quality-Adjusted Life Years*).

As curvas de Kaplan-Meier do estudo de Salgado et al.¹ foram utilizadas para obter os dados de sobrevida dos pacientes tratados com lenalidomida e talidomida. Esses dados foram digitalizados utilizando o software Engauge Digitizer 12.1.

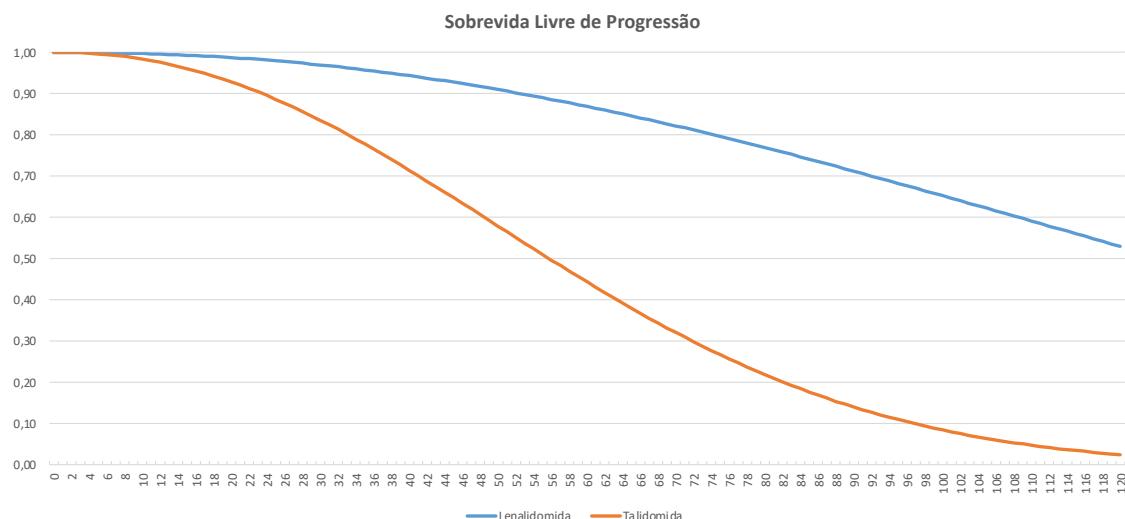
As curvas de sobrevida global foram reconstruídas por meio da distribuição de Weibull (Figura 1).

Figura 1. Curvas de sobrevida global para pacientes brasileiros com mieloma múltiplo em terapia de manutenção com talidomida ou lenalidomida



As curvas de sobrevida livre de progressão (SLP) da talidomida também foram ajustadas à distribuição de Weibull e calibradas ao hazard ratio da lenalidomida (HR: 5,78; IC 95%: 1,34–24,95), conforme ilustrado na Figura 2. Considerou-se que a curva de sobrevida global da primeira linha refletia a eficácia da segunda linha de tratamento.

Figura 2. Curvas de sobrevida livre de progressão para pacientes brasileiros com mieloma múltiplo em terapia de manutenção com lenalidomida ou talidomida



3.8 Medidas de efetividade

A efetividade foi avaliada por meio dos anos de vida ganhos (LYG), que representam os anos adicionais de vida proporcionados por um tratamento em comparação com sua alternativa.

3.9 Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)

Para o cálculo dos QALYs, foi utilizado o estudo de Abounour et al.(13), que aplicou o instrumento EQ-5D para mensurar os escores de utilidade associados aos seguintes estados:

- Progressão da doença com lenalidomida: 0,78
- Progressão da doença sem lenalidomida: 0,79
- Sobrevida livre de progressão com lenalidomida: 0,84
- Sobrevida livre de progressão sem lenalidomida: 0,83

3.10 Estimativa de recursos dispendidos e de custos

A estimativa de custos considerou:

Medicamentos de manutenção:

- Talidomida: R\$ 1,71 por comprimido (Fonte: CONTRATO MINISTÉRIO SAÚDE Nº10/2024 - PROCESSO Nº 25000.100319/2022-89)
- Lenalidomida: R\$ 230,00 por comprimido (Fonte: Eurofarma)

Tratamento após progressão:

- Procedimento SIGTAP 03.04.03.019-8 (Quimioterapia de Células Plasmáticas – 2ª Linha): R\$ 1.715,60 por mês

Os esquemas de administração foram definidos com base em bula:

Lenalidomida: 10 mg/dia em ciclos de 28 dias

Talidomida: 100 mg/dia em uso contínuo por 12 meses

3.11 Faixa de custo-utilidade

Para esta análise, adotou-se como referência o valor de R\$ 40.000,00 conforme determinado pela CONITEC(14).

3.12 Unidade monetária utilizada

Reais – R\$

3.14 Método de modelagem

Para avaliar as razões de custo-efetividade e custo-utilidade incrementais desenvolvemos um modelo de decisão para rastrear o curso do mieloma múltiplo após TACTH destacando principalmente o uso de terapia de manutenção. Utilizamos uma análise de sobrevida particionada, com três estados de saúde:

- Sobrevida livre de progressão
- Progressão da doença
- Morte

A quantidade de pacientes em cada estado de saúde provém dos parâmetros de sobrevida global e sobrevida livre de progressão obtidos das curvas de Kaplan-Meier para as coortes manutenção com talidomida ou lenalidomida do estudo de Salgado e col.(10) As distribuições para as curvas de SLP e SG foram modeladas para cada tratamento avaliado.

3.15 Pressupostos do modelo

Os principais pressupostos do modelo são:

A quantidade de pacientes em cada estado de saúde provém dos parâmetros de sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

A utilização de recursos de saúde no sistema privado brasileiro é similar àquela do sistema público de saúde.

As utilidades de cada um dos estados de saúde dependem apenas do estado em que o paciente se encontra.

As utilidades coletadas nos estudos internacionais representam aquelas dos brasileiros com MM.

Todos os pacientes com doença progressiva são elegíveis para o tratamento de segunda linha independentemente da terapia de manutenção empregada.

3.16 Métodos analíticos de apoio

A análise de sensibilidade é uma forma de analisar o impacto da incerteza sobre uma análise econômica, e é realizada com base na modificação de parâmetros clínicos e econômicos básicos no modelo para testar a estabilidade das conclusões da análise em relação à variação dos parâmetros.

A variação de cada parâmetro depende da variação nos dados obtidos das várias fontes. Se a estratégia em estudo permanecer estável ao longo da variação de valores plausíveis para um dado parâmetro, então o resultado do modelo é insensível à variação daquele parâmetro.

3.17 Análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade univariada consiste na variação de um parâmetro por vez. A Tabela 1 apresenta os parâmetros variados, suas respectivas faixas de variação.

Tabela 1. Parâmetros variados na análise univariável

Parâmetro	Valor médio	Mínimo	Máximo
Custo mensal da lenalidomida	6.900,00	6.201,00	7.590,00
Custo mensal da talidomida	51,30	46,17	56,43
Custo da progressão da doença	1.715,60	1.544,04	1887,16
Taxa de desconto (mensal)	0,05	0,00	1,00
Utilidade da sobrevida livre de progressão da talidomida	0,83	0,6640	0,9960
Utilidade pós progressão da talidomida	0,79	0,6320	0,9480
Utilidade da sobrevida livre de progressão da lenalidomida	0,84	0,6720	1,0080
Utilidade pós progressão da lenalidomida	0,78	0,62	0,94
Hazard ratio curvas de sobrevida livre de progressão	5,78	1,34	24,95

3.18 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística consiste na variação de múltiplos parâmetros, realizada neste modelo por meio de uma simulação de Monte Carlo de mil iterações. Todos os parâmetros do modelo são variados simultaneamente. Os parâmetros modificados nessa análise estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros variados na análise probabilística

Parâmetro	Valor médio	Mínimo	Máximo	Distribuição
Custo mensal da lenalidomida	6.900,00	6.201,00	7.590,00	Log-normal
Custo mensal da talidomida	51,30	46,17	56,43	Log-normal
Custo da progressão da doença	1.715,60	1.544,04	1887,16	Log-normal
Taxa de desconto (mensal)	0,05	0,00	1,00	Beta
Utilidade da sobrevida livre de progressão da talidomida	0,83	0,6640	0,9960	Beta
Utilidade pós progressão da talidomida	0,79	0,6320	0,9480	Beta
Utilidade da sobrevida livre de progressão da lenalidomida	0,84	0,6720	1,0080	Beta
Utilidade pós progressão da lenalidomida	0,78	0,62	0,94	Beta
Hazard ratio curvas de sobrevida livre de progressão	5,78	1,34	24,95	Log-normal

4. Resultados

4.1 Caso base

De acordo com o modelo desenvolvido, a utilização de lenalidomida no tratamento de manutenção pós TACTH por mieloma múltiplo quando comparada com a utilização de talidomida na mesma indicação, resulta em 6,00 LYGs adicionais e acrescenta 3,74 QALYs a um custo adicional de R\$ 309.124,53 no horizonte de tempo de dez anos (Tabela 3).

Tabela 3. Resultado do caso base

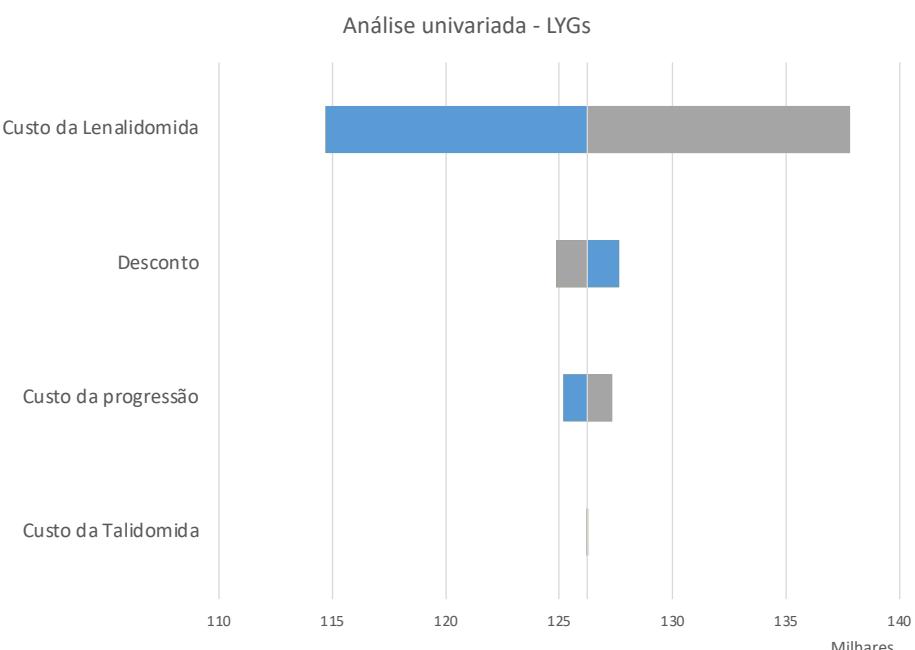
RESULTADO DETERMINÍSTICO					
	Talidomida	Lenalidomida	Diferença	Custo efetividade	Custo utilidade
LYGs	1,97	7,97	6,00	R\$ 51.522,60	-
QALYs	1,53	5,27	3,74	-	R\$ 82.632,28

4.2 Análise de Sensibilidade Univariada

4.2.1 Anos de vida ganhos

O parâmetro que foi responsável pela maior parte da alteração do resultado da custo-efetividade por anos de vida ganho (97,8%) foi o custo da lenalidomida.

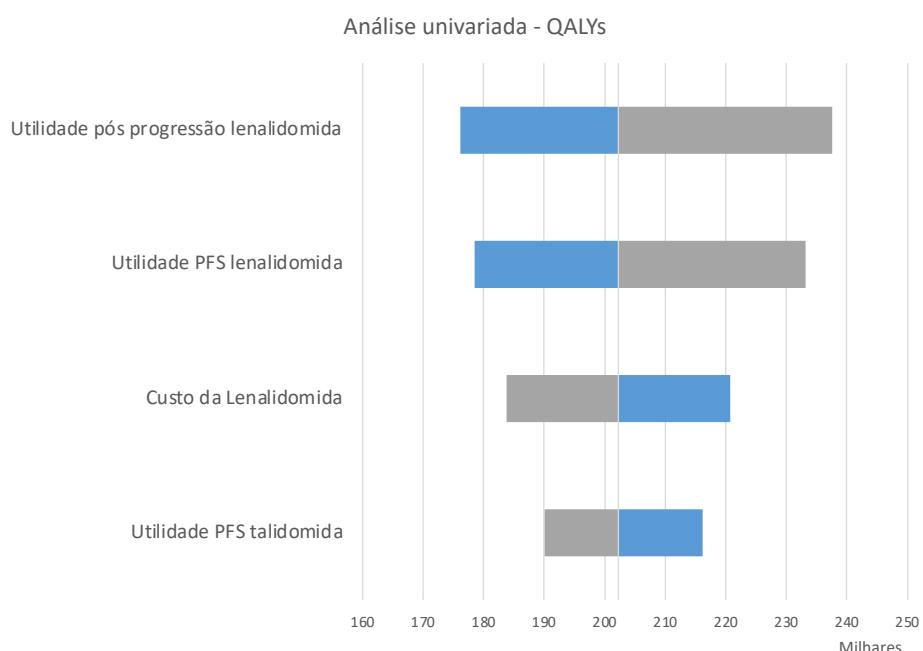
Figura 3. Análise de sensibilidade univariada do desfecho total de procedimentos



4.2.3 QALYs

O parâmetro que mais influenciou o resultado de custo-utilidade foi a utilidade do estado de saúde “progressão após uso de lenalidomida” (42,4%) seguida da utilidade do estado “sobrevida livre de progressão com uso de lenalidomida” (33,6%). O custo da lenalidomida e a utilidade do estado “sobrevida livre de progressão com uso de talidomida” foram responsáveis, respectivamente por 15,4% e 7,6% das alterações nos resultados de custo-efetividade por anos de vida ajustados pela qualidade.

Figura 4. Análise de sensibilidade univariada do desfecho QALYs

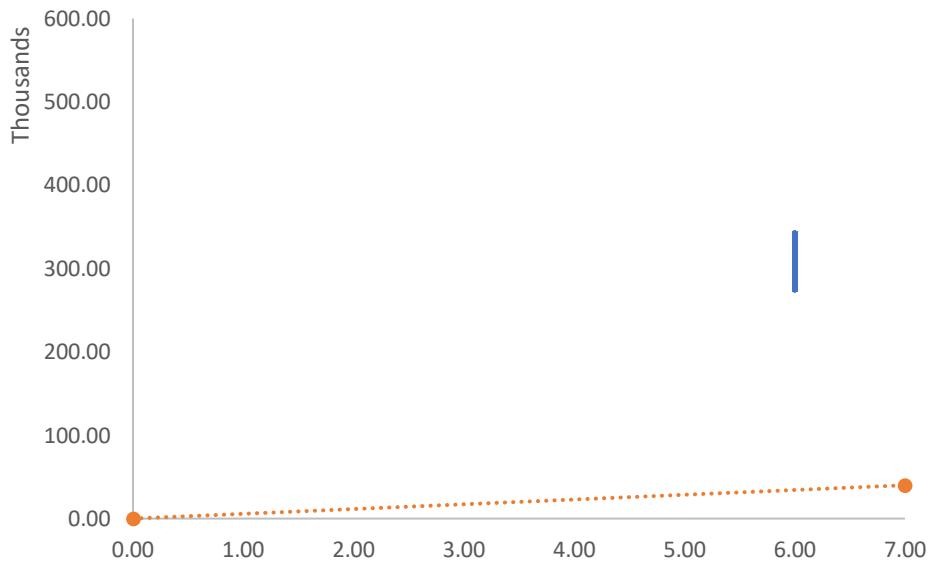


4.3 Sensibilidade probabilística

4.3.1 Ano de vida ganho

A análise de sensibilidade probabilística revelou que 100% das iterações encontram-se no primeiro quadrante, sendo que todas estão acima do limiar. A custo efetividade média por ano de vida ganho é R\$ 51.494,96 após 1.000 iterações.

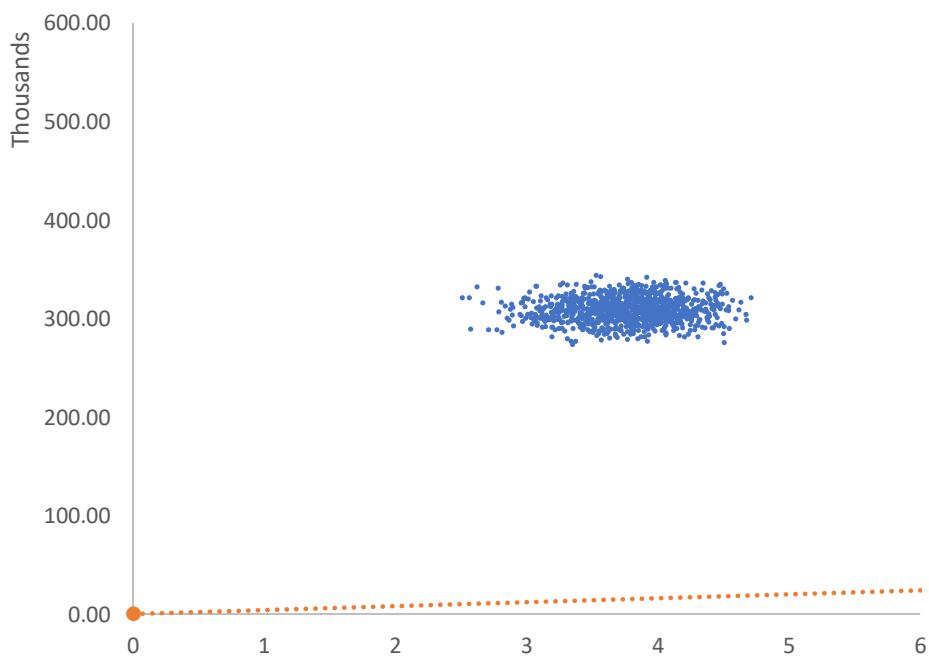
Figura 5. Custo-efetividade por ano de vida ganho



4.3.2 QALYS

A análise de sensibilidade probabilística revelou que 100% das iterações encontram-se no primeiro quadrante, sendo que todas estão acima do limiar. A custo utilidade média é R\$ 82.677,97 após 1.000 iterações.

Figura 6. Custo-utilidade



5. Discussão

Este modelo simulou duas coortes de pacientes com características semelhantes, ambos submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH), sendo uma tratada com lenalidomida e a outra com talidomida como terapia de manutenção.

A comparação entre as estratégias demonstrou que a lenalidomida proporcionou ganhos significativos em sobrevida global, maior tempo livre de progressão da doença e melhor qualidade de vida em relação à talidomida.

A razão incremental de custo-efetividade por anos de vida ganhos (LYG) foi estimada em R\$ 51.522,60, e a razão de custo-utilidade (QALY) foi de R\$ 82.632,28— valores que superam o limiar de referência de R\$ 40.000,00 por QALY, utilizado pela CONITEC(14) como parâmetro orientador para incorporação de tecnologias no SUS.

No entanto, é importante destacar que, embora os resultados ultrapassem esse valor de referência, eles devem ser analisados à luz de múltiplos fatores contextuais relevantes:

O estudo considera dados de vida real de pacientes brasileiros, o que confere maior aplicabilidade e robustez ao cenário nacional;

A lenalidomida demonstrou impacto consistente em aumentar a sobrevida e preservar a qualidade de vida, especialmente após um procedimento de alta complexidade como o TACTH;

A ausência de terapia de manutenção eficaz compromete o sucesso do transplante, que envolve um investimento elevado por parte do SUS — tanto em termos clínicos quanto financeiros;

O comparador utilizado (talidomida) não possui indicação em bula no Brasil para esta população-alvo, o que compromete a validade clínica da alternativa.

Dessa forma, embora os resultados excedam o limiar estrito de R\$ 40.000,00 (14), o conjunto de evidências clínicas, a magnitude dos benefícios, o contexto de saúde pública e a lacuna de alternativas eficazes e registradas justificam a consideração da lenalidomida como uma tecnologia custo-justificável no contexto brasileiro.

Mais do que uma análise de custo por QALY, esta avaliação evidencia o impacto real da assimetria de acesso no sistema de saúde. Ao não disponibilizar a lenalidomida, o SUS impõe aos pacientes um risco maior de recaída precoce e mortalidade, ao mesmo tempo em que desperdiça o investimento feito no transplante. A adoção da lenalidomida representa, portanto, uma oportunidade de otimizar os recursos já empregados, ampliar os desfechos positivos e reduzir iniquidades no cuidado ao mieloma múltiplo.

6. Conclusão

A lenalidomida, quando utilizada como terapia de manutenção após transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) em pacientes com mieloma múltiplo, demonstrou ganhos clínicos expressivos em comparação à talidomida — incluindo maior sobrevida global, maior tempo livre de progressão e melhor qualidade de vida.

Embora os resultados de custo-efetividade (R\$ 51.522,60 por LYG) e de custo-utilidade (R\$ 82.632,28 por QALY) estejam acima do limiar de R\$ 40.000,00 definido pela CONITEC(14) como referência para incorporação de tecnologias, o contexto clínico e os dados de vida real reforçam a relevância da tecnologia para o sistema de saúde.

A lenalidomida é uma opção clinicamente superior, registrada na Anvisa, recomendada internacionalmente e que representa continuidade racional do cuidado, após um procedimento de alto custo e alta complexidade como o TACTH. O comparador atualmente disponível no SUS, a talidomida, não possui indicação em bula para esta finalidade, o que compromete sua adequação como alternativa terapêutica.

Diante disso, recomenda-se que a lenalidomida seja considerada para incorporação no SUS como terapia de manutenção para pacientes com mieloma múltiplo após TACTH, reconhecendo não apenas o valor clínico e social da tecnologia, mas também sua capacidade de ampliar a efetividade dos investimentos já realizados pelo sistema público — promovendo mais equidade, continuidade e resultado em saúde.

7. Referências

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M, Payen C, Mathiot C, Ferman JP, Meuleman N, Rollet S, Maglio ME, Zeytoonjian AA, Weller EA, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG, Facon T, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P; IFM 2009 Study. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017 Apr 6;376(14):1311-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387. Epub 2017 Jan 5.
3. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M, Payen C, Mathiot C, Ferman JP, Meuleman N, Rollet S, Maglio ME, Zeytoonjian AA, Weller EA, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG, Facon T, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P; IFM 2009 Study. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017 Apr 6;376(14):1311-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.
4. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med.* 1996 Jul 11;335(2):91-7. doi: 10.1056/NEJM199607113350204.
5. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, Giralt S, Stadtmauer EA, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS, Van Besien K, Gentile T, Isola L, Maziarz RT, Gabriel DA, Bashey A, Landau H, Martin T, Qazilbash MH, Levitan D, McClune B, Schlossman R, Hars V, Postiglione J, Jiang C, Bennett E, Barry S, Bressler L, Kelly M, Seiler M, Rosenbaum C, Hari P, Pasquini MC, Horowitz MM, Shea TC, Devine SM, Anderson KC, Linker C. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1770-81. doi: 10.1056/NEJMoa1114083.
6. Rawstron AC, Gregory WM, de Tute RM, Davies FE, Bell SE, Drayson MT, Cook G, Jackson GH, Morgan GJ, Child JA, Owen RG. Minimal residual disease in myeloma by flow cytometry: independent prediction of survival benefit per log reduction. *Blood.* 2015 Mar 19;125(12):1932-5. doi: 10.1182/blood-2014-07-590166.
7. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, Pezzatti S, Caravita T, Cerrato C, Ribakovsky E, Genuardi M, Cafro A, Marcatti M, Catalano L, Offidani M, Carella AM, Zamagni E, Patriarca F, Musto P, Evangelista A, Ciccone G, Omedé P, Crippa C, Corradini P, Nagler A, Boccadoro M, Cavo M. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 4;371(10):895-905. doi: 10.1056/NEJMoa1402888.
8. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, Hockaday A, Jones JR, Kishore B, Garg M, Williams CD, Karunananithi K, Lindsay J, Jenner MW, Cook G, Russell NH, Kaiser MF, Drayson MT, Owen RG, Gregory WM, Morgan GJ; UK NCRI Haemato-oncology Clinical Studies Group. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):57-73. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9.
9. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, Bringhen

- S, Musto P, Anderson KC, Caillot D, Gay F, Moreau P, Marit G, Jung SH, Yu Z, Winograd B, Knight RD, Palumbo A, Attal M. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 10;35(29):3279-3289. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679.
10. Salgado ABDS, Magalhães RJP, Pontes RM, Barbosa EDS, Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, et al. Lenalidomide Maintenance and Measurable Residual Disease in a Real-World Multiple Myeloma Transplanted Population Receiving Different Treatment Strategies Guided by Access to Novel Drugs in Brazil. *Cancers.* 4 de março de 2023;15(5):1605.
11. 0220314_Relatorio_700_lenalidomida_elegiveis_mieloma_multiplo_.pdf. [Internet]. Disponível em: [20220314_Relatorio_700_lenalidomida_elegiveis_mieloma_multiplo_.pdf]. Acessado em: [10 de junho de 2024].
12. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Lenalidomide maintenance treatment after an autologous stem cell transplant for newly diagnosed multiple myeloma | Search results | NICE [Internet]. Technology appraisal guidance [TA680]. NICE; 2021 [Acesso em 10 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta680>.
13. Abonour R, Wagner L, Durie BGM, Jagannath S, Narang M, Terebelo HR, Gasparetto CJ, Toomey K, Hardin JW, Kitali A, Gibson CJ, Srinivasan S, Swern AS, Rifkin RM. Impact of post-transplantation maintenance therapy on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: data from the Connect® MM Registry. *Ann Hematol.* 2018 Dec;97(12):2425-2436. doi: 10.1007/s00277-018-3446-y.
14. Ministério da Saude. O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE:RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. 2022.

Análise de Impacto Orçamentário: Lenalidomida para manutenção pós transplante de células tronco para Mieloma Múltiplo

Autores:

Nome: Gabriela Galassi Guerra

Filiação: Axiabio Life Science

Contato: gabriela.galassi@axia.bio.br

Nome: Gabriela Tannus Branco de Araújo

Filiação: Axiabio Life Science

Contato: gabriela.tannus@axia.bio.br

São Paulo, 18 de junho de 2025

CONFLITO DE INTERESSE

Gabriela Galassi Guerra: Consultor da empresa contratada Axiabio Life Sciences para o desenvolvimento do dossiê de submissão à CONITEC.

Gabriela Tannus Branco de Araujo: Consultor da empresa contratada Axiabio Life Sciences para o desenvolvimento do dossiê de submissão à CONITEC.

Preâmbulo

A lenalidomida é um Imunomodulador, classificado como agente imunossupressor, de administração oral, que apresenta atividade tumoricida direta, imunomodulação, pró-eritropoiese e anti-angiogênese.

A lenalidomida inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoiéticas, que incluem os plasmócitos do mieloma múltiplo, induz a expressão dos genes supressores tumorais, levando à interrupção do ciclo celular.

Após o transplante de células-tronco, a terapêutica de manutenção com lenalidomida até à progressão da doença é um tratamento eficaz e bem tolerado e tornou-se o padrão de tratamento para pacientes com mieloma múltiplo.

A seguir apresentamos os resultados da análise de impacto orçamentário realizada para Lenalidomida. Para maiores detalhes sobre o mieloma múltiplo e resultados clínicos da Lenalidomida consulte o documento: **“Revisão sistemática sem metanálise: Lenalidomida para manutenção pós transplante de células-tronco para Mieloma Múltiplo”**.

Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi desenvolvida com o objetivo de simular o impacto financeiro da incorporação da **Lenalidomida** para o tratamento de mieloma múltiplo de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas no sistema único de saúde-SUS. O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde. (1)

População Elegível

A população considerada nesta análise são os pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas e que estão na fase de manutenção do tratamento.

Abordagem por demanda ferida

A população elegível foi definida por meio de uma abordagem por demanda ferida. A partir da população de brasileiros adultos, economicamente ativos (19 a 65 anos) e com acesso ao sistema único de saúde (SIA/SUS - 04/2024), aplicou-se a estimativa de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas no sistema único de saúde-SUS. O cálculo para definição da população elegível encontra-se na **Error! Reference source not found..**

Tabela 1. Definição da população elegível

Transplantes de medula ossea no SUS

0505010011-TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - APARENTADO

0505010020-TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - NAO APARENTADO

0505010070-TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA -

CID10: C900-Mieloma múltiplo

Ano	Transplantes
2018	95
2019	106
2020	84
2021	93
2022	70

Fonte: SIA/SUS. Acesso em 01/04/2024 90 Média

Coorte de pacientes simulada						Referência:
	2025	2026	2027	2028	2029	
Pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas	90	90	90	90	90	Média/ano SIA/SUS

Importante observar que a mortalidade da população não foi considerada no presente exercício.

Tecnologias em saúde consideradas para análise

Para a presente avaliação foi considerado o tratamento de manutenção com lenalidomida em substituição a talidomida para pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Descrição do cenário atual

Para o cenário atual, consideramos que os pacientes candidatos a tratamento com lenalidomida, atualmente recebem talidomida como tratamento medicamentoso para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas coberto de forma obrigatória pelo Sistema Único de Saúde. Através de um estudo retrospectivo na base de dados SIA/SUS, pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas apresentam um custo de tratamento de R\$ 624,15 por ano atualmente. A tabela 2 apresenta o cenário atual.

Tabela 2. Cenário atual

Cenário atual					
Market share	2025	2026	2027	2028	2029
Talidomida	100%	100%	100%	100%	100%

Custo Talidomida	
Custo médio / ano	R\$ 624,15
Custo por CPR (100 mg) - R\$	1,71
CPR por ano	365

Fonte: CONTRATO MINISTÉRIO SAÚDE Nº10/2024 - PROCESSO Nº 25000.100319/2022-89

Descrição cenário proposto

Para o cenário proposto, foi considerado que a lenalidomida seria disponibilizada para o tratamento de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, com uma entrada de mercado distribuída conforme demonstrado na tabela abaixo.

A tabela 3 apresenta o cenário proposto.

Tabela 3 - Cenário proposto

Cenário proposto					
Market share	2025	2026	2027	2028	2029
Lenalidomida	30%	40%	50%	60%	70%
Talidomida	70%	60	50%	40%	30%

Custo Lenalidomida	
Custo por CPR (10 mg) - R\$	230,00
CPR por ano	365

Fonte: GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA SECRETARIA DA SAÚDE - SESAB
NÚCLEO DE REGISTRO DE PREÇO - SUPERINTENDÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA,
CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM SAÚDE - SAFTEC -SESAB/SAFTEC/DA/NRP Nº 46/2025
PROCESSO 65.01.19.00124270-9 PREGÃO ELETRÔNICO

Perspectiva da análise

A perspectiva primária do estudo foi a do Sistema Único de Saúde do Brasil.

Horizonte temporal da análise

O período avaliado foi de cinco anos (2025 a 2029), conforme recomendado pela Diretriz Brasileira de Avaliação de Impacto Orçamentário.(1)

Custos

De forma a calcular os custos relacionados ao tratamento com imunomoduladores, foram incluídos apenas os custos diretos de tratamento com a lenalidomida e talidomida.

Tabela 4. Custo anual de tratamento com talidomida e com lenalidomida.

Custo anual de tratamento com talidomida	R\$ 624,15
Fonte: Contrato Funded/MS10/ 2024 Processo nº 25000.100319/2022-89	
Custo anual de tratamento com lenalidomida	R\$ 83.950,00

Fonte: Governo do Estado da Bahia-Secretaria da Saúde -SESAB
Núcleo de registro de preço - superintendência de assistência farmacêutica, ciência e tecnologia em saúde - SAFTEC -SESAB/SAFTEC/DA/NRP nº 46/2025 processo 65.01.19.00124270-9 pregão eletrônico

Resultados

Com base na estimativa de pacientes por demanda aferida (sistema único de saúde - SIA/SUS - 04/2024) e a mudança de participação de mercado no cenário proposto de talidomida para lenalidomida, solicitaria investimento por parte do Ministério da Saúde.

Tabela 5. Impacto orçamentário incremental anual

	2025	2026	2027	2028	2029	Em 5 anos
Cenário atual- Talidomida	R\$ 50.691,20	R\$ 253.456,00				
Cenário proposto- Lenalidomida ou Talidomida	R\$ 2.292.059,84	R\$ 3.039.182,72	R\$ 3.786.305,60	R\$ 4.533.428,48	R\$ 5.280.551,36	R\$ 18.931.528,00
Impacto orçamentário	R\$ 2.241.368,64	R\$ 2.988.491,52	R\$ 3.735.614,40	R\$ 4.482.737,28	R\$ 5.229.860,16	R\$ 18.678.072,00

Conclusões

Os resultados das análises econômicas demonstraram que a **inclusão de lenalidomida** no sistema único de saúde, solicitaria investimento do Ministério da Saúde para obtenção de seu impacto clínico positivo no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo na fase de manutenção, submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas para tratamento.

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência tele. Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília 2012.

Nuvyor®
(lenalidomida)

Bula para profissional da saúde

Cápsula dura

5 mg, 10 mg, 15 mg e 25 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nuvyor® (lenalidomida)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura 5 mg: embalagens com 21 cápsulas.
Cápsula dura 10 mg: embalagens com 21 e 28 cápsulas.
Cápsula dura 15 mg: embalagens com 21 e 28 cápsulas.
Cápsula dura 25 mg: embalagens com 14 e 21 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula dura de 5 mg contém:
lenalidomida.....5 mg
excipientes* q.s.p.....1 cápsula dura
*Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto, azul brilhante, amarelo crepúsculo e gelatina.

Cada cápsula dura de 10 mg contém:

lenalidomida.....10 mg
excipientes** q.s.p.....1 cápsula dura
**Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de titânio, vermelho allura 129, azul brilhante, amarelo crepúsculo, amarelo de tartrazina e gelatina.

Cada cápsula dura de 15 mg contém:

lenalidomida.....15 mg
excipientes*** q.s.p.....1 cápsula dura
***Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto, azul brilhante, vermelho allura 129, amarelo de tartrazina e gelatina.

Cada cápsula dura de 25 mg contém:

lenalidomida.....25 mg
excipientes**** q.s.p.....1 cápsula dura
****Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de titânio e gelatina.

Proibido para mulheres grávidas.

Este medicamento pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas.

Este medicamento é somente seu. Não passe para ninguém.

Este medicamento não provoca aborto e não evita filhos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

1.1 Mieloma múltiplo

Nuvyor® (lenalidomida) em terapia combinada (vide item 8. “POSOLOGIA E MODO DE USAR” para mais detalhes sobre as combinações e doses), é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis a transplante.

Nuvyor® (lenalidomida), em combinação com bortezomibe e dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio.

Nuvyor® (lenalidomida) em monoterapia é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco.

Nuvyor® (lenalidomida), em combinação com dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário/recidivado que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento.

1.2 Síndrome mielodisplásica

Nuvyor® (lenalidomida) é indicado 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.

1.3 Linfoma folicular ou linfoma de zona marginal

Nuvyor® (lenalidomida) em combinação com rituximabe (anticorpo anti-CD20) é indicado para o tratamento de pacientes com linfoma folicular ou linfoma de zona marginal previamente tratados.

1.4 Linfoma de células do manto

Nuvyor® (lenalidomida) é indicado para o tratamento de pacientes com linfoma de células do manto refratário/recidivado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 Mieloma múltiplo recém-diagnosticado não elegível a transplante

2.1.1 Estudo MM-015

MM-015 foi conduzido para avaliar a segurança e a eficácia da terapia de combinação para melfalano, prednisona e lenalidomida (MPR), seguida pela monoterapia de manutenção com lenalidomida. Este foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 3 grupos paralelos, em pacientes com mieloma múltiplo sintomático, recém-diagnosticado que tinham no mínimo 65 anos de idade. Os pacientes foram randomizados em uma proporção 1:1:1 para um dos 3 grupos de tratamento: Grupo MPR+R - terapia de combinação de indução oral com MPR seguida por tratamento de manutenção com lenalidomida; Grupo MPR+p - terapia de combinação de indução oral com MPR seguida por tratamento de manutenção com placebo; ou Grupo MPp+p - terapia de combinação de indução oral com MPp (MP + placebo) seguida por tratamento de manutenção com placebo.

Este estudo investigou a utilização da terapia de combinação de MPR (0,18 mg/kg de melfalano via oral nos Dias 1-4 dos ciclos repetidos de 28 dias; 2 mg/kg de prednisona via oral nos Dias 1-4 dos ciclos repetidos de 28 dias; e 10 mg/dia de lenalidomida via oral nos Dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias) para terapia de indução, por até 9 ciclos. Os pacientes que concluíram 9 ciclos ou que foram incapazes de concluir 9 ciclos em decorrência da intolerância procederam para a monoterapia de manutenção, iniciando com 10 mg de lenalidomida via oral nos Dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias, administrados até a progressão da doença.

O estudo incluiu pacientes com contagem absoluta de neutrófilos (ANC – absolut neutrophil count) ≥ 1500 células/mcL, contagens de plaquetas ≥ 75.000 /mcL, hemoglobina ≥ 8 g/dL, creatinina sérica $\leq 2,5$ mg/dL, e TGO/AST ou TGP/ALT séricas $< 3,0$ x limite superior da normalidade (LSN).

Ajustes de dose foram permitidos com base em achados clínicos e laboratoriais. As reduções sequenciais de dose foram permitidas para lenalidomida com uma dose inicial de 10 mg diariamente e com redução para 7,5 mg, 5 mg e 2,5 mg diariamente, e foram baseadas em uma avaliação das toxicidades. Se as toxicidades retornavam, a dose não podia ser reduzida para menos do que 2,5 mg diariamente, e lenalidomida deveria ser interrompida.

A tabela a seguir resume as características demográficas e relacionadas às características basais da doença. Em geral, os 3 grupos de tratamento (MPR+R, MPR+p e MPp+p) foram bem equilibrados em relação às características demográficas e relacionadas à doença.

Características demográficas e basais - Estudo MM-015

Características		MPR+R (n = 152)	MPR+p (n = 153)	MPp+p (n = 154)
	n	152	153	154

Idade (anos)	Med (min-max)	71,0 (65,0; 87,0)	71,0 (65,0; 86,0)	72,0 (65,0; 91,0)
Distribuição da idade (anos) n (%) (Fator de estratificação)	≤ 75	116 (76,3)	116 (75,8)	116 (75,3)
	> 75	36 (23,7)	37 (24,2)	38 (24,7)
Sexo n (%)	Masculino	71 (46,7)	82 (53,6)	75 (48,7)
	Feminino	81 (53,3)	71 (46,4)	79 (51,3)
Raça n (%)	Branco	151 (99,3)	151 (98,7)	151 (98,1)
	Negro	1 (0,7)	0	0
	Hispânico	0	0	1 (0,6)
	Outros	0	2 (1,3)	2 (1,3)
Estágio ISS n (%) (Fator de estratificação)	I	28 (18,4)	32 (20,9)	28 (18,2)
	II	50 (32,9)	47 (30,7)	48 (31,2)
	III	74 (48,7)	74 (48,4)	78 (50,6)
Escala de desempenho Karnofsky n (%)^a	60%	13 (8,6)	16 (10,5)	11 (7,1)
	70%	40 (26,3)	20 (13,1)	22 (14,3)
	80%	37 (24,3)	54 (35,3)	43 (27,9)
	90%	40 (26,3)	40 (26,1)	51 (33,1)
	100%	21 (13,8)	23 (15,0)	27 (17,5)
	Ausente	1 (0,7)	0	0
Medula óssea (% células plasmáticas)	n	150	152	152
	Med (min-max)	35,0 (0,0; 100,0)	38,5 (0,0; 100,0)	35,0 (0,0; 100,0)
Depuração da creatinina n (%)	≥ 60 mL/min	72 (47,4)	83 (54,2)	77 (50,0)
	< 60 mL/min	78 (51,3)	69 (45,1)	76 (49,4)
	Ausente	2 (1,3)	1 (0,7)	1 (0,6)
β2-microglobulina n (%)	> 5,5 mg/L	74 (48,7)	78 (51,0)	67 (43,5)
	≤ 5,5 mg/L	77 (50,7)	75 (49,0)	87 (56,5)
	Ausente	1 (0,7)	0	0
Albumina n (%)	> 35 g/L	87 (57,2)	82 (53,6)	81 (52,6)
	≤ 35 g/L	63 (41,4)	70 (45,8)	72 (46,8)
	Ausente	2 (1,3)	1 (0,7)	1 (0,6)
Subtipo de mieloma múltiplo, n (%)	IgA	39 (25,7)	38 (24,8)	33 (21,4)
	Outro	108 (71,1)	112 (73,2)	116 (75,3)
	Ausente	5 (3,3)	3 (2,0)	5 (3,2)

IgA = imunoglobulina A; ISS = Sistema Internacional de Estadiamento; M = melfalano; max = máximo; med = mediana; min = mínimo; p = placebo; P= prednisona; R = lenalidomida.

^aMais indivíduos apresentaram uma pontuação inferior para a Escala de desempenho Karnofsky, p < 0,1 para a comparação entre MPR+R e MPp+p é baseado em um teste t agrupado que compara os 2 grupos de tratamento.

A análise primária do desfecho primário sobrevida livre de progressão (SLP) foi conduzida na data de corte de 11 de maio de 2010 com base na avaliação do Comitê Central de Avaliação. Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela a seguir. A sobrevida livre de progressão por revisão independente cega foi significativamente maior com MPR+R do que com MPp+p, com uma HR de 0,388 (IC de 95% = 0,274, 0,550; p < 0,001) indicando 61% de redução no risco de doença progressiva ou morte para MPR+R em comparação com MPp+p.

Para a avaliação do investigador com > 98% de eventos de SLP especificados no protocolo (abril de 2013), a SLP foi significativamente maior com o tratamento MPR+R versus MPp+p: HR 0,371 [IC de 0,271; 0,503] (p < 0,001) indicando 63% de redução no risco de progressão da doença ou morte.

A taxa de resposta global (comparação de resposta completa + resposta parcial) foi maior em MPR+R (78,9%) do que em MPp+p (54,5%) (p < 0,001). Um percentual maior de pacientes obteve no mínimo uma resposta completa em MPR+R do que em MPp+p (19,7% versus 5,8%, respectivamente).

A duração mediana da resposta foi 26,5 meses para MPR+R e 12,0 meses para MPp+p. Mais do que a metade dos responsivos em MPR+R (55%) apresentou respostas que duraram no mínimo 2 anos em comparação com somente 15,5% daqueles que receberam MPp+p.

A sobrevida livre de progressão na terapia de próxima linha (SLP2) calculada como o tempo desde a randomização até o início da terapia de terceira linha ou morte para todos os pacientes randomizados também foi significativamente melhorada

no tratamento MPR+R versus MPp+p [HR = 0,701 (IC de 0,536-0,916)], o que significa uma mediana de 39,7 meses para MPR+R versus 28,8 meses para MP+p+p.

Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento na sobrevida global.

Resumo da análise de eficácia para o Estudo MM-015

	MPR+R	MPR+p	MPp+p
	n = 152	n = 153	n = 154
Nº de SLP (Avaliação ITT CAC)			
Mediana ^a [IC de 95%], (meses)	31,3 [19,84; NE]	14,1 [12,93; 16,61]	12,9 [11,97; 15,20]
Livre de progressão em 2 anos (%)	55,70	25,04	18,44
HR [IC de 95%]		^c	
MPR+R vs. MPp+p		0,388 [0,274; 0,550] < 0,001 ^d	
MPR+R vs. MPR+p		0,489 [0,344; 0,695] < 0,001 ^d	
MPR+p vs. MPp+p		0,790 [0,586; 1,064] ^d 0,118 ^d	
SLP com base na avaliação do investigador (População ITT)			
Mediana ^a [IC de 95%], (meses)	27,4 (21,25; 35,03)	14,3 (13,19; 15,69)	13,1 (12,01; 14,77)
MPR+R vs. MPp+p		0,371 (0,274; 0,503) < 0,001 ^d	
MPR+R vs. MPR+p		0,474 (0,347; 0,647) < 0,001 ^d	
MPR+p vs. MPp+p		0,776 (0,595; 1,012) 0,059 ^d	
SLP2 (população ITT)			
Iniciou terapia antimieloma (TAM) de terceira linha ou morte por qualquer causa	97 (63,8)	109 (71,2)	121 (78,6)
Classificada	55 (36,2)	44 (28,8)	33 (21,4)
Mediana [IC de 95%], (meses)	39,7 (29,24; 48,39)	27,8 (23,06; 33,13)	28,8 (24,28; 33,78)
HR [IC de 95%]			
MPR+R vs. MPp+p	0,701 (0,536; 0,916) 0,009 ^d		
MPR+R vs. MPR+p	0,773 (0,588; 1,017) 0,065 ^d		
MPR+p vs. MPp+p	0,916 (0,707; 1,187) 0,505 ^d		
Melhor taxa de resposta global pelos Investigadores			
Resposta completa (RC)	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
Resposta parcial (RP)	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Doença estável (DE)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Doença progressiva (DP)	0	2 (1,3)	0
Resposta não avaliável (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Resposta dicotomizada			
RC ou RP	120 (78,9)	116 (75,8)	84 (54,5)
DE, DP ou NE	32 (21,1)	37 (24,2)	70 (45,5)
Odds ratio [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs. MPp+p	3,13 [1,89; 5,17] < 0,001		

MPR+R vs. MPR+p	1,20 [0,70; 2,05] 0,584		
MPR+p vs. MPp+p	2,61 [1,60; 4,25] 0,001 ^d		
Tempo até a primeira resposta (no mínimo RP)			
Mediana (meses)	2,8	2,7	3,7
MPR+R vs. MPp+p	0,014		
MPR+R vs. MPR+p	0,156		
MPR+p vs. MPp+p	< 0,001		
Duração da resposta do mieloma (RC+RP)			
Mediana (meses)	26,5	12,4	12,0
HR [IC de 95%] ^f			
MPR+R vs. MPp+p	0,370 (0,259; 0,531) < 0,001		
MPR+R vs. MPR+p	0,433 (0,307; 0,612) < 0,001		
MPR+p vs. MPp+p	0,857 (0,622; 1,181) 0,344		
Percentual de responsivos com resposta em 2 anos	55,02	22,79	15,57
Percentual de responsivos com resposta em 3 anos	38,29	8,36	7,08
Sobrevida global (SG)*			
Morreram [n (%)]	76 (50,0)	84 (54,9)	85 (55,2)
Tempo de SG - Mediano ^e (meses) [IC de 95%]	55,9 (49,11; 67,50)	51,9 (43,06; 60,63)	53,9 (47,34; 64,24)
SG em 5 anos, % sem evento	47,32 (4,39)	42,54 (4,28)	44,42 (4,22)
HR [IC de 95%] ^f			
MPR+R vs. MPp+p	0,948 (0,696; 1,292) 0,736		
MPR+R vs. MPR+p	0,882 (0,647; 1,203) 0,428		
MPR+p vs. MPp+p	1,069 (0,790; 1,445) 0,667		

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; HR = proporção de risco; M = melfalano; NE = não estimável; SG = sobrevida global; p = placebo; P = prednisona; DP = doença progressiva; RP = resposta parcial; R = lenalidomida; DE = doença estável; RPMB = resposta parcial muito boa.

^aA mediana é baseada na estimativa Kaplan-Meier.

^bValor p é baseado no teste de classificação de soma de Wilcoxon.

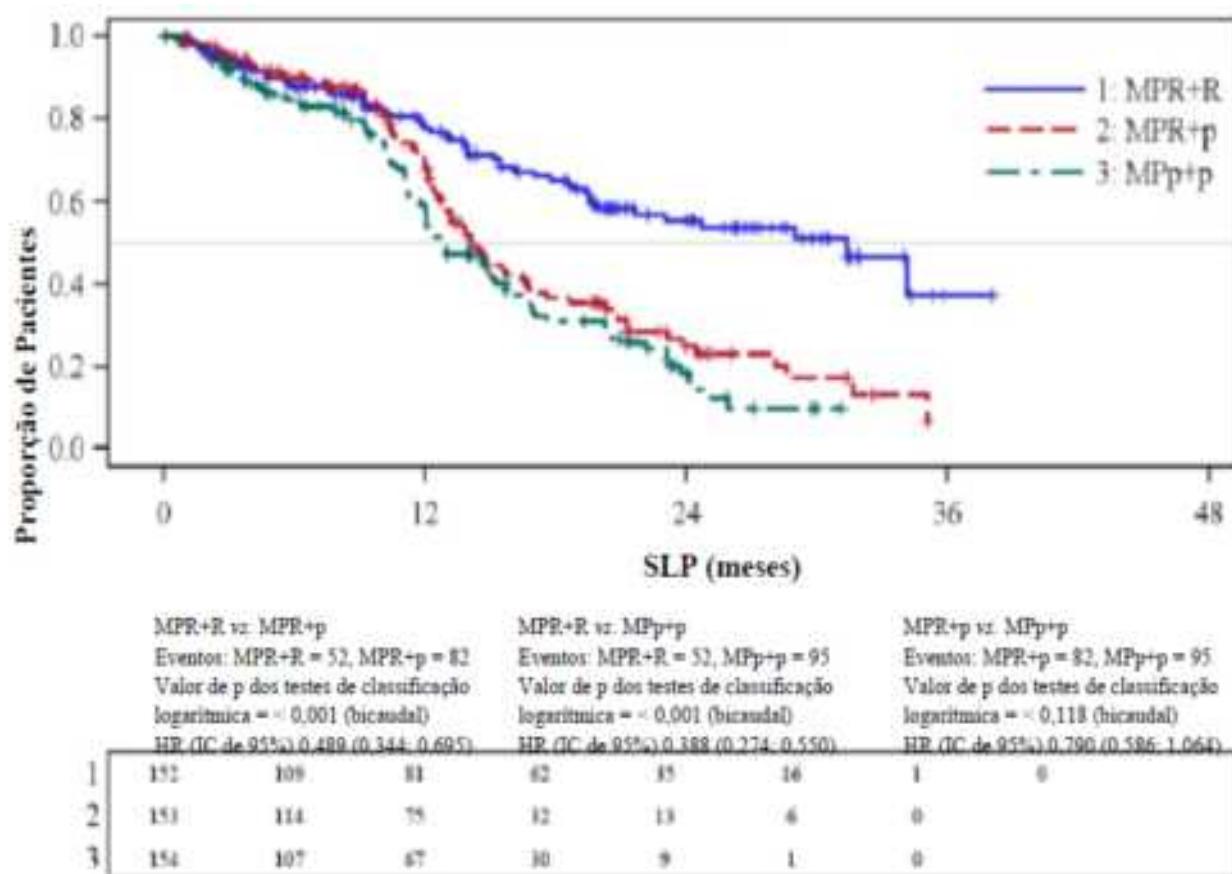
^cCom base no modelo de proporções de risco comparando as funções de risco associadas com os grupos de tratamento comparados.

^dO valor p é baseado no teste de classificação logarítmica não estratificado das diferenças da curva de Kaplan-Meier entre os grupos de tratamento

[#] os valores de SLP são originários da data de quebra do caráter cego de 11 de maio de 2010

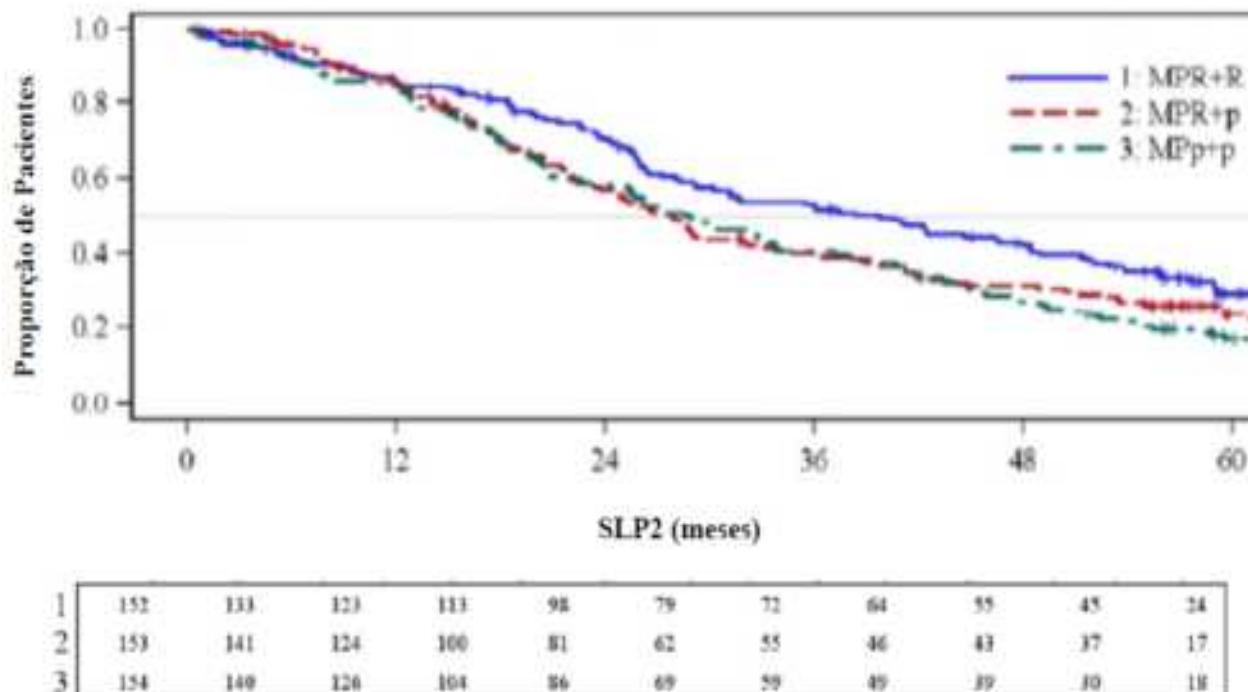
* Data limite para SG: 30ABR2013

Estimativa Kaplan-Meier do tempo de sobrevida livre de progressão para MPR+R, MPR+p e MPp+p – Estudo MM-015 - Avaliação CAC na quebra do caráter cego do estudo (População ITT)



IC = intervalo de confiança; HR = proporção de risco; M = melfalano; p = placebo; P = prednisona; SLP = sobrevida livre de progressão; R = lenalidomida.

Estimativa Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão na terapia de próxima linha (SLP2) com base na Avaliação do Investigador (População ITT)



2.1.2 Estudo MM-020

O estudo clínico MM-020 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto, de 3 grupos, para comparar a eficácia e a segurança de lenalidomida e da dexametasona (Rd) administradas por 2 períodos com durações diferentes [ou

seja, até a progressão de doença (grupo Rd) ou por até dezoito ciclos de 28 dias (72 semanas, grupo Rd18)] com aquelas de melfalano, prednisona e talidomida (MPT) por um máximo de doze ciclos de 42 dias (72 semanas). Os principais critérios de elegibilidade incluíram pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado sintomático que apresentaram a proteína do mieloma (proteína M) mensurável através de análises eletroforéticas de proteínas [no soro (SPEP) e/ou na urina (UPEP)] e que tinham 65 anos de idade ou mais, ou que não eram elegíveis a transplante de células-tronco (TCT). Os pacientes que apresentaram mieloma múltiplo não secretor nas análises SPEP e UPEP não foram elegíveis para este estudo. Para os fins deste estudo, um paciente que tinha < 65 anos de idade não era um candidato ao TCT se o paciente se recusasse e se submeter à terapia TCT ou se o paciente não tinha acesso ao TCT em decorrência dos custos ou de quaisquer outras razões. Os pacientes com status de desempenho fraco (status ECOG de 3 ou 4) ou com condições médicas coexistentes sérias, conforme considerado pelo médico investigador, foram excluídos deste estudo.

Os pacientes elegíveis foram randomizados em uma proporção 1:1:1 para 1 de 3 grupos de tratamento. Os pacientes foram estratificados na randomização por idade (≤ 75 versus > 75 anos), estágio (Estágio ISS I e II versus Estágio III), e país. A resposta, incluindo progressão da doença, foi avaliada de acordo com os critérios do Grupo Internacional de Trabalho de Mieloma (IMWG), com base em valores laboratoriais centrais de medidas da proteína M.

Os pacientes nos grupos Rd e Rd18 receberam 25 mg de lenalidomida uma vez ao dia nos Dias 1 a 21 dos ciclos de 28 dias. Dexametasona foi administrada em 40 mg uma vez ao dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. A dose inicial e os regimes para Rd e Rd18 foram ajustados de acordo com a idade e a função renal. Todos os pacientes receberam anticoagulação profilática (heparina de baixo peso molecular, varfarina, heparina, aspirina de dose baixa) durante o estudo.

As características demográficas e basais da doença para a população com intenção de tratamento (ITT) estão resumidas nas tabelas a seguir. Em geral, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas características demográficas e relacionadas à doença, e os grupos de tratamento foram equilibrados quanto às características demográficas e relacionadas à doença.

Características demográficas - (População ITT)

	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
Idade (anos) n			
Média	73,2	72,9	73,1
Desvio padrão	6,57	6,50	6,32
Mediana	73,0	73,0	73,0
Min, Max	44,0; 91,0	40,0; 89,0	51,0; 92,0
Distribuição da idade (anos) n (%)			
≤ 75	349 (65,2)	348 (64,3)	359 (65,6)
> 75	186 (34,8)	193 (35,7)	188 (34,4)
< 65	31 (5,8)	34 (6,3)	27 (4,9)
≥ 65	504 (94,2)	507 (93,7)	520 (95,1)
Sexo n (%)			
Feminino	241 (45,0)	268 (49,5)	260 (47,5)
Masculino	294 (55,0)	273 (50,5)	287 (52,5)
Raça n (%)			
Asiático	40 (7,5)	43 (7,9)	44 (8,0)
Negro OU Afro-americano	9 (1,7)	6 (1,1)	5 (0,9)
Nativo do Havaí ou outros Insulanos do Pacífico	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)
Branco ou Caucásio	474 (88,6)	480 (88,7)	491 (89,8)
Outros, Especificar	6 (1,1)	11 (2,0)	3 (0,5)
Não divulgado	5 (0,9)	1 (0,2)	3 (0,5)
Etnia n (%)	535 (100,0)	541 (100,0)	547 (100,0)
Hispânico ou Latino	37 (6,9)	33 (6,1)	36 (6,6)
Não Hispânico ou Latino	493 (92,1)	505 (93,3)	508 (92,9)
Não divulgado	5 (0,9)	3 (0,6)	3 (0,5)
Características Basais Relacionadas à Doença (População ITT)			
	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
Estágio ISS n (%) Estágio ISS I/II	319 (59,6)	322 (59,5)	323 (59,0)

Estágio ISS III	216 (40,4)	219 (40,5)	224 (41,0)
Categoría de insuficiência renal			
< 30 mL/min	45 (8,4)	47 (8,7)	55 (10,1)
> 30-50 mL/min	126 (23,6)	120 (22,2)	126 (23,0)
> 50-80 mL/min	241 (45,0)	252 (46,6)	222 (40,6)
> 80 mL/min	123 (23,0)	122 (22,6)	144 (26,3)
Histórico de lesões ósseas n(%) &			
Presente	380 (71,0)	382 (70,6)	394 (72,0)
Ausente	154 (28,8)	158 (29,2)	153 (28,0)
Desconhecido	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)
Radiação anterior para mieloma múltiplo n (%) &			
Sim	71 (13,3)	73 (13,5)	75 (13,7)
Não	464 (86,7)	467 (86,3)	472 (86,3)
Desconhecida	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Desempenho ECOG n (%) Grau 0	155 (29,0)	163 (30,1)	156 (28,5)
Grau 1	257 (48,0)	263 (48,6)	275 (50,3)
Grau 2	119 (22,2)	113 (20,9)	111 (20,3)
Grau \geq 3	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)
Ausente	2 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,5)
Risco citogenético n(%) a			
Risco adverso	170 (31,8)	185 (34,2)	189 (34,6)
Risco não adverso	298 (55,7)	290 (53,6)	283 (51,7)
	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
Hiperdiploidia favorável	112 (20,9)	103 (19,0)	102 (18,6)
Normal	148 (27,7)	131 (24,2)	141 (25,8)
Risco Incerto	38 (7,1)	56 (10,4)	40 (7,3)
Não Avaliável	34 (6,4)	35 (6,5)	44 (8,0)
Ausente	33 (6,2)	31 (5,7)	31 (5,7)
β 2 Microglobulina n (%)			
> 5,5 mg/L	224 (41,9)	224 (41,4)	234 (42,8)
\leq 5,5 mg/L	309 (57,8)	316 (58,4)	312 (57,0)
Ausente	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Albumina n (%)			
\leq 35 g/L	192 (35,9)	209 (38,6)	223 (40,8)
> 35 g/L	343 (64,1)	331 (61,2)	324 (59,2)
Ausente	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Desidrogenase Láctica n (%)			
< 200 U/L	448 (83,7)	442 (81,7)	434 (79,3)
> 200 U/L	86 (16,1)	99 (18,3)	112 (20,5)
Ausente	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)
Subtipo de Mieloma Múltiplo n (%) IgA	138 (25,8)	142 (26,2)	123 (22,5)
IgA e IgG	7 (1,3)	6 (1,1)	8 (1,5)
IgA e IgM	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
IgD	4 (0,7)	7 (1,3)	4 (0,7)
IgG	334 (62,4)	331 (61,2)	350 (64,0)
IgM	3 (0,6)	1 (0,2)	1 (0,2)
Não disponível (inclui doença de cadeia leve)	49 (9,2)	54 (10,0)	60 (11,0)

^a As categorias de risco citogenético são mutuamente exclusivas. Definições: Categoría de risco adverso: t(4;14), t(14;16), del(13q) ou monossomia 13, del(17p), ganho de 1q; As categorias de risco não adverso incluem hiperdiploidia favorável: t(11;14), ganhos de 5/9/15; normal: um resultado normal, ganhos diferentes de 5/9/15, deleção de IGH; e risco incerto: os testes utilizados para a análise não podem colocar o indivíduo em nenhuma das outras categorias de risco. Não avaliável: nenhuma amostra recebida, insucesso do teste, ou número insuficiente de células disponíveis para análise.

O desfecho de eficácia primário (SLP) foi definido como o tempo da randomização até a primeira documentação de progressão da doença (com base nos critérios IMWG) ou morte decorrente de qualquer causa durante o estudo até o fim da fase de acompanhamento da SLP. A análise primária da SLP foi baseada na avaliação independente IRAC (Comitê Independente de Avaliação de Resposta) para Rd versus MPT. Para a análise de eficácia de todos os desfechos, a comparação primária foi realizada entre os grupos Rd e MPT.

Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela a seguir. A SLP foi significativamente maior com Rd do que com MPT: HR 0,72 (IC de 95%: 0,61-0,85 p = 0,00006) indicando 28% de redução no risco de progressão da doença ou morte. Um percentual inferior de pacientes no grupo Rd em comparação com o grupo MPT apresentou eventos da SLP (52% versus 61%, respectivamente). A mesma proporção (10%) de eventos de morte durante o estudo contribuiu para a SLP em ambos os grupos de tratamento. A melhora do tempo mediano de SLP no grupo Rd em comparação com o grupo MPT foi 4,3 meses. A taxa de resposta do mieloma foi significativamente maior com Rd em comparação com MPT (75,1% versus 62,3%; p < 0,00001) com uma resposta completa em 15,1% de pacientes no grupo Rd versus 9,3% dos pacientes no grupo MPT. O tempo mediano até a primeira resposta foi 1,8 meses no grupo Rd versus 2,8 meses no grupo MPT.

Para a análise de SG, o tempo mediano de acompanhamento para todos os pacientes que sobreviveram é 37,0 meses, com 574 eventos de morte, em 64% de ocorrência (574/896) dos eventos finais de SG. A HR observada foi 0,78 para Rd versus MPT (IC de 95% = 0,64; 0,96; nominal p = 0,01685) indicando 22% de redução no risco de morte.

Os parâmetros de qualidade de vida melhoraram após o início do tratamento e no geral foram mantidos enquanto os pacientes estavam livres de progressão, porém pioraram com a progressão da doença.

Visão geral dos resultados de eficácia - Estudo MM-020 (População ITT)

	Rd (n = 535)	Rd18 (n = 541)	T (n = 547)
SLP - IRAC (meses)			
Tempo mediano ^a de SLP, meses (IC de 95%) ^b	25,5 (20,7; 29,4)	20,7 (19,4; 22,0)	21,2 (19,3; 23,2)
HR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs. MPT	0,72 (0,61;0,85); 0,00006		
Rd vs. Rd18	0,70 (0,60;0,82); 0,00001		
Rd18 vs. MPT	1,03 (0,89;1,20); 0,70349		
Sobrevida Global (meses)			
Tempo mediano ^a de SG, meses (IC de 95%) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62;0,90); 0,01685		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75;1,09); 0,30743		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69;0,99); 0,18433		
Acompanhamento (meses)			
Mediano ^e (min, max): Todos os pacientes	33,6 (0,0; 56,6)	33,2 (0,4; 56,7)	32,2 (0,0;54,9)
Tempo até a Progressão - IRAC (meses)			
Mediano ^a (IC de 95%) ^b	32,5 (27,3; 42,6)	21,9 (20,7; 24,0)	23,9 (21,8; 25,4)
Tempo até a Falha do Tratamento - IRAC (meses)			
Mediano ^a (IC de 95%) ^b	16,9 [14,1; 18,4]	17,2 [14,6; 18,2]	14,1 [12,0; 16,1]
Resposta do Mieloma ^f - IRAC, n (%)			
RC	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
RPMB	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
RP	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Resposta geral: RC, RPMB ou RP	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Odds ratio (IC de 95%); valor p (Dicotomizado)			
Rd vs. MPT	1,83 (1,41; 2,37); < 0,00001		

Rd vs. Rd18	1,10 (0,83; 1,44) 0,53065		
Rd18 vs. MPT	1,67 (1,29; 2,15) 0,00010		
Duração da Resposta - IRAC (meses)			
Mediano ^a (IC de 95%) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)
HR (IC de 95%) ^d ; valor p ^c			
Rd vs. MPT	0,63 (0,51; 0,76); < 0,00001		
Rd vs. Rd18	0,60 (0,50; 0,72); < 0,00001		
Rd18 vs. MPT	1,03 (0,86; 1,23); 0,76740		
Tempo até a Primeira Resposta - IRAC (meses)			
Mediana (min, max)	1,8 (0,7; 22,2)	1,8 (0,8; 17,1)	2,8 (1,3; 49,7)
Tempo até TAM de Segunda Linha (meses)			
Mediano ^a (IC de 95%)	39,1 [32,8; NE]	28,5 [26,9; 30,4]	26,7 [24,0; 29,9]
HR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs. MPT	0,66 [0,56; 0,78]; < 0,00001		
Rd vs. Rd18	0,74 [0,63; 0,88]; 0,00067		
Rd18 vs. MPT	0,88 [0,75; 1,03]; 0,12333		
SLP2 - IRAC (meses)			
Tempo mediano ^a SLP2, meses (IC de 95%) ^b	42,9 (38,3; 47,9)	39,4 (35,8; 44,8)	36,3 (30,4; 40,1)
HR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs. MPT	0,78 (0,66; 0,93); 0,00508		
Rd vs. Rd18	0,92 (0,78; 1,10); 0,37177		
Rd18 vs. MPT	0,85 (0,72; 1,00); 0,05472		

TAM = terapia antimieloma; IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; d = dexametasona; HR = proporção de risco; IMWG = Grupo Internacional de Trabalho de Mieloma; IRAC = Comitê Independente de Avaliação de Resposta; M = melfalano; max = máximo; min = mínimo; NE = não estimável; SG = sobrevida global; P = prednisona; SLP = sobrevida livre de progressão; RP = resposta parcial; R = lenalidomida; Rd = Rd administrado até a documentação da progressão da doença; Rd18 = Rd administrado por \geq 18 ciclos; EP = erro padrão; T = talidomida; RPMB = resposta parcial muito boa; vs. = versus.

^a A mediana é baseada na estimativa Kaplan-Meier.

^b O IC de 95% sobre a mediana.

^c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox, comparando as funções de risco associadas com os grupos de tratamento indicados.

^d O valor p é baseado no teste de classificação logarítmica não estratificado das diferenças da curva de Kaplan-Meier entre os grupos de tratamento indicados.

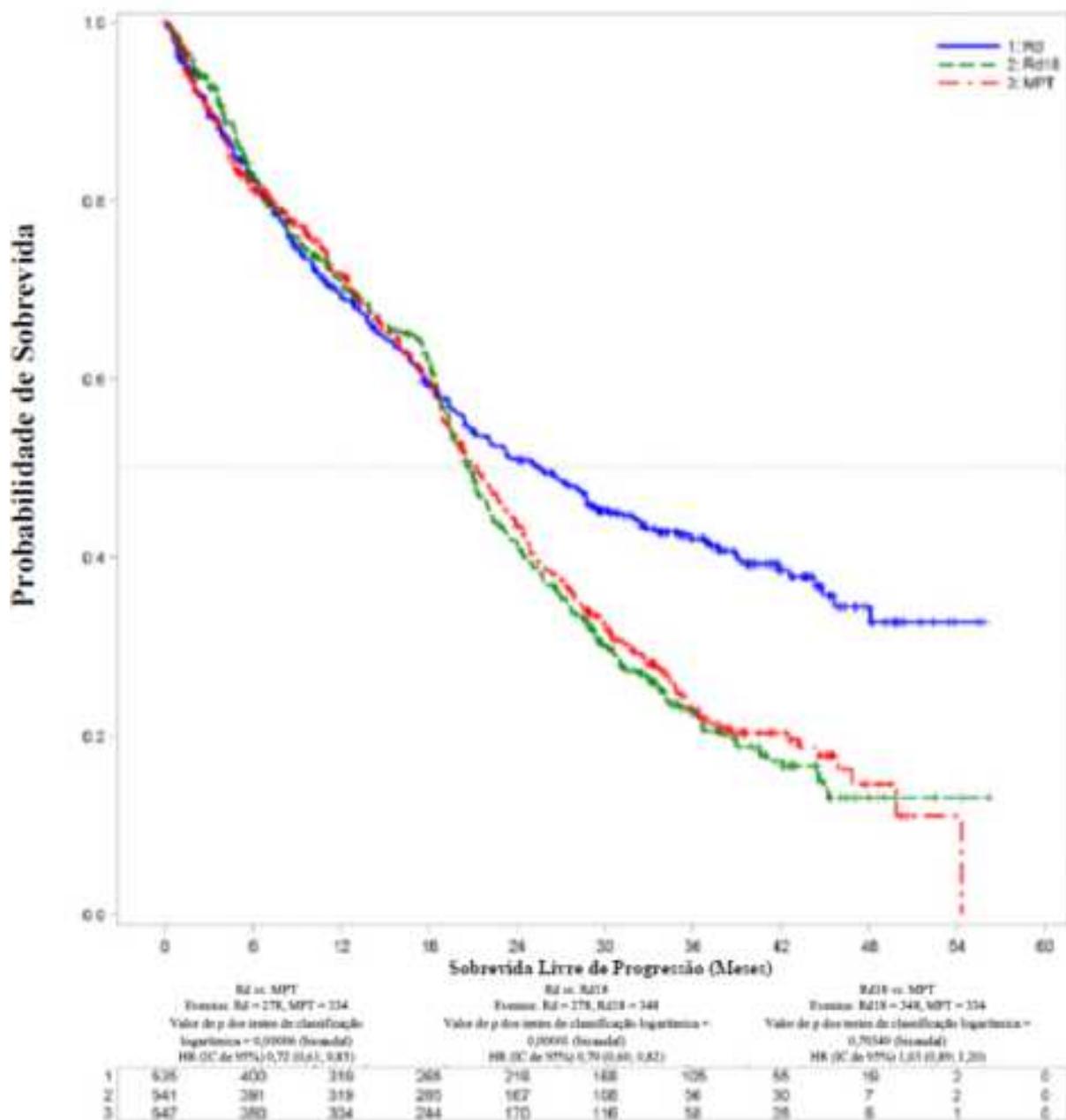
^e A mediana é o valor estatístico univariado sem ajuste quanto à classificação.

^f Melhor avaliação da resposta durante a fase de tratamento do estudo

Data limite dos dados = 24 de maio de 2013 (SLP e outros parâmetros, exceto SG)

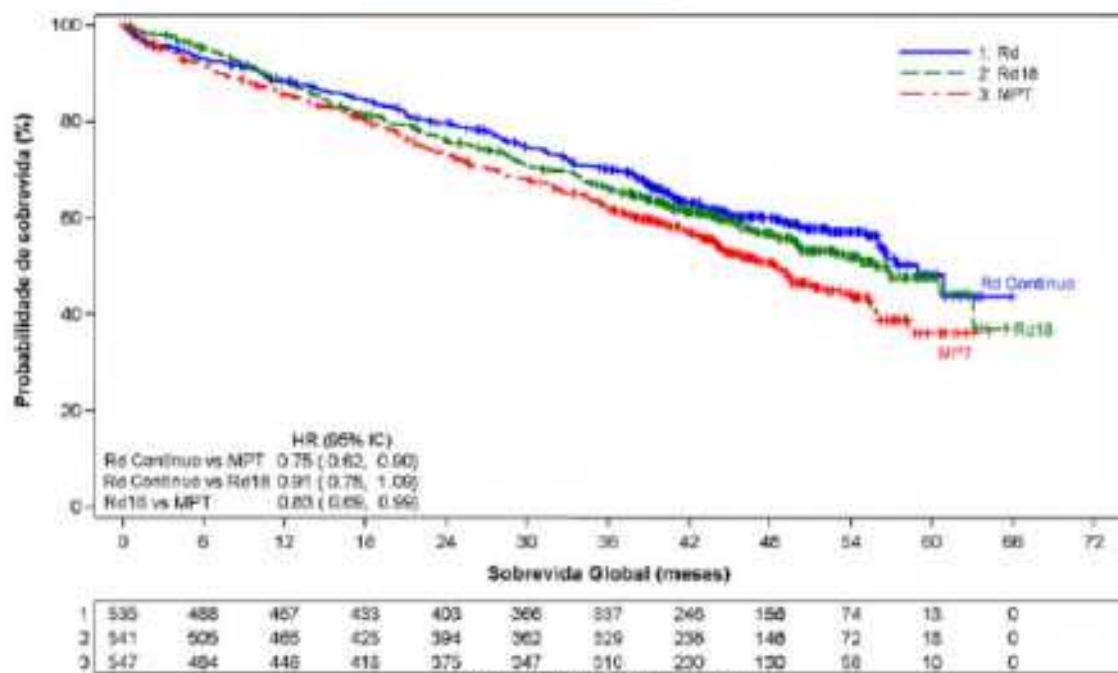
Data limite dos dados = 3 de março de 2014

Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão com base na avaliação IRAC (População ITT)



IC = intervalo de confiança; d = dexametasona; HR = proporção de risco; IRAC = Comitê Independente de Avaliação de Resposta; M = melfalano; P = prednisona; R = lenalidomida; Rd = Rd administrado até a documentação da progressão da doença; Rd18 = Rd administrado por \geq 18 ciclos; T = talidomida.

Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global (População ITT) entre os grupos Rd Contínuo, Rd18 e MPT – Data de Corte: 03 de março de 2014



IC = intervalo de confiança; d = dexametasona; HR = proporção de risco; M = melfalano; P = prednisona; R = lenalidomida; Rd Contínuo = Rd administrado até a documentação da progressão da doença; Rd18 = Rd administrado por ≤ 18 ciclos; T = talidomida.

2.2 Adição de bortezomibe a lenalidomida em combinação com dexametasona (RVd) (período inicial de tratamento)

2.2.1 Estudo SWOG S0777

Um estudo clínico randomizado, multicêntrico, aberto, com 2 braços (Estudo SWOG S0777, NCT no. 00644228) de 523 pacientes comparou a eficácia e a segurança de lenalidomida, bortezomibe e dexametasona (RVd) à de lenalidomida e dexametasona (Rd) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, sem considerar a elegibilidade para transplante. Pacientes no grupo RVd receberam até oito ciclos de 21 dias com lenalidomida 25 mg/dia, via oral, nos Dias 1-14, bortezomibe intravenoso, 1,3 mg/m², nos Dias 1, 4, 8 e 11, e dexametasona 20 mg/dia, via oral, nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12. Pacientes no grupo Rd receberam até seis ciclos de 28 dias com lenalidomida 25 mg/dia, via oral, nos Dias 1-21 e dexametasona 40 mg/dia, via oral, nos Dias 1, 8, 15 e 22. Após o tratamento inicial (24 semanas para cada braço de tratamento), Rd foi continuado até a progressão da doença para todos os pacientes em ciclos de 28 dias com lenalidomida 25 mg, via oral, nos Dias 1-21 e dexametasona 40 mg, nos Dias 1, 8, 15 e 22. As doses foram reduzidas, o tratamento foi temporariamente interrompido ou suspenso, conforme necessário, para o controle da toxicidade.

As características basais demográficas e relacionadas à doença dos pacientes foram semelhantes nos dois grupos de tratamento e refletiram uma população mais ampla de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado (vide a tabela a seguir). Os pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado incluídos neste estudo incluíam os pacientes elegíveis e os não elegíveis para transplante autólogo de células-tronco imediato.

Características basais demográficas e relacionadas à doença

	Lenalidomida / bortezomibe / dexametasona (RVd) n = 263	Lenalidomida / dexametasona (Rd) n = 260
Idade (anos), n (%)		
Mediana	63,0	63,0
(Mín, máx)	(35, 85)	(28, 87)
≤ 65 anos	167 (63)	150 (58)
> 65 anos e ≤ 75 anos	68 (26)	85 (33)
> 75 anos	28 (11)	25 (10)
Sexo, n (%)		
Masculino	164 (62)	137 (53)

Feminino	99 (38)	123 (47)
Estágio ISS revisado, n (%)		
Estágio I	54 (21)	55 (21)
Estágio II	155 (59)	161 (62)
Estágio III	26 (10)	23 (9)
Ausente	28 (11)	21 (8)
Estado de desempenho, n (%)		
0	106 (40)	101 (39)
1	128 (49)	120 (46)
≥ 2	29 (11)	39 (15)
CrCl, n (%)		
< 60 mL/min	78 (30)	79 (30)
≥ 60 mL/min	185 (70)	180 (69)
Ausente	0 (0)	1 (<1)
CrCl, n (%)		
< 50 mL/min	46 (17)	45 (17)
≥ 50 mL/min	217 (83)	214 (82)
Ausente	0 (0)	1 (<1)
Intenção de ser submetido a transplante autólogo de células-tronco na progressão da doença		
Sim	182 (69)	179 (69)
Não	81 (31)	81 (31)

Data limite para corte de dados = 1 Dez 2016

O desfecho primário do estudo foi definido pela SLP como o tempo da data de randomização à data de progressão da doença (incluindo deterioração sintomática), conforme determinado pelos critérios de resposta IMWG ou óbito (qualquer causa). A SLP foi avaliada retrospectivamente pelo IRAC, usando a população com intenção de tratamento. A sobrevida global (tempo da randomização ao óbito por qualquer causa) foi o desfecho de eficácia secundário.

Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela a seguir. A SLP foi significativamente maior com RVd comparada a Rd (sem considerar as regras de classificação utilizadas). Uma porcentagem menor de indivíduos no grupo RVd comparada com o grupo Rd teve eventos de SLP (novamente, sem considerar as regras de classificação utilizadas). A melhora no tempo mediano de SLP no grupo RVd comparada com o grupo Rd foi de 12,6 meses.

A sobrevida global foi maior com RVd comparada a Rd: mediana (meses) 89,1 (IC de 95%; NE 76,1) e 67,2 (IC de 95%: 58,4, 90,8), respectivamente.

A taxa de resposta global (≥ RP) foi maior com RVd (tratamento inicial mais Rd) comparada com Rd (81% versus 73%) com uma resposta completa em 19% do grupo RVd versus 9% no grupo Rd.

A taxa de resposta global (≥ RPMB) foi maior com RVd (tratamento inicial mais Rd) comparada Rd (68% versus 50%).

O tempo mediano até, pelo menos, uma resposta parcial foi de 5,3 semanas no grupo RVd versus 5,1 semanas no grupo Rd. O tempo mediano até, pelo menos, uma resposta parcial muito boa foi de 8,2 semanas no grupo RVd versus 12,2 semanas no grupo Rd.

O benefício para RVd versus Rd foi observado sem considerar a elegibilidade para transplante de células-tronco.

Resumo da análise de eficácia para SWOG S0777 (População ITT) Data Limite para Corte de Dados	Normas de Classificação	Estatística	Lenalidomida/bortezomibe /dexametasona (RVd) (n = 263)	Lenalidomida xametasona (Rd) (n = 260)
	SWOG	Eventos de SLP (% de n)	159 (60,5)	187 (71,9)

SLP (IRAC) 5 Nov 2015		Mediana (meses) ^a (IC de 95%) ^b	42,5 (34,0, 54,8)	29,9 (25,6, 38,2)
		HR (IC de 95%) ^c valor de p	0,76 (0,61,0,94) 0,01038	
SLP (IRAC) 1 Dez 2016	SWOG	Eventos de SLP (% de n)	171 (65,0)	197 (75,8)
		Mediana (meses) ^a (IC de 95%) ^b	42,5 (34,0, 52,5)	29,9 (25,6, 38,2)
		HR (IC de 95%) ^c valor de p	0,76 (0,62,0,93) 0,00862	
SLP (IRAC) 01 Dez 2016	EMA	Eventos de SLP (% de n)	170 (64,6)	196 (75,4)
		Mediana (meses) ^a (IC de 95%) ^b	41,7 (33,1, 51,5)	29,7 (24,2,37,8)
		HR (IC de 95%) ^c valor de p	0,77 (0,62,0,94) 0,01207	
	FDA	Eventos de SLP (% dos randomizados)	98 (37,3)	120 (46,2)
		Mediana (meses) ^a (IC de 95%) ^b	44,1 (33,1, 68,4)	32,4 (23,9, 42,4)
		HR (IC de 95%) ^c valor de p	0,76 (0,58,0,99) 0,04066	
Sobrevida Global 01 Dez 2016		Eventos de SG (% de N)	104 (39,5)	132 (50,8)
		Mediana (meses) ^b (IC de 95%) ^d	89,1 (76,1, NE)	67,2 (58,4, 90,8)
		HR (IC de 95%) ^c	0,75 (0,58, 0,97)	
Taxas de Resposta Global (Tratamento Inicial mais Rd Contínuo) 01 Dez 2016	IRAC	Resposta Completa (RC)	49 (18,6)	24 (9,2)
		Resposta Parcial Muito Boa (RPMB)	131 (49,8)	105 (40,4)
		Resposta Parcial (RP)	32 (12,2)	61 (23,5)
		Resposta Dicotomizada: RC+RPMB	180 (68,4)	129 (49,6)
		RC+RPMB+RP	212 (80,6)	190 (73,1)
Taxas de Resposta Global (Tratamento Inicial) 1 Dez 2016	IRAC	Resposta Completa (RC)	15 (5,7)	7 (2,7)
		Resposta Parcial Muito Boa (RPMB)	141 (53,6)	79 (30,4)
		Resposta Parcial (RP)	48 (18,3)	91 (35,0)
		Resposta Dicotomizada: RC+RPMB	156 (59,3)	86 (33,1)
		RC+RPMB+RP	204 (77,6)	177 (68,1)

Data limite para corte de dados = 01 Dez 2016, exceto SLP SWOG (corte de dados em 5 Dez 2015)

RC = resposta completa; d = dexametasona; HR = proporção de risco; IRAC = Comitê Independente de Avaliação de Resposta; M = melfalano; NE = não estimável; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; RP = resposta parcial; R = lenalidomida; Rd Contínuo = Rd administrado até documentação da doença progressiva; Rd18 = Rd administrado por ≤ 18 ciclos; V = bortezomibe; RPMB = resposta parcial muito boa; vs = versus.

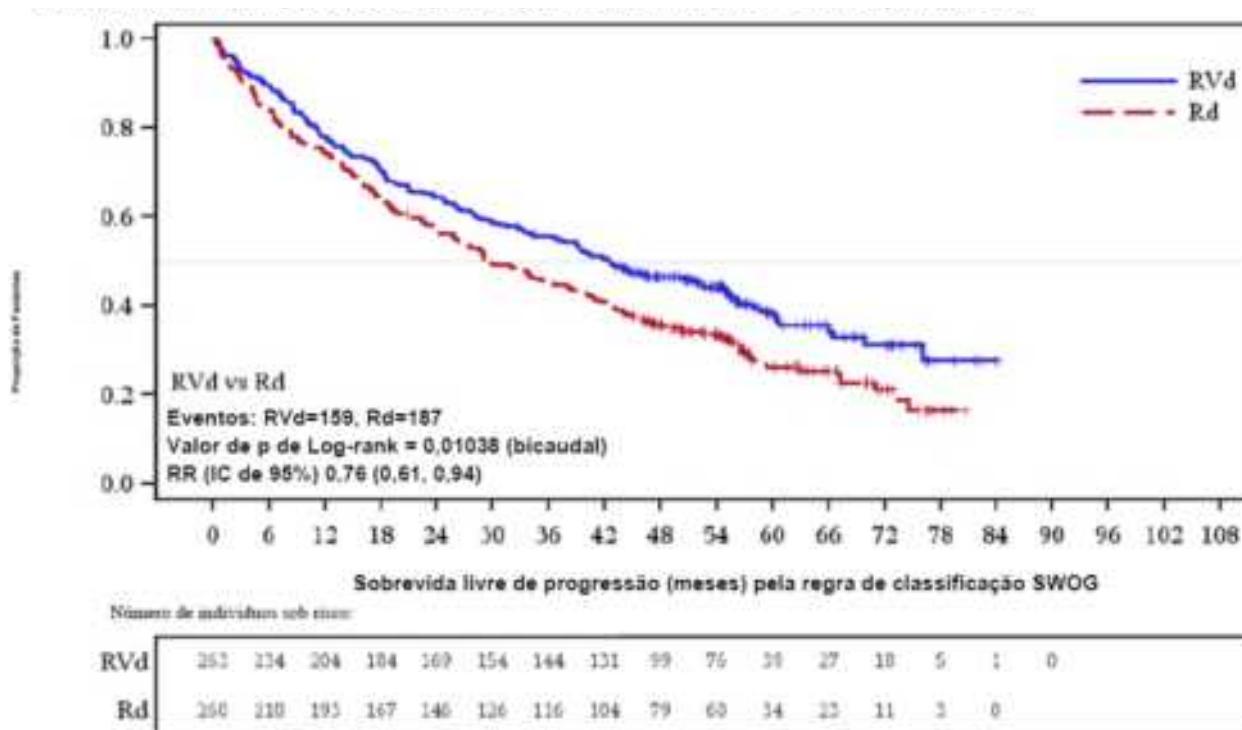
a A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier.

b O Intervalo de Confiança (IC) de 95% sobre a mediana.

c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox comparando as funções de risco associadas aos braços de tratamento indicados.

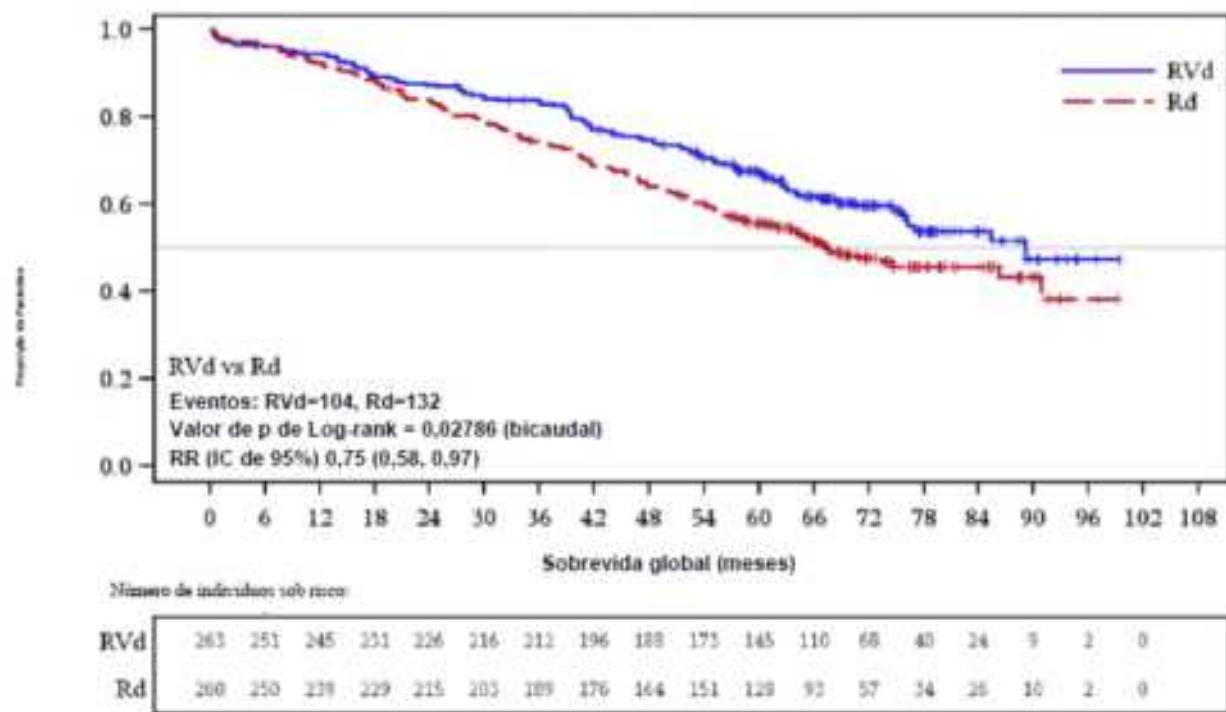
d.O valor de p se baseia no teste de log-rank estratificado das diferenças da curva de Kaplan-Meier entre os braços de tratamento indicados.

Gráficos de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão a partir de 05 Nov 2015 baseados na avaliação da doença determinada pelo IRAC e pelas regras de classificação SWOG (População ITT)



IC = intervalo de confiança; RR = razão de risco; IRAC = Comitê Independente de Avaliação de Resposta; ITT = população com intenção de tratamento; Rd = lenalidomida e dexametasona; RVd = lenalidomida, bortezomibe e dexametasona; vs = *versus*.

Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global a partir de 01 Dez 2016 – análise estratificada (População ITT)



IC = intervalo de confiança; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; Rd = lenalidomida e dexametasona; RVd = lenalidomida, bortezomibe e dexametasona; vs = *versus*.

2.2.2 Estudos PETHEMA GEM2012 e IFM 2009

A eficácia e segurança de lenalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona (RVd) foram avaliadas em dois estudos multicêntricos Fase 3: PETHEMA GEM2012 e IFM 2009.

O estudo PETHEMA GEM2012 foi um estudo Fase 3, randomizado, controlado, aberto, multicêntrico que comparou 2 esquemas de condicionamento pré-transplante (bussulfano-melfalano e MEL200) em pacientes que receberam RVd (lenalidomida, bortezomibe e dexametasona) como terapia inicial. RVd foi administrado como seis ciclos de 4 semanas (24 semanas). Os pacientes receberam lenalidomida 25 mg/dia, via oral, nos Dias 1-21, bortezomibe 1,3 mg/m², nos Dias 1, 4, 8 e 11 e dexametasona 40 mg/dia, via oral, nos Dias 1-4, 9-12 de ciclos repetidos de 28 dias. A seguir ao tratamento inicial, os pacientes receberam bussulfano-melfalano ou esquema de condicionamento MEL200 (randomização 1:1) e TACT. Os pacientes também receberam dois ciclos adicionais de 4 semanas de RVd em seguida a TACT. No total, 458 pacientes foram incluídos no estudo.

O estudo IFM 2009 foi um estudo Fase 3, randomizado, controlado, aberto, multicêntrico que comparou RVd com e sem transplante autólogo de células-tronco (TACT) como tratamento inicial para pacientes que apresentam mieloma múltiplo não tratado previamente, que são elegíveis para transplante. Os pacientes receberam lenalidomida 25 mg/dia, via oral, nos Dias 1-14, bortezomibe intravenoso 1,3 mg/m², nos Dias 1, 4, 8 e 11 e dexametasona 20 mg/dia, via oral, nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de ciclos repetidos de 21 dias. RVd foi administrado como oito ciclos de 3 semanas (24 semanas) sem TACT imediato (Braço A) ou três ciclos de 3 semanas (9 semanas) antes do TACT (Braço B). Os pacientes no Braço B também receberam e dois ciclos adicionais de 3 semanas de RVd em seguida a TACT. No total, 700 pacientes foram incluídos no estudo.

Um resumo das taxas de resposta do mieloma para os braços de tratamento utilizando até 24 semanas do tratamento inicial com RVd (isto é, seis ciclos de 28 dias ou oito ciclos de 21 dias) para os estudos PETHEMA GEM2012 e IFM 2009, usando um corte de dados nas datas 31 de março de 2017 e 01 de dezembro de 2016, respectivamente, é apresentado na tabela a seguir.

Resumo dos dados de eficácia global

	PETHEMA GEM2012 RVd ^a (ciclos de 4 semanas x 6) (n = 458)	IFM 2009 RVd ^b (ciclos de 3 semanas x 8) (n = 350)
Resposta do mieloma após tratamento inicial^c – n (%)		
Resposta global: RC, RPMB ou RP	382 (83,4)	333 (95,1)
> RPMB	305 (66,6)	237 (67,7)
RC	153 (33,4)	107 (30,6)
VGPR	152 (33,2)	130 (37,1)
PR	77 (16,8)	96 (27,4)
Resposta do mieloma após o transplante^d – n (%)		
Resposta global: RC, RPMB ou RP	372 (81,2)	
> RPMB	344 (75,1)	
RC	202 (44,1)	
VGPR	142 (31,0)	
PR	28 (6,1)	
a negativa DRM (sensibilidade 10⁻⁴) Após tratamento inicial – n (%)		
Taxa negativa DRM global	217 (47,4)	
> RPMB e DRM negativo	196 (42,8)	
Taxa negativa DRM (sensibilidade 10⁻⁴) Após transplante – n (%)		
Taxa negativa DRM global	287 (62,7)	
> RPMB e DRM negativo	271 (59,2)	

DRM – Doença Residual Mínima

a Ambos os braços RVd combinados.

b Para o propósito de comparação ao estudo PETHEMA GEM2012, os 8 ciclos (24 semanas) da terapia inicial RVd para o Braço A no estudo IFM 2009 são referidos como “tratamento inicial”.

c A última avaliação de resposta válida durante ou antes da visita após tratamento inicial. Avaliação pela revisão do IRAC para o estudo PETHEMA GEM2012 e pela revisão central para o estudo IFM 2009.

d Resposta na avaliação após transplante. Avaliação pela revisão do IRAC para o estudo PETHEMA GEM2012.

e No estudo IFM 2009, RVd foi administrado como oito ciclos (24 semanas) sem ASCT imediato (Braço A).

f No estudo IFM 2009, a avaliação da DRM foi realizada apenas para participantes de pesquisa com resposta ≥ RPMB.

Data limite para corte de dados = 31 Mar 2017 para o estudo PETHEMA GEM2012 e 01 Dez 2016 para o estudo IFM 2009.

No estudo PETHEMA GEM2012, no final do tratamento inicial com RVd, 66,6% (305/458) dos pacientes apresentavam \geq RPMB, dos quais 38,7% (118/305) eram DRM negativa (sensibilidade 10⁻⁶). Após transplante, 75,1% (344/458) dos pacientes apresentavam \geq RPMB, dos quais 54,4% (187/344) eram DRM negativa (sensibilidade 10⁻⁶).

2.2.3 Análise integrada para terapia inicial do mieloma múltiplo recém-diagnosticado elegível a transplante

Uma análise integrada foi conduzida para comparar RVd (lenalidomida, bortezomibe e dexametasona) versus VTD (bortezomibe, talidomida e dexametasona) como terapia inicial antes de uma terapia de alta dose/auto transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes elegíveis a transplante com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, baseada em dados individuais do paciente, usando análise estatística baseada no método de escores de propensão. Esta metodologia pode minimizar os efeitos dos fatores de confusão basais observados e melhorar a comparabilidade das populações de pacientes entre coortes de tratamento, conduzindo à conclusões confiáveis para comparações transversais do estudo.

Dois estudos, PETHEMA GEM2012 (RVd) e PETHEMA GEM2005 (VTD), forneceram dados para a comparação principal para as análises integradas. Dados de suporte também são fornecidos de 2 estudos adicionais, IFM 2009 (RVd) e IFM 2013-04 (VTD). Os resultados para os estudos PETHEMA são apresentados na tabela a seguir.

O desfecho primário para a análise integrada foi a taxa de resposta após tratamento inicial de \geq RPMB (conforme avaliado pelo IRAC e baseado nos critérios IMWG) para RVd *versus* VTD nos dois estudos PETHEMA.

Resumo dos dados de eficácia global

	RVd ^a (ciclos de 4 semanas x 6) (n = 407) ^b	VTD (ciclos de 4 semanas x 6) (n = 129) ^b
Resposta após tratamento inicial^c – n (%)		
\geq RPMB	270 (66,3)	66 (51,2)
RC [IC de 95%]; valor de p ^d	1,87 (1,23, 2,83); 0,003	
Diferença da taxa de resposta [IC de 95%] ^e	15,0 (5,0, 25,0)	
Resposta após transplante – n (%)		
\geq RPMB	303 (74,4)	69 (53,5)
RC [IC de 95%]; valor de p	2,52 (1,64, 3,87)	
Diferença da taxa de resposta [IC de 95%]	20,8 (11,0, 30,5)	
\geq RPMB taxa negativa da DRM (sensibilidade <10⁻⁴) – n (%)		
Após tratamento inicial	171 (42,0)	34 (26,4)
Após transplante	240 (59,0)	46 (35,7)

a Ambos os braços RVd combinados.

b Coortes estratificadas por meio do escore de propensão. Os indivíduos de pesquisa das coortes RVd e VTD foram estratificados com base no escore de propensão. Cinquenta e um participantes de pesquisa da população ITT (N = 458) excluídos da coorte estratificada do escore de propensão de RVd devido a dados ausentes para variáveis basais ≥ 1 usadas para estratificação do escore de propensão. Um participante de pesquisa da população ITT (N = 130) excluído da coorte estratificada do escore de propensão de VTD devido a dados ausentes para a variável basal da microglobulina $\square 2$.

c A última avaliação de resposta válida durante ou antes da visita após tratamento inicial.

d Baseado no teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado pelo estrato baseado nos quintis do escore e estudo de propensão.

e Baseado na diferença comum de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada pelo estrato baseado nos quintis do escore de propensão e estudo (RVd – VTD).

f Resposta na avaliação após transplante.

Data limite para corte de dados = 31 Mar 2017 para o estudo PETHEMA GEM2012. A base de dados para o estudo PETHEMA GEM2005 foi finalizada em abril 2015.

Os resultados dos estudos comparativos IFM (IFM 2009 [RVd] e IFM 2013-04 [VTD]), baseados na revisão central, são compatíveis com a comparação correspondente entre 2 estudos PETHEMA e apoiam os benefícios de RVd versus VTD como o tratamento inicial na população com mieloma múltiplo recém-diagnosticado elegível a transplante. Os resultados são mostrados na tabela a seguir.

Também, a taxa de resposta com RVd aumentou com o tempo. Entre os 300 pacientes na coorte RVd (Braço A IFM 2009) que iniciaram o Ciclo 8, a porcentagem de pacientes que alcançou a resposta \geq RPMB aumentou de 54,3% com 3 ciclos de tratamento inicial para 60,7% com 4 ciclos, e para 72,7% com 8 ciclos.

Resumo dos dados de apoio de eficácia

	RVd ^a (IFM 2009)			VTD (IFM 2013-04)
	Braços A + B (ciclos de 3 semanas x 3 = 9 semanas) (n = 661)	Braço A (ciclos de 3 semanas x 4 = 12 semanas) (n = 331)	Braço A (ciclos de 3 semanas x 8 = 24 semanas) (n = 331)	(ciclos de 3 semanas x 4 = 12 semanas) (n = 154)
Resposta Dicotomizada^b				
> RPMB, n (%)	359 (54,3)	189 (57,1)	224 (67,7)	87 (56,5)
RC	33 (5,0)	25 (7,6)	101 (30,5)	18 (11,7)
VGPR	326 (49,3)	164 (49,5)	123 (37,2)	69 (44,8)
RP, DE, DP ou NE ^c , n (%)	302 (45,7)	142 (42,9)	107 (32,3)	67 (43,5)
Comparação:	Razão de Chances (2 lados IC de 95%)	Diferença da Taxa de Resposta (%) (2 lados IC de 95%)		
RVd (9 semanas) vs VTD	0,96 (0,66; 1,38)	-1,3 (-10,2; 7,7)		
RVd (12 semanas) vs VTD	1,06 (0,71; 1,59)	1,4 (-8,5; 11,2)		
RVd (24 semanas) vs VTD	1,65 (1,09; 2,49)	11,7 (2,1; 21,4)		

2.3 Tratamento de manutenção do mieloma múltiplo recém-diagnosticado após transplante autólogo de células-tronco

Dois estudos foram realizados como suporte para a eficácia e segurança do tratamento de manutenção com lenalidomida no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado após transplante autólogo de células-tronco.

2.3.1 Estudo CALGB100104

CALGB100104 foi um estudo de Fase 3 multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado com placebo para avaliar a eficácia e segurança do tratamento de manutenção com lenalidomida ou placebo após transplante autólogo de células-tronco (TACT) para pacientes que apresentam mieloma múltiplo recém-diagnosticado. O objetivo primário foi determinar se o tratamento de manutenção com lenalidomida prolongaria o tempo até a progressão (TTP); a definição de TTP no protocolo era equivalente a uma definição geral de sobrevida livre de progressão (SLP).

Os pacientes com idades entre 18 e 70 anos com mieloma múltiplo ativo requerendo tratamento e doença estável ou receptividade há pelo menos 2 meses de qualquer tratamento de indução, e sem progressão prévia após o tratamento inicial, eram elegíveis. O tratamento de indução deve ter ocorrido dentro de 12 meses.

A dose de lenalidomida foi 10 mg uma vez ao dia (aumentada para 15 mg uma vez ao dia após 3 meses, para os pacientes que toleraram o tratamento de manutenção). Um aumento de dose para 15 mg ocorreu em 135 pacientes (58%). O tratamento foi continuado até a progressão da doença ou a retirada do paciente por outro motivo. O tratamento foi interrompido, pausado ou a dose foi reduzida conforme necessário para controlar a toxicidade.

O desfecho primário do estudo foi a SLP (definida desde a randomização até a data de progressão ou óbito, o que ocorrer primeiro) conforme analisado pelos investigadores e avaliado de acordo com os critérios do Grupo Internacional de Trabalho de Mieloma - IMWG (Durie, 2006).

As características demográficas e da doença basal para a população com intenção de tratamento são resumidas nas tabelas a seguir. As características demográficas e da doença refletiram uma população típica de pacientes elegíveis a transplante que apresentam mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

Houve um desequilíbrio ($p < 0,1$) entre os grupos de tratamento na distribuição das categorias do estágio do ISS favorecendo o grupo do placebo e a proporção de indivíduos de pesquisa com resposta completa (RC) / resposta parcial muito boa (RPMB) pós-TACT foi significativamente menor ($p < 0,1$) para os participantes de pesquisa randomizados para o braço de manutenção de lenalidomida, em comparação com os participantes de pesquisa randomizados para o braço de placebo. Nos demais aspectos, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas características demográficas, da doença no diagnóstico ou da terapia prévia.

Características demográficas e relacionadas à doença no diagnóstico – Estudo CALGB 100104 (População ITT)

	Lenalidomida (n = 231)	Placebo (n = 229)
Idade (anos)		

Mediana	58,0	58,0
(Mín, máx)	(29,0, 71,0)	(39,0, 71,0)
Categoria Etária, n (%)		
< 65 anos	182 (78,8)	187 (81,7)
≥ 65 anos	49 (21,2)	42 (18,3)
Sexo, n (%)		
Masculino	121 (52,4)	129 (56,3)
Feminino	110 (47,6)	100 (43,7)
Estágio do ISS no Diagnóstico, n (%)^{a,*}		
Estágio I ou II	120 (51,9)	131 (57,2)
Estágio I	62 (26,8)	85 (37,1)
Estágio II	58 (25,1)	46 (20,1)
Estágio III	39 (16,9)	35 (15,3)
Ausente	72 (31,2)	63 (27,5)
CrCl no Diagnóstico, n (%)		
< 50 mL/min	11 (4,8)	9 (3,9)
≥ 50 mL/min	60 (26,0)	64 (27,9)
Ausente	160 (69,3)	156 (68,1)

CrCl = clearance de creatinina; CRF = formulário de relatório de caso; ISS = *International Staging System* (Sistema Internacional de Estadiamento); ITT = intenção de tratar; máx = máximo; mín = mínimo

^a O valor de p para a comparação dos Estágios do ISS I, II e III individualmente é < 0,1. O estágio do ISS no diagnóstico foi calculado com base na microglobulina β2 e na albumina no diagnóstico.

Observações: As porcentagens são calculadas usando o número total de indivíduos de pesquisa como o denominador. Um asterisco ("*") denota um valor de p < 0,1 para a comparação entre a manutenção de lenalidomida e placebo/sem manutenção usando o teste T para variáveis contínuas e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas.

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

Terapia prévia (indução e MDA/TACT) e resposta após o último TACT – Estudo CALGB 100104 (População ITT)

	Lenalidomida (n = 231) n (%)	Placebo (n = 229) n (%)
Terapia de Indução Contendo:		
Lenalidomida	80 (34,6)	78 (34,1)
Talidomida	102 (44,2)	104 (45,4)
Bortezomibe	99 (42,9)	90 (39,3)
Antraciclina	44 (19,0)	31 (13,5)
Outro ^a	14 (6,1)	17 (7,4)
Resposta após TACT (antes do tratamento de manutenção)^{b,*}		
RC/RPMB	128 (55,4)	153 (66,8)
RC	48 (20,8)	53 (23,1)
RP/DE/DP	86 (37,2)	60 (26,2)
Ausente (incluindo NE)	17 (7,4)	16 (7,0)

TACT = transplante autólogo de células-tronco; RC = resposta completa; MDA = melfalano em dose alta; ITT = população com intenção de tratamento; NE = não estimável;

DP = doença progressiva; RP = resposta parcial; DE = doença estável; RPMB = resposta parcial muito boa.

^a“Outro” = sem lenalidomida, talidomida e bortezomibe prévios.

^b Com base na análise central. O valor de p para a comparação de RC/RPMB versus RP/DE/DP é < 0,1.

Nota: As porcentagens são calculadas usando o número total de participantes de pesquisa como o denominador. Um asterisco ("*") denota um valor de p < 0,1 para a comparação entre a manutenção de lenalidomida e placebo/sem manutenção usando o teste T para variáveis contínuas e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas no estudo CALGB.

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

O acompanhamento mediano dos pacientes sobreviventes na data para corte de dados de 01 Mar 2015 foi 72,4 meses. Usando as normas de classificação da EMA, houve uma redução de 42% no risco de progressão da doença ou óbito, favorecendo lenalidomida (HR = 0,58; IC de 95%, 0,46 a 0,73). O tempo de SLP foi 58,4 meses no grupo de lenalidomida versus uma estimativa de 28,9 meses no braço de placebo.

Usando as normas de classificação do FDA, houve uma redução de 62% no risco de progressão da doença ou óbito, favorecendo lenalidomida (HR = 0,38; IC de 95%, 0,28 a 0,50). Diferente da análise com uso das normas de classificação do EMA, as análises com as do FDA também censuraram 76 pacientes no braço de placebo no momento do cruzamento para lenalidomida (antes da PD). O tempo de SLP foi 68,6 meses no grupo de lenalidomida versus uma estimativa de 22,5 meses no braço de placebo. O estudo foi sem mascaramento devido ao cruzamento de um limite pré-especificado para SLP

em uma análise parcial planejada. Os pacientes que receberam placebo foram autorizados a fazer o cruzamento para a terapia com lenalidomida antes da doença progressiva (76 pacientes o fizeram).

A SLP na próxima linha de terapia (SLP2) calculada como o tempo desde a randomização até o início da 3^a linha de tratamento ou óbito para todos os pacientes randomizados, também foi significativamente melhorada no braço de lenalidomida versus placebo (HR = 0,64 [IC de 0,50-0,82]) resultando em uma mediana de 78,3 meses para lenalidomida versus 52,8 meses para placebo.

Para a análise da sobrevida global (SG), a HR observada foi 0,57 (IC de 95%, 0,42 a 0,76) para lenalidomida *versus* placebo, indicando uma redução de 43% no risco de óbito. O tempo de sobrevida global mediana não foi alcançado no grupo de lenalidomida versus uma estimativa de Kaplan-Meier (KM) de 73,0 meses no braço de placebo.

O benefício da manutenção de lenalidomida na SLP e na SG foi observado em todos os subgrupos examinados. Esses resultados, bem como os resultados de eficácia atualizados desde a data para corte de dados de 1 de fevereiro de 2016, estão resumidos na tabela a seguir.

Resumo da análise de eficácia para CALGB 100104 (População de ITT)

Data para Corte de Dados	Normas de Classificação	Estatística	Lenalidomida (n = 231)	Placebo (n = 229)
SLP na Retirada do Mascaramento 17 Dez 2009	EMA	Eventos de SLP (% de N)	46 (19,9)	99 (43,2)
		Mediana (meses)^a (IC de 95%)^b	37,2 (NE, NE)	22,2 (18,4; 28,9)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,38 (0,27;0,54) < 0,001	
SLP desde a randomização 01 Mar 2015	EMA	Eventos de SLP (% de n)	126 (54,5)	162 (70,7)
		Mediana (meses)^a (IC de 95%)^b	58,4 (42,7; 82,0)	28,9 (21,0; 35,4)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,58 (0,46;0,73) < 0,001	
	FDA	Eventos de SLP (% dos randomizados)	97 (42,0)	116 (50,7)
		Mediana (meses)^a (IC de 95%)^b	68,6 (52,8; NE)	22,5 (18,8; 30,0)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,38 (0,28;0,50) < 0,001	
SLP atualizada desde a randomização 01 Fev 2016	EMA	Eventos de SLP (% de n)	137 (59,3)	168 (73,4)
		Mediana (meses)^a (IC de 95%)^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,61 (0,48;0,76) < 0,001	
	FDA	Eventos de SLP (% dos randomizados)	104 (45,0)	117 (51,1)
		Mediana (meses)^a (IC de 95%)^b	68,6 (49,5; NE)	24,3 (18,8; 30,9)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,40 (0,30;0,52) < 0,001	
SLP2^e desde a randomização 01 Mar 2015		Eventos de SLP2 (% de n)	114 (49,4)	142 (62,0)
		Mediana (meses)^a (IC de 95%)^b	78,3 (63,0; 98,1)	52,8 (40,7; 62,7)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,64 (0,50;0,82) < 0,001	
SLP2^e atualizada desde a randomização 01 Fev 2016	EMA	Eventos de SLP2 (% de n)	120 (51,9)	154 (67,2)
		Mediana (meses)^a (IC de 95%)^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,61 (0,48;0,78) < 0,001	
SG desde a randomização 01 Mar 2015		Eventos de SG (% de N)	72 (31,2)	109 (47,6)
		Mediana (meses)^b (IC de 95%)^d	NE (NE, NE)	79,0 (70,2, 88,4)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,57 (0,42,0,76) < 0,001	
SG atualizada desde a randomização 01 Fev 2016		Eventos de SG (% de N)	82 (35,5)	114 (49,8)
		Mediana (meses)^b (IC de 95%)^d	111,0 (101,8, NE)	84,2 (71,0, 102,7)
		HR (IC de 95%)^c	0,61 (0,46, 0,81)	

		valor de p	< 0,001	
--	--	------------	---------	--

TACT = transplante autólogo de células-tronco; IC = intervalo de confiança; EMA = Agência Europeia de Medicamentos; FDA = Food and Drug Administration; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; NE = não estimável; SLP = sobrevida livre de progressão.

^a A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier.

^b ICs de 95% sobre o tempo de SLP global mediana.

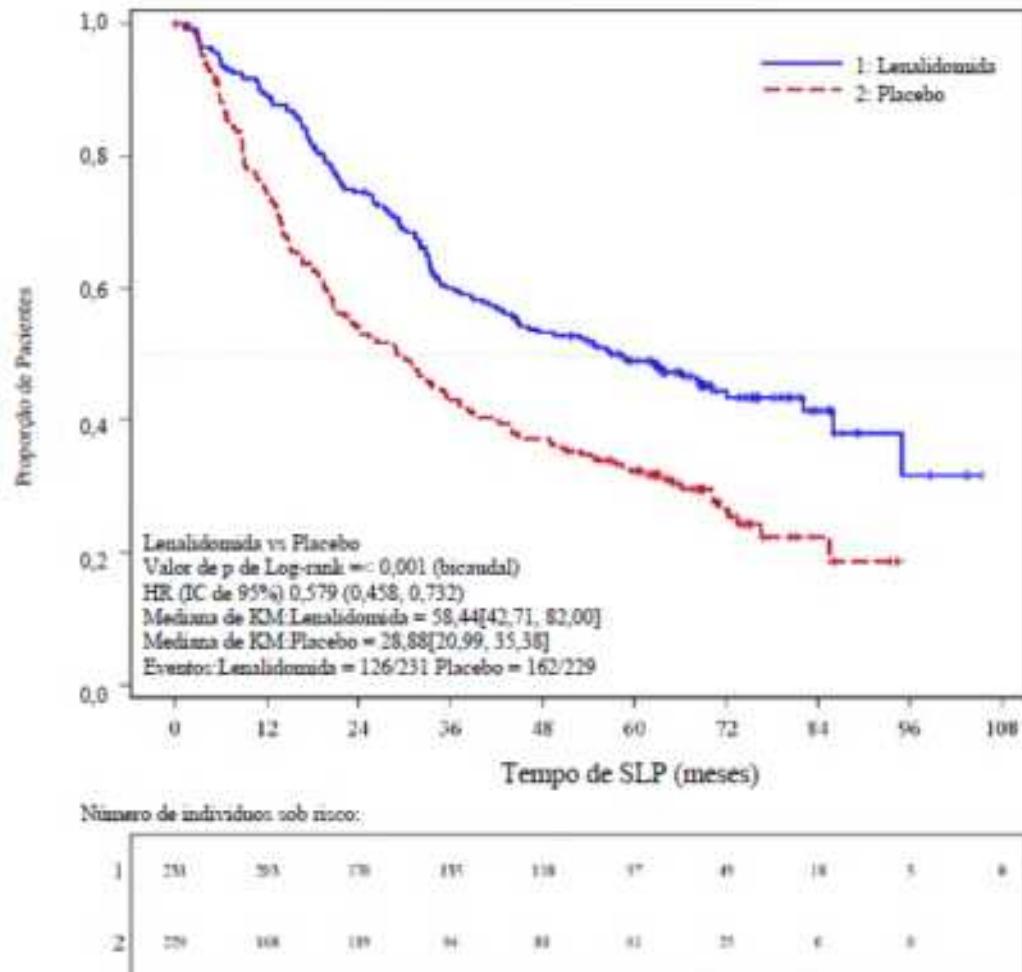
^c Com base em um modelo de riscos proporcionais que compara as funções de risco associadas aos braços de tratamento (lenalidomida:placebo).

^d ICs de 95% sobre o tempo de SG mediana.

^e SLP2 foi uma análise estatística exploratória.

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

Sobrevida livre de progressão – plotagens de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão desde a randomização com base nas normas de classificação da EMA – Estudo CALGB 100104 (População ITT)

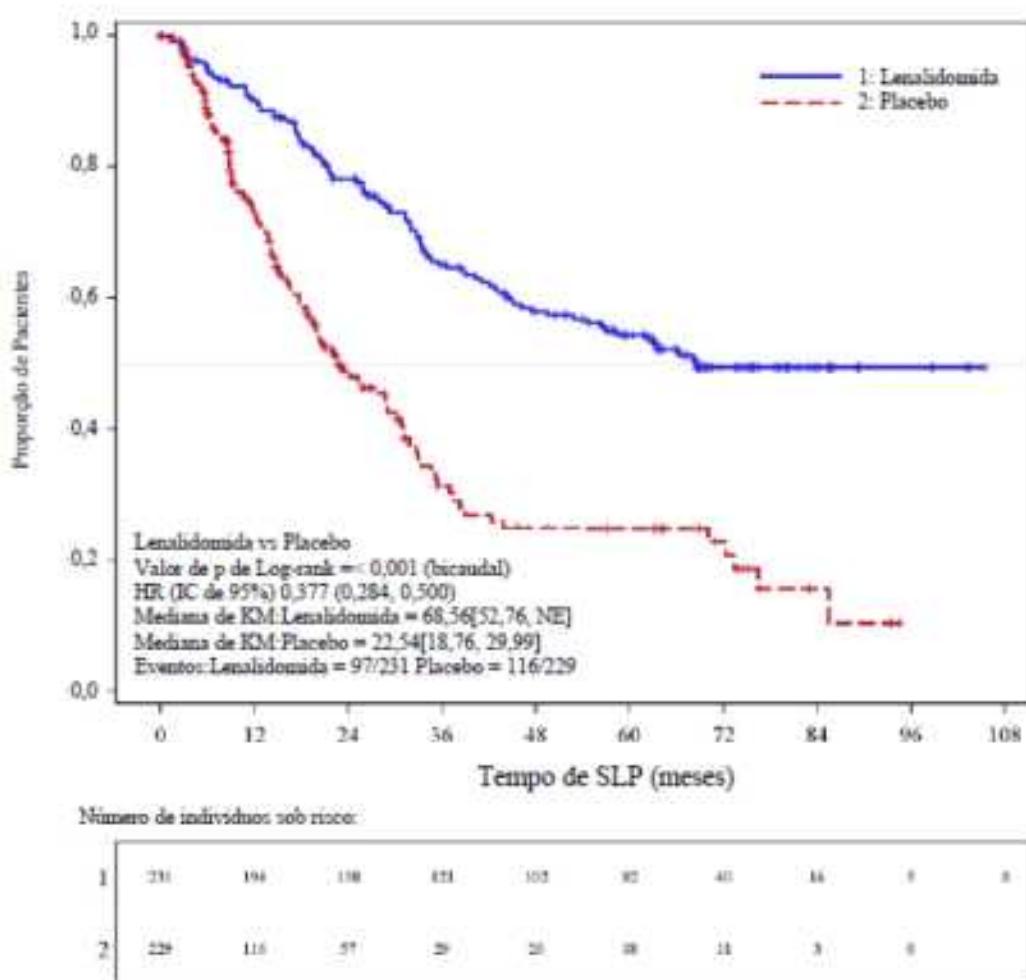


TACT = transplante autólogo de células-tronco; IC = intervalo de confiança; EMA = Agência Europeia de Medicamentos; HR = proporção de risco; ITT = intenção de tratar; KM = Kaplan Meier; SLP = sobrevida livre de progressão; vs = *versus*.

Nota: A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier. ICs de 95% sobre o tempo de SLP global mediana. Razão de risco com base em um modelo de riscos proporcionais que compara as funções de risco associadas aos braços de tratamento (lenalidomida:placebo).

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

Plotagens de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão desde a randomização com base nas normas de classificação da FDA – Estudo CALGB 100104 (População ITT)

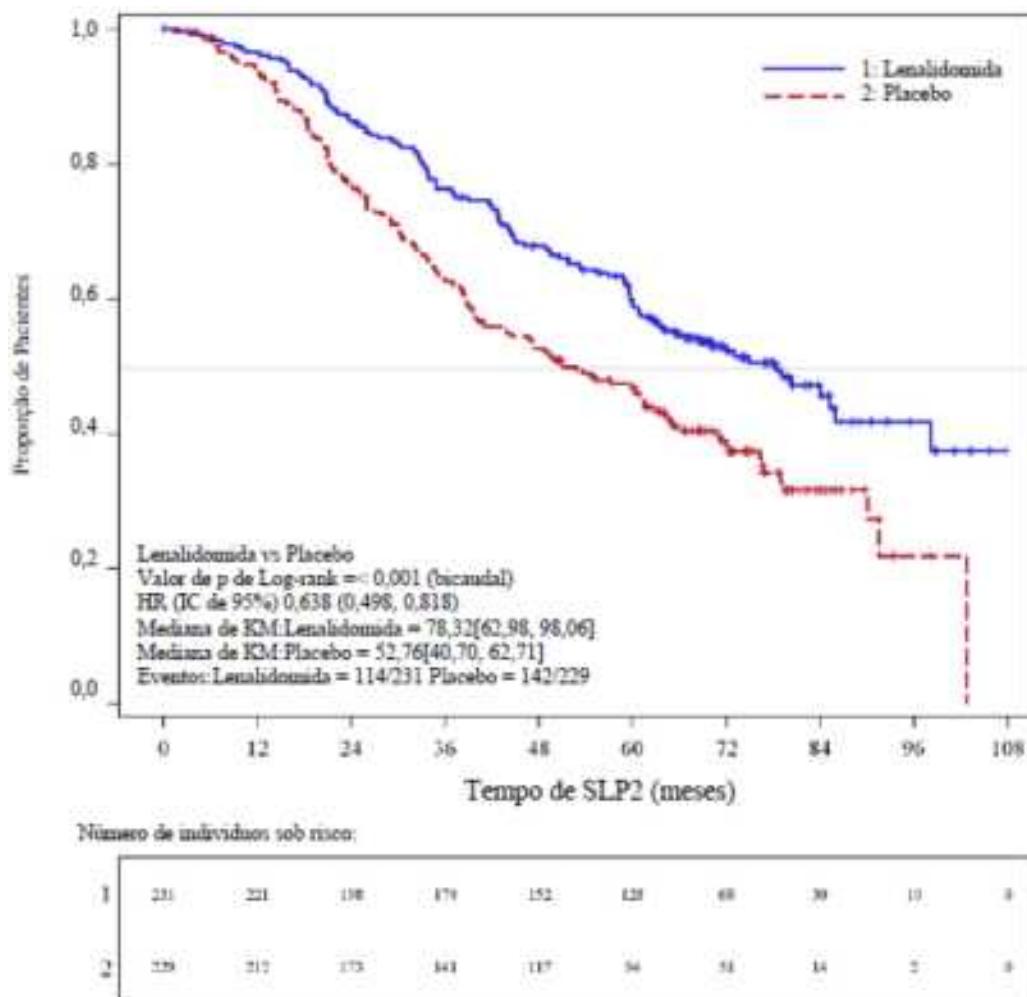


TACT = transplante autólogo de células-tronco; IC = intervalo de confiança; FDA = Food and Drug Administration; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; KM = Kaplan-Meier; NE = não estimável; SLP = sobrevida livre de progressão; vs = *versus*.

Nota: A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier. ICs de 95% sobre o tempo de SLP global mediana. Razão de risco com base em um modelo de riscos proporcionais que compara as funções de risco associadas aos braços de tratamento (lenalidomida:placebo).

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

Plotagens de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão após a próxima linha de terapia (SLP2) – Estudo CALGB 100104 (População ITT)

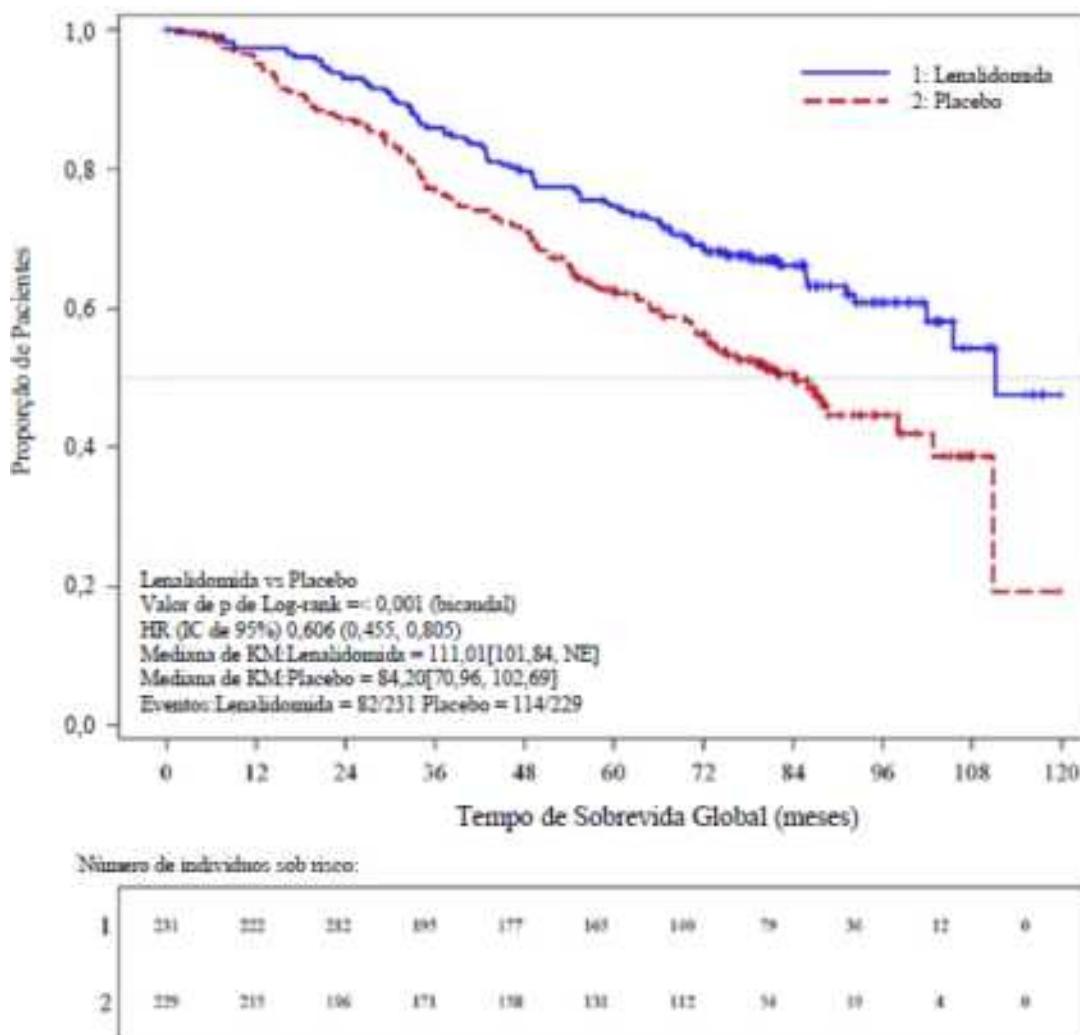


TAUT = transplante autólogo de células-tronco; IC = intervalo de confiança; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; KM = Kaplan-Meier; SLP2 = sobrevida livre de progressão após a próxima linha de terapia; vs = *versus*.

Nota: A mediana se baseia na estimativa de KM. ICs de 95% sobre o tempo de SLP2 global mediana. Razão de risco com base em um modelo de riscos proporcionais que compara as funções de risco associadas aos braços de tratamento (lenalidomida:placebo).

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

Plotagens de Kaplan-Meier para Sobrevida Global Desde a Randomização – Estudo CALGB 100104 (População de ITT)



TAUT = transplante autólogo de células-tronco; IC = intervalo de confiança; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; KM = Kaplan-Meier; NE = não estimável; vs = *versus*.

Nota: Acompanhamento mediano pós-TAUT para todos os participantes de pesquisa sobreviventes. A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier. Intervalos de confiança de 95% sobre o tempo de SG mediana. Com base em um modelo de riscos proporcionais que compara as funções de risco associadas aos braços de tratamento (lenalidomida:placebo).

Data para corte de dados de 01 Fev 2016

2.1.3 Estudo IFM 2005-02

O Estudo IFM 2005-02 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado com placebo para investigar a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção com lenalidomida depois que os pacientes foram submetidos ao TAUT. O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia do tratamento de manutenção com lenalidomida após o TAUT na extensão da SLP pós-transplante.

Os pacientes tinham idade < 65 anos no diagnóstico e foram submetidos ao tratamento com quimioterapia de alta dose apoiada pelo TAUT e alcançaram pelo menos uma resposta de doença estável no momento da recuperação hematológica.

Dentro de 6 meses após o TAUT, os pacientes foram randomizados para receber o tratamento de manutenção com lenalidomida ou placebo. Após 2 ciclos de consolidação de lenalidomida (25 mg/dia, Dias 1-21 de um ciclo de 28 dias), a dose de manutenção de lenalidomida foi 10 mg uma vez ao dia (aumentada para 15 mg uma vez ao dia após 3 meses para pacientes que toleraram a terapia). Um aumento de dose para 15 mg ocorreu em 185 pacientes (60%). O tratamento foi continuado até a progressão da doença ou a retirada do paciente por outro motivo. O tratamento foi interrompido, pausado ou a dose foi reduzida conforme necessário para controlar a toxicidade.

O desfecho primário foi a SLP (definida desde a randomização até a data de progressão ou óbito, o que ocorreu primeiro) conforme analisado pelos investigadores e avaliado de acordo com os critérios de IMWG (Durie, 2006). O estudo foi sem mascaramento devido ao cruzamento de um limite pré-especificado para SLP em uma análise parcial planejada. Os pacientes que receberam placebo não fizeram o cruzamento para a terapia com lenalidomida antes da doença progressiva.

O grupo de lenalidomida foi descontinuado, como medida proativa de segurança, após observar um desequilíbrio nas segundas malignidades primárias.

As características demográficas e da doença basal para a população ITT são resumidas nas tabelas a seguir. Essas refletiram uma população típica de pacientes elegíveis para transplante que apresentam mieloma múltiplo recém diagnosticado. Foram observadas algumas diferenças nas características demográficas e relacionadas à doença. No diagnóstico, houve um desequilíbrio entre os braços de tratamento na distribuição das categorias de estágio do ISS, citogenética de risco adverso, definida como translocação envolvendo os cromossomos 4 e 14 (t[4;14]) ou deleção no cromossomo 17p (del 17p) e participantes de pesquisa apresentando uma depuração de creatinina reduzida (< 50 mL/min). Esses desequilíbrios podem ter influenciado positivamente o desfecho de longo prazo do grupo placebo. Nos demais aspectos, os grupos de lenalidomida e placebo foram geralmente comparáveis em relação às características demográficas ou da doença no diagnóstico e na terapia prévia.

Características demográficas e relacionadas à doença no diagnóstico – Estudo IFM 2005-02 (População ITT)

	Lenalidomida (n = 307)	Placebo (n = 307)
Idade (anos)		
Mediana	57,5	58,1
(Mín, máx)	(22,7, 68,3)	(32,3, 67,0)
Categoria Etária 2, n (%)		
< 65 anos	288 (93,8)	289 (94,1)
≥ 65 anos	19 (6,2)	18 (5,9)
Sexo, n (%)		
Masculino	169 (55,0)	181 (59,0)
Feminino	138 (45,0)	126 (41,0)
Estágio do ISS no Diagnóstico, n (%)		
Estágio I ou II	232 (75,6)	250 (81,4)
Estágio I	128 (41,7)	143 (46,6)
Estágio II	104 (33,9)	107 (34,9)
Estágio III	66 (21,5)	46 (15,0)
Ausente	9 (2,9)	11 (3,6)
Citogenética de risco Adverso no Diagnóstico: t(4;14) ou del 17p, n (%)**		
Sim	41 (13,4)	24 (7,8)
Não	202 (65,8)	216 (70,4)
Ausente	64 (20,8)	67 (21,8)
DHL no Diagnóstico, n (%)		
≤ LSN	208 (67,8)	220 (71,7)
> LSN	40 (13,0)	41 (13,4)
Ausente	59 (19,2)	46 (15,0)
CrCl no Diagnóstico, n (%)**		
< 50 mL/min	45 (14,7)	25 (8,1)
≥ 50 mL/min	204 (66,4)	232 (75,6)
Ausente	58 (18,9)	50 (16,3)

TACT = transplante autólogo de células-tronco; CrCl = depuração de creatinina; CRF = formulário de relatório de caso; del 17p = deleção no cromossomo 17p; ISS = International Staging System (Sistema Internacional de Estadiamento); ITT = população com intenção de tratamento; DHL = desidrogenase láctica; Len = lenalidomida; Manut = manutenção; máx = máximo; mín = mínimo; NA = não aplicável; NR = não reportado; t(4;14) = translocação dos cromossomos 4 e 14; LSN = limite superior do normal.

Um asterisco duplo ("**") denota um valor de p <0,1 para a comparação entre a manutenção de lenalidomida e placebo/sem manutenção usando o teste T para variáveis contínuas e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas no estudo IFM.

Data para Corte de Dados: 1 de março 2015

Terapia prévia (Indução e MDA/TACT) e resposta após o último TACT – Estudo IFM 2005-02 (População ITT)

	Lenalidomida (n = 307) n (%)	Placebo (n = 307) n (%)
Terapia de Indução Contendo: **		
TD	10 (3,3)	10 (3,3)
VD	140 (45,6)	135 (44,0)
DAV	141 (45,9)	157 (51,1)
Outra	16 (5,2)	5 (1,6)
Intensificação		
DCEP	80 (26,1)	74 (24,1)

Número de TACTs		
1	243 (79,2)	243 (79,2)
2	64 (20,8)	64 (20,8)
Resposta após TACT (antes do tratamento de manutenção)*		
RC/RPMB	162 (52,8)	160 (52,1)
RC	13 (4,2)	21 (6,8)
RP/DE/DP	104 (33,9)	114 (37,1)
Ausente (incluindo NE)	41 (13,4)	33 (10,7)

TAUT = transplante autólogo de células-tronco; RC = resposta completa; DCEP = dexametasona, ciclofosfamida, etoposídeo e cisplatina; MDA = melfalano em dose alta; ITT = população com intenção de tratamento; ND = não determinado; NE = não estimável; DP = doença progressiva; RP = resposta parcial; DE = doença estável; TD = talidomida e dexametasona; DAV = vincristina, doxorrubicina e dexametasona; VD = bortezomibe e dexametasona; RPMB = resposta parcial muito boa.

Nota: As porcentagens são calculadas usando o número total de participantes de pesquisa como o denominador. Um asterisco duplo ("**") denota um valor de $p < 0,1$ para a comparação entre a manutenção de lenalidomida e placebo/sem manutenção usando o teste T para variáveis contínuas e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas no estudo IFM.

- Com base na análise central.

Data para corte de dados: 1 de março 2015

O acompanhamento mediano dos indivíduos de pesquisa sobreviventes na presente data limite para corte de dados de 01 Mar 2015 foi 86,0 meses. Usando as normas de classificação da EMA, houve uma redução de 45% no risco de progressão da doença ou óbito, favorecendo lenalidomida (HR = 0,55; IC de 95%, 0,46 a 0,66). O tempo de sobrevida livre de progressão foi 44,4 meses no grupo de lenalidomida versus 23,8 meses no braço de placebo.

Usando as normas de classificação da FDA, houve uma redução de 47% no risco de progressão da doença ou óbito, favorecendo lenalidomida (HR = 0,53; IC de 95%, 0,43 a 0,64). O tempo de sobrevida livre de progressão foi 46,3 meses no grupo de lenalidomida versus uma estimativa de 23,8 meses no grupo de placebo.

O benefício da manutenção de lenalidomida na SLP foi observado em todos os subgrupos examinados. A SLP na próxima linha de terapia (SLP2) calculada como o tempo desde a randomização até progressão na 2ª linha de terapia ou óbito para todos os pacientes randomizados, também foi significativamente melhorada no grupo de lenalidomida versus placebo (HR = 0,79 [C1 de 0,64-0,99]) traduzindo-se em uma mediana de 70,0 meses para lenalidomida versus 58,4 meses para placebo.

Para a análise da SG, a HR observada foi 0,91 (IC de 95%, 0,72 a 1,15) para lenalidomida versus placebo; mas pacientes no grupo de placebo (46,9%) foram a óbito, quando comparados ao grupo de lenalidomida (41,7%). O tempo de sobrevida global mediana não foi alcançado no grupo de lenalidomida versus uma estimativa de KM de 90,9 meses no grupo de placebo. Esses resultados, bem como os resultados de eficácia atualizados desde a data limite para corte de dados de 1 de fevereiro de 2016, estão resumidos na tabela a seguir.

Resumo da Análise de Eficácia para IFM 2005-02 (População ITT)

Data Limite para Corte de Dados	Normas de Classificação	Estatística	Lenalidomida (n = 307)	Placebo (n= 307)
SLP na Retirada do Mascaramento 7 Jul 2010	FDA	Eventos de SLP (% de N)	103 (33,6)	160 (52,1)
		Mediana (meses) ^a (IC de 95%) ^b	41,2 (38,3, NE)	23,0 (21,2, 28,0)
		HR (IC de 95%) ^c valor de p	0,50 (0,39,0,64) < 0,001	
SLP desde a randomização 01 Mar 2015	EMA	Eventos de SLP (% de N)	209 (68,1)	255 (83,1)
		Mediana (meses) ^a (IC de 95%) ^b	44,4 (39,6, 52,0)	23,8 (21,2, 27,3)
		HR (IC de 95%) ^c valor de p	0,55 (0,46,0,66) < 0,001	
SLP atualizada desde a randomização 01 Fev 2016	FDA	Eventos de SLP (% de n)	191 (62,2)	248 (80,8)
		Mediana (meses) ^a (IC de 95%) ^b	46,3 (40,4, 56,6)	23,8 (21,0, 27,3)
		HR (IC de 95%) ^c valor de p	0,53 (0,43,0,64) < 0,001	
	EMA	Eventos de SLP (% de n)	218 (71,0)	257 (83,7)
		Mediana (meses) ^a (IC de 95%) ^b	44,4 (39,6, 52,0)	23,8 (21,2, 27,3)

	FDA	HR (IC de 95%)^c valor de p	0,57 (0,47, 0,68) <0,001	
		Eventos de SLP (% de n)	199 (64,8)	250 (81,4)
		Mediana (meses)^a (IC de 95%)^b	46,3 (40,4, 56,6)	23,8 (21,0, 27,3)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,54 (0,45, 0,65) <0,001	
SLP2 ^d desde a randomização 01 Mar 2015		Eventos de SLP2 (% de n)	172 (56,0)	201 (65,5)
		Mediana (meses)^a (IC de 95%)^b	70,0 (58,1, 80,1)	58,4 (51,6, 64,9)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,79 (0,64,0,99) 0,022	
SLP2 ^d atualizada desde a randomização 01 Fev 2016	EMA	Eventos de SLP2 (% de n)	191 (62,2)	216 (70,4)
		Mediana (meses)^a (IC de 95%)^b	69,9 (58,1, 80,0)	58,4 (51,1, 64,9)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,80 (0,66,0,98) 0,026	
SG desde a randomização 01 Mar 2015		Eventos de SG ^a (% de n)	128 (41,7)	144 (46,9)
		Mediana (meses)^b (IC de 95%)^c	NE (90,6, NE)	90,9 (81,0, NE)
		HR (IC de 95%)^d valor de p	0,91 (0,72,1,15) 0,423	
SLP na Retirada do Mascaramento 7 Jul 2010	FDA	Eventos de SLP (% de N)	103 (33,6)	160 (52,1)
		Mediana (meses)^a (IC de 95%)^b	41,2 (38,3, NE)	23,0 (21,2, 28,0)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,50 (0,39, 0,64) < 0,001	
SG atualizada desde a randomização 01 fev 2016		Eventos de SGa (% de N)	143 (46,6)	160 (52,1)
		Mediana (meses)^b (IC de 95%)^c	105,9 (88,8, NE)	88,1 (80,7, 108,4)
		HR (IC de 95%)^c valor de p	0,90 (0,72, 1,13) 0,355	

TACT = transplante autólogo de células-tronco; IC = intervalo de confiança; EMA = Agência Europeia de Medicamentos; FDA = Food and Drug Administration; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; NE = não estimável; SLP = sobrevida livre de progressão.

^a A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier.

^b ICs de 95% sobre o tempo de SLP global mediana.

^c Com base em um modelo de riscos proporcionais que compara as funções de risco associadas aos braços de tratamento (lenalidomida:placebo).

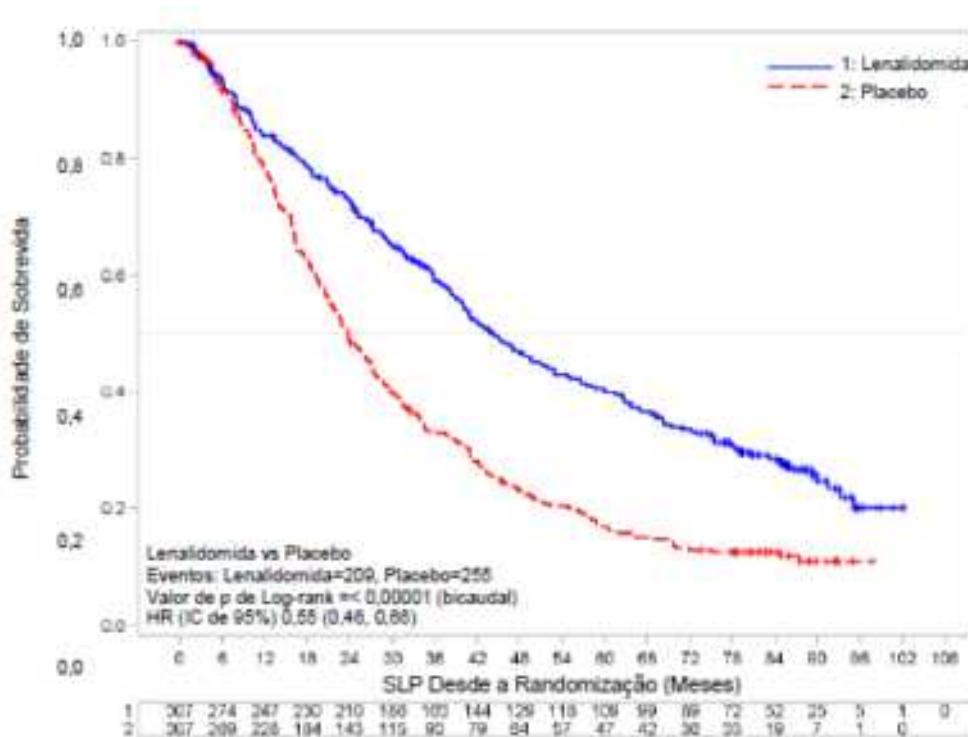
^d SLP2 foi uma análise estatística pós-hoc.

Nota: Para os resultados até a data limite para corte de dados de 04 Set 2009, a fórmula para conversão de semanas em meses = (semanas × 7) 30,25.

Data para corte de dados: 1 de março 2015

O tratamento foi interrompido para os demais 119 participantes de pesquisa que receberam manutenção de lenalidomida (duração mínima do tratamento de 27 meses) devido a um desequilíbrio observado das segundas malignidades primárias.

Sobrevida livre de progressão – Plotagens de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão desde a randomização com base nas normas de classificação da EMA – Estudo 2005-02 (População ITT)

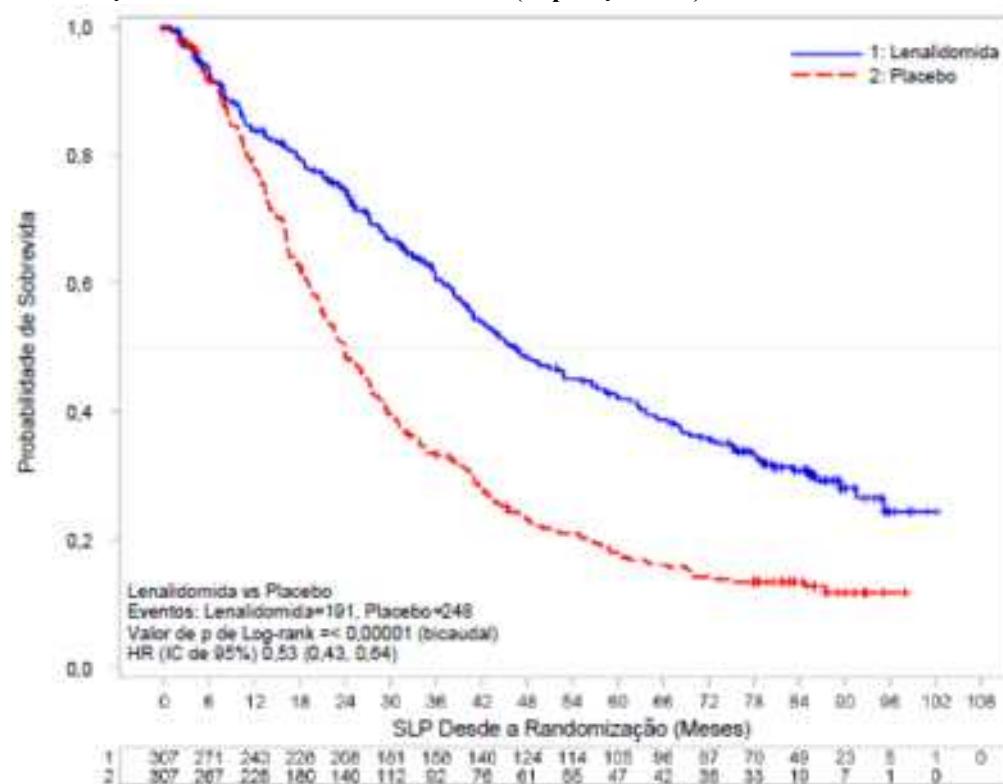


IC = intervalo de confiança; EMA = Agência Europeia de Medicamentos; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; SLP = sobrevida livre de progressão; vs = versus.

Nota: A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier. ICs de 95% sobre o tempo de SLP global mediana. Razão de risco com base em um modelo de riscos proporcionais que compara as funções de risco associadas aos braços de tratamento (lenalidomida:placebo).

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

Plotagens de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão desde a randomização com base nas normas de classificação da FDA – Estudo IFM 2005-02 (População ITT)

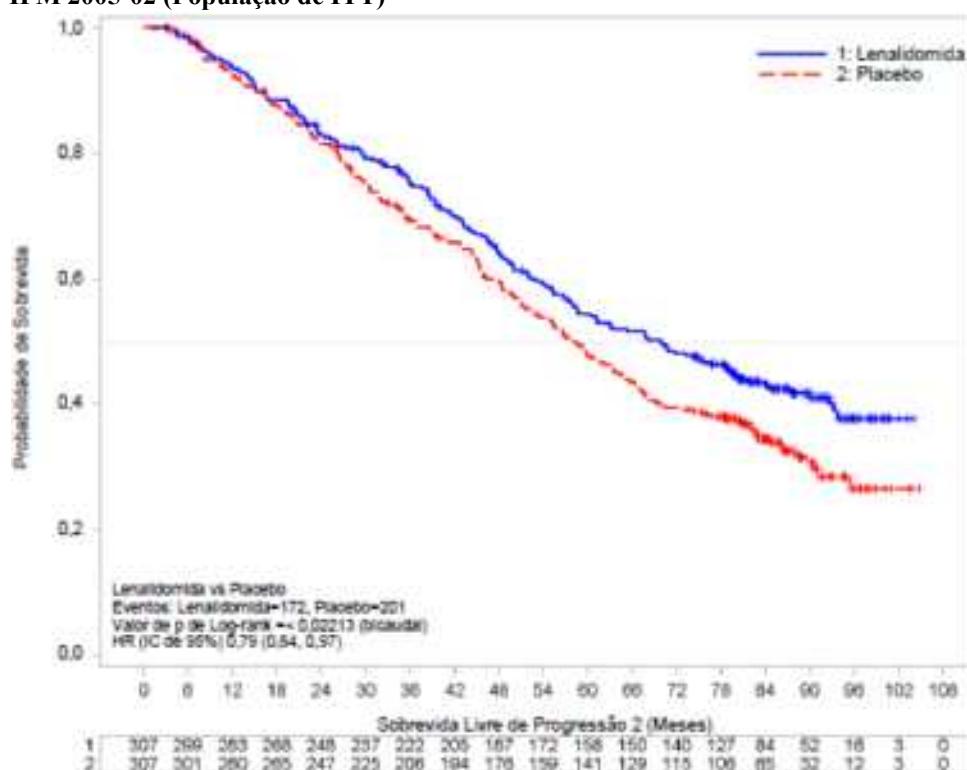


IC = intervalo de confiança; FDA = Food and Drug Administration; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; SLP = sobrevida livre de progressão; vs = versus.

Nota: A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier. ICs de 95% sobre o tempo de SLP global mediana. Razão de risco com base em um modelo de riscos proporcionais que compara as funções de risco associadas aos braços de tratamento (lenalidomida:placebo).

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

Plotagens de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão após a próxima linha de terapia (SLP2) – Estudo IFM 2005-02 (População de ITT)

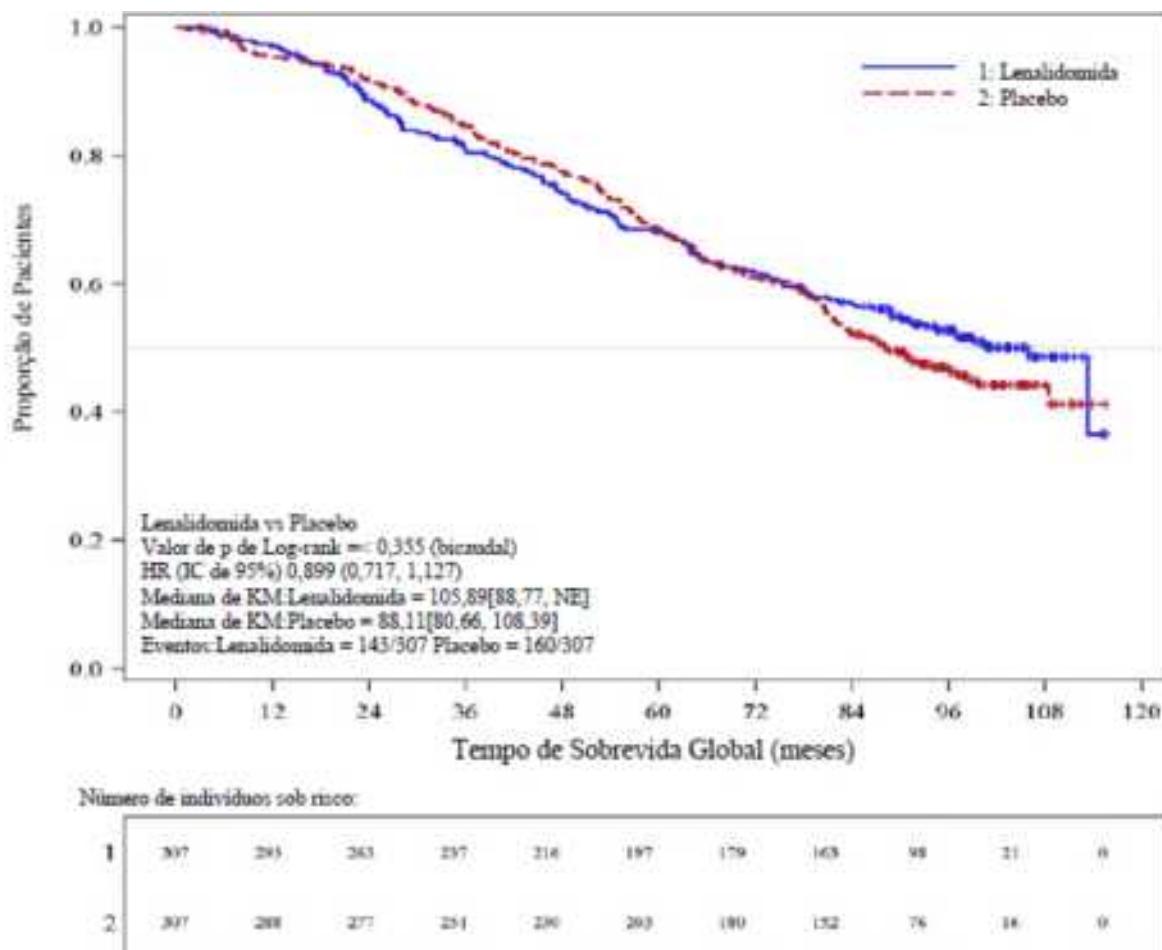


IC = intervalo de confiança; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; SLP2 = sobrevida livre de progressão após a próxima linha de terapia; vs = *versus*.

Nota: A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier. ICs de 95% sobre o tempo de SLP2 global mediana. Razão de risco com base em um modelo de riscos proporcionais que compara as funções de risco associadas aos braços de tratamento (lenalidomida:placebo).

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

Plotagens de Kaplan-Meier da sobrevida global desde a randomização – Estudo IFM 2005-02 (População de ITT)



IC = intervalo de confiança; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; SG = sobrevida global.

Nota: Acompanhamento mediano pós-TACT para todos os participantes de pesquisa sobreviventes. A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier. Intervalos de confiança de 95% sobre o tempo de SG mediana. Com base em um modelo de riscos proporcionais que compara as funções de risco associadas aos braços de tratamento (lenalidomida:placebo).

Data para corte de dados de 01 Fev 2016

2.3.3 Metanálise de eficácia dos estudos controlados randomizados de sobrevida global no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em pacientes após transplante autólogo de células-tronco

Foi realizada uma metanálise de estudos controlados randomizados que estudaram a eficácia do tratamento de manutenção de lenalidomida, após melfalano de dose alta (MDA) e o transplante autólogo de células-tronco (TACT). O objetivo da metanálise foi comparar a eficácia, conforme medida pela sobrevida global (SG), para os pacientes que apresentam mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com tratamento de manutenção de lenalidomida versus placebo/sem manutenção pós-MDA/TACT. Com base em critérios predefinidos, três estudos foram elegíveis para inclusão: IFM-2005-02, CALGB 100104 e GIMEMA. Os três estudos foram semelhantes em relação às populações de pacientes, abordagens de tratamento e desenhos gerais do estudo, incluindo o desfecho primário da sobrevida livre de progressão (SLP). Nenhum dos 3 estudos foi potencializado para SG.

A metanálise foi realizada a partir dos dados demográficos e de sobrevida no nível do paciente em todos os 3 estudos clínicos. Um total de 1209 pacientes foram incluídos na população ITT pós-TACT: 460 pacientes do CALGB 100104, 614 pacientes do IFM 2005-02 e 135 pacientes do GIMEMA.

As características demográficas e da doença basal para a população de ITT pós-TACT são resumidas nas tabelas a seguir. As características demográficas e da doença refletiram uma população típica de pacientes elegíveis para transplante que apresentam mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Algumas características relacionadas ao desfecho de risco desfavorável pareceram favorecer o Agrupamento de Placebo/Sem Manutenção para os participantes de pesquisa com dados não ausentes (todos $p < 0,1$): estágio do ISS, citogenética de risco adverso e função renal (CrCl). Nos demais aspectos, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas características demográficas, da doença ou da terapia prévia.

Características demográficas e relacionadas à doença no diagnóstico – análise agrupada (População ITT Pós-TACT)

	Agrupamento de manutenção de lenalidomida (n = 605)	Agrupamento de Placebo/Sem Manutenção (n = 604)
Idade (anos)		
Mediana (mínima, máxima)	58,0 (22,7, 71,0)	57,9 (32,3, 71,0)
Categoria Etária 2, n (%)		
< 65 anos	536 (88,6)	539 (89,2)
> 65 anos	69 (11,4)	65 (10,8)
Sexo, n (%)		
Masculino	322 (53,2)	349 (57,8)
Feminino	283 (46,8)	255 (42,2)
Estágio do ISS no Diagnóstico, n (%)^{a,*}		
Estágio I ou II	411 (67,9)	440 (72,8)
Estágio I	225 (37,2)	270 (44,7)
Estágio II	186 (30,7)	170 (28,1)
Estágio III	113 (18,7)	90 (14,9)
Ausente ^b	81 (13,4)	74 (12,3)
Citogenética de risco Adverso no Diagnóstico – t(4;14) ou del 17p, n (%)^{c,*}		
Sim	56 (9,3)	36 (6,0)
Não	231 (38,2)	243 (40,2)
Ausente (incluindo não realizado)	318 (52,6)	325 (53,8)
CrCl no Diagnóstico, n (%)^{d,*}		
< 50 mL/min	60 (9,9)	37 (6,1)
≥ 50 mL/min	327 (54,0)	361 (59,8)
Ausente ^e	218 (36,0)	206 (34,1)

TAUT = transplante autólogo de células-tronco; CrCl = depuração de creatinina; del 17p = deleção no cromossomo 17p; ISS = *International Staging System* (Sistema Internacional de Estadiamento); ITT = população com intenção de tratamento; t(4;14) = translocação dos cromossomas 4 e 14; LSN = limite superior do normal.

^a O valor de p para a comparação dos Estágios do ISS I, II e III individualmente é <0,1. Para os estudos CALGB e IFM, o estágio do ISS no diagnóstico foi calculado com base na microglobulina β 2 e na albumina no diagnóstico.

^b A maioria dos participantes de pesquisa com estágio do ISS ausente no diagnóstico estava no estudo CALGB.

^c Dados da citogenética de risco adverso disponíveis nos estudos IFM e GIMEMA.

^d Os participantes de pesquisa com CrCl ausente no diagnóstico estavam nos estudos CALGB e IFM.

Nota: Um asterisco ("*") denota um valor de p < 0,1 para a comparação entre a manutenção de lenalidomida e placebo/sem manutenção usando o teste-T para variáveis contínuas e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas.

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

Terapia prévia (Indução e MDA/TAUT) e resposta após o último TACT – análise agrupada (População ITT Pós-TACT)

	Agrupamento de manutenção de lenalidomida (n = 605) n (%)	Agrupamento de Placebo/Sem Manutenção (n = 604) n (%)
Terapia de Indução Prévia		
Contendo lenalidomida	147 (24,3)	146 (24,2)
Contendo não lenalidomida	458 (75,7)	458 (75,8)
Número de TACTs		
1	498 (82,3)	496 (82,1)
2	107 (17,7)	107 (17,7)
Ausente	0	1 (0,2)
Resposta após TACT (antes do tratamento de manutenção)^a		
RC/RPMB	320 (52,9)	339 (56,1)
RC	66 (10,9)	80 (13,2)
RP/DE/DP	218 (36,0)	210 (34,8)
Ausente (incluindo NE)	67 (11,1)	55 (9,1)

TAUT = transplante autólogo de células-tronco; RC = resposta completa; CrCl = depuração de creatinina; MDA = melfalano em dose alta; ISS = *International Staging System* (Sistema Internacional de Estadiamento); ITT = população com intenção de tratamento; MM = mieloma múltiplo; NE = não estimável; DP = doença progressiva; RP = resposta parcial; DE = doença estável; RPMB = resposta parcial muito boa.

^a Com base na análise central.

Nota: Um asterisco ("*") denota um valor de p < 0,1 para a comparação entre a manutenção de lenalidomida e placebo/sem manutenção usando o teste-T para variáveis contínuas e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Nenhuma das comparações entre os braços de tratamento nesta tabela teve um valor de p < 0,1.

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

O acompanhamento mediano de todos os pacientes sobreviventes foi 6,6 anos (79,9 meses para a coorte agrupada). Houve 491 óbitos reportados para a população de ITT pós-TACT: 35,5% (215/605) dos pacientes no grupo de lenalidomida e 45,7% (276/604) dos pacientes no grupo de placebo. Para a análise da SG, a HR observada foi 0,744 para lenalidomida *versus* placebo (IC de 95% = 0,623, 0,890, $p = 0,001$), indicando uma redução de 26% no risco de óbito. A SG mediana não foi alcançada no agrupamento de manutenção de lenalidomida e foi estimada em 86,0 meses (IC de 95% = 79,8 a 96,0 meses) no agrupamento de placebo/sem manutenção. A SG mediana após a manutenção de lenalidomida pode alcançar aproximadamente 116 meses (conforme calculado a partir da SG mediana do agrupamento de placebo/sem manutenção dividido pela HR de 0,744). Isso representaria uma melhoria aproximada de 2,5 anos na SG mediana, em comparação com a ausência de tratamento de manutenção.

Todos os 3 estudos contribuíram favoravelmente para os resultados da análise agrupada, conforme demonstrado pelas HRs dos estudos individuais. Embora os resultados tenham variado entre os estudos, cada estudo favoreceu o tratamento de manutenção de lenalidomida. O benefício do tratamento de manutenção de lenalidomida na SG geralmente foi compatível nos subgrupos, incluindo os que alcançaram uma RC ou haviam alcançado uma RC ou RPMB após o TACT.

Sobrevida global estratificada por estudo – análise agrupada – (População ITT Pós-TACT)

	Agrupamento de Manutenção de Lenalidomida (n = 605)	Agrupamento de Placebo/Sem Manutenção (n = 604)
Acompanhamento da SG mediana (meses) ^a	79,9	79,1
Foi a óbito, n (%)	215 (35,5)	276 (45,7)
Censurado, n (%)	390 (64,5)	328 (54,3)
Tempo da SG mediana ^b (IC de 95%), ^c meses	NE (NE, NE)	86,0 (79,80, 96,00)
Taxa de sobrevida, % (EP)		
4-ano	77,07 (1,74)	75,20 (1,78)
5-ano	71,41 (1,88)	65,83 (1,97)
6-ano	65,39 (2,03)	58,44 (2,10)
7-ano	61,82 (2,15)	50,44 (2,31)
8-ano	57,50 (2,59)	43,26 (3,06)
9-ano	57,50 (2,59)	NE (NE)
HR (IC de 95%) ^d	0,744 (0,623, 0,890)	
Valor de p (teste de log- rank) ^e	0,00115	

TACT = transplante autólogo de células-tronco; IC = intervalo de confiança; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; NE = não estimável; SG = sobrevida global; EP = erro padrão.

^aAcompanhamento mediano pós-TACT para todos os participantes de pesquisa sobreviventes.

^bA mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier.

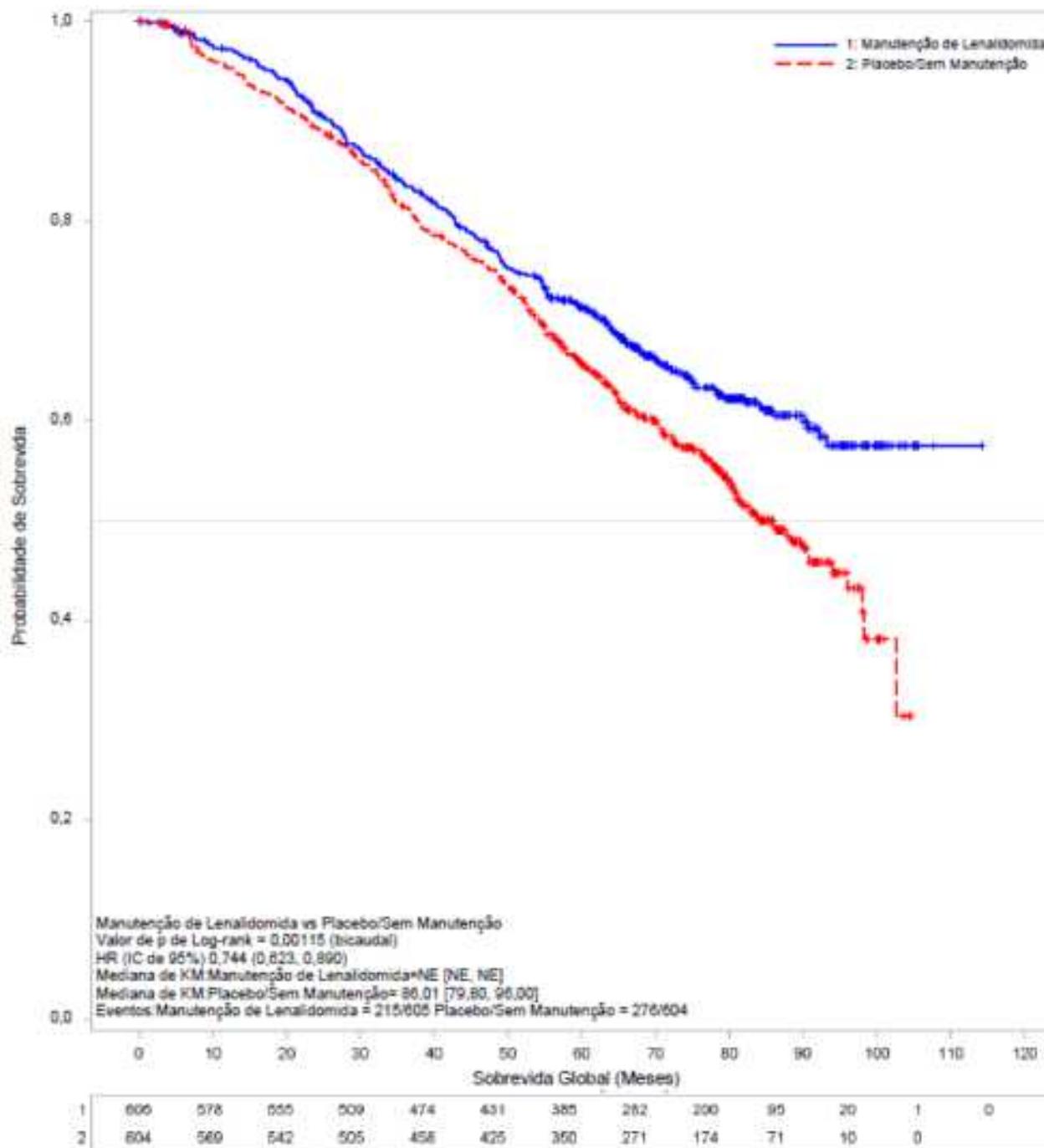
^cIntervalos de confiança de 95% sobre o tempo da SG mediana.

^dCom base no modelo de riscos proporcionais de Cox, estratificado por estudo, que compara as funções de risco associadas aos grupos de tratamento (manutenção de lenalidomida: placebo/sem manutenção).

^eO valor de p se baseia no teste de log-rank estratificado por estudo.

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

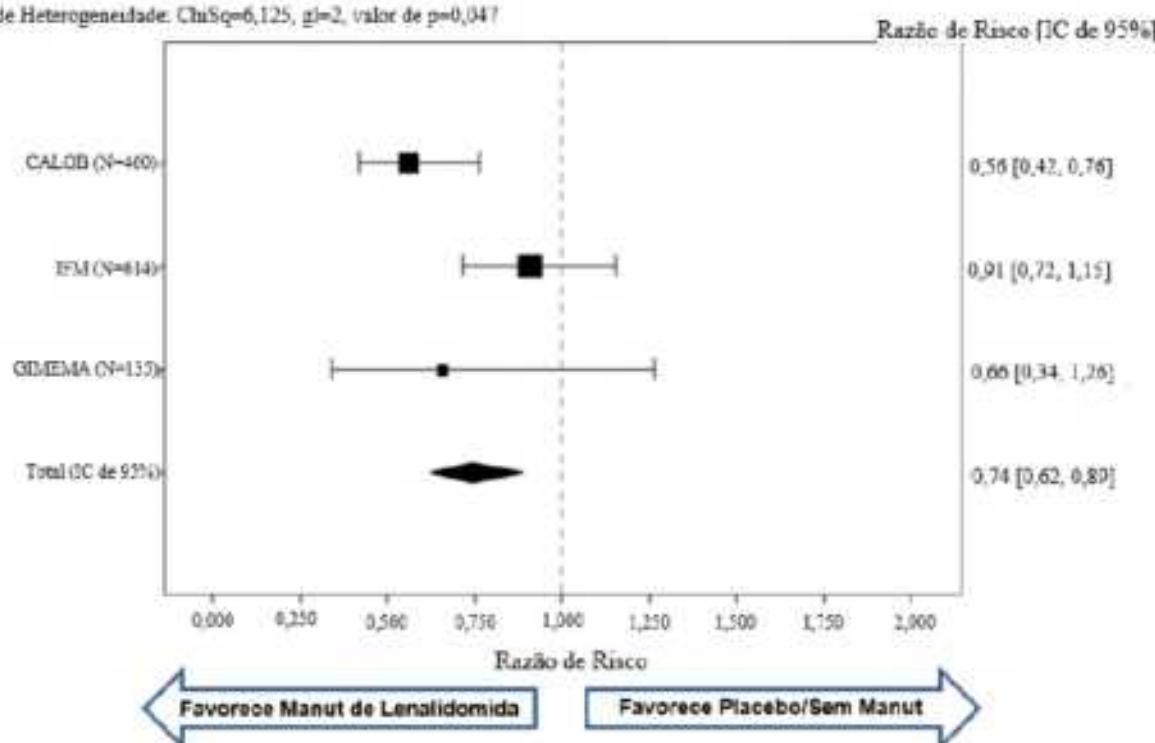
Plotagens de Kaplan-Meier para sobrevida global – análise agrupada – (População ITT Pós-TACT)



Razões de Risco por estudos individuais e em geral para a comparação da sobrevida global entre manutenção

de lenalidomida e placebo/sem manutenção – (População ITT Pós-TACT)

Teste de Heterogeneidade: ChiSq=6,125, gl=2, valor de p=0,047



TACT = transplante autólogo de células-tronco; ChiSq = chi quadrado; IC = intervalo de confiança; gl = graus de liberdade; ITT = população com intenção de tratamento; Manut = manutenção; SG = sobrevida global.

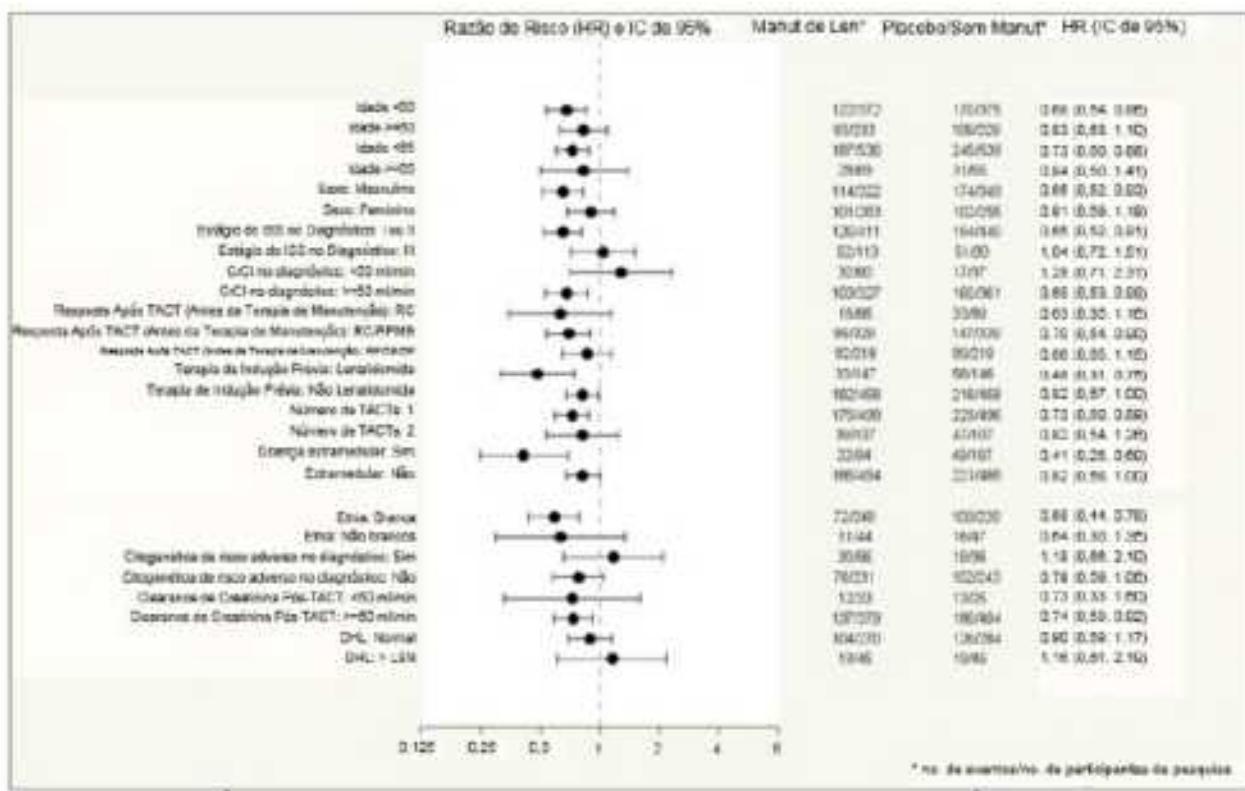
Observações: Para os Estudos CALGB 100104 e IFM 2005-02, a SG foi definida como o tempo desde a randomização até o óbito por qualquer causa. Para o estudo GIMEMA, a mesma definição foi aplicada, exceto que, para a análise primária, o cálculo da SG começou na data da avaliação clínica pós-TACT, uma vez que a randomização nesse estudo ocorreu antes da indução e do TACT.

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

Para 4 subgrupos com valor prognóstico fortemente negativo (Estágio III do ISS, citogenética de risco adverso, CrCl < 50 mL/min e DHL > LSN – todos no diagnóstico), o efeito do tratamento parece menos favorável (com a estimativa pontual da HR ligeiramente > 1,0), embora o número de participantes de pesquisa nesses subgrupos seja pequeno e haja uma quantidade considerável de dados ausentes para essas variáveis de subgrupos. Os respectivos ICs de 95% da HR, no entanto, se sobreponem aos do respectivo subgrupo com o valor prognóstico mais positivo (Estágios I e II do ISS, citogenética de risco-não adverso, CrCl ≥ 50 mL/min e DHL normal).

Os resultados da análise do subgrupo devem ser interpretados com cautela porque a análise não está sendo pré-especificada e devido à multiplicidade e à disponibilidade limitada dos dados, particularmente dos subgrupos de CrCl no diagnóstico, citogenética no diagnóstico e DHL no diagnóstico, que representam 3 dos subgrupos menores.

Proporções de Risco por subgrupo para a comparação da SG entre manutenção de lenalidomida e placebo/sem manutenção (análise agrupada) – Estudos CALGB 100104, IFM 2005-02 e GIMEMA (População ITT Pós- TACT)



Favorece Manut de Lenalidomida

Favorece Placebo/Sem Manut

TACT = transplante autólogo de células-tronco; IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; CrCl = depuração de creatinina; del 17p = deleção no cromossomo 17p; HR = proporção de risco; ISS = *International Staging System* (Sistema Internacional de Estadiamento); ITT = população com intenção de tratamento; Len = lenalidomida; DHL = desidrogenase láctica; Len = lenalidomida; Manut = manutenção; no. = número; SG = sobrevida global; DP = doença progressiva; RP = resposta parcial; DE = doença estável; t(4;14) = translocação envolvendo os cromossomos 4 e 14; LSN = limite superior do normal; RPMB = resposta parcial muito boa.

Observações: 1) Para os estudos CALGB e IFM, a idade na randomização está disponível e, portanto, é usada na análise do subgrupo etário (diferente do relatório de estudo clínico do IFM 2005-02). Para o estudo GIMEMA, apenas a idade no diagnóstico está disponível e é usada para a análise do subgrupo.

2) Para os estudos CALGB e IFM, o estágio do ISS no diagnóstico foi calculado com base na microglobulina \square 2 e na albumina no diagnóstico.

3) Os dados de citogenética e DHL estavam disponíveis apenas para os estudos IFM e GIMEMA; a inclusão da citogenética de risco adverso, t(4;14) ou del 17p na plotagem de forest da SG para a análise agrupada baseou-se no reconhecimento de que esse é considerado um dos fatores prognósticos negativos mais fortes.

4) Os dados sobre etnia estavam disponíveis apenas para os estudos CALGB e GIMEMA e os dados pós-TACT de CrCl estavam disponíveis apenas para os estudos CALGB e IFM.

5) Os fatores que não estão coerentemente disponíveis para todos os 3 estudos são mostrados na parte inferior da figura.

Data para corte de dados = 01 Mar 2015.

2.4 Mieloma múltiplo refratário/recidivado

Dois estudos randomizados (estudos MM-009 e MM-010) foram conduzidos para avaliar a eficácia e a segurança de lenalidomida. Estes estudos multicêntricos, multinacionais, duplo-cegos, controlados por placebo, compararam lenalidomida em combinação com altas doses de dexametasona à terapia com dexametasona isolada, em pacientes com mieloma múltiplo que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento. Estes estudos incluíram pacientes com ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, contagens de plaquetas $\geq 75.000/\text{mm}^3$, creatinina sérica $\leq 2,5 \text{ mg/dL}$, TGO/AST ou TGP/ALT séricas $\leq 3,0 \times \text{LSN}$, e bilirrubina direta sérica $\leq 2,0 \text{ mg/dL}$.

Em ambos os estudos, os pacientes no grupo lenalidomida/dexametasona receberam 25 mg de lenalidomida via oral uma vez ao dia nos Dias 1 a 21 e uma cápsula de placebo equivalente uma vez ao dia nos Dias 22 a 28 de cada ciclo de 28 dias. Os pacientes no grupo placebo/dexametasona receberam 1 cápsula de placebo nos Dias 1 a 28 de cada ciclo de 28 dias. Os pacientes em ambos os grupos de tratamento receberam 40 mg de dexametasona via oral uma vez ao dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20 de cada ciclo de 28 dias pelos primeiros 4 ciclos de terapia. A dose de dexametasona foi reduzida para 40 mg via oral uma vez ao dia nos Dias 1 a 4 de cada ciclo de 28 dias após os primeiros 4 ciclos de terapia. Em ambos os estudos, o tratamento deveria continuar até a progressão da doença.

Em ambos os estudos, ajustes de dose foram permitidos com base em achados clínicos e laboratoriais. As reduções sequenciais de dose para 15 mg diariamente, 10 mg diariamente e 5 mg diariamente foram permitidas em decorrência da toxicidade (vide item Mieloma múltiplo).

A tabela abaixo resume as características basais do paciente e da doença nos dois estudos. Em ambos os estudos, as características basais demográficas e relacionadas à doença foram comparáveis entre os grupos lenalidomida/dexametasona e placebo/dexametasona.

Características basais demográficas e relacionadas à doença - estudos MM-009 e MM-010

	Estudo MM-009		Estudo MM-010	
	Lenalidomida/Dex n = 177	Placebo/Dex n = 176	Lenalidomida/Dex n = 176	Placebo/Dex n = 175
Características do paciente				
Idade (anos)	64	62	63	64
Mediana Mín, Máx	36; 86	37; 85	33; 84	40; 82
Sexo	106 (60%)	104 (59%)	104 (59%)	103 (59%)
Masculino Feminino	71 (40%)	72 (41%)	72 (41%)	72 (41%)
Raça/Etnia	141 (80%)	148 (84%)	172 (98%)	175 (100%)
Branca Outra	36 (20%)	28 (16%)	4 (2%)	0 (0%)
status de Desempenho ECOG 0-1	157 (89%)	168 (95%)	150 (85%)	144 (82%)
Características da doença				
Estágio basal do mieloma múltiplo (Durie-Salmon)				
I	3%	3%	6%	5%
II	32%	31%	28%	33%
III	64%	66%	65%	63%
β2-microglobulina (mg/L)				
≤ 2,5 mg/L	52 (29%)	51 (29%)	51 (29%)	48 (27%)
> 2,5 mg/L	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
Número de terapias anteriores				
Número de terapias antimieloma anteriores				
1	38%	38%	32%	33%
≥ 2	62%	62%	68%	67%
Tipos de terapias anteriores				
Transplante de células- tronco	62%	61%	55%	54%
Talidomida	42%	46%	30%	38%
Dexametasona	81%	71%	66%	69%
Bortezomibe	11%	11%	5%	4%
Melfalano	33%	31%	56%	52%
Doxorrubicina	55%	51%	56%	57%

O desfecho primário de eficácia em ambos os estudos foi o tempo até a progressão (TTP – *time to progression*). TTP foi definido como o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência da progressão de doença ou morte decorrente da progressão de doença.

As análises interinas pré-planejadas de ambos os estudos mostraram que a combinação de lenalidomida/dexametasona foi significativamente superior à dexametasona isolada para TTP. Os estudos tiveram o caráter cego quebrado para permitir que os pacientes no grupo placebo/dexametasona recebessem tratamento com a combinação lenalidomida/dexametasona.

Para ambos os estudos, foram analisados os dados cruzados de sobrevida de acompanhamento prolongado. No estudo MM-009, o tempo mediano de sobrevida foi 39,4 meses (IC 95%: 32,9, 47,4) no grupo lenalidomida/dexametasona e 31,6 meses (IC 95%: 24,1, 40,9) no grupo placebo/dexametasona, com uma taxa de risco de 0,79 (IC 95%: 0,61-1,03). No estudo MM-010, o tempo mediano de sobrevida foi 37,5 meses (IC 95%: 29,9, 46,6) no grupo lenalidomida/dexametasona e 30,8 meses (IC 95%: 23,5, 40,3) no grupo placebo/dexametasona, com uma taxa de risco de 0,86 (IC 95%: 0,65-1,14).

Resumo da análise de eficácia para o estudo MM-009

	Todos os pacientes		1 Linha de terapia anterior		> 1 Linha de terapia anterior	
Desfecho de Eficácia	Lenalidomida/D ex n = 177	Placebo/De x n = 176	Lenalidomida/D ex n = 68	Placebo/De x n = 67	Lenalidomida/D ex n = 109	Placebo/De x n=109
Tempo até a Progressão						
Eventos n (%)	73 (41)	120 (68)	22 (32)	45 (67)	51 (47)	75 (69)
Mediana (meses) [IC de 95%]	13,9 [9,5; 18,5]	4,7 [3,7; 4,9]	NE [13,9; NE]	4,7 [4,6; 5,8]	9,5 [6,5; 14,8]	4,0 [3,3; 5,3]
Hazard ratio [IC de 95%]	0,285 [0,210; 0,386]		0,232 [0,136; 0,394]		0,320 [0,221; 0,464]	
Valor p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Taxa de resposta						
RC n (%)	23 (13)	1 (1)	12 (18)	1 (2)	11 (10)	0 (0)
RP n (%)	84 (48)	33 (19)	31 (46)	14 (21)	53 (49)	19 (17)
RC ou RP n (%)	107 (61)	34 (19)	43 (63)	15 (22)	64 (59)	19 (17)
Valor p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Odds ratio [IC de 95%]	6,38 [3,95; 10,32]		5,96 [2,80; 12,71]		6,74 [3,61; 12,58]	
Duração mediana da resposta (meses) [IC de 95%]	15,8 [11,1; NE]	4,7 [2,8; 9,3]				
Hazard ratio [IC de 95%]	0,373 [0,222; 0,628]					
Valor p	< 0,001					
Sobrevida livre de progressão						
Eventos n (%)	81 (46)	126 (72)				
Mediana (meses) [IC de 95%]	12,3 [8,4; 15,2]	4,7 [3,7; 4,7]				
Hazard ratio [IC de 95%]	0,314 [0,234; 0,420]					
Valor p	< 0,001					
Sobrevida global						
Eventos n (%)	37 (21)	60 (34)				
Mediana (meses) [IC de 95%]	NE [NE; NE]	23,9 [19,1; NE]				
Hazard ratio [IC de 95%]	0,499 [0,330; 0,752]					
Valor p	< 0,001					

NE = não estimável

RP = resposta parcial

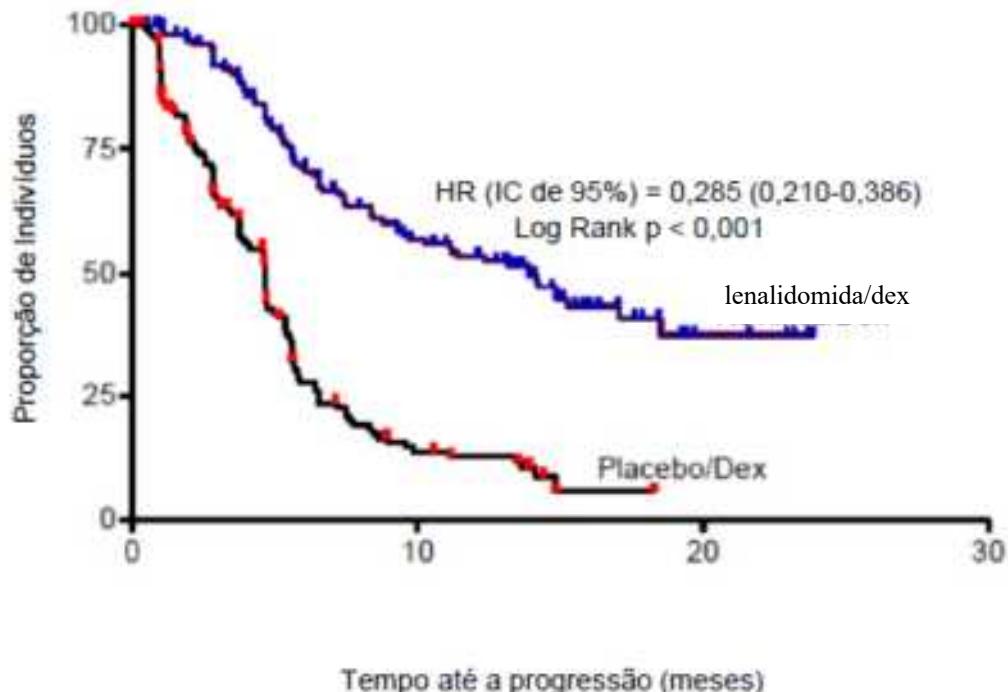
RC = resposta completa

Resumo da análise de eficácia para o estudo MM-010

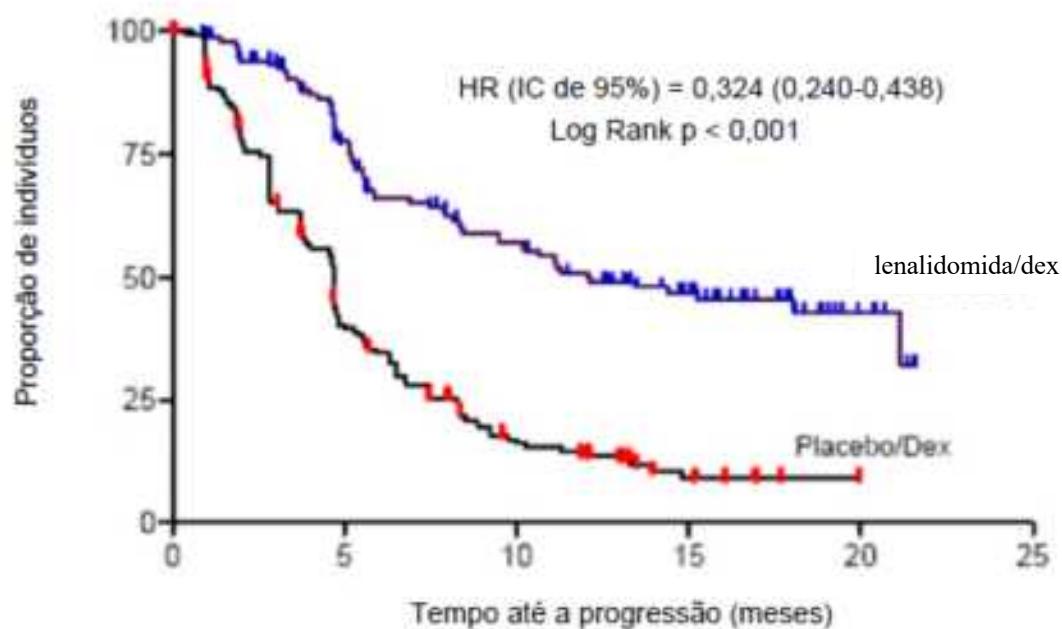
	Todos os pacientes		1 Linha de terapia anterior		> 1 Linha de terapia anterior	
Desfecho de Eficácia	Lenalidomida/D ex n = 176	Placebo/De x n = 175	Lenalidomida/D ex n = 56	Placebo/De x n = 57	Lenalidomida/D ex n = 120	Placebo/De x n=118
Tempo até a Progressão						
Eventos n (%)	68 (39)	130 (74)	18 (32)	42 (74)	50 (42)	88 (75)
Mediana (meses) [IC de 95%]	12,1 [9,5; NE]	4,7 [3,8; 4,8]	NE [8,1; NE]	4,7 [3,7; 6,5]	11,1 [8,3; 18,0]	4,7 [3,8; 4,8]
Hazard ratio [IC de 95%]	0,324 [0,240;0,438]		0,288 [0,164; 0,504]		0,330 [0,230; 0,473]	
Valor p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Taxa de resposta						
	27 (15)	7 (4)	9 (16)	2 (4)	18 (15)	5 (4)

RC n (%)	77 (44)	34 (19)	27 (48)	15 (26)	50 (42)	19 (16)
RP n (%)						
Valor p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
RC ou RP n (%)	104 (59)	41 (23)	36 (64)	17 (30)	68 (57)	24 (20)
Valor p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Odds ratio	4,72		4,24		5,12	
[IC de 95%]	[2,98; 7,49]		[1,93; 9,31]		[2,88; 9,11]	
Duração mediana da resposta (meses)						
[IC de 95%]	15,6	6,5				
[9,7; NE]	[7,7; 11,9]					
Hazard ratio	0,558					
[IC de 95%]	[0,338; 0,921]					
Valor p	0,021					
Sobrevida livre de progressão						
Eventos n (%)	84 (48)	139 (79)				
Mediana (meses)	10,2	4,6				
[IC de 95%]	[7,4; 15,2]	[3,7; 4,7]				
Hazard ratio	0,390					
[IC de 95%]	[0,296; 0,515]					
Valor p	< 0,001					
Sobrevida global						
Eventos n (%)	47 (27)	60 (34)				
Mediana (meses)	NE	NE				
[IC de 95%]	[NE; NE]	[NE; NE]				
Hazard ratio	0,730					
[IC de 95%]	[0,498; 1,070]					
Valor p	0,105					

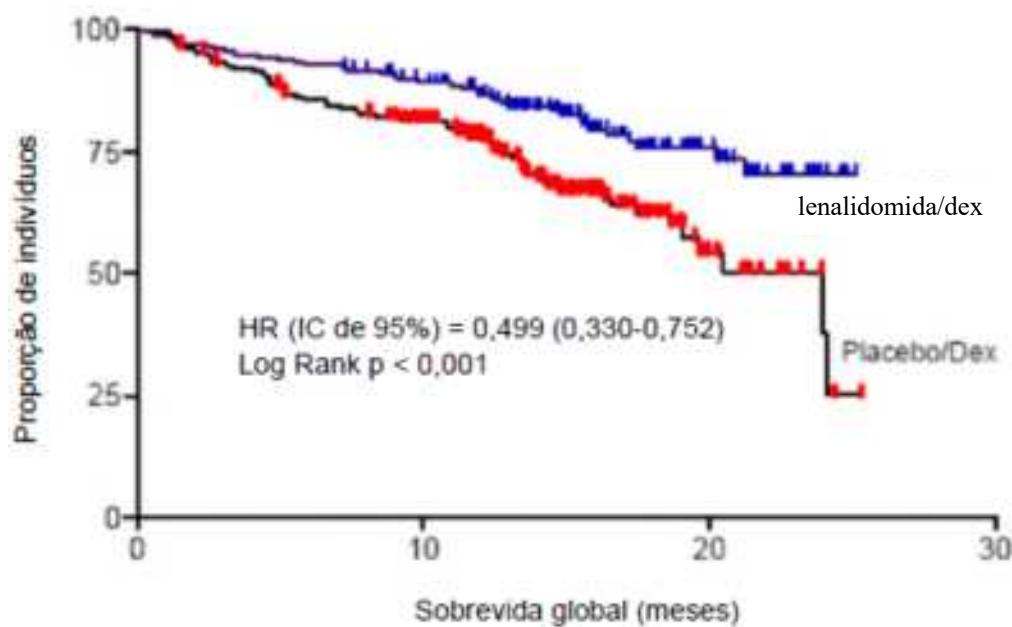
Estimativa Kaplan-Meier do tempo até a progressão - estudo MM-009



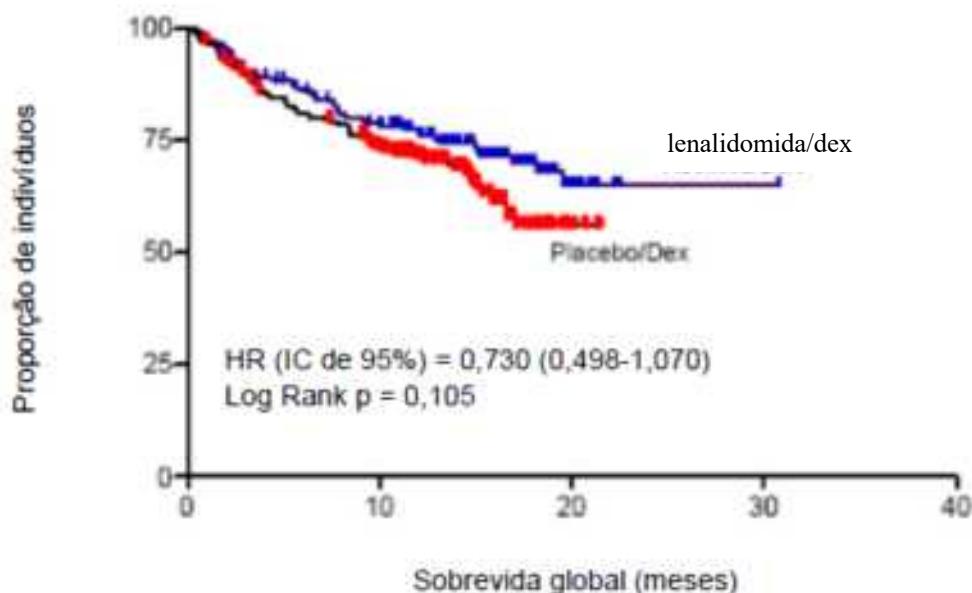
Estimativa Kaplan-Meier do tempo até a progressão - estudo MM-010



Sobrevida global por Kaplan-Meier - estudo MM-009



Sobrevida global por Kaplan-Meier - estudo MM-010



O indivíduo sob risco no último acompanhamento (133 semanas) no grupo lenalidomida/Dex foi à óbito. A estimativa Kaplan-Meier é mostrada somente até este ponto.

2.5 Síndrome mielodisplásica

Dois estudos foram conduzidos para confirmar a eficácia e a segurança de lenalidomida no tratamento de anemia dependente de transfusões decorrente de SMD de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção del(5q), com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais.

O estudo MDS-003 foi um estudo de Fase 2, multicêntrico, aberto, de braço único que foi conduzido para confirmar a eficácia e a segurança de lenalidomida em indivíduos com um diagnóstico de SMD de risco baixo ou intermediário-1 de acordo com o Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica (IPSS – *International Prognostic Scoring System*), associada a uma anormalidade citogenética de 5q (q31-33) (del 5q), isolada ou com anormalidades citogenéticas adicionais, e anemia de transfusão de eritrócitos. Lenalidomida foi administrada via oral na dose de 10 mg uma vez ao dia continuamente ou 10 mg uma vez ao dia por 21 dias a cada 28 dias. O estudo MDS-003 não foi desenhado e nem apresenta poder para comparar prospectivamente a eficácia dos dois regimes de administração. As reduções sequenciais de dose para 5 mg diariamente e 5 mg a cada dois dias, bem como os atrasos de dose, foram permitidas de acordo com o perfil de toxicidade. MDS-003 incluiu 148 pacientes que apresentavam anemia dependente de transfusões de eritrócitos. A dependência de transfusões de eritrócitos foi definida como o recebimento de ≥ 2 unidades de eritrócitos dentro de 8 semanas antes do tratamento do estudo. O estudo incluiu pacientes com ANC $\geq 500/\text{mm}^3$, contagem de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$, creatinina sérica $\leq 2,5 \text{ mg/dL}$, TGO/AST ou TGP/ALT séricas $\leq 3,0 \times \text{LSN}$, e bilirrubina direta sérica $\leq 2,0 \text{ mg/dL}$.

MDS-004 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando 2 doses de lenalidomida oral versus placebo em indivíduos dependentes de transfusão de eritrócitos com SMD de risco baixo ou intermediário-1 de acordo com o IPSS, associada à anormalidade citogenética del 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais. Este estudo foi conduzido em 2 fases: uma fase de tratamento duplo-cego (de até, no máximo, 52 semanas) na qual 205 indivíduos foram randomizados para receber 10 mg de lenalidomida por 21 dias de um ciclo de 28 dias (cíclico), 5 mg de lenalidomida continuamente ou placebo; e uma fase de extensão aberta (máximo de 105 semanas). Os indivíduos que concluíram com sucesso a fase duplo-cega e os indivíduos que não apresentaram pelo menos uma pequena resposta eritroide (50% de redução nas transfusões de eritrócitos) até a semana 16 do tratamento duplo-cego, tiveram o caráter cego quebrado e tornaram-se elegíveis para receber lenalidomida em tratamento aberto, nos regimes de administração de 5 mg ou 10 mg.

Fatores estimuladores de colônias de granulócitos foram permitidos para pacientes que desenvolveram neutropenia ou febre em associação com neutropenia.

As características basais dos pacientes e relacionadas à doença para os indivíduos nas populações com intenção de tratamento (ITT – *Intent To Treat*) de MDS-003 e MDS-004, estão resumidas a seguir.

Características basais demográficas e relacionadas à doença nos estudos MDS-003 e MDS-004 (populações ITT)

	MDS-003	MDS-004
Idade (anos)		
n	148	205
Média	70,0	67,3
DP	10,50	10,66
Mediana	71,0	68,0
Mín, Máx	37,0; 95,0	36,0; 86,0
Distribuição da idade	n (%)	n (%)
≤ 65	48 (32,4)	82 (40,0)
> 65	100 (67,6)	123 (60,0)
Sexo	n (%)	n (%)
Masculino	51 (34,5)	49 (23,9)
Feminino	97 (65,5)	156 (76,1)
Raça	n (%)	n (%)
Branca	143 (96,6)	202 (98,5)
Hispânica	3 (2,0)	0 (0,0)
Asiática/Ilhas do Pacífico	2 (1,4)	0 (0,0)
Outras	0 (0,0)	3 (1,5)
Duração da SMD (anos)		
n	148	205
Média	3,4	3,6
DP	3,29	3,57
Mediana	2,5	2,6
Mín, Máx	0,1; 20,7	0,2; 29,2
Anormalidade cromossômica 5q (31-33)	n (%)	n (%)
Sim	148 (100)	191 (93,2)
Não	0 (0,0)	4 (2,0)
Ausente	0 (0,0)	10 (4,9)
Pontuação IPSS (baseada na revisão central)^a	n (%)	n (%)
Baixa (0)	49 (33,1)	68 (33,2)
Intermediária-1 (0,5-1,0)	69 (46,6)	75 (36,6)
Intermediária-2 (1,5-2,0)	7 (4,7)	10 (4,9)
Alta (≥ 2,5)	2 (1,4)	1 (0,5)
Ausente	21 (14,2)	51 (24,9)
Classificação FAB^b pelo investigador	n (%)	n (%)
AR	95 (64,2)	147 (71,7)
ARSA	12 (8,1)	15 (7,3)
AREB	40 (27,0)	36 (17,6)
LMMC	1 (0,7)	0 (0,0)
AREB-T	0 (0,0)	1 (0,5)
Ausente	0 (0,0)	6 (2,9)
Classificação FAB^b pela revisão central	n (%)	n (%)
AR	78 (52,7)	106 (51,7)
ARSA	16 (10,8)	24 (11,7)
AREB	30 (20,3)	22 (10,7)
AREB-T	0 (0,0)	1 (0,5)
LMMC	3 (2,0)	3 (1,5)
LMC	0 (0,0)	1 (0,5)
Leucemia aguda	1 (0,7)	0 (0,0)
Não classificável	20 (13,5)	NA
Amostra não adequada do diagnóstico	NA	39 (19,0)
Outros ou Ausente	0 (0,0)	9 (4,4)

^aPontuação IPSS = soma de blastos medulares + cariótipo + pontuação de citopenia. Baixo (pontuação combinada = 0), Intermediário-1 (pontuação combinada = 0,5 a 1,0), Intermediário-2 (pontuação combinada = 1,5 a 2,0), Alto (pontuação combinada ≥ 2,5); Pontuação combinada = (pontuação de blastos medulares + pontuação de cariótipo + pontuação de citopenia).
^bClassificação Franco-Americana-Britânica (FAB) da SMD: LMC = leucemia mieloide crônica; LMMC = leucemia mielomonocítica crônica; AR = anemia refratária; AREB = anemia refratária com excesso de blastos; AREB-T = anemia refratária com excesso de blastos em transformação; ARSA = anemia refratária com sideroblastos em anel. DP = desvio padrão

O IWG (*International Working Group*) definiu que o critério para uma resposta hematológica maior é a melhora sustentada por, no mínimo, 8 semanas consecutivas (56 dias). No estudo MDS-003, a independência da transfusão foi definida como um período de, no mínimo, 56 dias consecutivos durante o qual não foram realizadas transfusões e a concentração de hemoglobina (Hb) aumentou em, no mínimo, 1 g/dL. No estudo MDS-004, o desfecho primário de eficácia aumentou o período de independência da transfusão para 6 meses (182 dias).

Os resultados gerais de eficácia para as populações ITT estão demonstrados na tabela a seguir.

Os resultados do desfecho primário (independência da transfusão em 182 dias) para o estudo MDS-004 são fornecidos porém, para fins de comparação entre estudos, os resultados são mostrados pelos critérios do IWG. Os resultados para o grupo 5 mg no MDS-004 não estão apresentados.

As taxas de independência da transfusão de eritrócitos não foram afetadas pela idade ou sexo.

Parâmetro de eficácia	Estatística	MDS-003	MDS-004 *	
		10 mg Geral N = 148	10 mg Cic N = 69	Placebo N = 67
Independência de transfusão	Número de indivíduos	148	69	67
	Número (%) de indivíduos independentes de transfusão (56 dias) ^a	97 (65,5)	42 (60,9)	5 (7,5)
	IC de 95% exato	57,3; 73,2	48,4; 72,4	2,5; 16,6
	Número (%) de indivíduos independentes de transfusão (182 dias) [^]	86 (58,1)	37 (53,6)	4 (6,0)
Aumento de Hb (g/dL) ^b	IC de 95% exato	49,7; 66,2	41,2; 65,7	1,7; 14,6
	Número de indivíduos	97	42	5
	Mediana	5,6	6,2	2,6
	Média (DP)	6,1 (4,04)	5,8 (1,92)	2,6 (1,1)
Tempo até a independência de transfusão (semanas) ^c	Mín, Máx	2,2; 40,7 ^f	1,8; 10,0	1,5; 4,4
	Número de indivíduos	97	42	5
	Mediana	4,1	4,6	0,3
	Média (DP)	5,5 (6,56)	5,4 (3,74)	6,4 (10,3)
Duração da resposta ^d	Mín, Máx	0,3; 49,0	0,3; 14,7	0,3; 24,1
	Número de indivíduos independentes de transfusão	97	42	5
	Número (%) de indivíduos que progrediram (receberam transfusão após a resposta)	57 (58,8)	12 (28,6)	1 (20,0)
	Número (%) de indivíduos que mantiveram a independência da transfusão (classificado ^e)	40 (41,2)	30 (71,4)	4 (80,0)
Duração da resposta de independência da transfusão (semanas)	Mediana (estimativa Kaplan-Meier)	114,4	NE	NE
	IC de 95%	78,4; 153,7	106,0; NE	9,1; NE

IC = intervalo de confiança; Cont = contínuo (28 dias em um ciclo de 28 dias); Cic = cíclico (21 dias em um ciclo de 28 dias); Hb = hemoglobina; ITT = intenção de tratamento; Máx = máximo; Mín = mínimo; DP = desvio padrão.

* Com base na resposta de independência da transfusão de eritrócitos para os indivíduos na fase duplo-cega que se tornaram independentes da transfusão de eritrócitos por no mínimo 56 dias.

^ Resposta de independência da transfusão de eritrócitos para os indivíduos na fase duplo-cega que se tornaram independentes da transfusão de eritrócitos por no mínimo 182 dias (desfecho primário do MDS-004).

^aA ausência de infusão intravenosa de qualquer transfusão de eritrócitos durante qualquer sequência consecutiva de 56 dias durante o período de tratamento e um aumento na Hb de no mínimo 1 g/dL, desde o mínimo durante o período de triagem/basal até o máximo durante o período de independência da transfusão, exceto os primeiros 30 dias após a última transfusão antes do período livre de transfusão. ^bAlteração na concentração de Hb desde a visita basal até o valor máximo durante o período de resposta, no qual o período de resposta foi definido como o tempo desde 30 dias após a última transfusão antes da independência da transfusão até a próxima transfusão ou até a última avaliação para os indivíduos que não receberam uma transfusão subsequente durante o período do estudo. ^cMedido do dia da primeira dose do medicamento em estudo até o primeiro dia do primeiro período de 56 dias livre de transfusão de eritrócitos. ^dMedido do primeiro dia dos 56 dias consecutivos durante os quais o indivíduo permaneceu livre de transfusões de eritrócitos até a data da primeira transfusão de eritrócitos após este período. ^eA duração da resposta foi classificada na data da última visita para os indivíduos que mantiveram a independência da transfusão. ^fO indivíduo 0383002 apresentou uma medida do valor de Hb laboratorial local de 40,7 g/dL. Este valor foi questionado, porém não foi resolvido pelo centro de pesquisa antes do fechamento do banco de dados.

Os critérios do IWG-200 para a avaliação da resposta citogenética exigem um mínimo de 20 metáfases analisáveis basais e pós-basais utilizando técnicas citogenéticas convencionais. Uma resposta citogenética maior é definida como nenhuma anormalidade citogenética detectável caso haja uma anormalidade preexistente, enquanto que uma resposta menor exige $\geq 50\%$ de redução em metáfases anormais. Os indivíduos foram elegíveis para serem avaliados quanto a uma resposta citogenética quando ≥ 20 metáfases foram analisadas na visita basal durante o período de 56 dias imediatamente anterior ao primeiro dia da administração do medicamento em estudo e ≥ 20 metáfases foram analisadas no mínimo uma vez nas visitas pós-basais utilizando técnicas citogenéticas convencionais. As respostas citogenéticas para os indivíduos avaliáveis na população ITT do estudo MDS-003 e da porção duplo-cega do MDS-004, estão resumidas na tabela a seguir.

Resposta citogenética ^a	Estudo MDS-003		Estudo MDS-004
	Lenalidomida 10 mg Geral	Lenalidomida 10 mg QD* Cic	Placebo QD*
ITT	N = 88^b	N = 61^b	N = 50^b
Resposta maior [n (%)]	36 (40,9)	15 (24,6)	0 (0,0)
Resposta menor [n (%)]	27 (30,7)	12 (19,7)	0 (0,0)
MITT	N = 52^b	N = 40^b	N = 35^b
Resposta maior [n (%)]	18 (34,6)	10 (25,0)	0 (0,0)
Resposta menor [n (%)]	20 (38,5)	7 (17,5)	0 (0,0)

Cic = cíclico (21 dias de um ciclo de 28 dias); QD (*quaqua die*) = uma vez ao dia.; MITT = intenção de tratamento modificada. ^aResposta maior = nenhuma anormalidade citogenética detectável no caso de anormalidade pré-existente presente. Resposta menor = $\geq 50\%$ de redução no percentual de metáfases anormais. ^bNúmero de indivíduos que foram avaliáveis quanto à resposta citogenética e que apresentaram no mínimo 20 metáfases analisáveis na visita basal e no mínimo em uma visita pós-basal.

A proporção de indivíduos na população ITT no estudo MDS-003 que obtiveram independência da transfusão foi significativamente maior entre os indivíduos que apresentaram qualquer resposta citogenética (maior + menor) em comparação àqueles indivíduos que não apresentaram resposta citogenética [62 de 63 indivíduos (98,4%) *versus* 9 de 25 indivíduos (36%); $p < 0,001$]. Uma tendência semelhante foi observada para a população ITT no estudo MDS-004, porém as diferenças na independência da transfusão de eritrócitos entre os indivíduos que apresentaram respostas citogenéticas e aqueles que não apresentaram, não alcançaram a significância ($p = 0,508$). A associação entre a resposta citogenética e a independência da transfusão foi mais pronunciada no grupo de tratamento com 10 mg em comparação ao grupo com 5 mg.

2.6 Linfoma folicular (LF) e linfoma de zona marginal (LZM)

Dois estudos patrocinados pela Celgene foram conduzidos para avaliar a eficácia e a segurança de lenalidomida em combinação com rituximabe (regime R²) para o tratamento de pacientes com linfoma folicular ou linfoma de zona marginal previamente tratados.

2.6.1 Estudo CC-5013-NHL-007 (AUGMENT)

O estudo CC-5013-NHL-007 (AUGMENT, NCT01938001) foi um estudo de Fase 3 controlado, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, desenhado para comparar a eficácia e segurança da lenalidomida em combinação com rituximabe (braço R²) versus rituximabe mais placebo (braço controle) em pacientes com LF previamente tratados (Grau 1 a 3a) ou LZM (tecido linfoide associado à mucosa – MALT, nodal ou esplênico) que apresentavam doença mensurável, necessitavam de tratamento e não eram refratários ao rituximabe. Os pacientes tinham um diagnóstico de FL avaliado pelo investigador (Grau 1, 2 ou 3a) ou LZM, foram previamente tratados com terapia sistêmica, tinham doença recidivante/refratária após o último tratamento, não foram refratários ao rituximabe, tinham lesões mensuráveis e tinham função adequada da medula óssea, função hepática e função renal. Os pacientes foram randomizados 1:1 para o braço R² ou o braço controle.

A lenalidomida foi administrada por via oral 20 mg uma vez a dia durante os primeiros 21 dias de ciclos repetidos de 28 dias durante 12 ciclos ou até toxicidade inaceitável.

A dose de rituximabe foi de 375 mg/m² por semana no ciclo 1 (Dias 1, 8, 15 e 22) e no Dia 1 de cada ciclo de 28 dias dos ciclos 2 a 5. Todos os cálculos de dose de rituximabe foram baseados na área de superfície corporal (ASC) do paciente, usando o peso real do paciente.

Ajustes de dose para a lenalidomida foram permitidos com base em achados clínicos e laboratoriais. Um paciente com insuficiência renal moderada (≥ 30 a < 60 mL/ minuto) recebeu uma dose inicial de lenalidomida menor de 10 mg por dia, no mesmo esquema. Após 2 ciclos, a dose de lenalidomida pode ser aumentada para 15 mg uma vez a dia nos Dias 1 a 21 de cada ciclo de 28 dias se o paciente tolerar a medicação. A dose de rituximabe não foi reduzida. A dose de rituximabe pode ser interrompida e modificada de acordo com as diretrizes de prática clínica da instituição do investigador (por exemplo, divisão de dose ou banda de dose) e de acordo com informações de bula aprovadas para rituximabe.

As características demográficas e relacionadas à doença foram semelhantes nos dois grupos de tratamento e refletiram uma ampla população de pacientes com LF previamente tratados (vide tabela a seguir).

Características basais demográficas e relacionadas à doença no AUGMENT

	Lenalidomida + Rituximabe (braço R ²)	Rituximabe + Placebo (braço controle)
	n = 178	n = 180
Idade (anos)		
Mediana (Min, Max)	64,0 (26,0; 86,0)	62,0 (35,0; 88,0)
Distribuição da idade, n (%)		
< 65 anos	96 (53,9)	107 (59,4)
> 65 anos	82 (46,1)	73 (40,6)
Sexo, n (%)		
Masculino	75 (42,1)	97 (53,9)
Feminino	103 (57,9)	83 (46,1)
Raça		
Branco	118 (66,3)	115 (63,9)
Outros	54 (30,3)	64 (35,6)
Não coletado ou reportado	6 (3,4)	1 (0,60)
Área de superfície corporal (ASC, m²)		
Mediana (Min, Max)	1,8 (1,4; 3,1)	1,8 (1,3; 2,7)
Estágio do LF/LZM no momento do diagnóstico (investigador), n (%)		
LF	147 (82,6)	148 (82,2)
LF Grau 1	50 (28,1)	62 (34,4)
LF Grau 2	75 (42,1)	61 (33,9)
LF Grau 3a	22 (12,4)	25 (13,9)
LZM	31 (17,4)	32 (17,8)
Pontuação FLIPI basal (calculada), n (%)		

Risco baixo (0,1)	52 (29,2)	67 (37,2)
Risco intermediário (2)	55 (30,9)	58 (32,2)
Risco alto (≥3)	69 (38,8)	54 (30,0)
Ausente	2 (1,1)	1 (0,6)
Pontuação ECOG basal, n (%)		
0	116 (65,2)	128 (71,1)
1	60 (33,7)	50 (27,8)
2	2 (1,1)	2 (1,1)
Carga tumoral alta basal, n (%)		
Sim	97 (54,5)	86 (47,8)
Não	81 (45,5)	94 (52,2)
Número de terapias antilinfoma sistêmicas anteriores		
1	102 (57,3)	97 (53,9)
>1	76 (42,7)	83 (46,1)

a) ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

b) FLIPI = Índice de Prognóstico Internacional para linfoma folicular

O desfecho primário de eficácia foi sobrevida livre de progressão (SLP), definida como o tempo desde a data da randomização até a primeira documentação da progressão da doença (por avaliação IRC usando critérios modificados de resposta do IWG de 2007) ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro. A sobrevida global foi um desfecho secundário. A análise primária da SLP foi baseada na avaliação do comitê de revisão independente para a população com intenção de tratamento.

A lenalidomida mais rituximabe (braço R²) reduziu significativamente o risco de progressão da doença ou morte em 54% em comparação com o braço controle (HR = 0,46; 95% IC: 0,34, 0,62, p < 0,0001). Houve uma melhora significativa na SLP mediana para o braço R² (39,4 meses) em comparação com o braço controle (14,1 meses). Para sobrevida global, houve uma tendência positiva para o braço R² versus o braço controle com a taxa de risco de 0,61 (IC 95% 0,33; 1,13); no entanto, esses dados não estão maduros. Os resultados de eficácia para a população com intenção de tratamento (ITT) pela revisão do Comitê de Revisão Independente (IRC) são apresentados na tabela a seguir. A eficácia do tratamento com R² foi semelhante entre os pacientes que apresentaram neutropenia de Grau 3 ou 4 e os que não sofreram neutropenia de Grau 3 ou 4.

Resultados de eficácia do AUGMENT (população com intenção de tratamento)

	Lenalidomida + Rituximabe Braço (R²) (n=178)	Rituximabe + Placebo Braço controle (n=180)
Duração mediana de acompanhamento (min, max) (meses)	28,5 (0,1; 50,9)	28,2 (0,6; 51,3)
SLP (FDA regras de censura)		
Pacientes com evento, n (%)	68 (38,2)	115 (63,9)
Censurado, n (%)	110 (61,8)	65 (36,1)
SLP, mediana ^a [95% IC] (meses)	39,4 [22,9; NE]	14,1 [11,4; 16,7]
HR ^b [95% IC]	0,46 [0,34; 0,62]	
Teste log-rank, valor p ^c	< 0,0001	
SLP (EMA regras de censura)		
Pacientes com evento, n (%)	68 (38,2)	117 (65,0)
Censurado, n (%)	110 (61,8)	63 (35,0)
SLP, mediana ^a [95% IC] (meses)	39,4 [24,9; NE]	14,1 [11,4; 16,7]
HR ^b [95% IC]	0,45 [0,33; 0,61]	
Teste log-rank, valor p ^c	< 0,0001	
SLP2		
Pacientes com evento, n (%)	28 (15,7)	50 (27,8)
Censurado, n (%)	150 (84,3)	130 (72,2)
SLP, mediana ^a [95% IC] (meses)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
HR ^b [95% IC]	0,52 [0,32; 0,82]	
Teste log-rank, valor p ^c	p=0,0046	
Melhor resposta, n (%) (IRC, 2007 IWCRC)		
Resposta completa (RC)	60 (33,7)	33 (18,3)
Resposta parcial (RP)	78 (43,8)	63 (35,0)

Resposta objetiva (RC + RP), n (%) [95% IC]^d (IRC, 2007 IWCRC)	138 (77,5) [70,7; 83,4]	96 (53,3) ^d [45,8; 60,8]
valor <i>p</i> , teste de Cochran–Mantel–Haenszel ^c		< 0,0001
Duração da resposta, mediana^a [95% IC] (meses) (IRC, 2007 IWCRC)	36,6 [22,9; NE]	21,7 [12,8; 27,6]
Número de eventos, n (%)	48 (34,8)	51 (53,1)
HR ^b [95% IC]	0,53 [0,36; 0,79]	
Teste <i>log-rank</i> , valor <i>p</i> ^c		p=0,0015
Pacientes com duração de resposta ≥ 24 meses, n (%) [95% IC]	59,0 (48,7; 67,9)	42,5 (31,1; 53,5)
Duração mediana de acompanhamento (min, max) (meses)	28,5 (0,1; 50,9)	28,2 (0,6; 51,3)
SLP (FDA regras de censura)		
Melhor resposta, n (%) (IRC, 1999 IWCRC)		
Resposta completa (RC)	60 (33,7)	32 (17,8)
Resposta completa, não confirmada (RCu)	13 (7,3)	8 (4,4)
Resposta parcial (RP)	65 (36,5)	56 (31,1)
Resposta objetiva (RC + RCu + RP), n (%) [95% IC]^d (IRC, 1999 IWCRC)	138 (77,5) [70,7; 83,4]	96 (53,3) ^d [45,8; 60,8]
valor <i>p</i> , teste de Cochran–Mantel–Haenszel ^c		< 0,0001
Resposta completa (RC + RCu), n (%) [95% IC]^d (IRC, 1999 IWCRC)	73 (41,0) [33,7; 48,6]	40 (22,2) ^d [16,4; 29,0]
valor <i>p</i> , teste de Cochran–Mantel–Haenszel ^c		p=0,0002
Duração da resposta, mediana^a [95% IC] (meses) (IRC, 1999 IWCRC)	36,6 [22,9; NE]	21,7 [12,8; 27,6]
Pacientes com duração de resposta ≥ 24 meses, n (%) [95% IC] (IRC, 1999 IWCRC)	59,0 (48,7; 67,9)	42,5 (31,1; 53,5)
Transformação histológica [Investigador], n (%)	2 (1,1)	10 (5,6)
Tempo para o próximo tratamento antilinfoma, Número de pacientes com eventos, n (%)	49 (27,5)	80 (44,4)
Mediana (95% IC) ^a (meses)	NE (NE; NE)	32,2 (23,2; NE)
HR ^b [95% IC]		
Teste <i>log-rank</i> , valor <i>p</i> ^c		0,54 (0,38; 0,78) p=0,0007
Sobrevida global (SG)		
Pacientes com eventos, n (%)		
Óbito	16 (9,0)	26 (14,4)
Censurado, n (%)	162 (91,0)	154 (85,6)
SG, mediana ^a [95% IC] ^b (meses)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
HR [95% IC] ^b	0,61 [0,33; 1,13]	
Taxa SG no Ano 1 [95% IC]	95,8 (91,4; 98,0)	96,0 (91,9; 98,1)
Taxa SG no Ano 2 [95% IC]	92,6 (87,3; 95,7)	87,2 (81,0; 91,5)

Corte de dados: 22 Junho 2018

HR: razão de risco, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global, IC: intervalo de confiança

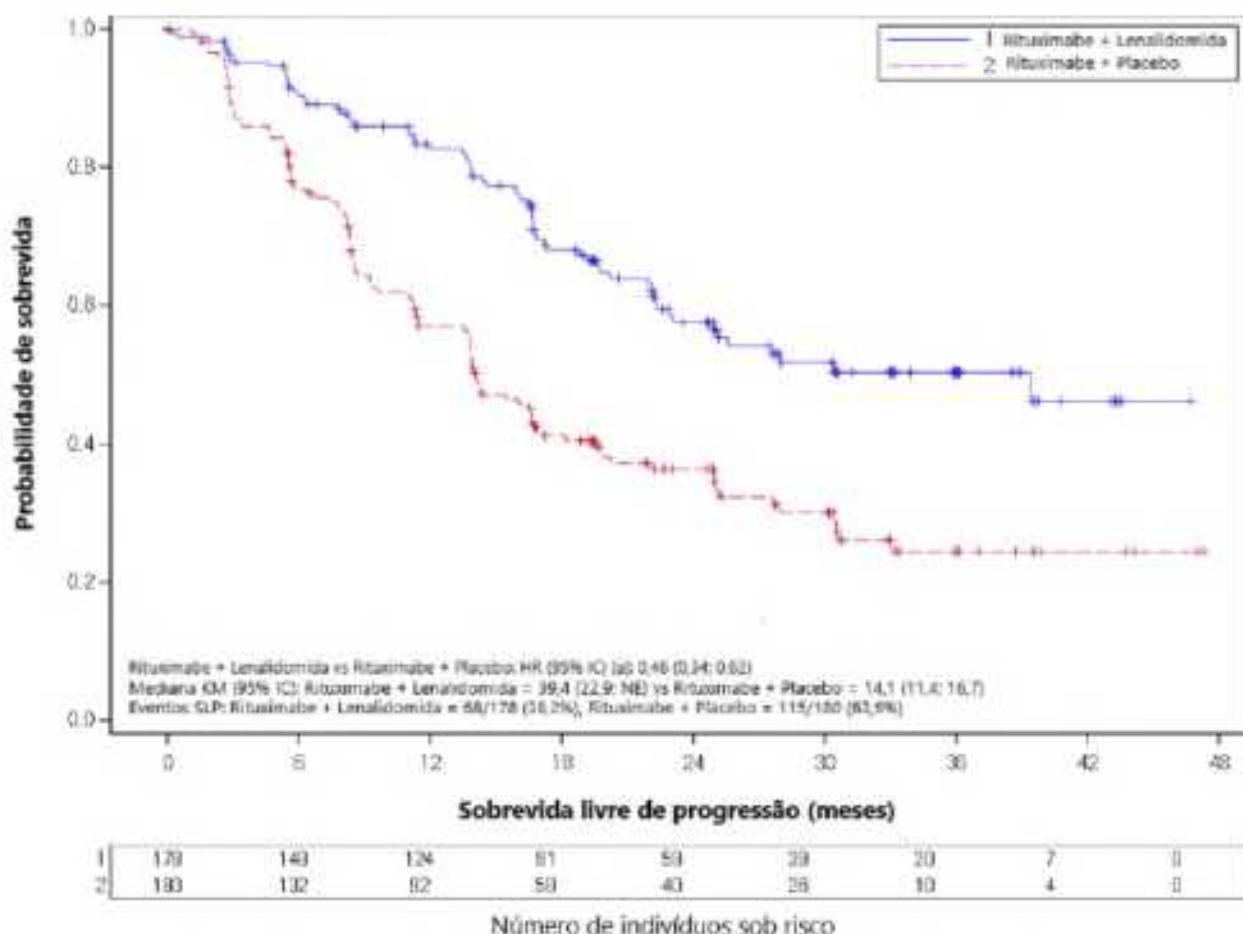
^a A mediana foi baseada na estimativa de Kaplan–Meier.

^b A partir do modelo de risco proporcional de Cox, ajuste para os fatores de estratificação mencionados com o valor *p*.

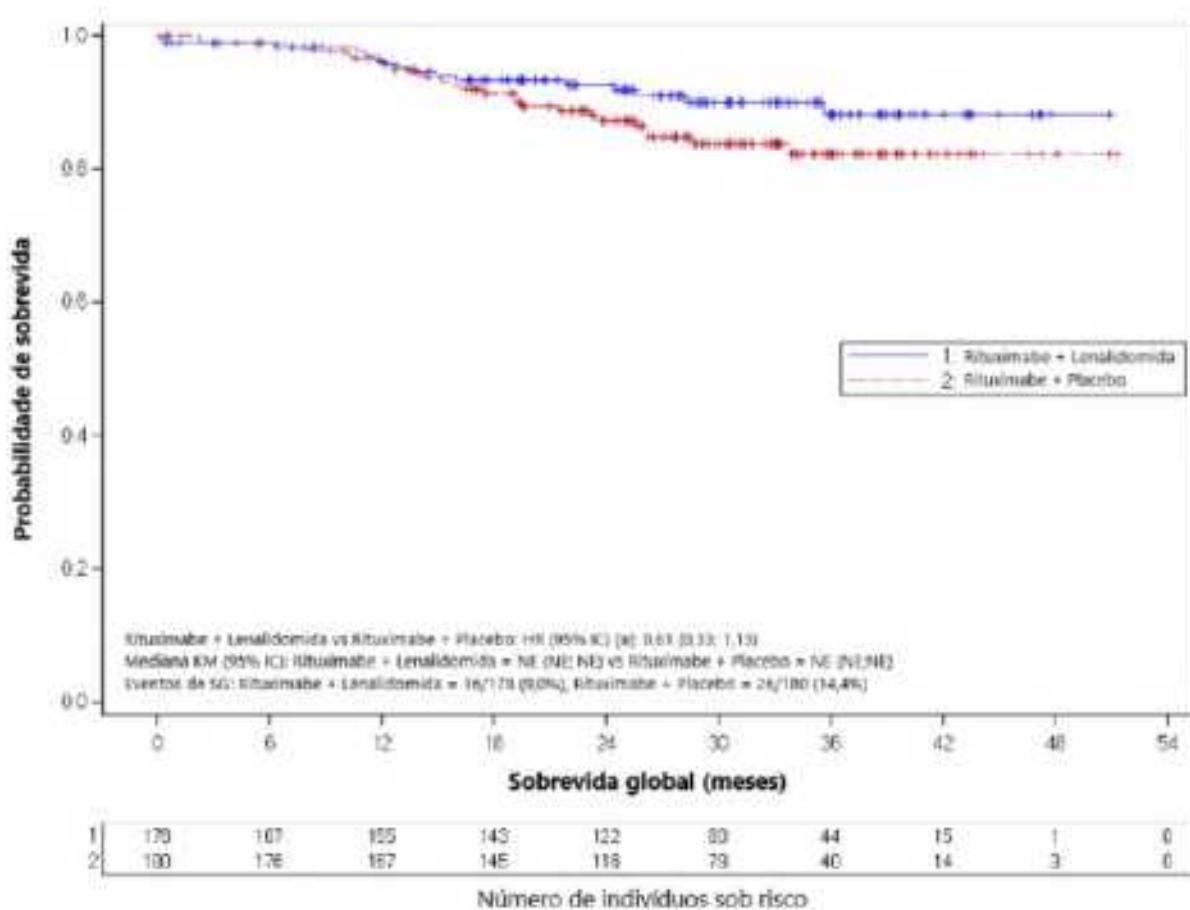
^c valor *p* do teste *log-rank* estratificado pelo tratamento com rituximabe prévio (sim; não), tempo desde a última terapia antilinfoma (≤ 2; > 2 anos), e histologia da doença (LF; LZM).

^d Intervalo de confiança exato para distribuição binomial.

Curva de Kaplan–Meier da sobrevida livre de progressão pela avaliação IRC entre o braço R² versus braço controle (população ITT) – corte de dados: 22 Junho 2018.



Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global entre o braço R² versus braço controle (população ITT) – corte de dados: 22 Junho 2018.



2.6.2 Estudo CC-5013-NHL-008 (MAGNIFY)

O estudo CC-5013-NHL-008 (MAGNIFY, NCT01996865) foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, desenhado para comparar a eficácia e segurança da lenalidomida em combinação com rituximabe (R^2) na terapia de manutenção (para 18 ciclos) seguida pela terapia de manutenção opcional com lenalidomida em monoterapia (para progressão) *versus* manutenção com rituximabe em monoterapia (para 18 ciclos) após 12 ciclos de terapia de indução (período de tratamento inicial) com lenalidomida mais rituximabe (R^2) em pacientes com linfoma folicular refratário/recidivado Grau 1-3b, linfoma folicular transformado, linfoma de zona marginal ou linfoma de células do manto (LCM). Os dados são apresentados a partir da fase de indução de braço único (12 ciclos) da terapia de R^2 em pacientes com LF Grau 1-3a somente.

A lenalidomida 20 mg foi administrada nos Dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias por até 12 ciclos ou até toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento.

A dose de rituximabe foi de 375 mg/m^2 por semana no ciclo 1 (Dias 1, 8, 15 e 22) e no Dia 1 de cada ciclo de 28 dias (ciclos 3, 5, 7, 9 e 11). Todos os cálculos de dose de rituximabe foram baseados na área de superfície corporal (ASC) do paciente, usando o peso real do paciente.

O estudo incluiu pacientes com um diagnóstico de Grau 1, 2, 3a, 3b avaliado pelo investigador para LF, LF transformado, LZM ou LCM Estágio I a IV, que foram previamente tratados para o seu linfoma, foram refratários ou tiveram uma recaída após o último tratamento, tiveram pelo menos uma lesão nodal ou extranodal mensurável por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, e tinham função adequada da medula óssea, função hepática e função renal.

Ajustes de dose foram permitidos com base em achados clínicos e laboratoriais.

As características demográficas e relacionadas à doença foram semelhantes nos dois grupos de tratamento e refletiram uma ampla população de pacientes com LF previamente tratados (vide tabela a seguir).

Características demográficas básais e relacionadas à doença no MAGNIFY

Características demográficas	Total de Pacientes (n=232)
Idade (anos)	
Mediana	66,0
Mínimo, máximo	35; 91
Distribuição da idade (anos) n (%)	
< 65	105 (45,3)
≥ 65	127 (54,7)
Sexo n (%)	
Masculino	126 (54,3)
Feminino	106 (45,7)
Raça n (%)	
Branco	216 (93,1)
Asiático	2 (0,9)
Negro ou afro-americano	9 (3,9)
Outro	3 (1,3)
Não coletado	2 (0,9)
Área de superfície corporal (m ²)	
Mediana	2,0
Mínimo, máximo	1,3; 2,9
Status de Desempenho ECOG ^b n (%)	
0	106 (45,7)
1	117 (50,4)
2	7 (3,0)
Ausente	2 (0,9)
Estágio basal LF, n (%) (N=186)	
1	68 (36,6)
2	89 (47,8)
3a	29 (15,6)
LZM	46 (19,8)
Carga tumoral basal, n (%)	
Alta	154 (66,4)
Baixa	78 (33,6)
Número de terapias anti-câncer sistêmicas anteriores	
Mediana	2,0
Mínimo, máximo	1; 8
1	99 (42,7) ^a
>1	133 (57,3)
Número de terapias anti-câncer sistêmicas anteriores, n (%)	
0	2 (0,9)
1	97 (41,8)
2	60 (25,9)
3	32 (13,8)
≥ 4	41 (17,7)

Corte de dados: 1 Maio 2017.

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

^a Paciente tinha 0 (n=2) ou 1 terapia sistêmica prévia.

Para a análise interina (12 ciclos de terapia), o desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta global (TRG) usando melhor resposta e antes de qualquer terapia de antilinfoma subsequente (TRG incluindo resposta completa [RC], RCu [RC não confirmada] e RP [parcial resposta]) usando uma modificação dos Critérios de Resposta do Grupo de Trabalho Internacional de 1999 (IWGRC) para o linfoma maligno. A taxa de resposta foi baseada na avaliação do investigador. Os desfechos secundários incluíram taxa de resposta completa e duração da resposta.

Os resultados de eficácia são apresentados na tabela a seguir para a população com avaliação da eficácia de indução (IEE) (N = 187).

Uma TRG (RC, RCu, RP) foi observada em 127 pacientes (67,9%, [IC 95% 60,7%, 74,5%]) da população de IEE. Respostas semelhantes foram observadas em pacientes com LF Grau 1 a 3a e LZM. A duração mediana da resposta ainda não havia sido atingida (não estimada no momento da análise interina). Um total de 74,7% dos pacientes mantiveram suas respostas aos 24 meses.

Resultados de eficácia do MAGNIFY

Desfecho de eficácia	Avaliação do Investigador (n=187) ^a
Categoría de Melhor Resposta, n (%) (1999 IWGRC)	
Taxa de Resposta Global (RC+RCu+RP) [95% IC]	127 (67,9) [60,7; 74,5]
Resposta Completa (RC+RCu) RC	79 (42,2) [35,1; 49,7]
RCu	33 (17,6)
Resposta Parcial (RP)	46 (24,6)
	48 (25,7)
Duração da Resposta Global (RC+RCu+RP) (meses) (1999 IWGRC)	
n	127
Mediana [95% IC] ^b	NE [NE; NE]
Número de eventos, n (%) Observações censuradas, n (%)	17 (13,4)
Pacientes com duração de resposta ≥ 24 meses, % [95% IC]	110 (86,6)
	74,7 [61,8; 83,8]
Transformação histológica [Investigador], n (%)	1 (< 1)

Corte de dados: 01 Maio 2017.

IC: intervalo de confiança, RC: resposta completa, RCu: resposta completa não confirmada

NE: Não estimável

a IEE – todos os pacientes na população ITT de indução que receberam pelo menos uma dose da terapia inicial e que tiveram pelo menos uma avaliação de eficácia pós-basal incluindo indivíduos que morreram ou progrediram antes da primeira avaliação do estudo.

b Estatística obtida do método Kaplan-Meier method. Erro padrão é baseado na fórmula de Greenwood.

2.7 Linfoma de células do manto refratário/recidivado

Dois estudos patrocinados pela Celgene foram conduzidos para avaliar a eficácia e a segurança de lenalidomida no tratamento de pacientes com linfoma de células do manto (LCM) que eram refratários ou recidivantes em relação ao seu tratamento anterior.

2.7.1 Estudo MCL-001

O estudo MCL-001 foi um estudo de Fase 2, multicêntrico, de braço único, aberto, de lenalidomida em monoterapia, desenhado para avaliar a segurança e a eficácia de lenalidomida em pacientes com linfoma de células do manto que recidivaram ou foram refratários a bortezomibe ou a um regime com bortezomibe. Lenalidomida foi administrada nos dias 1-21 do ciclo repetido de 28 dias até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento.

O estudo incluiu pacientes que tinham no mínimo 18 anos de idade com LCM comprovada por biópsia, com doença mensurável por diagnóstico de imagem de secção transversal por tomografia computadorizada. Foi exigido que os pacientes tivessem recebido tratamento anterior com uma antraciclina ou mitoxantrona, ciclofosfamida, rituximabe e bortezomibe, isolados ou em combinação. Foi exigido que os pacientes tivessem doença recidivante, refratária ou progressiva, documentada, após o tratamento com bortezomibe ou com um regime com bortezomibe. Os pacientes foram admitidos com ANC ≥ 1500 células/mm³, contagens de plaquetas ≥ 60.000/células/mm³, TGO/AST ou TGP/ALT séricas < 3,0 x LSN, a menos que houvesse evidência documentada de envolvimento hepático por linfoma, bilirrubina total sérica < 1,5 x LSN, exceto em casos de síndrome de Gilbert ou envolvimento hepático por linfoma documentado, e depuração da creatinina calculado (equação de Cockcroft-Gault) de ≥ 30 mL/min.

Ajustes de dose foram permitidos com base nos achados clínicos e laboratoriais. Para pacientes com uma dose inicial de 10 mg diariamente em decorrência de comprometimento renal moderado, as reduções de dose foram permitidas sequencialmente para 7,5 mg, 5 mg e 2,5 mg. A tabela a seguir resume as características basais demográficas e relacionadas à doença.

Características basais demográficas e relacionadas à doença no estudo MCL-001

Características demográficas	Pacientes totais (n=134)
Idade (anos)	
Média ± DP ^a	67,2 (8,38)
Mediana	67,0
Mínimo, Máximo	43,0; 83,0
Distribuição da idade (anos) n (%)	
< 65	49 (36,6)
≥ 65	85 (63,4)
Sexo n (%)	
Masculino	108 (80,6)
Feminino	26 (19,4)
Raça n (%)	
Branco ou caucasiano	128 (95,5)
Asiático	3 (2,2)
Negro ou afro-americano	1 (0,7)
Outro	2 (1,5)
Status de Desempenho ECOG ^b n (%)	
0	43 (32,1)
1	73 (54,5)
2	17 (12,7)
3	1 (0,7)
Duração da LCM (anos), n (%)	
< 3	52 (38,8)
≥ 3	82 (61,2)
Estágio da LCM na visita basal, n (%)	
I	5 (3,7)
II	5 (3,7)
III	27 (20,1)
IV	97 (72,4)
Pontuação do grupo MIPI na visita basal ^c , n (%)	
Baixa	39 (29,1)
Intermediária	51 (38,1)
Alto	39 (29,1)
Ausente	5 (3,7)
Avaliação anterior da medula óssea, n (%)	
Positiva	55 (41,0)
Negativa	52 (38,8)
Indeterminada	8 (6,0)
Ausente	19 (14,2)
Carga tumoral na visita basal ^d , n (%)	
Elevada	77 (57,5)
Baixa	54 (40,3)
Ausente	3 (2,2)
Doença maciça na visita basal ^e , n (%)	
Sim	44 (32,8)
Não	87 (64,9)
Ausente	3 (2,2)
Número de terapias antilinfoma sistêmicas anteriores	
Média (DP)	4,0 (1,79)

Mediana	4,0
Mínimo, máximo	2,0; 10,0
Número de Terapias Antilinfoma Sistêmicas Anteriores, n (%)	
< 3	29 (21,6)
≥ 3	105 (78,4)
Número de Indivíduos que Receberam Regime Anterior Contendo, n (%):	
Antraciclina/mitoxantrona	133 (99,3)
Ciclofosfamida	133 (99,3)
Rituximabe	134 (100,0)
Bortezomibe	134 (100,0)
Refratário	81 (60,4)
Recidivado	51 (38,1)
Ausente	2 (1,5)
Transplante anterior de medula óssea ou células-tronco, n(%)	
Autólogo	39 (29,1)
Alogênico	0 (0,0)
Radioterapia anterior, n (%)	27 (20,1)

a) DP = desvio padrão

b) ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

c) MIPI = Índice de Prognóstico Internacional para LCM

d) Carga tumoral elevada é definida como no mínimo uma lesão que possui ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões que possuem ≥ 3 cm de diâmetro

e) Doença maciça é definida como no mínimo uma lesão com ≥ 7 cm de maior diâmetro

Os desfechos primários de eficácia em MCL-001 foram a taxa de resposta global (TRG) e a duração da resposta (DR). Os critérios de resposta modificados do Workshop Internacional do Linfoma (Cheson, 1999) foram utilizados para avaliar e categorizar cada resposta do paciente. A DR é definida como o tempo desde a resposta inicial (no mínimo resposta parcial - RP) até a progressão documentada da doença. Uma visão geral dos resultados de eficácia para a população com intenção de tratamento (ITT) pela revisão do Comitê de Revisão Independente (IRC) é apresentada na tabela a seguir.

Resultados de eficácia de MCL-001

Desfecho de eficácia:

Avaliação IRC (N=134)

Categoria de melhor resposta, n (%)

Taxa de resposta global (RC+RCu+RP) [IC de 95%]	37 (27,6) [20,24; 36,00]
Resposta completa (RC+RCu)	10 (7,5) [3,64; 13,30]
RC	2 (1,5)
RCu	8 (6,0)
Resposta parcial (RP)	27 (20,1)
Doença estável (DE)	39 (29,1)
Doença progressiva (DP)	35 (26,1)
Sem avaliação da resposta	23(17,2)

Duração da resposta global (RC + RCu + RP) (meses)

N	37
Mediana [IC de 95%]	16,64 [7,73; 26,73]
Mínimo, máximo	0,0329; 29,1616
Número de eventos, n (%)	17 (45,9)
Observações classificadas, n (%)	20 (54,1)
Acompanhamento mediano a	5,82

Duração da resposta completa (RC + RCu) (meses)

N	10
Mediana [IC de 95%]	16,64 (5,0630; 16,6335)
Mínimo, máximo	1,8082; 16,6356
Número de eventos, n (%)	3 (30,0)
Observações classificadas, n (%)	7 (70,0)
Acompanhamento mediano a	5,31

A mediana é a mediana univariada sem ajuste para classificação.

2.7.2 Estudo MCL-002

O estudo MCL-002 foi um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, controlado, de Fase 2, para comparar a eficácia e a segurança da lenalidomida em monoterapia versus um agente único de escolha do investigador em pacientes com LCM que foram refratários ao seu último regime ou que recidivaram de uma a três vezes. Os pacientes que tinham no mínimo 18 anos de idade com LCM comprovada histologicamente e doença mensurável por tomografia computadorizada foram incluídos no estudo. Foi exigido que os pacientes tivessem recebido tratamento anterior adequado com no mínimo um regime anterior de combinação de quimioterapia com um agente alquilante, e constituído de antraciclina e/ou citarabina e/ou fludarabina (com ou sem rituximabe). Além disso, os pacientes precisavam ser não elegíveis para quimioterapia intensiva e/ou transplante no momento da inclusão no estudo. Os pacientes foram randomizados em 2:1 para o grupo lenalidomida ou controle.

A lenalidomida foi administrada via oral em 25 mg uma vez ao dia pelos primeiros 21 dias de ciclos repetidos de 28 dias até a progressão ou toxicidade inaceitável. O tratamento de escolha do investigador (grupo controle, N=84) consistiu de monoterapia com clorambucil (n=11), citarabina (n=8), rituximabe (n=27), fludarabina (n=18) ou gencitabina (n=20), selecionada antes da randomização.

Ajustes de dose foram permitidos com base nos achados clínicos e laboratoriais. Os pacientes com insuficiência renal moderada deveriam receber uma dose inicial inferior de 10 mg de lenalidomida diariamente no mesmo cronograma. A tabela a seguir resume as características basais demográficas e relacionadas à doença.

Características demográficas basais e relacionadas à doença em MCL-002

	Grupo lenalidomida	Grupo controle
	n = 170	n = 84
Idade (anos)		
Média ± DP	68,0 ± 9,38	67,5 ± 8,20
Mediana (Max, Min)	68,5 (44,0; 88,0)	68,5 (49,0; 87,0)
Distribuição da idade, n (%)		
< 65 anos	55 (32,4)	27 (32,1)
≥ 65 anos	115 (67,6)	57 (67,9)
Sexo, n (%)		
Masculino	123 (72,4)	63 (75,0)
Feminino	47 (27,6)	21 (25,0)
Estágio da LCM no diagnóstico, n (%)		
I	3 (1,8)	2 (2,4)
II	10 (5,9)	1 (1,2)
III	30 (17,6)	20 (23,8)
IV	123 (72,4)	59 (70,2)
Pontuação MIPI na visita basal (calculada ^a), n (%)		
Risco baixo	42 (24,7)	21 (25,0)
Risco intermediário	66 (38,8)	37 (44,0)
Risco elevado	60 (35,3)	25 (29,8)
Pontuação ECOG na visita basal ^b, n (%)		
0 - 1	142 (83,5)	73 (86,9)
2 - 4	27 (15,9)	11 (13,1)
Envolvimento da medula óssea ^d na visita basal, n (%)		
Negativo	27 (15,9)	11 (13,1)
Intermediário	4 (2,4)	3 (3,6)
Positivo	21 (12,4)	13 (15,5)
Carga tumoral ^c na visita basal, n (%)		

Elevada	81 (47,6)	28 (33,3)
Baixa	78 (45,9)	50 (59,5)
Doença maciça ^f na visita basal, n (%)		
Sim	37 (21,8)	13 (15,5)
Não	122 (71,8)	65 (77,4)
Número de terapias anti-linfoma anterior		
Mediana (Min, Max)	2,0 (1,5)	2,0 (1,4)
Transplante Autólogo de Células Tronco Anterior, n (%)	30 (17,6)	18 (21,4)

a) A alta carga tumoral é definida como ≥ 1 lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões cada com ≥ 3 cm de diâmetro pela revisão radiológica central

b) Doença maciça é definida como ≥ 1 lesão com ≥ 7 cm do maior diâmetro pela revisão radiológica central

O desfecho primário de eficácia no estudo MCL-002 foi a sobrevida livre de progressão (SLP), definida como o tempo desde a randomização até a primeira observação de progressão da doença ou morte decorrente de qualquer causa. A sobrevida global foi um desfecho secundário. Lenalidomida reduziu significativamente o risco de progressão da doença ou morte em 39% em comparação com o grupo controle (HR = 0,61; IC de 95%: 0,44; 0,84). Houve uma melhora significativa na SLP mediana para o grupo lenalidomida [37,6 semanas (8,7 meses)] em comparação com o grupo controle [22,7 semanas (5,2 meses)]. Os resultados de eficácia para a população com intenção de tratamento (ITT) pela revisão do Comitê de Revisão Independente (IRC) são apresentados na tabela a seguir.

Resultados de eficácia de MCL-002

	lenalidomida	Controle
SLP		
Pacientes com evento, n (%)	n = 170	n = 84
Progressão	106 (62,4)	59 (70,2)
Morte	92 (54,1)	55 (65,5)
Classificados, n (%)	14 (8,2)	4 (4,8)
SLP, mediana ^a [IC de 95%] ^b(semanas)	64 (37,6)	25 (29,8)
HR sequencial [IC de 95%] ^c	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9, 30,1]
Teste de classificação logarítmica sequencial, valor p ^c	0,61 [0,44; 0,84]	0,004
Resposta ^a, n (%)		
Resposta completa (RC)	8 (4,7)	0 (0,0)
Resposta parcial (RP)	60 (35,3)	9 (10,7)
Doença estável (DE) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Doença progressiva (DP)	34 (20,0)	26 (31,0)
Não realizado/Ausente	18 (10,6)	5 (6,0)
TRG (RC, RCu, RP), n (%) [IC de 95%] ^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02, 19,37]
Valor p ^c	< 0,001	
TRC (RC, RCu), n (%) [IC de 95%] ^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
Valor p ^c	0,043	
Duração da resposta, mediana ^a [IC de 95%] (semanas)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3, 80,9]
HR [IC de 95%]	0,70 [0,29; 1,68]	
Valor p (teste de classificação logarítmica)	0,421	
TPP, mediano ^a [IC de 95%] ^b(semanas)	39,3 [24,3; 52,9]	24,7 [15,9; 30,1]
HR [IC de 95%] ^c	0,62 [0,45; 0,87]	
Teste de classificação logarítmica, valor p	0,005	
Sobrevida Global		
Pacientes com eventos, n (%)	83 (48,8)	45 (53,6)
Morte	83 (48,8)	45 (53,6)
Classificados, n (%)	87 (51,2)	39 (46,4)

HR [IC de 95%] ^c	0,89 [0,62; 1,28]
Teste de classificação logarítmica, valor p	0,520

IC = intervalo de confiança; DMC = Comitê de Monitoramento de Dados; ITT = intenção de tratamento; HR = proporção de risco; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Índice Internacional de Prognóstico de Linfoma de Células do Manto; NA = não aplicável; SLP = sobrevida sem progressão; TCT = transplante de células tronco; EP = erro padrão; TRG = taxa de resposta global; TRC = taxa de resposta completa; TTP = tempo até a progressão.

^a A mediana foi baseada na estimativa de KM.

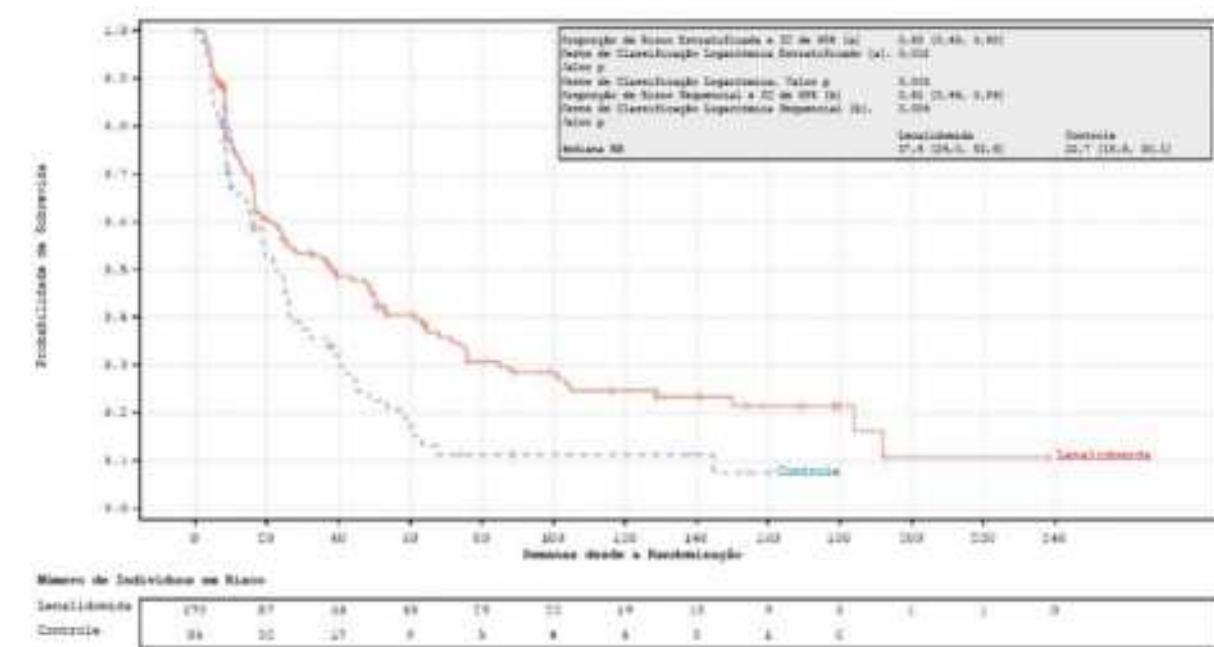
^b A faixa foi calculada como ICs de 95% sobre o tempo mediano de sobrevida.

^c A média e a mediana são as estatísticas univariadas sem ajuste quanto à classificação.

^d As variáveis de estratificação incluíram o tempo do diagnóstico até a primeira dose (< 3 anos e ≥ 3 anos), tempo desde a última terapia anterior antilinfoma sistêmica até a primeira dose (< 6 meses e ≥ 6 meses), TCT anterior (sim ou não), e MIPI na visita basal (risco baixo, intermediário e elevado).

^e O teste sequencial foi baseado em uma média ponderada da estatística do teste de classificação logarítmica utilizando o teste de classificação logarítmica não estratificado para o aumento do tamanho da amostra e o teste de classificação logarítmica não estratificado para a análise primária. Os pesos são baseados em eventos observados no momento da terceira reunião do DMC, e baseados na diferença entre os eventos observados e esperados no momento da análise primária. A HR sequencial associada e o IC de 95% correspondente estão presentes.

Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre Progressão por Revisão Central - População ITT



2.8 Dados de segurança pré-clínica

2.8.1 Fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce em ratos, doses orais de até 500 mg/kg de lenalidomida (aproximadamente 200 a 500 vezes as doses humanas de 25 e 10 mg, respectivamente, com base na área da superfície corporal) não causaram efeitos adversos sobre a saúde geral, os parâmetros de fertilidade masculinos ou femininos, ou sobre o desenvolvimento embrionário precoce.

2.8.2 Estudos de desenvolvimento embriofetal

Estudos de toxicidade sobre o desenvolvimento embriofetal foram conduzidos em ratas, coelhas e macacas. Em ratas, doses orais de até 500 mg/kg de lenalidomida não afetaram o desenvolvimento embriofetal. Em macacas, as malformações ocorreram nos fetos na dose de 0,5 mg/kg, a mais baixa dose de lenalidomida testada. A exposição em macacas nesta dose [ASC (área sob a curva) de 378 ng•h/mL] foi 0,17 a 0,41 vezes a exposição de uma dose clínica humana de 25 mg/dia (ASC de 2262 ng•h/mL) e 10 mg/dia (933 ng•h/mL), respectivamente. As malformações variaram de membros posteriores rígidos e ligeiramente mal rotacionados na dose de 0,5 mg/kg/dia até malformações externas graves, tais como partes de extremidades dobradas, encurtadas, malformadas, mal rotacionadas e/ou parcialmente ausentes, oligo e/ou polidactilia, e/ou ânus não pérvio na dose de 4 mg/kg/dia. Defeitos dos membros e dos digitais foram correlacionados com achados esqueléticos na dose de ≥ 1 mg/kg/dia. Estas malformações foram similares àquelas observadas com o controle positivo talidomida, um agente teratogênico humano conhecido.

No estudo definitivo do desenvolvimento embriofetal em coelhas, conduzido com doses de até 20 mg/kg/dia, a toxicidade materna foi observada com dose ≥ 10 mg/kg/dia, e uma dose de 20 mg/kg/dia resultou em um único aborto. Na dose de ≥ 10 mg/kg/dia, a toxicidade no desenvolvimento consistiu no aumento da perda pós-implantação (reabsorções precoces e tardias e mortes intrauterinas), redução do peso corporal fetal, aumento da incidência de achados externos macroscópicos

em fetos associados com morbidade, alterações esqueléticas e de partes moles. O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL - *no-observed-adverse-effect level*) para a toxicidade materna e do desenvolvimento foi 3 mg/kg/dia. A exposição das coelhas a esta dose (ASC de 2836 ng•h/mL) foi 1,3 a 3 vezes a exposição das doses clínicas humanas de 25 mg/dia (ASC de 2262 ng•h/mL) ou 10 mg/dia (933 ng•h/mL), respectivamente.

2.8.3 Desenvolvimento pré e pós-natal

Em um estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré e pós-natal em ratas, o ganho de peso corporal materno diminuiu durante a gestação e aumentou durante a última semana do período de lactação na dose de 500 mg/kg/dia; estes efeitos foram considerados relacionados com o tratamento, porém não adversos. A maturação sexual da prole masculina foi marginalmente atrasada nas doses de 100, 300 e 500 mg/kg/dia, e o ganho de peso corporal discretamente menor das fêmeas F1 durante a gestação foi observado na dose de 500 mg/kg/dia. Estes efeitos estavam relacionados ao tratamento, porém não foram considerados adversos. Não houve outros efeitos adversos sobre a viabilidade, crescimento ou comportamento da prole. Portanto, o NOAEL para os efeitos maternos, gerais e reprodutivos, e para o desenvolvimento da prole foi 500 mg/kg/dia (aproximadamente 200 a 500 vezes as doses humanas de 25 e 10 mg, respectivamente, com base na área de superfície corporal).

2.8.4 Estudos de carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com lenalidomida, uma vez que seu uso pretendido é no tratamento de câncer avançado. Em ratos que receberam lenalidomida via oral por 26 semanas (até 300 mg/kg/dia), não foram identificadas lesões hiperplásicas ou proliferativas nas necropsias da fase de administração ou da fase de recuperação (4 semanas após a última dose). Em macacos que receberam lenalidomida via oral por 52 semanas (até 2 mg/kg/dia), não foram identificadas alterações neoplásicas ou pré-neoplásicas na necropsia da fase de administração.

2.8.5 Estudos de mutagênese

A lenalidomida foi negativa para mutagenicidade no ensaio de mutação reversa bacteriana e não induziu aberrações cromossômicas em linfócitos humanos do sangue periférico em cultura ou mutações no loco da timidina quinase das células de linfoma de camundongos L5178y. Lenalidomida não aumentou a transformação morfológica no ensaio embrionário de Hamster Syrian ou induziu micronúcleos na medula óssea de ratos que receberam doses de até 2000 mg/kg.

2.9 Referências bibliográficas

- N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1759-69. doi: 10.1056/NEJMoa1112704.
- Blood. 2018 Jan 18;131(3):301-310. doi: 10.1182/blood-2017-07-795047. Epub 2017 Nov 17.
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10068):519-27.
- Rosinol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD-GEM) as induction therapy prior autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma (MM): results of a prospective phase III PETHEMA/GEM trial [abstract]. Blood, 2017 ASH Annual Meeting Abstract. 2017;130 Suppl 1:abstract 2017
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med. 2017;376(14):1311-20
- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012;366:1782-91.
- McCarthy P, Owzar K, Hofmeister C, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012;366:1770-81.
- Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med 2014;371:895-905.
- Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007;357(21):2133-42.
- Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia. 2009;23(11):2147-52.
- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357(21):2123-32.
- List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med. 2006;355(14):1456-65.
- Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, 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.

- Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019 Mar 21;JCO1900010.
- Morschhauser F, et al. *N Engl J Med* 2018;379:934-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1805104.
- Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5404- 9.
- ARCAINI, Luca et al. Prospective subgroup analyses of the randomized MCL-002 (SPRINT) study: lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, v. 180, p. 224-235, nov, 2018.
- HABERMANN, Thomas M et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, v. 145, p. 344-349, sep, 2009.
- ZINZANI, P L et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/ refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Annals of Oncology*, v. 24, p. 2892-2897, sep, 2013.
- GOY, Andre et al. Single-Agent Lenalidomide in Patients with Mantle-Cell Lymphoma Who Relapsed or Progressed After or Were Refractory to Bortezomib: Phase II MCL-001 (EMERGE) Study. *Journal Clinical Oncology*. v. 31, n. 29, p. 3688-3695, oct, 2013.
- GOY, Andre et al. Longer-term follow -up and outcome by tumour cell proliferation rate (Ki-67) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with lenalidomide on MCL-001 (EMERGE) pivotal trial. *British Journal of Haematology*. v. 170, p. 496-503, apr, 2015.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

3.1.1 Mecanismo de ação

Grupo farmacoterapêutico: agente imunossupressor (código ATC L04 AX04).

A lenalidomida é um composto imunomodulador oral com um mecanismo de ação pleiotrópico envolvendo atividade tumoricida direta, imunomodulação, pró-eritropoiese e anti-angiogênese. Lenalidomida inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoiéticas (incluindo as células tumorais plasmáticas do mieloma múltiplo e aquelas com deleção do cromossomo 5) e induz a expressão dos genes supressores tumorais, levando à interrupção do ciclo celular. As propriedades imunomoduladoras de lenalidomida incluem ativação de células T e células Natural Killer (NK), aumento do número de células T NK e inibição de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- α e IL-6) por monócitos. As propriedades pró-eritropoéticas de lenalidomida incluem a expansão das células-tronco hematopoiéticas CD34 $^{+}$ e o aumento da produção de hemoglobina fetal. Nas células do mieloma múltiplo, a combinação de lenalidomida e dexametasona induz a expressão de genes supressores tumorais, ativa as caspases envolvidas na apoptose e inibe sinergicamente a proliferação de células do mieloma múltiplo.

A lenalidomida se liga diretamente à proteína cereblon, um componente do complexo enzimático das ligases de ubiquitina E3 (Cullin-RING), que inclui a proteína de ligação ao ácido desoxirribonucleico (DNA) danificado 1 (DDB1), culina 4 (CUL4) e reguladores de culinas 1 (Roc1). Na presença de lenalidomida, a cereblon liga os substratos de proteínas Aiolos e Ikaros, fatores transpcionais linfocíticos, levando-os à ubiquitinação e subsequente degradação resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores.

Em SMD (del 5q), foi demonstrado que lenalidomida inibe seletivamente a clonagem anormal por meio do aumento da apoptose das células de del 5q. A sensibilidade à lenalidomida em SMD del (5q) pode, pelo menos em parte, ser explicada pela regulação positiva dos genes (por exemplo, SPARC, p21, RPS14), os quais apresentam expressão reduzida decorrente da haploinsuficiência causada por del (5q).

A lenalidomida possui efeitos citotóxicos e imunomoduladores tumorais diretos. A lenalidomida induz apoptose direta de células tumorais pela ligação a Cereblon, degradando os repressores de transcrição aiolos e ikaros e induzindo genes de estímulo de interferona. Lenalidomida potencializa a proliferação de células T e NK no LF com um aumento concomitante na produção de citocinas, incluindo IL 2 e IFN γ . Lenalidomida aumenta a ativação de células T e NK, conforme medida pelo aumento da expressão de receptores de ativação OX40 e NKp30. Lenalidomida também estimula a morte de células de LF e LZM mediada por células NK. No LF, lenalidomida restaura a formação de sinapse imunológica defeituosa entre células NK ou T com células B autólogas via reorganização do citoesqueleto com um aumento da expressão de granzima B na sinapse.

A combinação de lenalidomida com rituximabe potencializa a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo (ADCC) mediada por células NK, formação de sinapse imune e apoptose direta no LF, resultando na atividade superior da combinação em comparação ao agente único. No LZM, a combinação resulta em proliferação diminuída, potencialização de ADCC e potencialização da apoptose direta contra células de LZM em comparação a agentes únicos.

3.1.2 Eletrofisiologia cardíaca

Um estudo de QTc (intervalo QT corrigido) foi conduzido para avaliar os efeitos de lenalidomida sobre o intervalo QT em doses únicas de 10 mg e 50 mg. Uma dose única de lenalidomida de até 50 mg não está associada com o prolongamento do intervalo QT em indivíduos sadios do sexo masculino. Isto indica que não se espera que lenalidomida resulte no prolongamento clinicamente significativo do intervalo QT em pacientes nas doses terapêuticas aprovadas.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorção

Em voluntários sadios, a lenalidomida é rapidamente absorvida após a administração oral, com ocorrência da concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) entre 0,5 e 1,5 horas pós-dose. A disponibilidade farmacocinética de lenalidomida é linear. $C_{máx}$ e AUC aumentam proporcionalmente com os aumentos na dose. A administração de múltiplas doses com base no regime de tratamento recomendado, não resulta em acúmulo do medicamento.

A coadministração de lenalidomida com uma refeição hiperlipídica e hipercalórica em voluntários sadios reduz o tempo de absorção, resultando em uma redução de aproximadamente 20% na área sob a curva de concentração *versus* tempo (AUC) e uma redução de 50% na $C_{máx}$ plasmática.

No entanto, nos estudos clínicos pivotais em MM e SMD para registro, nos quais a eficácia e a segurança foram estabelecidas para lenalidomida, o medicamento foi administrado independente da ingestão de refeições. Assim, lenalidomida pode ser administrada com ou sem alimentos.

Em pacientes com mieloma múltiplo (nível basal de creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dL), $C_{máx}$ ocorre entre 0,5 a 6 horas pós-dose. A exposição plasmática (ASC e $C_{máx}$) aumenta proporcionalmente com a dose após doses únicas e múltiplas. Doses múltiplas de 25 mg/dia não causam o acúmulo plasmático do medicamento. A exposição (ASC) em pacientes com mieloma múltiplo é mais elevada em comparação com voluntários sadios, uma vez que a depuração do medicamento é menor nesses pacientes do que em voluntários sadios. Isto é consistente com a função renal comprometida de pacientes com mieloma múltiplo (os ajustes de dose são recomendados para pacientes com depuração de creatinina (Clcr) < 60 mL/min; vide itens “8.2.1 – Mieloma múltiplo e 8.5- Uso em pacientes com função renal comprometida”).

Em pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário-1, a dose oral única de 10 mg de lenalidomida é rapidamente absorvida, com a observação de $C_{máx}$ por volta de 1 hora pós-dose. Não houve acúmulo plasmático de lenalidomida com doses múltiplas de 10 mg por dia. Uma vez que muitos pacientes com SMD apresentam algum grau de comprometimento renal, a exposição (AUC) é mais elevada em pacientes com SMD em comparação com indivíduos sadios (os ajustes de dose são recomendados para pacientes com Clcr < 60 mL/min; vide itens “8.2.2 – Síndrome mielodisplásica” e “8.5 – Uso em pacientes com função renal comprometida”).

3.2.2 Distribuição

In vitro, a ligação de [^{14}C]-lenalidomida às proteínas plasmáticas é aproximadamente 29% em voluntários sadios e 23% em pacientes com mieloma múltiplo.

A lenalidomida está presente no sêmen ($< 0,01\%$ da dose) após a administração de 25 mg/dia e a mesma não é detectável no sêmen 3 dias após a interrupção do seu uso.

3.2.3 Metabolismo

In vitro, lenalidomida não é um substrato metabólico das enzimas hepáticas. Lenalidomida na forma inalterada é o componente circulante predominante in vivo em humanos. Os dois metabólitos identificados são 5-hidróxilenalidomida e N-acetil-lenalidomida; cada um constitui menos que 5% dos níveis da substância na circulação.

3.2.4 Excreção

Após a administração oral única de [^{14}C]-lenalidomida (25 mg) a voluntários sadios, aproximadamente 90% e 4% da dose radioativa são eliminadas na urina e nas fezes, respectivamente. Aproximadamente 82% da dose radioativa são excretadas como lenalidomida, quase que exclusivamente pela via urinária. Hidróxilenalidomida e N-acetil-lenalidomida e representam 4,59% e 1,83% da dose excretada, respectivamente. A depuração renal de lenalidomida excede a taxa de filtração glomerular e, portanto, é no mínimo ativamente secretada até certo ponto.

Em pacientes com SMD, a excreção urinária de lenalidomida inalterada em 24 horas pós-dose é, em média, aproximadamente 65% da dose administrada.

Nas doses recomendadas (5 a 25 mg/dia), a meia-vida plasmática é aproximadamente de 3 horas em voluntários sadios e variou de 3 a 5 horas em pacientes com MM ou SMD.

3.2.5 Farmacocinética em crianças

Não existem dados disponíveis.

3.2.6 Farmacocinética em idosos

Não foram conduzidos estudos clínicos dedicados para avaliar a farmacocinética de lenalidomida em idosos. As análises farmacocinéticas da população incluíram pacientes com idades que variaram de 39 a 85 anos de idade e mostram que a idade não influencia a disponibilidade de lenalidomida. Considerando que pacientes idosos são mais propensos a apresentar uma diminuição na função renal, recomenda-se cautela na seleção de dose e a monitorização da função renal.

3.2.7 Farmacocinética no comprometimento renal

A farmacocinética de lenalidomida foi estudada em pacientes com comprometimento renal em decorrência de condições não malignas. Neste estudo, 5 pacientes com comprometimento leve da função renal (Clcr 56-74 mL/min), 6 pacientes com comprometimento moderado da função renal (Clcr 33-46 mL/min), 6 pacientes com comprometimento grave da função renal (Clcr 17-29 mL/min), e 6 pacientes com nefropatia em estágio terminal com necessidade de diálise, receberam uma dose oral única de 25 mg de lenalidomida. Como comparador de grupo controle, 7 indivíduos sadios em idade similar com função renal normal (Clcr 83-145 mL/min) também receberam uma dose oral única de 25 mg de lenalidomida. Os resultados deste estudo mostraram que a farmacocinética de lenalidomida foi similar em pacientes com comprometimento leve de Clcr 56-74 mL/min e indivíduos sadios. Pacientes com comprometimento moderado e grave apresentaram um aumento de 3 vezes na meia-vida e uma redução de 66% a 75% na depuração em comparação com indivíduos sadios. Pacientes em hemodiálise apresentaram um aumento de aproximadamente 4,5 vezes na meia-vida e uma redução de 80% na depuração em comparação com indivíduos sadios. Aproximadamente 30% do medicamento no organismo foram removidos em uma sessão de diálise de 4 horas. É recomendado ajuste da dose inicial de lenalidomida em pacientes com comprometimento moderado a grave (Clcr < 60 mL/min) e em pacientes sob diálise (vide item 8.5 – Uso em pacientes com função renal comprometida).

3.2.8 Farmacocinética no comprometimento hepático

As análises farmacocinéticas da população incluíram pacientes com comprometimento hepático leve ($n = 16$, bilirrubina total $> 1,0$ a $\leq 1,5 \times$ LSN ou AST $>$ LSN) e mostraram que o comprometimento hepático leve não influencia a disponibilidade de lenalidomida. Não existem dados disponíveis para pacientes com comprometimento hepático moderado a grave.

3.2.9 Outros fatores intrínsecos

As análises farmacocinéticas da população mostraram que o peso corporal (33-135 kg), sexo, raça e tipo de malignidade hematológica (MM e SMD) não apresentam um efeito clinicamente relevante sobre a depuração de lenalidomida em pacientes adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Gravidez

- Mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 5.6 - Gravidez, lactação e fertilidade).

- Hipersensibilidade à lenalidomida ou a qualquer um dos excipientes.

Para informações sobre os medicamentos utilizados em combinação com lenalidomida, consultar a bula do respectivo produto.

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

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Geral

Alerta de gravidez: lenalidomida é um análogo químico da talidomida, estruturalmente relacionado com a talidomida.

A talidomida é um agente teratogênico humano conhecido que causa malformações congênitas graves com risco à vida. A lenalidomida induziu malformações em macacos de maneira similar àquelas descritas com a talidomida

(vide itens 5.6 - Gravidez, lactação e fertilidade e 2.8 - Dados de Segurança Pré-Clínica). Se lenalidomida for administrada durante a gravidez, um efeito teratogênico de lenalidomida em humanos não pode ser descartado.

Doação de sangue

Os pacientes não devem doar sangue durante a terapia e por 30 dias após a descontinuação de lenalidomida.

Para informações sobre os medicamentos utilizados em combinação com lenalidomida, consultar a bula do respectivo produto.

Eventos tromboembólicos venosos e arteriais

- Há um aumento do risco de eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona ou outra quimioterapia (melfalano e prednisona). O risco de eventos tromboembólicos venosos é menor em pacientes na manutenção do mieloma múltiplo recém-diagnosticado após transplante autólogo de células-tronco, LCM tratados com lenalidomida em monoterapia; da mesma forma, o risco de eventos tromboembólicos venosos é menor (versus terapia Rd em MM) para pacientes com FL ou MZL tratados com terapia R².
- No estudo randomizado e duplo-cego, a incidência de eventos tromboembólicos venosos (incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes com LF ou LZM foi de 3,4% no braço R² versus 1,7% no braço controle (rituximabe + placebo).
- Houve um aumento do risco de eventos tromboembólicos arteriais (predominantemente infarto do miocárdio e eventos cerebrovasculares), em pacientes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona e em menor grau com lenalidomida, melfalano e prednisona. O risco de eventos tromboembólicos arteriais é menor em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado recebendo lenalidomida em monoterapia como manutenção após transplante autólogo de células-tronco do que em pacientes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em terapia combinada (com dexametasona ou melfalano e prednisona).
- No estudo randomizado e duplo-cego, a incidência de eventos tromboembólicos arteriais (incluindo infarto do miocárdio) em pacientes com LF ou LZM foi de 0,6% no braço R² versus 2,2% no braço controle (rituximabe + placebo).
- Consequentemente, os pacientes com fatores de risco conhecidos para tromboembolia - incluindo trombose anterior - devem ser monitorados cuidadosamente. Medidas devem ser tomadas para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo, tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia). A administração concomitante de agentes eritropoietícios ou histórico de eventos tromboembólicos podem também aumentar o risco trombótico nestes pacientes. Portanto, agentes eritropoietícios ou outros agentes que possam aumentar o risco de trombose, como a terapia de reposição hormonal, devem ser utilizados com precaução em pacientes com mieloma múltiplo recebendo lenalidomida com dexametasona. Uma concentração de hemoglobina acima de 11 g/dL deve levar à descontinuação dos agentes eritropoietícios.
- Os pacientes e os médicos são aconselhados a ficarem atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo. Os pacientes devem ser orientados a buscar tratamento médico caso desenvolvam sintomas como falta de ar, dor torácica, inchaço dos braços ou pernas. Medicamentos antitrombóticos profiláticos devem ser recomendados, especialmente em pacientes com fatores de risco trombótico adicionais. A decisão de tomar medidas profiláticas antitrombóticas deve ser feita após uma avaliação cautelosa dos fatores de risco basais do paciente, individualmente.
- Se o paciente apresentar quaisquer eventos tromboembólicos, o tratamento deve ser descontinuado e a terapia padrão anticoagulante deve ser iniciada. Depois que o paciente tiver sido estabilizado no tratamento anticoagulante e quaisquer complicações do evento tromboembólico tiverem sido tratadas, o tratamento com lenalidomida pode ser reiniciado na dose original, considerando-se uma avaliação do risco-benefício. O paciente deve continuar a terapia anticoagulante durante o tratamento com lenalidomida.

Reações alérgicas e reações cutâneas sérias

- Angioedema, anafilaxia e reações dermatológicas sérias, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), foram relatadas. DRESS pode se apresentar como uma reação cutânea (por exemplo erupção cutânea ou dermatite esfoliativa), eosinofilia, febre e/ou linfadenopatia com complicações sistêmicas como hepatite, nefrite, pneumonia, miocardite e/ou pericardite. Estes eventos podem ser fatais.
- Pacientes com histórico de erupção cutânea de Grau 4 associada com tratamento com talidomida não devem receber lenalidomida. A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada para erupção cutânea de Grau 2-3. Lenalidomida deve ser descontinuada em casos de angioedema, anafilaxia, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS, e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

Síndrome de lise tumoral (SLT) e reação de exacerbação tumoral (RET)

- Casos de SLT e RET, incluindo casos fatais foram relatados (vide item 9 – REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes sob risco de SLT e RET são aqueles com carga tumoral elevada antes do tratamento. Deve-se ter cautela ao introduzir lenalidomida nestes pacientes. Estes pacientes devem ser acompanhados de perto, especialmente durante o primeiro ciclo ou o escalonamento de dose, e precauções apropriadas devem ser tomadas.

Aumento da mortalidade na leucemia linfocítica crônica

- Em um estudo clínico prospectivo randomizado (1:1) na primeira linha de tratamento de pacientes com LLC, a monoterapia com lenalidomida foi associada com um aumento do risco de morte em comparação com clorambucil em monoterapia. A lenalidomida não é recomendada para uso em LLC fora de estudos clínicos controlados.

Distúrbios da tireoide

- Tanto o hipotireoidismo como o hipertireoidismo foram relatados em pacientes tratados com lenalidomida (vide item 9.2 - Dados pós-comercialização). O controle das condições comórbidas que podem afetar a função da tireoide é recomendado antes do início do tratamento com lenalidomida. É recomendável o monitoramento basal e contínuo da função tireoidiana.

5.2 Mieloma múltiplo

Toxicidades hematológicas

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado não elegível a transplante

Toxicidade hematológica (neutropenia e trombocitopenia) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida: hemograma completo avaliado a cada 7 dias (1 semana) durante o primeiro ciclo (de 28 dias), a cada 14 dias (2 semanas) até 9 ciclos, e a cada 28 dias (4 semanas) depois disto, se utilizada em combinação com melfalano e prednisona. Hemograma completo avaliado a cada 7 dias (semanalmente) durante os primeiros 2 ciclos, dia 1 e dia 15 do ciclo 3, e a cada 28 dias (4 semanas) depois disto, se lenalidomida for utilizada em combinação com dexametasona. A interrupção da dose e/ou reduções da dose podem ser necessárias (vide item 8.2.1 – Mieloma múltiplo). Os pacientes com neutropenia devem ser monitorados quanto aos sinais de infecção. Os pacientes e os médicos são aconselhados a observar sinais e sintomas de sangramento, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente com o uso concomitante de medicamentos que podem aumentar o risco de hemorragia. O gerenciamento apropriado deve ser instituído se tal toxicidade for observada.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado quando utilizado em combinação com bortezomibe e dexametasona (elegível ou não a transplante)

Hemograma completo avaliado a cada 7 dias (semanalmente) no primeiro ciclo; depois, antes do início de cada ciclo subsequente se lenalidomida for usada em combinação com bortezomibe e dexametasona. Com o uso continuado de lenalidomida em combinação com dexametasona, monitorar mensalmente (a cada 4 semanas). Podem ser necessárias interrupções da dose e/ou reduções da dose. Pacientes com neutropenia deverão ser monitorados quanto a sinais de infecção. Pacientes e médicos são aconselhados a observar sinais e sintomas de sangramento, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente com o uso de medicação concomitante que possa aumentar o risco de sangramento. Deve ser instituída conduta adequada se for observada tal toxicidade.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado após transplante autólogo de células-tronco (manutenção)

Hemograma completo avaliado a cada 7 dias (uma vez por semana) nos dois primeiros ciclos, a cada 2 semanas (Dia 1 e Dia 15) durante o terceiro ciclo, e depois uma vez por mês (4 semanas) posteriormente. Pode ser necessária uma interrupção do tratamento e/ou reduções de dose. Pacientes com neutropenia devem ser monitorados quanto a sinais de infecção. Os pacientes e os médicos são aconselhados a observar sinais e sintomas de sangramento, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente com o uso concomitante de medicamentos que podem aumentar o risco de hemorragia. O gerenciamento apropriado deve ser instituído se tal toxicidade for observada.

Mieloma múltiplo refratário/recidivado

Toxicidade hematológica (neutropenia e trombocitopenia) em pacientes com mieloma múltiplo tratado anteriormente, tratados com terapia combinada com lenalidomida: hemogramas completos devem ser monitorados a cada 2 semanas durante as primeiras 12 semanas e mensalmente depois disto. A interrupção da dose e/ou reduções da dose podem ser necessárias.

Segunda neoplasia primária

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado não elegível a transplante

Em estudos clínicos em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, foi observado um aumento de segunda neoplasia primária invasiva, principalmente LMA e SMD, predominantemente em pacientes que receberam lenalidomida em combinação com melfalano ou imediatamente após uma dose elevada de melfalano. Nestes estudos, a taxa de incidência de malignidades hematológicas foi 1,57 por 100 pessoas-ano até a progressão para os grupos combinados com lenalidomida

(MPR+R e MPR+p) e 0,36 por 100 pessoas-ano para o grupo controle MPp+p. A taxa de incidência de tumor sólido de segunda neoplasia primária invasiva 1,57 por 100 pessoas-ano para os grupos combinados com lenalidomida (MPR+R e MPR+p) versus 0,74 por 100 pessoas-ano para o grupo controle MPp+p. Uma frequência baixa de segunda neoplasia primária hematológica (0,14 por 100 pessoas-ano) foi observada nos grupos de tratamento com lenalidomida/dexametasona. Os pacientes que receberam terapia com lenalidomida até a progressão da doença não apresentaram uma incidência mais elevada de segunda neoplasia primária invasiva do que os pacientes tratados nos grupos com lenalidomida de duração fixa. Os resultados sugerem que a duração do tratamento com lenalidomida não está associada com um risco elevado de ocorrência de segunda neoplasia primária invasiva.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado quando utilizado em combinação com bortezomibe e dexametasona (elegível ou não a transplante)

Em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado recebendo lenalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona, a taxa de incidência de segunda neoplasia primária hematológica foi 0,00 – 0,16 por 100 pessoas-ano e a taxa de incidência de segunda neoplasia primária de tumor sólido foi 0,21 – 1,04 por 100 pessoas-ano.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado após transplante autólogo de células-tronco (manutenção)

Em ensaios clínicos com pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, observou-se um aumento de segundas malignidades primárias invasivas, mais notavelmente leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica, predominantemente em pacientes que receberam lenalidomida em associação com melfalano ou imediatamente após alta dose de melfalano e transplante autólogo de células-tronco.

Nos estudos combinados para elegíveis a transplante, a taxa de incidência de neoplasias hematológicas, principalmente leucemia mieloide aguda síndrome mielodisplásica e as neoplasias malignas de células B, foi de 1,31 por 100 pessoas/ano para os grupos de lenalidomida e de 0,58 por 100 pessoas/ano para os grupos de controle com placebo.

A taxa de incidência de segunda neoplasia primária de tumores sólidos invasivos foi de 1,36 por 100 pessoas/ano para os grupos de lenalidomida e de 1,05 por 100 pessoas/ano para os grupos de controle com placebo.

Casos de neoplasias malignas de células B (incluindo linfomas de Hodgkin) foram observados em estudos clínicos onde os pacientes receberam lenalidomida após transplante autólogo de células-tronco.

Mieloma múltiplo refratário/recidivado

Com base em um baixo número de casos, um desequilíbrio numérico foi observado em estudos clínicos em pacientes com mieloma múltiplo tratados anteriormente com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controles, constituídos principalmente de cânceres de pele de células basais e células escamosas.

Levar em consideração tanto o benefício alcançado com lenalidomida quanto o risco de segunda neoplasia primária antes de iniciar o tratamento com lenalidomida. Avalie cuidadosamente os pacientes antes e durante o tratamento utilizando a triagem padrão para a ocorrência de segunda neoplasia primária e institua o tratamento conforme apropriado.

5.3 Síndrome mielodisplásica

Toxicidade hematológica (neutropenia e trombocitopenia) em SMD: um hemograma completo, incluindo a contagem de leucócitos com diferencial, contagem de plaquetas, hemoglobina e hematócrito, deve ser realizado semanalmente durante as primeiras 8 semanas de tratamento com lenalidomida e mensalmente depois disto, para monitorar as citopenias. Pode ser necessária a redução da dose (vide item “8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

5.4 Linfoma folicular ou linfoma de zona marginal

Toxicidades hematológicas

Toxicidade hematológica (neutropenia e trombocitopenia) em pacientes com linfoma folicular ou linfoma de zona marginal previamente tratados com lenalidomida e rituximabe (R²): Recomenda-se monitoramento do hemograma completo semanalmente pelas primeiras 3 semanas do Ciclo 1 (28 dias), a cada 2 semanas durante os Ciclos 2-4, e no início de cada ciclo posteriormente. Uma interrupção de dose e/ou redução de dose poderá ser necessária (vide item “8.2.3 – Linfoma folicular ou linfoma de zona marginal”).

Reação de exacerbação tumoral (RET) e síndrome de lise tumoral (SLT)

- Recomenda-se o monitoramento cauteloso e avaliação quanto à reação de exacerbação do tumor (RET). Exacerbação do tumor pode mimetizar a progressão da doença. A lenalidomida poderá ser continuada em pacientes com RET Grau 1 ou 2 sem interrupção ou modificação, a critério do médico. Pacientes que apresentaram RET Graus 1 e 2 foram tratados com corticosteroides, drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs) e/ou analgésicos narcóticos para tratamento de sintomas de RET. A decisão de realizar medidas terapêuticas para RET deverá ser tomada após avaliação clínica cautelosa do paciente individual. Em pacientes com RET Grau 3 ou 4, suspender o tratamento com lenalidomida até resolução da RET para Grau ≤ 1 e que os pacientes possam ser tratados para controle dos sintomas de acordo com a diretriz para tratamento de RET Graus 1 e 2.

- No estudo AUGMENT, foi relatada RET em 19/176 (10,8%) dos pacientes no braço R² *versus* 1/180 (0,6%) paciente no braço controle. Um paciente no braço R² apresentou um evento de RET Grau 3 *versus* nenhum paciente no braço controle; nenhum paciente descontinuou a terapia com R². No estudo MAGNIFY, 9/222 (4,1%) dos pacientes apresentaram RET; todos os relatos foram de severidade Grau 1 ou 2, ao passo que 1 relato foi considerado grave.

- No estudo AUGMENT, houve SLT em 2 pacientes (1,1%) no braço R² e nenhum paciente no braço controle; nenhum paciente apresentou um evento Grau 3 ou 4 ou descontinuou a lenalidomida. Houve SLT em 1 paciente (0,5%) no estudo MAGNIFY durante o período de indução com R²; o evento foi uma reação adversa grave Grau 3.

Segunda neoplasia primária

No estudo AUGMENT com pacientes com LF ou LZM que recebem terapia com R², foram observadas segunda neoplasia primária hematológica mais tumor sólido, notavelmente leucemia mieloide aguda (LMA). No estudo AUGMENT, segunda neoplasia primária hematológica de LMA ocorreu em 0,25 a cada 100 pessoas-anos no braço R², em comparação a 0,48 a cada 100 pessoas-anos em pacientes que recebem rituximabe + placebo (braço controle). A incidência de segunda neoplasia primária hematológica mais tumor sólido (excluindo cânceres de pele não melanoma), foi de 0,74 a cada 100 pessoas-anos no braço R², em comparação a 1,97 a cada 100 pessoas-anos em pacientes que recebem rituximabe + placebo (braço controle), com um acompanhamento mediano de 29,8 meses (intervalo de 0,5 a 51,3 meses).

5.5 Linfoma de células do manto

Toxicidades hematológicas

Toxicidade hematológica (neutropenia e trombocitopenia) em pacientes com LCM tratados com lenalidomida: Hemograma completo para monitoramento é recomendado semanalmente durante o primeiro ciclo (28 dias), a cada 2 semanas durante os ciclos 2-4, e no início de cada ciclo depois disto. A interrupção da dose e/ou reduções da dose podem ser necessárias (vide item 8.2.4 - Linfoma de Células do Manto Recidivante ou Refratário).

Reação de exacerbação tumoral (RET) e síndrome de lise tumoral (SLT)

- Recomenda-se o monitoramento e avaliação cuidadosos quanto à reação de exacerbação tumoral (RET). A exacerbação tumoral pode imitar a progressão da doença. No estudo MCL-001, aproximadamente 10% dos indivíduos apresentaram RET; todos os relatos foram de gravidade Grau 1 ou 2 e todos foram avaliados como relacionados com o tratamento. A maioria dos eventos ocorreu no ciclo 1. No estudo MCL-002, aproximadamente 10% dos pacientes tratados com lenalidomida apresentaram RET em comparação com 0% no grupo controle. A maioria dos eventos ocorreu no ciclo 1, todos foram avaliados como relacionados com o tratamento, e a maioria dos relatos foram de Grau 1 ou 2. Lenalidomida pode ser continuada em pacientes com RET de Grau 1 e 2 sem interrupção ou modificação, a critério do médico. Os pacientes nos estudos MCL-001 e MCL-002 que apresentaram RET de Grau 1 e 2 foram tratados com corticosteroides, drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs) e/ou analgésicos narcóticos para o tratamento dos sintomas de RET. A decisão de tomar medidas terapêuticas para RET deve ser feita após a avaliação clínica cautelosa individual do paciente. Em pacientes com RET de Grau 3 ou 4, interrompa o tratamento com lenalidomida até que RET se resolva para \leq Grau 1, e os pacientes podem ser tratados para o gerenciamento dos sintomas conforme a orientação de tratamento de RET de Grau 1 e 2.

- Não houve relatos de SLT no estudo MCL-001. No estudo MCL-002, SLT foi relatada em um paciente em cada grupo de tratamento.

Morte precoce em pacientes com LCM

Em outro estudo de LCM, houve um aumento de mortes precoces (dentro de 20 semanas), 12,9% no grupo da lenalidomida *versus* 7,1% no grupo controle. Na análise exploratória multivariada, o fator de risco para óbitos precoces incluiu alta carga tumoral, escore MIPI no momento do diagnóstico e elevado leucograma no início do estudo ($\geq 10 \times 10^9/L$).

5.6 Gravidez, lactação e fertilidade

5.6.1 Uso na gravidez

Toxicidade embrio-fetal: Não utilizar lenalidomida em mulheres grávidas. Mulheres com potencial de engravidar não devem usar lenalidomida, a menos que todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez sejam cumpridas. Se lenalidomida for utilizada durante a gravidez, pode ocorrer malformações congênitas graves com risco à vida ou morte embrio-fetal. Mulheres em idade fértil devem ser submetidas a dois testes de gravidez negativos antes de iniciar o tratamento com lenalidomida. Mulheres em idade fértil devem utilizar ao menos dois métodos de contracepção por 30 dias antes da terapia, durante a terapia com lenalidomida e interrupções da dose, e nos 30 dias após a descontinuação da terapia com lenalidomida. Os pacientes devem ser instruídos a nunca compartilhar este medicamento com outra pessoa e a devolver todas as cápsulas não utilizadas no local onde o medicamento foi retirado.

A lenalidomida está estruturalmente relacionada com a talidomida.

A talidomida é uma substância ativa teratogênica humana conhecida que causa malformações congênitas graves com risco à vida. Um estudo de desenvolvimento embriofetal em macacos indica que lenalidomida produziu malformações na prole de macacas que receberam o medicamento durante a gravidez. As malformações foram observadas em doses tão baixas quanto 0,5 mg/kg/dia; a exposição em macacas nesta dose (AUC de 378 ng.h/mL) foi 0,17 vez a exposição de uma dose clínica humana de 25 mg/dia (AUC de 2215 ng.h/mL). O efeito teratogênico de lenalidomida em humanos não pode ser descartado. Portanto:

- Se não for estabelecida uma contracepção eficaz, a paciente deve ser encaminhada para um profissional de saúde qualificado para aconselhamento em contracepção, para que possa ser iniciada uma contracepção. Podem considerar-se como exemplos de métodos de contracepção adequados, os seguintes: implante, dispositivo intrauterino com levonorgestrel (DIU), depósito de acetato de medroxiprogesterona, laqueadura das trompas, relações sexuais apenas com um parceiro vasectomizado (a vasectomia tem que ser confirmada por duas análises negativas ao sêmen), pílulas de inibição da ovulação só com progesterona (exemplo: desogestrel). Em decorrência do risco elevado de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com MM recebendo lenalidomida em regimes combinados e a uma menor extensão de pacientes com SMD eLCM recebendo lenalidomida em monoterapia, pílulas anticoncepcionais orais combinadas não são recomendadas. Se a paciente utiliza contraceptivo oral combinado, o método deverá ser alterado para um dos métodos listados anteriormente. O risco de tromboembolismo venoso continua por 4 a 6 semanas após a interrupção do contraceptivo oral combinado. A eficácia dos contraceptivos pode ser reduzida durante o co-tratamento com dexametasona. Os implantes e os dispositivos intrauterinos com levonorgestrel estão associados a um aumento do risco de infecção no momento da inserção e hemorragia vaginal irregular. Deve-se considerar a utilização de antibióticos profiláticos, particularmente em pacientes com neutropenia. Geralmente, os dispositivos intrauterinos com cobre não são recomendados devido aos potenciais riscos de infecção no momento da inserção e perda de sangue menstrual que pode comprometer as pacientes com neutropenia ou trombocitopenia.
- Mulheres em idade fértil devem fazer um teste de gravidez pelo menos a cada 4 semanas durante o tratamento com lenalidomida, e 4 semanas após o fim do tratamento, exceto em caso de esterilização tubária confirmada. Para mulheres com ciclos menstruais irregulares, os testes de gravidez devem ocorrer pelo menos a cada 2 semanas.
- Se a gravidez ocorrer durante o tratamento, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado. Sob estas condições, a paciente deve ser encaminhada a um obstetra/ginecologista com experiência em toxicidade reprodutiva para posterior avaliação e aconselhamento.
- É obrigatório que as mulheres em idade fértil recebam aconselhamento para estarem cientes dos riscos de lenalidomida. A lenalidomida é contraindicada em mulheres em idade fértil, a menos que todos os termos de aconselhamento sejam atendidos.
- Para pacientes do sexo masculino que fazem uso de lenalidomida, os dados clínicos demonstraram a presença de lenalidomida no sêmen humano. Assim, os pacientes do sexo masculino que fazem uso de lenalidomida devem utilizar preservativo durante as relações sexuais (mesmo que tenham sido submetidos a uma vasectomia bem sucedida) enquanto estiverem em terapia com lenalidomida e interrupções de dose, e por 30 dias após a descontinuação da terapia com lenalidomida se a sua parceira estiver em idade fértil. Pacientes do sexo masculino que fazem uso de lenalidomida não devem doar esperma e por pelo menos 30 dias após a descontinuação da terapia. Caso a parceira engravidar durante o tratamento com lenalidomida, o médico deverá ser imediatamente informado. A parceira deverá ser encaminhada para um médico obstetra/ginecologista com experiência em toxicidade reprodutiva para avaliação e aconselhamento.

5.6.2 Uso na lactação

Não se sabe se lenalidomida é excretada no leite humano. Em decorrência do potencial de lenalidomida para reações adversas em lactentes, uma decisão deve ser feita sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

5.7 Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir ou utilizar máquinas. A lenalidomida pode apresentar uma influência leve ou moderada sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas. Fadiga, tonturas, sonolência, vertigens e visão turva foram relatadas com o uso de lenalidomida. Portanto, recomenda-se precaução ao dirigir ou operar máquinas.

5.8 Uso em crianças e adolescentes

A lenalidomida não deve ser utilizado em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos.

Para lenalidomida 5 mg:

Atenção: contém 107,00 mg de lactose/cápsula dura.

Atenção: contém o(s) corante(s) óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto, azul brilhante e amarelo crepúsculo que pode(m), eventualmente, causar reações alérgicas.

Para lenalidomida 10 mg:

Atenção: contém 214,00 mg de lactose/cápsula dura.

Atenção: contém o(s) corante(s) vermelho allura 129, azul brilhante, amarelo crepúsculo e amarelo de tartrazina que pode(m), eventualmente, causar reações alérgicas.

Para lenalidomida 15 mg:

Atenção: contém 120,00 mg de lactose/cápsula dura.

Atenção: contém o(s) corante(s) vermelho allura 129, azul brilhante, amarelo de tartrazina, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto que pode(m), eventualmente, causar reações alérgicas.

Para lenalidomida 25 mg:

Atenção: contém 200,00 mg de lactose/cápsula dura.

Nuyvor (lenalidomida) 10 mg e 15 mg: Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

6.1 Interações medicamentosas

A lenalidomida não é um substrato, inibidor ou indutor das enzimas do citocromo P450 *in vitro*. Assim, a coadministração de substratos, inibidores ou indutores do citocromo P450 com lenalidomida provavelmente não resulta em interações medicamentosas clinicamente relevantes.

In vitro, lenalidomida não inibe a glicuronidação da bilirrubina mediada por UGT1A1 em microssomos hepáticos humanos originários de doadores representando os genótipos UGT1A1*1/*1, UGT1A1*1/*28 e UGT1A1*28/*28.

A coadministração de doses múltiplas de 10 mg de lenalidomida não apresentou efeito sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica de dose única de R- e S-varfarina. A coadministração de uma dose única de 25 mg de varfarina não apresentou efeito sobre a farmacocinética de lenalidomida. No entanto, não se sabe se há interação durante a utilização clínica (tratamento concomitante com dexametasona). A dexametasona é um indutor enzimático fraco a moderado e seus efeitos sobre varfarina são desconhecidos. É aconselhável o monitoramento cuidadoso da concentração de varfarina durante o tratamento.

Quando digoxina foi coadministrada com lenalidomida (10 mg/dia), a $C_{máx}$ e $ASC0-\infty$ da digoxina foram 14% mais elevados do que quando digoxina foi administrada concomitantemente com placebo. O monitoramento periódico dos níveis plasmáticos de digoxina, de acordo com a avaliação clínica e com base na prática clínica padrão em pacientes que recebem esta medicação, é recomendado durante a administração de lenalidomida.

Em pacientes com mieloma múltiplo, a coadministração de doses únicas ou múltiplas de dexametasona (40 mg/dia) não apresentou efeito significativo sobre a farmacocinética de doses múltiplas de lenalidomida (25 mg/dia).

In vitro, lenalidomida é um substrato fraco, porém não é um inibidor da glicoproteína P (P-gp). A coadministração de doses múltiplas do inibidor da P-gp quinidina (600 mg, duas vezes ao dia) não apresentou efeito sobre a farmacocinética da dose única de lenalidomida (25 mg). A coadministração única de lenalidomida (25 mg) e o inibidor/substrato da P-gp temsirolimo (25 mg) não afeta a farmacocinética de nenhuma das substâncias.

Estudos *in vitro* demonstraram que lenalidomida não é um substrato da proteína humana de resistência do câncer de mama (BCRP), dos transportadores da proteína de resistência a múltiplas drogas (MRP) MRP1, MRP2 ou MRP3, dos

transportadores aniónicos orgânicos (OAT) OAT1 e OAT3, do polipeptídeo de transporte aniónico orgânico 1B1 (OATP1B1 ou OATP2), dos transportadores catiônicos orgânicos (OCT) OCT1 e OCT2, da proteína de extrusão de múltiplas drogas e toxinas (MATE) MATE1, e dos novos transportadores catiônicos orgânicos (OCTN) OCTN1 e OCTN2. A lenalidomida não é um inibidor da bomba de exportação de sais biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 ou OCT2.

Agentes eritropoietícios ou outros agentes que possam aumentar o risco de trombose, como a terapia de reposição hormonal, devem ser utilizados com cautela em pacientes com MM recebendo lenalidomida com dexametasona (vide itens 5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9 - REAÇÕES ADVERSAS).

Pacientes com MM recebendo lenalidomida e dexametasona e a uma menor extensão de pacientes na manutenção do mieloma múltiplo recém-diagnosticado após transplante autólogo de células-tronco, SMD e LCM recebendo lenalidomida em monoterapia, bem como pacientes que fazem uso de pílulas anticoncepcionais orais combinadas ou terapia de reposição hormonal, apresentam um risco elevado de eventos tromboembólicos venosos. Os médicos devem avaliar o risco-benefício dos métodos anticoncepcionais ou de reposição hormonal com seus pacientes. Devem ser tomadas medidas eficazes para evitar a gravidez (vide itens 5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "5.6.1 – Uso na gravidez).

6.2 Interações com testes laboratoriais

Não foram identificadas interações.

6.3 Outras formas de interação

Não foram identificadas interações.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A lenalidomida deve ser arrazenada em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

A lenalidomida possui prazo de validade de 36 meses a partir da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A lenalidomida 5 mg apresenta-se na forma de cápsula dura com tampa verde opaca e corpo marrom claro, tamanho da cápsula No. 2, impresso em tinta preta com "LP" na tampa e "638" no corpo e preenchido com pó branco.

A lenalidomida 10 mg apresenta-se na forma de cápsula dura, com tampa amarela opaca e corpo cinza opaco, tamanho da cápsula No. 0, impresso em tinta preta com "LP" na tampa e "639" no corpo e preenchido com pó branco.

A lenalidomida 15 mg apresenta-se na forma de cápsula dura, com tampa marrom opaca e corpo cinza opaco, cápsula tamanho No. 2, impresso em tinta preta com "LP" na tampa e "640" no corpo e preenchido com pó branco.

A lenalidomida 25 mg apresenta-se na forma de cápsula dura, com uma tampa branca opaca e corpo branco opaco, cápsula tamanho No. 0, impresso em tinta preta com "LP" na tampa e "642" no corpo e preenchido com pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1 Administração

Este medicamento deve ser administrado por via oral praticamente no mesmo horário todos os dias. As cápsulas de lenalidomida devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente com água, com ou sem alimentos.

Se menos de 12 horas decorrerem desde uma dose esquecida, o paciente pode administrar a dose. Se mais de 12 horas decorrerem desde uma dose esquecida no horário normal, o paciente não deve administrar a dose, mas sim administrar a próxima dose no horário normal no dia seguinte. Não administrar 2 doses no mesmo horário.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

8.2 Adultos

8.2.1 Mieloma múltiplo

MIELOMA MÚLTIPLO RECÉM-DIAGNOSTICADO

- A lenalidomida em combinação com dexametasona (Rd) para pacientes não elegíveis a transplante

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg/dia via oral nos Dias 1-21, em ciclos de tratamento repetidos a cada 28 dias. A dose recomendada de dexametasona é 40 mg/dia via oral nos Dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos de tratamento repetidos a cada 28 dias. Vide itens 8.4 - Idosos e 8.5 - Uso em pacientes com função renal comprometida—para quaisquer ajustes de doses com base na idade do paciente ou insuficiência renal. Os pacientes podem continuar o tratamento com lenalidomida e dexametasona até a progressão da doença ou intolerância ao mesmo.

O tratamento da lenalidomida em combinação com a dexametasona não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) for < 1.000/mcL e a contagem de plaquetas < 50.000 mcL.

A dose é mantida ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais. As orientações para a modificação de dose em mieloma múltiplo recém-diagnosticado, como demonstrado a seguir, são recomendadas para o gerenciamento da neutropenia (ANC < 500/mcL), neutropenia de Grau 4 (ANC < 500/mcL) ou neutropenia febril (febre ≥ 38,5°C e ANC < 1.000/mcL), trombocitopenia de Grau 4 (plaquetas < 25.000/mcL) ou outras toxicidades não hematológicas de Grau 3 ou 4 consideradas relacionadas à lenalidomida.

Ajuste de dose recomendado

Passos para redução da dose*

	Lenalidomida	Dexametasona
Dose inicial	25 mg	40 mg
Nível da dose -1	20 mg	20 mg
Nível da dose -2	15 mg	12 mg
Nível da dose -3	10 mg	8 mg
Nível da dose -4	5 mg	4 mg
Nível da dose -5	5 mg (a cada dois dias)	NA

* A redução de dose para ambos os produtos pode ser gerenciada independentemente.

Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para < 25.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma completo semanalmente.*
Retornam para ≥ 50.000/mcL	Reiniciar lenalidomida em 5 mg a menos da dose anterior. Após a dose com 5 mg diárias, reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias.

*Se a toxicidade limitante da dose (DLT) ocorrer após o dia 15 de um ciclo, a dose da lenalidomida será interrompida pelo menos durante o restante do ciclo atual de 28 dias.

Neutropenia

Quando os neutrófilos	Ação recomendada*
Diminuem para < 500/mcL ou neutropenia febril (febre ≥ 38,5°C e ANC ≥ 1.000/mcL)	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma completo semanalmente.
Retornam para ≥ 1.000/mcL	Reiniciar lenalidomida em 5 mg a menos da dose anterior. Após a dose com 5 mg diárias, reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias.

* A critério do médico, se a neutropenia for a única toxicidade em qualquer nível de dose, adicionar fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e manter o nível de dose de lenalidomida.

Se a dose de lenalidomida tiver sido reduzida devido a toxicidades hematológicas dose limitantes (DLT), a dose de lenalidomida pode ser novamente aumentada para o nível de dose seguinte mais elevado (até à dose inicial), de acordo com o critério do médico, se a terapia continuada com lenalidomida/dexametasona resultou na melhoria da função da medula óssea (sem DLT durante pelo menos 2 ciclos consecutivos e com uma ANC ≥ 1.500/mcL com uma contagem de plaquetas ≥ 100.000/mcL no início de um novo ciclo de tratamento com o nível de dose atual).

Outras toxicidades de Grau 3/4

Para outras toxicidades de Grau 3/4 consideradas relacionadas à lenalidomida, interromper o tratamento e reiniciar no próximo nível de dose menor quando a toxicidade se resolver para ≤ Grau 2, a critério do médico.

Descontinuação de lenalidomida

A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada em caso de erupção cutânea de Grau 2-3. A lenalidomida deve ser descontinuada nos casos de angioedema, anafilaxia, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS, e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

- Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida por tratamento de manutenção com lenalidomida (MPR+R) em pacientes não elegíveis a transplante

A dose inicial recomendada é 0,18 mg/kg de melfalano via oral nos Dias 1-4 dos ciclos repetidos de 28 dias; 2 mg/kg de prednisona via oral nos Dias 1-4 dos ciclos repetidos de 28 dias; e 10 mg/dia de lenalidomida via oral nos Dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias por até 9 ciclos. Vide itens 8.4 - Idosos e 8.5 - Uso em pacientes com função renal comprometida para quaisquer ajustes de doses com base na idade do paciente ou insuficiência renal. Os pacientes que concluíram 9 ciclos ou que não conseguiram concluir a terapia combinada em decorrência da intolerância são tratados com 10 mg de lenalidomida via oral nos Dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias, administrados até a progressão da doença.

O tratamento com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) for < 1500/mcL, e/ou a contagem de plaquetas < 75.000/mcL (ou < 30.000/mcL quando ≥ 50% de células nucleadas da medula óssea são células plasmáticas).

Ajuste de dose recomendado

A administração é continuada ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais. As diretrizes de modificação de dose para o mieloma múltiplo recém-diagnosticado, conforme resumido abaixo, são recomendadas para o gerenciamento da neutropenia (neutrófilos < 500/mcL), neutropenia de Grau 4 (ANC < 500/mcL) ou neutropenia febril (febre ≥ 38,5°C e ANC < 1000/mcL), trombocitopenia (Grau 4) ou outras toxicidades não hematológicas de Grau 3 ou 4 consideradas relacionadas à lenalidomida.

Passos para redução da dose

	Lenalidomida	Melfalano	Prednisona
Dose inicial	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nível da dose -1	15 mg (a cada dois dias)	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nível da dose -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nível da dose -3	5 mg (a cada dois dias)	NA	0,25 mg/kg

Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Reduzem para < 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma completo semanalmente.
Retornam para ≥ 30.000/mcL	Reinic平ar lenalidomida e melfalano no nível de dose -1
Para cada redução subsequente abaixo de < 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para ≥ 30.000/mcL	Reinic平ar lenalidomida no próximo nível de dose menor -2 ou -3 para o regime de dose indicado. Não administrar dose abaixo do menor nível de dose de lenalidomida no regime de dose indicado.

Neutropenia

Quando os neutrófilos	Ação recomendada*
Reduzem para < 500/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma completo semanalmente.
Retornam para ≥ 500/mcL	Reinic平ar lenalidomida e melfalano no nível de dose -1
Para cada redução subsequente abaixo de < 500/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para ≥ 500/mcL	Reinic平ar lenalidomida no próximo nível de dose menor -2 ou -3 para o regime de dose indicado. Não administrar dose abaixo do menor nível de dose de lenalidomida no regime de dose indicado.

*A critério do médico, se a neutropenia for a única toxicidade em qualquer nível de dose, adicionar fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e manter o nível de dose de lenalidomida.

Outras toxicidades de Grau 3/4

Para outras toxicidades de Grau 3/4 consideradas relacionadas à lenalidomida, interromper o tratamento e reiniciar no próximo nível de dose menor quando a toxicidade se resolver para \leq Grau 2, a critério do médico.

Descontinuação de lenalidomida

A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada para erupção cutânea de Grau 2-3. A lenalidomida deve ser descontinuada nos casos de angioedema, anafilaxia, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS, e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

- A lenalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona (RVd) sem intenção de transplante imediato

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1-14, por até oito ciclos de 3 semanas. A dose recomendada de bortezomibe é 1,3 mg/m², nos Dias 1, 4, 8 e 11, por até oito ciclos de 3 semanas. A dose recomendada de dexametasona é 20 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12, por até oito ciclos de 3 semanas.

Os pacientes devem completar até oito ciclos de 21 dias (24 semanas) do tratamento inicial com RVd. Após a terapia inicial, continuar lenalidomida 25 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias, em combinação com dexametasona. A dose recomendada de dexametasona é 40 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos repetidos de 28 dias. A terapia pode continuar até haver progressão da doença ou intolerância.

A administração é continuada ou modificada com base em achados clínicos e laboratoriais. As diretrizes de modificação da dose para lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado recomendam tratar neutropenia Grau 4 (ANC < 500/mcL) ou neutropenia febril (febre \geq 38,3°C e ANC < 1.000/mcL), trombocitopenia Grau 4 (plaquetas < 25.000/mcL) ou outras toxicidades não hematológicas Grau 3 ou 4, consideradas relacionadas à lenalidomida.

Para ajustes de dose devido à toxicidade com bortezomibe ou dexametasona, consultar as informações de bula dos respectivos produtos.

Ajuste de dose recomendado

Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Ação Recomendada
Reduzem para < 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma completo semanalmente
Retornam para > 50.000/mcL	Reinic平ar lenalidomida com 5 mg a menos do que na dose anterior
Para cada redução subsequente abaixo de < 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para \geq 50.000/mcL	Reinic平ar lenalidomida em 5 mg a menos da dose anterior. Após a dose com 5 mg diários, reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias.

Neutropenia

Quando os neutrófilos	Ação Recomendada*
Reduzem para < 500/mcL ou neutropenia febril (febre \geq 38,5°C e ANC < 1.000/mcL)	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma completo semanalmente
Retornam para \geq 1.000/mcL	Reinic平ar lenalidomida com 5 mg a menos do que na dose anterior
Para cada redução subsequente abaixo de < 500/mcL ou neutropenia febril	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para \geq 1.000/mcL	Reinic平ar lenalidomida em 5 mg a menos da dose anterior. Após a dose com 5 mg diários, reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias.

*Se ocorreu neutropenia, adicionar o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) aos ciclos subsequentes de quimioterapia.

Outras toxicidades de Grau 3/4

Para outras toxicidades de Grau 3/4 consideradas relacionadas à lenalidomida, interromper o tratamento e reiniciar no próximo nível de dose menor quando a toxicidade se resolver para \leq Grau 2, a critério do médico.

Descontinuação de lenalidomida

A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada para erupção cutânea de Grau 2-3. A lenalidomida deve ser descontinuada nos casos de angioedema, anafilaxia, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS, e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

- Lenalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona (RVd) com intenção de transplante (terapia inicial)

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1-21, por até seis ciclos de 28 dias. A dose recomendada de bortezomibe é 1,3 mg/m², nos Dias 1, 4, 8 e 11, por até seis ciclos de 28 dias. A dose recomendada de dexametasona é 40 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1 a 4 e 9 a 12, por até seis ciclos de 28 dias. Os pacientes devem completar até seis ciclos de 28 dias (24 semanas) do tratamento inicial com RVd.

Esquema Alternativo

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1-14, por até oito ciclos de 21 dias. A dose recomendada de bortezomibe é 1,3 mg/m², nos Dias 1, 4, 8 e 11, por até oito ciclos de 3 semanas. A dose recomendada de dexametasona é 20 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12, por até oito ciclos de 3 semanas. Os pacientes devem completar até oito ciclos de 21 dias (24 semanas) do tratamento inicial com RVd.

Para os pacientes que prosseguem para o transplante autólogo de células-tronco, deve ocorrer a mobilização hematopoietica das células tronco no período de 4 ciclos da terapia inicial.

O tratamento com lenalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona não deve ser iniciado se ANC < 1.000/mcL e o número de plaquetas < 50.000/mcL.

A administração é continuada ou modificada com base em achados clínicos e laboratoriais. As diretrizes de modificação da dose para lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado recomendam tratar neutropenia Grau 4 (ANC < 500/mcL) ou neutropenia febril (febre ≥ 38,3°C e ANC < 1.000/mcL), trombocitopenia Grau 4 (plaquetas < 25.000/mcL) ou outras toxicidades não hematológicas Grau 3 ou 4, consideradas relacionadas à lenalidomida.

Para ajustes de dose devido à toxicidade com bortezomibe ou dexametasona, consultar as informações de prescrição do produto.

Ajuste de dose recomendado

Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Ação Recomendada
Reduzem para < 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma completo semanalmente
Retornam para > 50.000/mcL	Reinic平ar lenalidomida com 5 mg a menos do que na dose anterior
Para cada redução subsequente abaixo de < 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para ≥ 50.000/mcL	Reinic平ar lenalidomida em 5 mg a menos da dose anterior. Após a dose com 5 mg diários, reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias.

Neutropenia

Quando os neutrófilos	Ação Recomendada*
Reduzem para < 500/mcL ou neutropenia febril (febre ≥ 38,5°C e ANC < 1.000/mcL)	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma completo semanalmente
Retornam para ≥ 1.000/mcL	Reinic平ar lenalidomida com 5 mg a menos do que na dose anterior
Para cada redução subsequente abaixo de < 500/mcL ou neutropenia febril	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para ≥ 1.000/mcL	Reinic平ar lenalidomida em 5 mg a menos da dose anterior. Após a dose com 5 mg diários, reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias. .

*Se ocorreu neutropenia, adicionar o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) aos ciclos subsequentes de quimioterapia.

Outras toxicidades de Grau 3/4

Para outras toxicidades de Grau 3/4 consideradas relacionadas à lenalidomida, interromper o tratamento e reiniciar no próximo nível de dose menor quando a toxicidade se resolver para ≤ Grau 2, a critério do médico.

Descontinuação de lenalidomida

A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada para erupção cutânea de Grau 2-3. A lenalidomida deve ser descontinuada nos casos de angioedema, anafilaxia, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS, e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

- Tratamento de manutenção com lenalidomida após transplante autólogo de células-tronco

Após o transplante autólogo de células-tronco, iniciar o tratamento de manutenção com lenalidomida assim que houver recuperação hematológica adequada (aproximadamente 3 a 6 meses, ANC \geq 1000/ μ L e/ou contagens de plaquetas \geq 75.000/ μ L), a critério do médico.

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 10 mg/dia de forma contínua (Dias 1-28 dos ciclos repetidos de 28 dias), administrados até a progressão da doença ou intolerância. Após 3 ciclos de tratamento de manutenção (84 dias), a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia se for tolerada.

Ajuste de dose recomendado

Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Ação recomendada ^a
Reduzem para $<$ 30.000/ μ cL	Interromper o tratamento com lenalidomida e monitorar semanalmente a contagem de células sanguíneas
Retornam para \geq 30.000/ μ cL	Reinic平ar a lenalidomida com 5 mg abaixo da dose anterior
Para cada redução subsequente abaixo de $<$ 30.000/ μ cL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para \geq 30.000/ μ cL	Reinic平ar a lenalidomida com 5 mg abaixo da dose anterior
Se a dose diária for de 5 mg, para cada redução subsequente abaixo de $<$ 30.000/ μ cL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para \geq 30.000/ μ cL	Reinic平ar a lenalidomida com 5 mg nos Dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias. Não administrar doses abaixo de 5 mg nos Dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias.

* Após 3 ciclos de manutenção com lenalidomida, a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia, se tolerado.

Neutropenia

Quando os neutrófilos	Ação recomendada ^{a, b}
Reduzem para $<$ 500/ μ cL	Interromper o tratamento com lenalidomida e monitorar semanalmente a contagem de células sanguíneas
Retornam para \geq 500/ μ cL	Reinic平ar a lenalidomida com 5 mg abaixo da dose anterior
Para cada redução subsequente abaixo de $<$ 500/ μ cL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para \geq 500/ μ cL	Reinic平ar a lenalidomida com 5 mg abaixo da dose anterior
Se a dose diária for de 5 mg, para cada redução subsequente abaixo de $<$ 500/ μ cL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para \geq 500/ μ cL	Reinic平ar a lenalidomida com 5 mg nos Dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias. Não administrar doses abaixo de 5 mg nos Dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias.

^a A critério do médico, se a neutropenia for a única toxicidade em qualquer nível de dose, adicione um fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) e mantenha o nível de dose da lenalidomida.

^b Após 3 ciclos de manutenção com lenalidomida, a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia, se tolerado.

Outras toxicidades de Grau 3/4

Para outras toxicidades de Grau 3/4 consideradas relacionadas à lenalidomida, interromper o tratamento e reiniciar no próximo nível de dose menor quando a toxicidade se resolver para \leq Grau 2, a critério do médico.

Descontinuação de lenalidomida

A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada para erupção cutânea de Grau 2-3. A lenalidomida deve ser descontinuada nos casos de angioedema, anafilaxia, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS, e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

MIELOMA MÚLTIPIO REFRATÁRIO/RECIDIVADO

Dose recomendada

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

A administração é continuada ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais [vide item 8.5- Uso em pacientes com função renal comprometida” para os ajustes da dose inicial de lenalidomida, recomendados para pacientes com comprometimento renal (Clcr < 60 mL/min)].

Ajuste de dose recomendado

Os ajustes de dose, conforme resumidos a seguir, são recomendados para gerenciar a neutropenia ou trombocitopenia de Grau 3 ou 4, ou outra toxicidade de Grau 3 ou 4 considerada relacionada com a lenalidomida.

Etapas para a redução da dose

Dose inicial	25 mg
Nível posológico -1	15 mg
Nível posológico -2	10 mg
Nível posológico -3	5 mg

Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Reduzem pela primeira vez para < 30.000/mcL Retornam para ≥ 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida Reiniciar lenalidomida no nível de dose -1
Para cada redução subsequente abaixo de < 30.000/mcL Retornam para ≥ 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -2 ou -3), uma vez ao dia.

Neutropenia

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Reduzem pela primeira vez para < 500/mcL Retornam para ≥ 500/mcL, quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Interromper o tratamento com lenalidomida Reiniciar lenalidomida com a dose inicial, uma vez ao dia.
Retornam para ≥ 500/mcL, quando são observadas toxicidades hematológicas dependentes da dose que não a neutropenia	Reiniciar lenalidomida no nível de dose -1, uma vez ao dia
Para cada redução subsequente abaixo de < 500/mcL Retornam para ≥ 500/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -1, -2 ou -3), uma vez ao dia.

No caso de neutropenia, deve-se considerar a utilização de fatores de crescimento no gerenciamento do paciente.

Outras toxicidades de Grau 3/4

Para outras toxicidades de Grau 3/4 consideradas relacionadas à lenalidomida, interromper o tratamento e reiniciar no próximo nível de dose menor quando a toxicidade se resolver para ≤ Grau 2, a critério do médico.

Descontinuação de lenalidomida

A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada para erupção cutânea de Grau 2-3. A lenalidomida deve ser descontinuada nos casos de angioedema, anafilaxia, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS, e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

8.2.2 Síndrome mielodisplásica

Dose recomendada

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 administração é continuada ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais.

Vide item “8.50 - Uso em pacientes com função renal comprometida” para os ajustes da dose inicial de lenalidomida, recomendados para pacientes com comprometimento renal ($\text{Cl}_{\text{Cr}} < 60 \text{ mL/min}$).

Ajuste de dose recomendado

Trombocitopenia

Os pacientes que recebem inicialmente 10 mg e que apresentam trombocitopenia devem ter sua administração ajustada como se segue:

Se trombocitopenia se desenvolver DENTRO de 4 semanas do início do tratamento com 10 mg

Se o valor basal $\geq 100.000/\text{mcL}$

Quando as plaquetas
Reduzem para $< 50.000/\text{mcL}$
Retornam para $\geq 50.000/\text{mcL}$

Ação recomendada
Interromper o tratamento com lenalidomida.
Reinic平ar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia
continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Se o valor basal $< 100.000/\text{mcL}$

Quando as plaquetas
Reduzem para 50% do valor basal
Se o valor basal é $\geq 60.000/\text{mcL}$ e retorna para $\geq 50.000/\text{mcL}$
Se o valor basal é $< 60.000/\text{mcL}$ e retorna para $\geq 30.000/\text{mcL}$

Ação recomendada
Interromper o tratamento com lenalidomida.
Reinic平ar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia
continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.
Reinic平ar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia
continuamente em ciclos repetidos de 28 dias

Se trombocitopenia se desenvolver APÓS 4 semanas do início do tratamento com 10 mg

Quando as plaquetas
 $< 30.000/\text{mcL}$ ou $< 50.000/\text{mcL}$ com transfusão de
plaquetas
Retornam para $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sem insuficiência
hemostática)

Ação recomendada
Interromper o tratamento com lenalidomida.
Reinic平ar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia
continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Pacientes que apresentam trombocitopenia com 5 mg diários devem ter sua administração ajustada como se segue:

Se trombocitopenia se desenvolver durante o tratamento com 5 mg diários

Quando as plaquetas
 $< 30.000/\text{mcL}$ ou $< 50.000/\text{mcL}$ com transfusão de
plaquetas
Retornam para $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sem insuficiência
hemostáticos)

Ação recomendada
Interromper o tratamento com lenalidomida.
Reinic平ar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias em
ciclos repetidos de 28 dias.

Neutropenia

Os pacientes que recebem inicialmente 10 mg e que apresentam neutropenia devem ter sua dose ajustada como se segue:

Se neutropenia se desenvolver DENTRO de 4 semanas do início do tratamento com 10 mg

Se ANC basal $\geq 1.000/\text{mcL}$

Quando os neutrófilos

Ação recomendada

Reduzem para < 750/mcL
Retornam para \geq 1.000/mcL

Interromper o tratamento com lenalidomida.
Reinic平ar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Se ANC basal < 1.000/mcL

Quando os neutrófilos
Reduzem para < 500/mcL
Retornam para \geq 500/mcL

Ação recomendada
Interromper o tratamento com lenalidomida.
Reinic平ar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Se neutropenia se desenvolver APÓS 4 semanas do início do tratamento com 10 mg

Quando os neutrófilos
< 500/mcL por \geq 7 dias ou < 500/mcL associado com febre (\geq 38,5°C)
Retornam para \geq 500/mcL

Ação recomendada
Interromper o tratamento com lenalidomida.
Reinic平ar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Pacientes que apresentam neutropenia com 5 mg diários devem ter sua administração ajustada como se segue:

Se neutropenia se desenvolver durante o tratamento com 5 mg diários

Quando os neutrófilos
< 500/mcL por \geq 7 dias ou < 500/mcL associado com febre (\geq 38,5°C)
Retornam para \geq 500/mcL

Ação recomendada
Interromper o tratamento com lenalidomida.
Reinic平ar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Outras toxicidades de Grau 3/4

Para outras toxicidades de Grau 3/4 consideradas relacionadas à lenalidomida, interromper o tratamento e reiniciar no próximo nível de dose menor quando a toxicidade se resolver para \leq Grau 2, a critério do médico.

Descontinuação de lenalidomida

A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada nos casos de erupção cutânea de Grau 2-3. A lenalidomida deve ser descontinuada nos casos de angioedema, anafilaxia, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

8.2.3 Linfoma folicular ou linfoma de zona marginal

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 20 mg via oral uma vez ao dia nos Dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias por até 12 ciclos de tratamento. A dose inicial recomendada de rituximabe é 375 mg/m² via intravenosa (IV) a cada semana no Ciclo 1 (Dias 1, 8, 15 e 22) e Dia 1 de cada ciclo de 28 dias nos Ciclos 2 a 5.

O tratamento com lenalidomida não deverá ser iniciado caso a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) seja < 1.000/mcL e número de plaquetas < 50.000/mcL, salvo se secundários à infiltração da medula óssea pelo linfoma.

A administração é continuada ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais [vide item 8.5 - Uso em pacientes com função renal comprometida- para os ajustes da dose inicial de lenalidomida, recomendados para pacientes com comprometimento renal (CLcr < 60 mL/min)].

Para ajustes de dose devido à toxicidade com rituximabe, consultar as informações de bula do produto.

Ajustes de dose recomendado

Os ajustes de dose, conforme resumido a seguir, são recomendados para gerenciar neutropenia ou trombocitopenia de Grau 3 ou 4, ou outra toxicidade de Grau 3 ou 4 considerada relacionada à lenalidomida.

Trombocitopenia

Quando as plaquetas:	Ação Recomendada
Reduzem para < 50.000 células/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma semanalmente
Retornam para ≥ 50.000 células/mcL	Reinic平ar lenalidomida na dose de 15 mg uma vez ao dia (Dias 1-21 do ciclo de 28 dias)
Para cada redução subsequente abaixo de 50.000 células/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma semanalmente
Retornam para ≥ 50.000 células/mcL	Reinic平ar lenalidomida uma vez ao dia na dose de 5 mg a menos do que a dose anterior. Caso a dose inicial do paciente tenha sido de 20 mg, não administrar abaixo de 5 mg ao dia. Caso a dose inicial do paciente tenha sido de 10 mg, não administrar abaixo de 5 mg em dias alternados.

Neutropenia

Quando ANC	Ação recomendada ^a
Reduz para < 1.000 células/mcL por no mínimo 7 dias	
OU	
Reduz para < 1.000 células/mcL com febre associada (temperatura corporal ≥ 38,5°C)	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma semanalmente
OU	
Reduz para < 500 células/mcL	
Retorna para ≥ 1.000 células/mcL	Reinic平ar lenalidomida na dose de 15 mg (Dias 1-21 do ciclo de 28 dias)
Para cada redução subsequente abaixo de 1.000 células/mcL por no mínimo 7 dias ou redução para < 1.000 células/mcL com febre associada (≥ 38,5°C) ou redução para < 500 células/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma semanalmente
Retorna para ≥ 1.000 células/mcL	Reinic平ar lenalidomida com 5 mg a menos do que a dose anterior. Caso a dose inicial do paciente tenha sido de 20 mg, não administrar abaixo de 5 mg ao dia. Caso a dose inicial do paciente tenha sido de 10 mg, não administrar abaixo de 5 mg em dias alternados.

^a A critério do médico, se a neutropenia for a única toxicidade em qualquer nível de dose, adicione um fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF).

Outras Toxicidades de Grau 3/4

Para outras toxicidades de Grau 3/4 consideradas relacionadas à lenalidomida, interromper o tratamento e reiniciar no próximo nível de dose menor quando a toxicidade se resolver para ≤ Grau 2, a critério do médico.

Descontinuação de lenalidomida

A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada para erupção cutânea de Grau 2-3. A lenalidomida deve ser descontinuada para angioedema, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea exfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

8.2.4 Linfoma de Células do Manto Recidivante ou Refratário

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg administrados via oral uma vez ao dia nos Dias 1-21, repetidos em ciclos de tratamento a cada 28 dias. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A administração é continuada ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais [vide item “8.5 - Uso em pacientes com função renal comprometida” para os ajustes da dose inicial de lenalidomida, recomendados para pacientes com comprometimento renal ($CL_{Cr} < 60 \text{ mL/min}$)].

Ajustes de dose recomendado

Os ajustes de dose, conforme resumido a seguir, são recomendados para gerenciar neutropenia ou trombocitopenia de Grau 3 ou 4, ou outra toxicidade de Grau 3 ou 4 considerada relacionada à lenalidomida.

Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Reduzem para < 50.000 células/ mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma no mínimo a cada 7 dias
Retornam para ≥ 60.000 células/ mcL	Reinic平ar lenalidomida em 20 mg uma vez ao dia (Dias 1-21 do ciclo de 28 dias)
Para cada redução subsequente abaixo de 50.000 células/ mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma no mínimo a cada 7 dias
Retornam para ≥ 60.000 células/ mcL	Reinic平ar lenalidomida uma vez ao dia (Dias 1-21 do ciclo de 28 dias) com 5 mg a menos do que a dose anterior. Após a dose de 5 mg diários, reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias.

Neutropenia

Quando ANC	Ação recomendada
Reduz para < 1.000 células/ mcL por no mínimo 7 dias	
OU	
Reduz para < 1.000 células/ mcL com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma no mínimo a cada 7 dias
OU	
Reduz para < 500 células/ mcL	
Retorna para ≥ 1.000 células/ mcL	Reinic平ar lenalidomida em 20 mg
Para cada redução subsequente abaixo de 1.000 células/ mcL por no mínimo 7 dias ou redução para <1.000 células/ mcL com febre associada ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) ou redução para < 500 células/ mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retorna para ≥ 1.000 células/ mcL	Reinic平ar lenalidomida com 5 mg a menos do que a dose anterior. Após a dose diária de 5 mg, reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias.

Outras Toxicidades de Grau 3/4

Para outras toxicidades de Grau 3/4 consideradas relacionadas à lenalidomida, interromper o tratamento e reiniciar no próximo nível de dose menor quando a toxicidade se resolver para \leq Grau 2, a critério do médico.

Descontinuação de lenalidomida

A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada para erupção cutânea de Grau 2-3. A lenalidomida deve ser descontinuada para angioedema, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea exfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

8.3 Pacientes pediátricos

Não há dados disponíveis que suportam a utilização em pacientes com idade inferior a 18. Por questões de segurança, lenalidomida não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

8.4 Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário para lenalidomida.

Uma vez que os pacientes idosos são mais propensos a apresentar função renal reduzida e lenalidomida é eliminada pelos rins, recomenda-se cuidado na escolha da dose (vide item 8.5 – Uso em pacientes com função renal comprometida).

Para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, a proporção risco/benefício dos idosos (> 75 anos) deve ser avaliada com cuidado. Para pacientes com ≥ 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é 20 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias.

8.5 Uso em pacientes com função renal comprometida

A lenalidomida é eliminada principalmente na forma inalterada pelos rins, portanto, recomenda-se cuidado na escolha da dose e o monitoramento da função renal é aconselhável. Nenhum ajuste de dose é necessário para os pacientes com $\text{Clcr} \geq 60$ mL/min. Os ajustes de dose de lenalidomida a seguir são recomendados no início da terapia para pacientes com $\text{Clcr} < 60$ mL/min.

Função renal (Clcr)	Dose inicial	Dose inicial	Dose inicial
Função renal normal / comprometimento renal leve (≥ 60 mL/min)	25 mg A cada 24 horas	20 mg A cada 24 horas	10 mg A cada 24 horas
Comprometimento renal moderado ($30 \leq \text{Clcr} < 60$ mL/min)	10 mg ^a A cada 24 horas	10 mg ^b A cada 24 horas	5 mg A cada 24 horas
Comprometimento renal grave ($\text{Clcr} < 30$ mL/min, sem necessidade de diálise)	15 mg A cada 48 horas	5 mg Uma vez ao dia	5 mg A cada 48 horas
Nefropatia em estágio terminal ($\text{Clcr} < 30$ mL/min, com necessidade de diálise)	5 mg Uma vez ao dia. Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise	5 mg Uma vez ao dia. Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise.	5 mg 3 vezes por semana após cada diálise Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise

Clcr = depuração da creatinina

^aA dose pode ser escalonada para 15 mg a cada 24 horas após 2 ciclos se o paciente não estiver respondendo ao tratamento e estiver tolerando ao medicamento.

^bA dose pode ser escalonada para 15 mg a cada 24 horas após 2 ciclos se o paciente estiver tolerando o tratamento.

Após o início da terapia com lenalidomida, a modificação subsequente da dose de lenalidomida deve ser baseada na tolerância individual do paciente ao tratamento, conforme descrito.

8.6 Uso em pacientes com função hepática comprometida

Não foram conduzidos estudos em pacientes com comprometimento hepático. Lenalidomida não é conhecida por ser metabolizada pelo fígado; a eliminação de lenalidomida não alterada ocorre predominantemente pela via renal (vide 3. -2.3 Metabolismo e 3.2.4 Excreção).

9. REAÇÕES ADVERSAS

9.1 Dados de estudos clínicos

9.1.1 Mieloma múltiplo recém-diagnosticado não elegível a transplante

Reações adversas (RAM) comuns, Grau 3/4, e graves por classe de sistemas e órgãos/termo preferido (MM-20: População de Segurança)

Classe de	Todas RAMs	RAMs de Grau 3/4	RAMs Graves
-----------	------------	------------------	-------------

Sistemas e Órgãos/Termo Preferido	Rd (n = 532)	Rd18 (n= 540)	MPT (n = 541)	Rd (n = 532)	Rd18 (n = 540)	MPT (n = 541)	Rd (n = 532)	Rd18 (n = 540)	MPT (n = 541)
Distúrbios gerais e condições do local de administração									
Fadiga %	173 (32,5)	177 (32,8)	154 (28,5)	39 (7,3)	46 (8,5)	31 (5,7)	-	-	-
Astenia	150 (28,2)	123 (22,8)	124 (22,9)	41 (7,7)	33 (6,1)	32 (5,9)	-	-	-
Pirexia	114 (21,4)	102 (18,9)	76 (14,0)	13 (2,4)	7 (1,3)	7 (1,3)	18 (3,4)	11 (2,0)	8 (1,5)
Dor torácica não cardíaca	29 (5,5)	31 (5,7)	18 (3,3)	-	-	-	-	-	-
Distúrbios gastrintestinais									
Diarreia	242 (45,5)	208 (38,5)	89 (16,5)	21 (3,9)	18 (3,3)	8 (1,5)	-	-	-
Dor abdominal %	69 (13,0)	41 (7,6)	30 (5,5)	-	-	-	-	-	-
Dispepsia	57 (10,7)	28 (5,2)	36 (6,7)	-	-	-	-	-	-
Dor abdominal superior	45 (8,5)	37 (6,9)	29 (5,4)	-	-	-	-	-	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo									
Dor nas costas	170 (32,0)	145 (26,9)	116 (21,4)	37 (7,0)	34 (6,3)	28 (5,2)	19 (3,6)	19 (3,5)	10 (1,8)
Espasmos musculares	109 (20,5)	102 (18,9)	61 (11,3)	-	-	-	-	-	-
Artralgia	101 (19,0)	71 (13,1)	66 (12,2)	-	-	-	-	-	-
Dor nos ossos	87 (16,4)	77 (14,3)	62 (11,5)	-	-	-	-	-	-
Dor nas extremidades	79 (14,8)	66 (12,2)	61 (11,3)	-	-	-	-	-	-
Dor musculoesquelética	67 (12,6)	59 (10,9)	36 (6,7)	-	-	-	-	-	-
Dor torácica musculoesquelética	60 (11,3)	51 (9,4)	39 (7,2)	-	-	-	-	-	-
Fraqueza muscular	43 (8,1)	35 (6,5)	29 (5,4)	-	-	-	-	-	-
Dor no pescoço	40 (7,5)	19 (3,5)	10 (1,8)	-	-	-	-	-	-
Infecções e infestações									
Bronquite	90 (16,9)	59 (10,9)	43 (7,9)	9 (1,7)	6 (1,1)	3 (0,6)	12 (2,3)	6 (1,1)	2 (0,4)
Nasofaringite	80 (15,0)	54 (10,0)	33 (6,1)	-	-	-	-	-	-
Infecção do trato urinário	76 (14,3)	63 (11,7)	41 (7,6)	-	-	-	-	-	-
Infecção do trato respiratório superior%	69 (13,0)	53 (9,8)	31 (5,7)	-	-	-	6 (1,1)	9 (1,7)	2 (0,4)
Pneumonia@	66 (12,4)	68 (12,6)	40 (7,4)	43 (8,1)	45 (8,3)	31 (5,7)	52 (9,8)	48 (8,9)	35 (6,5)
Infecção do trato respiratório%	35 (6,6)	25 (4,6)	21 (3,9)	7 (1,3)	4 (0,7)	1 (0,2)	-	-	-
Influenza	33 (6,2)	23 (4,3)	15 (2,8)	-	-	-	-	-	-
Gastroenterite	32 (6,0)	17 (3,1)	13 (2,4)	-	-	-	-	-	-
Infecção do trato respiratório inferior	29 (5,5)	14 (2,6)	16 (3,0)	10 (1,9)	3 (0,6)	3 (0,6)	-	-	-
Rinite	29 (5,5)	24 (4,4)	14 (2,6)	-	-	-	-	-	-
Celulite	-	-	-	8 (1,5)	3 (0,6)	2 (0,4)	8 (1,5)	3 (0,6)	2 (0,4)
Sepse@	-	-	-	14 (2,6)	8 (1,5)	7 (1,3)	15 (2,8)	10 (1,9)	8 (1,5)
Distúrbios do sistema nervoso									
Cefaleia	75 (14,1)	52 (9,6)	56 (10,4)	-	-	-	-	-	-
Disgeusia	39 (7,3)	45 (8,3)	22 (4,1)	-	-	-	-	-	-
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático									
Anemia	233 (43,8)	193 (35,7)	229 (42,3)	97 (18,2)	85 (15,7)	102 (18,9)	24 (4,5)	15 (2,8)	23 (4,3)
Neutropenia	186 (35,0)	178 (33,0)	328 (60,6)	148 (27,8)	143 (26,5)	243 (44,9)	9 (1,7)	5 (0,9)	7 (1,3)
Trombocitopenia	104 (19,5)	100 (18,5)	135 (25,0)	44 (8,3)	43 (8,0)	860 (11,1)	5 (0,9)	6 (1,1)	10 (1,8)
Neutropenia febril	7 (1,3)	17 (3,1)	15 (2,8)	6 (1,1)	16 (3,0)	14 (2,6)	5 (0,9)	7 (1,3)	13 (2,4)
Pancitopenia	5 (0,9)	6 (1,1)	7 (1,3)	1 (0,2)	3 (0,6)	5 (0,9)	0 (0)	2 (0,4)	4 (0,7)

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais									
Tosse	121 (22,7)	94 (17,4)	68 (12,6)	-	-	-	-	-	-
Dispneia	-	-	-	30 (5,6)	22 (4,1)	18 (3,3)	14 (2,6)	7 (1,3)	8 (1,5)
Epistaxe	32 (6,0)	31 (5,7)	17 (3,1)	-	-	-	-	-	-
Dor osofaríngea	30 (5,6)	22 (4,1)	14 (2,6)	-	-	-	-	-	-
Dispneia de esforço	-	-	-	6 (1,1)	2 (0,4)	0 (0)	-	-	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais									
Apetite reduzido	123 (23,1)	115 (21,3)	72 (13,3)	14 (2,6)	7 (1,3)	5 (0,9)	-	-	-
Hipocalcemia%	91 (17,1)	62 (11,5)	38 (7,0)	35 (6,6)	20 (3,7)	11 (2,0)	-	-	-
Hiperglicemia	62 (11,7)	52 (9,6)	19 (3,5)	28 (5,3)	23 (4,3)	9 (1,7)	-	-	-
Hipocalcemia	57 (10,7)	56 (10,4)	31 (5,7)	23 (4,3)	19 (3,5)	8 (1,5)	-	-	-
Desidratação%	25 (4,7)	29 (5,4)	17 (3,1)	-	-	-	-	-	-
Gota	-	-	-	8 (1,5)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Diabetes mellitus%	-	-	-	8 (1,5)	4 (0,7)	2 (0,4)	-	-	-
Hipofosfatemia	-	-	-	7 (1,3)	3 (0,6)	1 (0,2)	-	-	-
Hiponatremia%	-	-	-	7 (1,3)	13 (2,4)	6 (1,1)	-	-	-
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo									
Erupção cutânea	114 (21,4)	131 (24,3)	93 (17,2)	33 (6,2)	28 (5,2)	28 (5,2)	-	-	-
Prurido	47 (8,8)	49 (9,1)	24 (4,4)	-	-	-	-	-	-
Distúrbios psiquiátricos									
Insônia	147 (27,6)	127 (23,5)	53 (9,8)	4 (0,8)	6 (1,1)	0 (0)	-	-	-
Depressão	58 (10,9)	46 (8,5)	30 (5,5)	10 (1,9)	4 (0,7)	1 (0,2)	-	-	-
Distúrbios vasculares									
Trombose venosa profunda%	54 (10,2)	36 (6,7)	20 (3,7)	29 (5,5)	20 (3,7)	14 (2,6)	19 (3,6)	11 (2,0)	8 (1,5)
Hipotensão%	51 (9,6)	35 (6,5)	36 (6,7)	-	-	-	7 (1,3)	7 (1,3)	1 (0,2)
Ferimento, envenenamento e complicações processuais									
Queda	43 (8,1)	25 (4,6)	25 (4,6)	-	-	-	-	-	-
Contusão	33 (6,2)	24 (4,4)	15 (2,8)	-	-	-	-	-	-
Distúrbios dos olhos									
Catarata	73 (13,7)	31 (5,7)	5 (0,9)	31 (5,8)	14 (2,6)	3 (0,6)	-	-	-
Catarata subcapsular	-	-	-	7 (1,3)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Investigações									
Peso reduzido	72 (13,5)	78 (14,4)	48 (8,9)	11 (2,1)	4 (0,7)	4 (0,7)	-	-	-
Distúrbios cardíacos									
Fibrilação atrial	37 (7,0)	25 (4,6)	25 (4,6)	13 (2,4)	9 (1,7)	6 (1,1)	18 (3,4)	12 (2,2)	9 (1,7)
Infarto do miocárdio (incluindo agudo)	-	-	-	10 (1,9)	3 (0,6)	5 (0,9)	12 (2,3)	3 (0,6)	6 (1,1)
Distúrbios renais e urinários									
Insuficiência renal (incluindo aguda)@	49 (9,2)	54 (10)	37 (6,8)	-	-	-	27 (5,1)	34 (6,3)	24 (4,4)
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)									
Carcinoma de células escamosas da pele	-	-	-	8 (1,5)	4 (0,7)	0 (0,0)	14 (2,6)	5 (0,9)	1 (0,2)
Carcinoma basocelular	-	-	-	-	-	-	10 (1,9)	4 (0,7)	1 (0,2)

Observação: a classe de sistemas e órgãos e termos preferidos refletem a codificação de de eventos adversos utilizado o MedDRA versão 15.1. Um indivíduo com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez em cada classe de sistemas e órgãos/termo preferido.

a – Todos os eventos adversos decorrentes do tratamento com no mínimo 5,0% de indivíduos no grupo Rd ou Rd18 e no mínimo 2,0% da maior frequência (%) nos dois grupos Rd ou Rd18 comparados com o grupo MPT.

b – Todos os eventos adversos de Grau 3 ou 4 decorrentes do tratamento com no mínimo 1,0% de indivíduos no grupo Rd ou Rd18 e no mínimo 1,0% da maior frequência (%) nos dois grupos Rd ou Rd18 comparados com o grupo MPT.

c – Todos os eventos adversos graves decorrentes do tratamento com no mínimo 1,0% de indivíduos no grupo Rd ou Rd18 e no mínimo 1,0% da maior frequência (%) nos dois grupos Rd ou Rd18 comparados com o grupo MPT.

d – Termos preferidos para distúrbios do sistema sanguíneo e linfático foram incluídos por julgamento médico como RAMs conhecidas para Rd/Rd18, embora nenhum termo atenda o algoritmo. Os termos preferidos não atenderam aos critérios para ser considerado como uma RAM para a lenalidomida para essa categoria de evento (ou seja, Todos, Grau 3 ou 4, ou RAMs sérias).

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

Reações adversas comuns, Grau 3/4 e graves reportados durante o estudo CC-5013-MM-015 nos períodos de indução e manutenção por classes de sistemas e órgãos e termo preferencial para população de segurança

	Todos [1]			Grau 3/4 [2]			Graves [3]		
Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	MPR+R (n=150) n (%)	MPR+p (n=152) n (%)	MPp+p (n=153) n (%)	MPR+R (n=150) n (%)	MPR+p (n=152) n (%)	MPp+p (N=153) n (%)	MPR+R (n=150) n (%)	MPR+p (n=152) n (%)	MPp+p (n=153) n (%)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático									
Neutropenia	125 (83,3)	120 (78,9)	79 (51,6)	109 (72,7)	100 (65,8)	47 (30,7)	6 (4,0)	4 (2,6)	1 (0,7)
Anemia	106 (70,7)	99 (65,1)	84 (54,9)	41 (27,3)	43 (28,3)	26 (17,0)	5 (3,3)	8 (5,3)	2 (1,3)
Trombocitopenia	105 (70)	104 (68,4)	69 (45,1)	59 (39,3)	63 (41,4)	21 (13,7)	3 (2,0)	4 (2,6)	1 (0,7)
Leucopenia	54 (36,0)	59 (38,8)	50 (32,7)	36 (24,0)	41 (27,0)	22 (14,4)	N/A	N/A	N/A
Neutropenia febril	10 (6,7)	4 (2,6)	0 (0,0)	10 (6,7)	4 (2,6)	0 (0,0)	9 (6,0)	2 (1,3)	0 (0,0)
Granulocitopenia	N/A	N/A	N/A	5 (3,3)	1 (0,7)	1 (0,7)	-	-	-
Pancitopenia	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	2 (1,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Anemia hemolítica	N/A	N/A	N/A	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Distúrbios gastrintestinais									
Constipação	51 (34,0)	42 (27,6)	38 (24,8)	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	3 (2,0)	1 (0,7)
Diarreia	50 (33,3)	37 (24,3)	39 (25,5)	8 (5,3)	2 (1,3)	0 (0,0)	3 (2,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Náusea	N/A	N/A	N/A	3 (2,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Vômito	N/A	N/A	N/A	3 (2,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Dor abdominal	18 (12,0)	9 (5,9)	7 (4,6)	3 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--	--	--
Dispepsia	14 (9,3)	7 (4,6)	8 (5,2)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Boca seca	12 (8,0)	8 (5,3)	5 (3,3)	--	--	--	--	--	--
Distúrbios gerais e condições do local de administração									
Fadiga ^o	N/A	N/A	N/A	10 (6,7)	4 (2,6)	5 (3,3)	4 (2,7)	2 (1,3)	1 (0,7)
Pirexia	39 (26,0)	41 (27,0)	35 (22,9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Astenia	33 (22,0)	23 (15,1)	26 (17,0)	4 (2,7)	5 (3,3)	2 (1,3)	N/A	N/A	N/A
Edema periférico	31 (20,7)	38 (25,0)	29 (19,0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Edema	6 (4,0)	11 (7,2)	5 (3,3)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Infecções e infestações									
Infecção do trato respiratório superior	21 (14,0)	20 (13,2)	15 (9,8)	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronquite	19 (12,7)	18 (11,8)	12 (7,8)	1 (0,7)	3 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,3)	0 (0,0)
Infecção do trato urinário	18 (12,0)	13 (8,6)	14 (9,2)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Infecção do trato respiratório	10 (6,7)	6 (3,9)	3 (2,0)	--	--	--	--	--	--
Pneumonia	N/A	N/A	N/A	4 (2,7)	8 (5,3)	6 (3,9)	N/A	N/A	N/A
Rinite	9 (6,0)	5 (3,3)	6 (3,9)	--	--	--	--	--	--
Sinusite	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infecção do trato respiratório inferior	N/A	N/A	N/A	3 (2,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Sepse@	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	3 (2,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	3 (2,0)	1 (0,7)
<i>Herpes zoster</i>	N/A	N/A	N/A	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Dor musculoesquelética	26 (17,3)	18 (11,8)	22 (14,4)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Dor nas costas	N/A	N/A	N/A	4 (2,7)	2 (1,3)	2 (1,3)	N/A	N/A	N/A
Espasmos musculares	19 (12,7)	17 (11,2)	9 (5,9)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Artralgia	17 (11,3)	23 (15,1)	18 (11,8)	N/A	N/A	N/A	1 (0,7)	2 (1,3)	0 (0,0)
Dor nas extremidades	N/A	N/A	N/A	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Dor torácica musculoesquelética	12 (8,0)	9 (5,9)	5 (3,3)	--	--	--	--	--	--
Mialgia	4 (2,7)	10 (6,6)	3 (2,0)	--	--	--	--	--	--

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Apetite reduzido	25 (16,7)	36 (23,7)	23 (15,0)	3 (2,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	N/A	N/A	N/A
Hipocalemia	20 (13,3)	12 (7,9)	6 (3,9)	7 (4,7)	5 (3,3)	1 (0,7)	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)
Hipocalcemia	15 (10,0)	10 (6,6)	10 (6,5)	3 (2,0)	3 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)
Hiperuricemia	10 (6,7)	5 (3,3)	6 (3,9)	3 (2,0)	3 (2,0)	0 (0,0)	--	--	--
<i>Diabetes mellitus</i>	N/A	N/A	N/A	4 (2,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	N/A	N/A	N/A
Desideratação	N/A	N/A	N/A	--	--	--	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)
Hiponatremia	N/A	N/A	N/A	1 (0,7)	2 (1,3)	0 (0,0)	--	--	--
Hipercalcemia	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Tosse	36 (24,0)	29 (19,1)	22 (14,4)	--	--	--	--	--	--
Dispneia	N/A	N/A	N/A	5 (3,3)	2 (1,3)	1 (0,7)	N/A	N/A	N/A
Embolia pulmonar	N/A	N/A	N/A	4 (2,7)	3 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	3 (2,0)	0 (0,0)

Distúrbios do sistema nervosa

Tontura	15 (10,0)	21 (13,8)	17 (11,1)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Parestesia	15 (10,0)	10 (6,6)	6 (3,9)	--	--	--	--	--	--
Neuropatia sensorial periférica	12 (8,0)	9 (5,9)	5 (3,3)	--	--	--	--	--	--
Tremor	9 (6,0)	4 (2,6)	6 (3,9)	--	--	--	--	--	--
Disgeusia	6 (4,0)	10 (6,6)	7 (4,6)	--	--	--	--	--	--

Síncope	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	5 (3,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo									
Erupção cutânea	31 (20,7)	44 (28,9)	14 (9,2)	7 (4,7)	7 (4,6)	1 (0,7)	N/A	N/A	N/A
Prurido	16 (10,7)	13 (8,6)	10 (6,5)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Eritema	8 (5,3)	2 (1,3)	4 (2,6)	--	--	--	N/A	N/A	N/A
Investigações									
Peso reduzido	9 (6,0)	14 (9,2)	9 (5,9)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	7 (4,7)	11 (7,2)	5 (3,3)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Proteína C-reativa aumentada	3 (2,0)	8 (5,3)	2 (1,3)	--	--	--	--	--	--
Gama-glutamiltransferase aumentada	N/A	N/A	N/A	0 (0,0)	3 (2,0)	0 (0,0)	--	--	--
Distúrbios cardíacos									
Insuficiência cardíaca (incluindo congestiva) ^a	5 (3,3)	1 (0,7)	3 (2,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,7)	0 (0,0)	1 (0,7)
Isquemia do miocárdio ^a	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios psiquiátricos									
Depressão	9 (6,0)	19 (12,5)	10 (6,5)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios vasculares									
Trombose venosa profunda	4 (2,7)	10 (6,6)	1 (0,7)	4 (2,7)	7 (4,6)	1 (0,7)	1 (0,7)	6 (3,9)	0 (0,0)
Trombose	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)
Vasculite	N/A	N/A	N/A	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)									
Leucemia mieloide aguda ^a	N/A	N/A	N/A	3 (2,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	4 (2,7)	1 (0,7)	0 (0,0)
Síndrome mielodisplásica ^a	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leucemia aguda tipo célula T	N/A	N/A	N/A	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Carcinoma basocelular	N/A	N/A	N/A	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)
Carcinoma de células escamosas	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Síndrome da lise tumoral	N/A	N/A	N/A	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Distúrbios hepatobiliares									
Colestase ^a	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Observação: a classe de sistemas e órgãos e termos preferidos refletem a codificação de eventos adversos utilizado o MedDRA versão 10. Um indivíduo com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez sob a categoria da reação adversa. Todos os eventos adversos que cumprem com os critérios abaixo estão incluídos. N/A indica que os critérios descritos abaixo não são atendidos, enquanto -- indica que o evento adverso não é encontrado nas condições especificadas.

- 1 Todos os eventos adversos com pelo menos 5,0% de indivíduos em qualquer um dos grupos MPR e pelo menos 2,0% maior que o grupo MPp + p.
 2 Todos os eventos adversos de Grau 3 ou 4 novos/piora com pelo menos dois indivíduos em qualquer um dos grupos MPR e pelo menos 1,0% maior que o grupo MPp + p.
 3 Todos os eventos adversos sérios novos/piora com pelo menos dois indivíduos em qualquer um dos grupos MPR e pelo menos 1,0% maior que o grupo MPp + p.

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs em que pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

& - Incluindo testes anormais de função hepática

Reações adversas novas ou piora, de Grau 3/4 e eventos adversos graves reportados durante o estudo CC-5013-MM-015 nos períodos de manutenção por classes de sistemas e órgãos e termo preferencial para população de segurança

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	Todos [1]			Grau 3/4 [2]			Graves [3]		
	MPR+R (n=88) n (%)	MPR+p (n=94) n (%)	MPp+p (n=102) n (%)	MPR+R (n=88) n (%)	MPR+p (n=94) n (%)	MPp+p (n=102) n (%)	MPR+R (n=88) n (%)	MPR+p (n=94) n (%)	MPp+p (n=102) n (%)
Distúrbios gastrintestinais									
Diarreia	21 (23,9)	5 (5,3)	6 (5,9)	4 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	--	--	--
Dor abdominal superior	8 (9,1)	1 (1,1)	2 (2,0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Dispepsia	8 (9,1)	1 (1,1)	1 (1,0)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Dor abdominal	8 (9,1)	2 (2,1)	2 (2,0)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Náusea	7 (8,0)	2 (2,1)	5 (4,9)	--	--	--	--	--	--
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo									
Dor musculoesquelética	13 (14,8)	1 (1,1)	7 (6,9)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Dor nas costas	11 (12,5)	7 (7,4)	9 (8,8)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Artralgia	8 (9,1)	10 (10,6)	5 (4,9)	--	--	--	N/A	N/A	N/A
Espasmos musculares	5 (5,7)	1 (1,1)	3 (2,9)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Dor torácica musculoesquelética	5 (5,7)	1 (1,1)	3 (2,9)	--	--	--	--	--	--
Infecções e infestações									
Infecção do trato respiratório superior	12 (13,6)	5 (5,3)	3 (2,9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Nasofaringite	12 (13,6)	6 (6,4)	6 (5,9)	--	--	--	--	--	--
Bronquite	10 (11,4)	4 (4,3)	1 (1,0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Infecção do trato urinário	7 (8,0)	4 (4,3)	4 (3,9)	--	--	--	N/A	N/A	N/A
Influenza	5 (5,7)	3 (3,2)	0 (0,0)	--	--	--	--	--	--
Infecção viral	5 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	--	--	--	--	--	--
Infecção do trato respiratório	5 (5,7)	2 (2,1)	1 (1,0)	--	--	--	--	--	--
Sinusite	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático									

Anemia	15 (17,0)	5 (5,3)	11 (10,8)	7 (8,0)	3 (3,2)	5 (4,9)	N/A	N/A	N/A
Trombocitopenia	12 (13,6)	7 (7,4)	7 (6,9)	9 (10,2)	3 (3,2)	2 (2,0)	2 (2,3)	1 (1,1)	0 (0,0)
Neutropenia	10 (11,4)	1 (1,1)	4 (3,9)	6 (6,8)	0 (0,0)	1 (1,0)	--	--	--
Granulocitopenia	N/A	N/A	N/A	3 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	--	--	--
Distúrbios gerais e condições do local de administração									
Fadiga%	15 (17,0)	4 (4,3)	7 (6,9)	3 (3,4)	1 (1,1)	1 (1,0)	N/A	N/A	N/A
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais									
Tosse	11 (12,5)	8 (8,5)	6 (5,9)	--	--	--	--	--	--
Dispneia	6 (6,8)	1 (1,1)	4 (3,9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Epistaxe	5 (5,7)	2 (2,1)	1 (1,0)	--	--	--	--	--	--
Distúrbios do sistema nervosa									
Parestesia	5 (5,7)	3 (3,2)	2 (2,0)	--	--	--	--	--	--
Distúrbios metabólicos e nutricionais									
Apetite reduzido	6 (6,8)	1 (1,1)	1 (1,0)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Hipocalcemia	5 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Hipocalemia	N/A	N/A	N/A	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Hiperuricemias	N/A	N/A	N/A	1 (1,1)	2 (2,1)	0 (0,0)	--	--	--
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo									
Erupção cutânea	7 (8,0)	3 (3,2)	2 (2,0)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Prurido	6 (6,8)	0 (0,0)	2 (2,0)	--	--	--	--	--	--
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)									
Leucemia mieloide aguda@	N/A	N/A	N/A	3 (3,4)	1 (1,1)	0 (0,0)	4 (4,5)	1 (1,1)	0 (0,0)
Síndrome mielodisplásica@	N/A	N/A	N/A	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios vasculares									
Trombose venosa profunda	N/A	N/A	N/A	2 (2,3)	1 (1,1)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Distúrbios hepatobiliares									
Colestase*	N/A	N/A	N/A	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Observação: a classe de sistemas e órgãos e termos preferidos refletem a codificação de de eventos adversos utilizado o MedDRA versão 10. Um indivíduo com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez sob a categoria da reação adversa. Todos os eventos adversos que cumprem com os critérios abaixo estão incluídos. N/A indica que os critérios descritos abaixo não são atendidos, enquanto -- indica que o evento adverso não é encontrado nas condições especificadas.

Eventos adversos novos ou piora incluem aqueles que ocorreram durante o período de manutenção mas nunca ocorreram durante o período de indução ou com um grau pior durante o período de manutenção do que o período de indução.

1 Todos os eventos adversos novos/piora com pelo menos 5,0% de indivíduos em qualquer um dos grupos MPR e pelo menos 2,0% maior que o grupo MPp + p.

2 Todos os eventos adversos de Grau 3 ou 4 novos/piora com pelo menos dois indivíduos em qualquer um dos grupos MPR e pelo menos 1,0% maior que o grupo MPp + p.

3 Todos os eventos adversos graves novos/piora com pelo menos dois indivíduos em qualquer um dos grupos MPR e pelo menos 1,0% maior que o grupo MPp + p.

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs em que pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

& - incluindo testes anormais de função hepática

9.1.2 Mieloma múltiplo recém-diagnosticado – lenalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona (RVd) (período de terapia inicial)

Reações adversas comuns, Grau 3/4 e graves do tratamento emergente pela classe de sistemas e órgãos e termo preferido – tratamento inicial (SWOG S0777: população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido	Todos 1		Grau 3/4 2		Grave 3	
	RVd (n=262) n (%)	Rd (n=256) n (%)	RVd (n=262) n (%)	Rd (n=256) n (%)	RVd (n=262) n (%)	Rd (n=256) n (%)
Distúrbios gerais e condições do local da administração						
Fadiga	193 (73,7)	167 (65,2)	38 (14,5)	26 (10,2)	8 (3,1)	4 (1,6)
Edema periférico	122 (46,6)	65 (25,4)	6 (2,3)	2 (0,8)	N/A	N/A
Febre	37 (14,1)	22 (8,6)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios do sistema nervoso						
Neuropatia periférica [a]	188 (71,8)	90 (35,2)	58 (22,1)	7 (2,7)	4 (1,5)	1 (0,4)
Disgeusia	79 (30,2)	48 (18,8)	--	--	--	--
Tontura [b]	77 (29,4)	41 (16,0)	12 (4,6)	1 (0,4)	4 (1,5)	0 (0,0)
Síncope [c]	25 (9,5)	9 (3,5)	23 (8,8)	8 (3,1)	11 (4,2)	3 (1,2)
Neuralgia	8 (3,1)	1 (0,4)	5 (1,9)	0 (0,0)	--	--
Distúrbios gastrintestinais						
Obstipação	147 (56,1)	115 (44,9)	5 (1,9)	2 (0,8)	N/A	N/A
Diarreia	104 (39,7)	79 (30,9)	24 (9,2)	4 (1,6)	10 (3,8)	3 (1,2)
Náuseas	98 (37,4)	69 (27,0)	5 (1,9)	2 (0,8)	N/A	N/A
Dispepsia	50 (19,1)	33 (12,9)	N/A	N/A	--	--
Vômitos	46 (17,6)	33 (12,9)	5 (1,9)	2 (0,8)	4 (1,5)	1 (0,4)
Dor abdominal [d]	36 (13,7)	24 (9,4)	8 (3,1)	2 (0,8)	6 (2,3)	1 (0,4)
Estomatite	32 (12,2)	23 (9,0)	--	--	--	--
Boca seca	30 (11,5)	21 (8,2)	--	--	N/A	N/A
Obstrução do intestino delgado	N/A	N/A	3 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)
Hemorragia gastrintestinal [e]	N/A	N/A	7 (2,7)	3 (1,2)	7 (2,7)	3 (1,2)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático						
Trombocitopenia	151 (57,6)	117 (45,7)	45 (17,2)	24 (9,4)	10 (3,8)	3 (1,2)
Linfopenia	N/A	N/A	49 (18,7)	39 (15,2)	N/A	N/A
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Hipocalcemia	131 (50,0)	111 (43,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
Apetite reduzido	90 (34,4)	59 (23,0)	11 (4,2)	3 (1,2)	5 (1,9)	2 (0,8)
Hiponatremia	80 (30,5)	65 (25,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
Hipocalemia	76 (29,0)	53 (20,7)	30 (11,5)	12 (4,7)	8 (3,1)	2 (0,8)
Desidratação	43 (16,4)	17 (6,6)	22 (8,4)	6 (2,3)	13 (5,0)	4 (1,6)
Hipoglicemia	28 (10,7)	20 (7,8)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Dorsalgia	87 (33,2)	71 (27,7)	12 (4,6)	8 (3,1)	N/A	N/A
Fraqueza muscular	64 (24,4)	45 (17,6)	22 (8,4)	11 (4,3)	10 (3,8)	4 (1,6)
Dor nas extremidades	47 (17,9)	34 (13,3)	N/A	N/A	N/A	N/A
Mialgia	39 (14,9)	27 (10,5)	N/A	N/A	--	--
Investigações						

Fosfatase alcalina sérica elevada	66 (25,2)	48 (18,8)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Dispneia [f]	80 (30,5)	65 (25,4)	16 (6,1)	3 (1,2)	9 (3,4)	1 (0,4)
Tosse	77 (29,4)	51 (19,9)	N/A	N/A	--	--
Disfonia	16 (6,1)	6 (2,3)	--	--	--	--
Dor pleurítica	N/A	N/A	5 (1,9)	1 (0,4)	3 (1,1)	0 (0,0)
Hipóxia	N/A	N/A	6 (2,3)	0 (0,0)	4 (1,5)	0 (0,0)
Embolia pulmonar	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)
Distúrbios psiquiátricos						
Insônia	86 (32,8)	74 (28,9)	N/A	N/A	--	--
Distúrbios vasculares						
Hipotensão [g]	43 (16,4)	13 (5,1)	20 (7,6)	0 (0,0)	17 (6,5)	1 (0,4)
Hipertensão	N/A	N/A	5 (1,9)	2 (0,8)	N/A	N/A
Infecções e infestações						
Infecção pulmonar	25 (9,5)	19 (7,4)	19 (7,3)	14 (5,5)	15 (5,7)	12 (4,7)
Infecção do trato urinário	N/A	N/A	7 (2,7)	3 (1,2)	6 (2,3)	2 (0,8)
Sepse [h]	N/A	N/A	4 (1,5)	0 (0,0)	4 (1,5)	0 (0,0)
Enterocolite infecciosa	N/A	N/A	4 (1,5)	0 (0,0)	N/A	N/A
Distúrbios oculares						
Visão turva	42 (16,0)	24 (9,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios cardíacos						
Fibrilação atrial	N/A	N/A	6 (2,3)	3 (1,2)	5 (1,9)	2 (0,8)
Distúrbios hepatobiliares						
Alanina aminotransferase aumentada	67 (25,6)	49 (19,1)	13 (5,0)	4 (1,6)	N/A	N/A
Aspartato aminotransferase aumentada	56 (21,4)	38 (14,8)	N/A	N/A	N/A	N/A
Hiperbilirrubinemia	23 (8,8)	13 (5,1)	N/A	N/A	N/A	N/A

Observação: O tratamento inicial incluía fase de indução no estudo SWOG S0777. As classes de sistemas e órgãos e os termos preferidos são codificados com o uso do dicionário MedDRA versão

15.1. Um indivíduo de pesquisa com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez sob a categoria da reação adversa. Todos os eventos adversos que satisfazem os critérios abaixo estão incluídos. N/A indica que os critérios descritos abaixo não são atendidos, enquanto -- indica que o evento adverso não é encontrado nas condições especificadas.

1 Todos os eventos adversos do tratamento emergente com pelo menos 5,0% dos indivíduos de pesquisa no grupo RVd e pelo menos 2,0% de frequência maior do que o grupo Rd.

2 Todos os eventos adversos Grau 3 ou 4 do tratamento emergente com pelo menos 1% dos indivíduos de pesquisa no grupo RVd e pelo menos 1,0% de frequência mais alta do que o grupo Rd.

3 Todos os eventos adversos graves do tratamento emergente com pelo menos 1% dos indivíduos de pesquisa no grupo RVd e pelo menos 1,0% de frequência mais alta do que o grupo Rd.

[a] Termo combinado do evento adverso "neuropatia periférica" inclui os seguintes termos preferidos: neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora periférica, neuropatia periférica

[b] Termo combinado do evento adverso "tontura" inclui os seguintes termos preferidos: tontura, tontura postural

[c] Termo combinado do evento adverso "síncope" inclui os seguintes termos preferidos: síncope, pré-síncope

[d] Termo combinado do evento adverso "dor abdominal" inclui os seguintes termos preferidos: dor abdominal, dor abdominal alta, desconforto abdominal

[e] Termo combinado do evento adverso "hemorragia gastrintestinal" inclui os seguintes termos preferidos: hemorragia gastrintestinal baixa, hemorragia retal, hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia hemorroidária, hemorragia do intestino grosso, hemorragia gastrintestinal alta, hemorragia gastrintestinal, hemorragia na boca

[f] Termo combinado do evento adverso "dispneia" inclui os seguintes termos preferidos: dispneia, dispneia ao esforço

[g] Termo combinado do evento adverso "hipotensão" inclui os seguintes termos preferidos: hipotensão, hipotensão ortostática

[h] Termo combinado do evento adverso "sepse" inclui os seguintes termos preferidos: sepse, urosepse

Neuropatia Periférica

Durante o período inicial de tratamento (até 24 semanas), as reações adversas de neuropatia periférica foram principalmente neuropatia sensorial periférica (RVd 70,2% versus Rd 33,2%) e neuropatia motora periférica (RVd 16,4% versus Rd 5,1%). Neuropatia sensorial periférica e neuropatia motora periférica foram Grau 3 e 4 em 20,6% e 6,5% dos indivíduos de pesquisa no grupo RVd versus 1,6% e 1,2% no grupo Rd, respectivamente. Apenas 1 participante de pesquisa apresentou neuropatia

motora e sensorial Grau 4 (ambas). Eventos adversos graves de neuropatia periférica foram reportados em $\leq 1,5\%$ dos pacientes em ambos os braços de tratamento. Oito por cento (8%) dos pacientes descontinuaram o tratamento devido à neuropatia periférica, 4,6% devido à neuropatia sensorial periférica e 1,1% por neuropatia motora periférica no grupo RVd e $< 0,5\%$ no grupo Rd. Para ajustes de dose devido à toxicidade com bortezomibe ou dexametasona, consultar as informações de bula do produto. Não surgiram novas reações adversas clinicamente relevantes nos ciclos posteriores de tratamento.

Reações adversas comum, Grau 3/4 e graves do tratamento emergente pela classe de sistemas e órgãos e termo preferido durante o período inicial de tratamento (PETHEMA GEM2012: população de segurança)

		PETHEMA GEM2012 Grupos Reunidos A e B (RVd) (n=458)		
Classe de Sistemas e Órgãos / Termo Preferido	Todos 1 n (%)	Grau 3/4 2 n (%)	Grave 3 n (%)	
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				
Neutropenia % [a]	146 (31,9)	59 (12,9)	N/A	
Trombocitopenia	116 (25,3)	29 (6,3)	--	
Anemia	69 (15,1)	9 (2,0)	N/A	
Leucopenia	41 (9,0)	5 (1,1)	--	
Linfopenia	N/A	7 (1,5)	N/A	
Distúrbios do sistema nervoso				
Neuropatia periférica [b]	161 (35,2)	15 (3,3)	--	
Neuralgia	25 (5,5)	N/A	--	
Infecções e infestações				
Sepse @ [c]	N/A	9 (2,0)	10 (2,2)	
Pneumonia @ [d]	27 (5,9)	11 (2,4)	27 (5,9)	
Infecção das vias respiratórias @	N/A	7 (1,5)	20 (4,4)	
Infecção do trato urinário	N/A	N/A	6 (1,3)	
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	59 (12,9)	N/A	N/A	
Obstipação	55 (12,0)	N/A	N/A	
Distúrbios gerais e condições do local da administração				
Astenia	56 (12,2)	N/A	N/A	
Febre	N/A	N/A	12 (2,6)	
Distúrbios vasculares				
Embolia pulmonar [e]	3 (0,66)	2 (0,44)	3 (0,66)	
Distúrbios cardíacos				
Insuficiência cardíaca [f]	N/A	N/A	5 (1,1)	
Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo				
Erupção [g]	N/A	5 (1,1)	6 (1,3)	
Erupção por droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos [h]	3 (0,66)	3 (0,66)	3 (0,66)	
Distúrbios renal e urinário				
Insuficiência renal @ [i]	N/A	N/A	5 (1,1)	
Distúrbios hepatobiliares				
Hepatotoxicidade	N/A	5 (1,1)	N/A	

Observação: O tratamento inicial incluía fase de indução em PETHEMA GEM2012. Os eventos adversos são codificados usando MedDRA versão 15.1. Um indivíduo de pesquisa com múltiplas

ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez em cada classe de sistemas e órgãos/termo preferido. Todos os eventos adversos que satisfazem os critérios abaixo estão incluídos.

N/A indica que os critérios descritos abaixo não são atendidos, enquanto -- indica que o evento adverso não é encontrado nas condições especificadas.

[1] Todos os eventos adversos do tratamento emergente com $\geq 5\%$ dos indivíduos de pesquisa.

[2] Todos os eventos adversos Grau 3 ou 4 do tratamento emergente com $\geq 1\%$ dos participantes de pesquisa.

[3] Todos os eventos adversos graves do tratamento emergente com $\geq 1\%$ dos participantes de pesquisa.

@ - RAMs em que ao menos uma resultou em desfecho fatal

% - RAMs em que ao menos uma foi considerada como potencialmente fatal (se o desfecho do evento foi óbito, este é incluído com os casos de óbito)

[a] Termo combinado do evento adverso “neutropenia” inclui os seguintes termos preferidos: neutropenia, neutropenia febril

[b] Termo combinado do evento adverso “neuropatia periférica” inclui os seguintes termos preferidos: neuropatia periférica, polineuropatia

[c] Termo combinado do evento adverso “sepse” inclui os seguintes termos preferidos: sepse, choque séptico, sepse por enterobacter, sepse por pseudomonas, sepse pulmonar

[d] Termo combinado do evento adverso “pneumonia” inclui os seguintes termos preferidos: pneumonia, pneumonia pneumocócica

[e] Termo combinado do evento adverso “embolia pulmonar” representa o termo preferido “embolia pulmonar”

[f] Termo combinado do evento adverso “insuficiência cardíaca” inclui os seguintes termos preferidos: insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva

[g] Termo combinado do evento adverso “erupção” inclui os seguintes termos preferidos: erupção, erupção cutânea tóxica, eritema multiforme, exfoliação cutânea

[h] Termo combinado do evento adverso “erupção por droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)” é representativa do termo preferido “erupção por droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)”

[i] Termo combinado do evento adverso “insuficiência renal” inclui os seguintes termos preferidos: insuficiência renal, insuficiência renal aguda

9.1.3 Mieloma múltiplo recém-diagnosticado elegível a transplante

Reações adversas comuns, Grau 3/4 e graves reportadas durante o período pós-transplante\$ e tratamento de manutenção por classes de sistemas e órgãos e termo preferencial (CALGB 100104: população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido	Todos os eventos adversos – tratamento emergente [1]		Todos os eventos adversos de Grau 3/4 – tratamento emergente [2]		Todos os eventos adversos graves – tratamento emergente [3]	
	Manutenção com lenalidomida (n=224) n (%)	Manutenção com Placebo [4] (n=221) n (%)	Manutenção com Lenalidomida (n=224) n (%)	Manutenção com Placebo [4] (n=221) n (%)	Manutenção com lenalidomida (n=224) n (%)	Manutenção com Placebo [4] (n=221) n (%)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático						
Neutropenia	177 (79,0)	94 (42,5)	133 (59,4)	73 (33,0)	10 (4,5)	1 (0,5)
Trombocitopenia	162 (72,3)	101 (45,7)	84 (37,5)	67 (30,3)	6 (2,7)	2 (0,9)
Leucopenia	51 (22,8)	25 (11,3)	45 (20,1)	22 (10,0)	4 (1,8)	0 (0,0)
Anemia	47 (21,0)	27 (12,2)	23 (10,3)	18 (8,1)	N/A	N/A
Linfopenia	40 (17,9)	29 (13,1)	37 (16,5)	26 (11,8)	--	--
Neutropenia febril	39 (17,4)	34 (15,4)	39 (17,4)	34 (15,4)	6 (2,7)	1 (0,5)
Infecções e infestações						
Infecção do trato respiratório superior	60 (26,8)	35 (15,8)	N/A	N/A	N/A	N/A
Infecção neutropênica	40 (17,9)	19 (8,6)	27 (12,1)	14 (6,3)	N/A	N/A
Pneumonias [a]	31 (13,8)	15 (6,8)	23 (10,3)	7 (3,2)	N/A	N/A
Infecção pulmonar	21 (9,4)	2 (0,9)	19 (8,5)	2 (0,9)	21 (9,4)	2 (0,9)
Infecção do trato respiratório inferior	13 (5,8)	5 (2,3)	N/A	N/A	--	--
Infecção	12 (5,4)	6 (2,7)	9 (4,0)	5 (2,3)	3 (1,3)	0 (0,0)
Infecção do trato urinário	N/A	N/A	N/A	N/A	3 (1,3)	0 (0,0)
Infecção bacteriana do trato respiratório inferior	N/A	N/A	4 (1,8)	0 (0,0)	--	--
Bacteremia	N/A	N/A	4 (1,8)	0 (0,0)	--	--
Distúrbios gastrintestinais						
Diarreia	122 (54,5)	83 (37,6)	22 (9,8)	17 (7,7)	N/A	N/A
Náusea	33 (14,7)	22 (10,0)	16 (7,1)	10 (4,5)	N/A	N/A
Vômito	17 (7,6)	12 (5,4)	8 (3,6)	5 (2,3)	NA	NA
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Fadiga	51 (22,8)	30 (13,6)	21 (9,4)	9 (4,1)	N/A	N/A
Pirexia	17 (7,6)	10 (4,5)	N/A	N/A	N/A	N/A

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Erupção cutânea	71 (31,7)	48 (21,7)	11 (4,9)	5 (2,3)	N/A	N/A
Prurido	NA	NA	3 (1,3)	0 (0,0)	--	--
Distúrbios do sistema nervoso						
Cefaleia	N/A	N/A	5 (2,2)	1 (0,5)	--	--
Investigações						
Alanina aminotransferase aumentada	16 (7,1)	3 (1,4)	8 (3,6)	0 (0,0)	N/A	N/A
Aspartato aminotransferase aumentada	13 (5,8)	5 (2,3)	6 (2,7)	0 (0,0)	N/A	N/A
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Hipocalemia	24 (10,7)	13 (5,9)	16 (7,1)	12 (5,4)	--	--
Desidratação	NA	NA	7 (3,1)	3 (1,4)	NA	NA
Distúrbios hepatobiliares						
Hiperbilirrubinemia	34 (15,2)	19 (8,6)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse	23 (10,3)	12 (5,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
Dispneia	15 (6,7)	9 (4,1)	8 (3,6)	4 (1,8)	6 (2,7)	2 (0,9)
Distúrbios vasculares						
Trombose venosa profunda [b]	N/A	N/A	5 (2,2)	2 (0,9)	N/A	N/A

Observação: Os eventos adversos são codificados pela classe de sistemas e órgãos e termos preferidos utilizado o MedDRA versão 15.1. Um indivíduo com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez sob a categoria da reação adversa. Os eventos adversos com datas de encerramento do período de relatório antes da data da primeira dose e eventos adversos com períodos de relatório que abrangem a primeira data da dose são excluídos desta análise. Todos os eventos adversos que cumprem com os critérios abaixo estão incluídos. N/A indica que os critérios descritos abaixo não são atendidos por enquanto - indica que o evento adverso não é encontrado nas condições especificadas.

\$Reações adversas relatadas durante o período pós-transplante em pacientes que foram submetidos a HDM /TACT- melfalano de alta dose / transplante autólogo de células-tronco e depois tratamento de manutenção com lenalidomida.

1 Todos os eventos adversos emergentes de tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos no grupo de manutenção com lenalidomida e $\geq 2\%$ maior frequência (%) do que o grupo de manutenção de placebo.

2 Todos os eventos adversos de Grau 3 ou 4 emergentes de tratamento com $\geq 1\%$ de indivíduos no grupo de manutenção de lenalidomida e $\geq 1\%$ de frequência mais alta (%) do que o grupo de manutenção de placebo.

3 Todos os eventos adversos sérios emergentes de tratamento com $\geq 1\%$ de indivíduos no grupo de manutenção de lenalidomida e $\geq 1\%$ de frequência mais alta (%) do que o grupo de manutenção de placebo. Eventos adversos graves refere-se a eventos adversos do AdeERS (Adverse Event Expedited Reporting System).

4 Inclui eventos do tratamento de manutenção de Placebo antes do cruzamento para lenalidomida.

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em um resultado fatal. Observe que nenhuma das RAMs identificadas pela CALGB teve um resultado fatal.

% - RAMs em que pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

Note-se que o critério de seriedade de risco à vida não foi documentado especificamente no estudo CALGB

Definição do termos de RAMs combinadas:

[a] O termo combinado do evento adverso "Pneumonias" inclui os seguintes termos preferidos: Pneumonia, pneumonite, pneumonia lobar, distúrbio pulmonar, pneumonia viral, pneumonia estreptocócica

[b] O termo combinado do evento adverso combinado "trombose venosa profunda" inclui os seguintes termos preferidos: trombose e trombose venosa

Reações adversas comuns, Grau 3/4 e graves reportadas durante o tratamento de manutenção (IFM 2005-02: população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	Todos os eventos adversos – tratamento emergente [1]		Todos os eventos adversos de Grau 3/4 – tratamento emergente [2]		Todos os eventos adversos graves – tratamento emergente [3]	
	Manutenção com lenalidomida (n=293) n (%)	Manutenção com Placebo (n=280) n (%)	Manutenção com lenalidomida (n=293) n (%)	Manutenção com Placebo (n=280) n (%)	Manutenção com lenalidomida (n=293) n (%)	Manutenção com Placebo (n=280) n (%)
Infecções e infestações						
Pneumonias [a]%	50 (17,1)	13 (4,6)	27 (9,2)	5 (1,8)	31 (10,6)	5 (1,8)
Bronquite	139 (47,4)	104 (37,1)	4 (1,4)	1 (0,4)	6 (2,0)	0 (0,0)

Nasofaringite	102 (34,8)	84 (30,0)	N/A	N/A	N/A	N/A
Gastroenterite	66 (22,5)	55 (19,6)	6 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)
Rinite	44 (15,0)	19 (6,8)	--	--	--	--
Sinusite	41 (14,0)	26 (9,3)	N/A	N/A	N/A	N/A
<i>Influenza</i>	39 (13,3)	19 (6,8)	3 (1,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)
Infecção do trato respiratório superior	32 (10,9)	18 (6,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
<i>Herpes zoster</i>	N/A	N/A	6 (2,0)	2 (0,7)	5 (1,7)	0 (0,0)
Infecção	17 (5,8)	5 (1,8)	--	--	--	--
Sepse [b]@	N/A	N/A	4 (1,4)	1 (0,4)	6 (2,0)	1 (0,4)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático						
Neutropenia%	178 (60,8)	33 (11,8)	158 (53,9)	21 (7,5)	10 (3,4)	0 (0,0)
Leucopenia	93 (31,7)	21 (7,5)	71 (24,2)	5 (1,8)	--	--
Trombocitopenia%	69 (23,5)	29 (10,4)	38 (13,0)	8 (2,9)	N/A	N/A
Anemia	26 (8,9)	15 (5,4)	11 (3,8)	3 (1,1)	N/A	N/A
Linfopenia	N/A	N/A	11 (3,8)	2 (0,7)	--	--
Pancitopenia%	N/A	N/A	7 (2,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	0 (0,0)
Neutropenia febril	N/A	N/A	5 (1,7)	1 (0,4)	7 (2,4)	1 (0,4)
Distúrbios gastrintestinais						
Diarreia	114 (38,9)	34 (12,1)	7 (2,4)	0 (0,0)	N/A	N/A
Constipação	37 (12,6)	25 (8,9)	N/A	N/A	--	--
Dor abdominal	31 (10,6)	15 (5,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
Dor abdominal superior	20 (6,8)	12 (4,3)	N/A	N/A	--	--
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Espasmos musculares	98 (33,4)	43 (15,4)	N/A	N/A	--	--
Mialgia	19 (6,5)	12 (4,3)	N/A	N/A	N/A	N/A
Dor musculoesquelética	19 (6,5)	11 (3,9)	--	--	--	--
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Astenia	87 (29,7)	53 (18,9)	10 (3,4)	2 (0,7)	--	--
Pirexia	60 (20,5)	26 (9,3)	N/A	N/A	N/A	N/A
Fadiga	31 (10,6)	15 (5,4)	3 (1,0)	0 (0,0)	--	--
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse	80 (27,3)	56 (20,0)	--	--	--	--
Dispneia	17 (5,8)	9 (3,2)	N/A	N/A	--	--
Rinorreia	15 (5,1)	6 (2,1)	--	--	--	--
Embolia pulmonar	N/A	N/A	N/A	N/A	3 (1,0)	0 (0,0)
Distúrbios do sistema nervoso						
Parestesia	39 (13,3)	30 (10,7)	N/A	N/A	--	--
Neuropatia periférica [c]	29 (9,9)	15 (5,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Pele seca	31 (10,6)	21 (7,5)	--	--	--	--
Erupção cutânea	N/A	N/A	3 (1,0)	0 (0,0)	N/A	N/A
Distúrbios vasculares						
Trombose venosa profunda [d]%	N/A	N/A	4 (1,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	1 (0,4)
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)						
Síndrome mielodisplásica	N/A	N/A	N/A	N/A	3 (1,0)	0 (0,0)

Observação: Os eventos adversos são codificados pela classe de sistemas e órgãos e termos preferidos utilizado o MedDRA versão 15.1. Um indivíduo com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez sob a categoria da reação adversa. Todos os eventos adversos que cumprem com os critérios abaixo estão incluídos. N/A indica que os critérios descritos abaixo não são atendidos por enquanto - indica que o evento adverso não é encontrado nas condições especificadas.

1 Todos os eventos adversos emergentes de tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos no grupo de manutenção com lenalidomida e $\geq 2\%$ maior frequência (%) do que o grupo de manutenção de placebo.

2 Todos os eventos adversos de Grau 3 ou 4 emergentes de tratamento com $\geq 1\%$ de indivíduos no grupo de manutenção de lenalidomida e $\geq 1\%$ de frequência mais alta (%) do que o grupo de manutenção de placebo.

3 Todos os eventos adversos sérios emergentes de tratamento com $\geq 1\%$ de indivíduos no grupo de manutenção de lenalidomida e $\geq 1\%$ de frequência mais alta (%) do que o grupo de manutenção de placebo.

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em um resultado fatal.

% - RAMs em que pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

Definição do termos de RAMs combinadas:

[a] O termo combinado do evento adverso "Pneumonias" inclui os seguintes termos preferidos: distúrbio pulmonar, pneumonia, pneumonia pneumocócica, broncopneumonia, pneumonia legionella, pneumonia klebsiella, pneumonia por pneumonia pneumocítica, pneumonia lobar, pneumonia viral, pneumonia micoplasmática

[b] O termo combinado do evento adverso "Sepse" inclui os seguintes termos preferidos: sepse estafilocócica, sepse bacteriana, choque séptico, sepse pneumocócica

[c] O termo combinado do evento adverso "neuropatia periférica" inclui os seguintes termos preferidos: neuropatia periférica, polineuropatia, neuropatia sensorial periférica

[d] O termo combinado do evento adverso "trombose venosa profunda" inclui os seguintes termos preferidos: trombose venosa profunda, trombose venosa, trombose

9.1.4 Mieloma múltiplo refratário/recidivado

Reações adversas ao medicamento (RAMs) com lenalidomida em estudos clínicos agrupados de mieloma múltiplo tratado anteriormente (MM-009 e MM-010)

Eventos adversos decorrentes do tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos em Len/Dex e pelo menos 2% de diferença na proporção entre os dois grupos - (população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	Todas RAMs Len/Dex (n = 353) n (%)	Todas RAMs Placebo/Dex (n = 350) n (%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Fadiga	155 (43,9)	146 (41,7)
Pirexia	97 (27,5)	82 (23,4)
Edema periférico	93 (26,3)	74 (21,1)
Dor torácica	29 (8,2)	20 (5,7)
Letargia	24 (6,8)	8 (2,3)
Distúrbios gastrintestinais		
Diarreia@	136 (38,5)	96 (27,4)
Constipação@	143 (40,5)	74 (21,1)
Náusea@	92 (26,1)	75 (21,4)
Vômito@	43 (12,2)	33 (9,4)
Dor abdominal@	35 (9,9)	22 (6,3)
Boca seca	25 (7,1)	13 (3,7)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Câibra muscular	118 (33,4)	74 (21,1)
Dor nas costas	91 (25,8)	65 (18,6)
Dor óssea	48 (13,6)	39 (11,1)
Dor no membro	42 (11,9)	32 (9,1)
Distúrbios do sistema nervosa		
Tontura	82 (23,2)	59 (16,9)
Tremor	75 (21,2)	26 (7,4)
Disgeusia	54 (15,3)	34 (9,7)
Hipoestesia	36 (10,2)	25 (7,1)
Neuropatia ^a	23 (6,5)	13 (3,7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Dispneia	83 (23,5)	60 (17,1)

Nasofaringite	62 (17,6)	31 (8,9)
Faringite	48 (13,6)	33 (9,4)
Bronquite	40 (11,3)	30 (8,6)
Infecções e infestações		
Infecção do trato respiratório superior	87 (24,6)	55 (15,7)
Pneumonia@	48 (13,6)	29 (8,3)
Infecção do trato urinário	30 (8,5)	19 (5,4)
Sinusite	26 (7,4)	16 (4,6)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Erupção cutânea ^c	75 (21,2)	33 (9,4)
Hiperidrose	35 (9,9)	25 (7,1)
Pele seca	33 (9,3)	14 (4,0)
Prurido	27 (7,6)	18 (5,1)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		
Anemia@	111 (31,4)	83 (23,7)
Neutropenia%	149 (42,2)	22 (6,3)
Trombocitopenia@	76 (21,5)	37 (10,6)
Leucopenia	28 (7,9)	4 (1,1)
Linfopenia	19 (5,4)	5 (1,4)
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Apetite reduzido	24 (6,8)	14 (4,0)
Anorexia	55 (15,6)	34 (9,7)
Hipocalemia	48 (13,6)	21 (6,0)
Hipocalcemia	31 (8,8)	10 (2,9)
Desidratação	23 (6,5)	15 (4,3)
Hipomagnesemia	24 (6,8)	10 (2,9)
Distúrbios oculares		
Visão turva	61 (17,3)	40 (11,4)
Distúrbios vasculares		
Trombose venosa profunda%	33 (9,3)	15 (4,3)
Hipertensão	28 (7,9)	20 (5,7)
Hipotensão	25 (7,1)	15 (4,3)
Investigações		
Perda de peso	69 (19,5)	52 (14,9)

N - Número de indivíduos

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, está incluído nos casos de óbito)

^a - Todos os termos preferidos sob o MedDRA SMQ (*Standardized MedDRA Query*) da neuropatia de natureza sensorial periférica serão considerados listados

^b - Todos os termos preferidos sob a Classe de Sistemas e Órgãos, exceto pelas infecções raras de interesse da Saúde Pública, serão considerados listados

^c - Todos os termos preferidos de erupção cutânea serão considerados listados

Eventos adversos de Grau 3 e 4 decorrentes do tratamento com $\geq 1\%$ dos indivíduos em Len/Dex e pelo menos 1% de diferença na proporção entre os dois grupos - (população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	RAMs de Grau 3/4 Len/Dex (n = 353) n (%)	RAMs de Grau 3/4 Placebo/Dex (n = 350) n (%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Fadiga	23 (6,5)	17 (4,9)

Distúrbios gastrintestinais		
Diarreia@	11 (3,1)	4 (1,1)
Constipação@	7 (2,0)	1 (0,3)
Náusea@	6 (1,7)	2 (0,6)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Fraqueza muscular	20 (5,7)	10 (2,9)
Distúrbios do sistema nervosa		
Tontura	7 (2,0)	3 (0,9)
Síncope	10 (2,8)	3 (0,9)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Embolia pulmonar@	14 (4,0)	3 (0,9)
Distúrbio respiratório@	4 (1,1)	0 (0,0)
Infecções^b e infestações		
Pneumonia@	30 (8,5)	19 (5,4)
Infecção do trato urinário	5 (1,4)	1 (0,3)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		
Anemia@	35 (9,9)	20 (5,7)
Neutropenia%	118 (33,4)	12 (3,4)
Trombocitopenia@	43 (12,2)	22 (6,3)
Leucopenia	14 (4,0)	1 (0,3)
Linfopenia	10 (2,8)	4 (1,1)
Neutropenia febril%	8 (2,3)	0 (0,0)
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Hipocalcemia	17 (4,8)	5 (1,4)
Hipocalcemia	13 (3,7)	6 (1,7)
Hipofosfatemia	9 (2,5)	0 (0,0)
Distúrbios oculares		
Catarata	6 (1,7)	1 (0,3)
Catarata unilateral	5 (1,4)	0 (0,0)
Distúrbios vasculares		
Trombose venosa profunda%	29 (8,2)	12 (3,4)
Distúrbios psiquiátricos		
Depressão	10 (2,8)	6 (1,7)
Distúrbios cardíacos		
Fibrilação atrial@	13 (3,7)	4 (1,1)
Taquicardia	6 (1,7)	1 (0,3)
Insuficiência cardíaca congestiva@	5 (1,4)	1 (0,3)

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, está incluído nos casos de óbito)

b - Todos os termos preferidos sob a Classe de Sistemas e Órgãos, exceto pelas infecções raras de interesse da Saúde Pública, serão considerados listados

Eventos adversos sérios decorrentes do tratamento com $\geq 1\%$ dos indivíduos em Len/Dex e pelo menos 1% de diferença na proporção entre os dois grupos - (população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	RAMs Séries Len/Dex (n = 353) n (%)	RAMs Séries Placebo/Dex (n = 350) n (%)
Distúrbios gastrintestinais		

Diarreia ^a	6 (1,7)	2 (0,6)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor óssea	4 (1,1)	0 (0,0)
Distúrbios do sistema nervosa		
Acidente vascular cerebral ^a	7 (2,0)	3 (0,9)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Embolia pulmonar ^a	13 (3,7)	3 (0,9)
Infecções e infestações		
Pneumonia ^a	33 (9,3)	21 (6,0)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		
Neutropenia febril ^b	6 (1,7)	0 (0,0)
Distúrbios vasculares		
Trombose venosa profunda ^b	26 (7,4)	11 (3,1)
Distúrbios cardíacos		
Fibrilação atrial ^a	11 (3,1)	2 (0,6)
Insuficiência cardíaca congestiva ^a	5 (1,4)	0 (0,0)

^a - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

^b - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, está incluído nos casos de óbito)

b - Todos os termos preferidos sob a Classe de Sistemas e Órgãos, exceto pelas infecções raras de interesse da Saúde Pública, serão considerados listados

9.2 Síndrome mielodisplásica

RAMs para a indicação SMD são originários do programa clínico de SMD que consiste de um estudo não controlado concluído (CC-5013-MDS-003) e um estudo controlado por placebo concluído (CC-5013-MDS-004) em pacientes com anormalidade citogenética de deleção (5q).

RAMs lenalidomida em SMD com deleção 5q no estudo clínico não controlado em MDS-003 e no estudo clínico controlado por placebo MDS-004

Estudo	MDS-003				MDS-004					
	Todas RAMs	RAMs de Grau 3/4	RAMs Sérias	Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	Todas RAMs*	Todas RAMs* Placebo (10 e 5 mg QD) (N = 67) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4#	Todas RAMs de Grau 3/4# Placebo (10 e 5 mg QD) (N = 138) N (%)	RAMs Sérias& (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	RAMs Sérias& Placebo (N = 67) N (%)
Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido										

Distúrbios gastrintestinais

Diarreia	90 (60,8)	10 (6,8)	4 (2,7)	48 (34,8)	12 (17,9)	4 (2,9)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Náusea	41 (27,7)	7 (4,7)	-	27 (19,6)	6 (9,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-
Constipação	39 (26,4)	-	-	27 (19,6)	5 (7,5)	-	-	-	-
Dor abdominal	28 (18,9)	-	-	15 (10,9)	4 (6,0)	-	-	-	-
Vômito	21 (14,2)	-	-	13 (9,4)	4 (6,0)	-	-	-	-
Boca seca	13 (8,8)	-	-	9 (6,5)	2 (3,0)	-	-	-	-

Dor abdominal superior	14 (9,5)	-	-	10 (7,2)	1 (1,5)	-	-	-	-
Dispepsia	5 (3,4)	-	-	8 (5,8)	1 (1,5)	-	-	-	-
Dor de dente	-	1 (0,7)	-	-	-	3 (2,2)	0 (0,0)	-	-
Infecções e infestações									
Erisipela	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Pneumonia@	-	14 (9,5)	15 (10,1)	-	-	4 (2,9)	1 (1,5)	4 (2,9)	1 (1,5)
Infecção do trato urinário	23 (15,5)	3 (2,0)	2 (1,4)	13 (9,4)	4 (6,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Infecção do trato respiratório	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infecção do trato respiratório superior	49 (33,1)	-	-	15 (10,9)	4 (6,0)	-	-	-	-
Herpes simplex	0 (0,0)	-	-	7 (5,1)	1 (1,5)	-	-	-	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais									
Embolia pulmonar@	-	5 (3,4)	5 (3,4)	-	-	4 (2,9)	0 (0,0)	4 (2,9)	0 (0,0)
Nasofaringite	27 (18,2)	-	-	16 (11,6)	5 (7,5)	-	-	-	-
Tosse	38 (25,7)	-	-	16 (11,6)	4 (6,0)	-	-	-	-
Bronquite	20 (13,5)	1 (0,7)	-	16 (11,6)	3 (4,5)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-
Epistaxe	22 (14,9)	-	-	7 (5,1)	2 (3,0)	-	-	-	-
Faringite	0 (0,0)	-	-	13 (9,4)	1 (1,5)	-	-	-	-
Distúrbios gerais e condições do local de administração									
Fadiga	62 (41,9)	-	-	25 (18,1)	5 (7,5)	-	-	-	-
Edema periférico	48 (32,4)	-	-	21 (15,2)	5 (7,5)	-	-	-	-
Pirexia	39 (26,4)	5 (3,4)	-	19 (13,8)	4 (6,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-
Distúrbios do sistema nervoso									
Dor de cabeça	33 (22,3)	-	-	20 (14,5)	6 (9,0)	-	-	-	-
Tontura	37 (25,0)	-	-	14 (10,1)	3 (4,5)	-	-	-	-
Parestesia	11 (7,4)	-	-	10 (7,2)	3 (4,5)	-	-	-	-
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático									
Anemia	-	-	8 (5,4)	-	-	-	-	4 (2,9)	0 (0,0)
Neutropenia febril@	-	11 (7,4)	8 (5,4)	-	-	3 (2,2)	0 (0,0)	3 (2,2)	0 (0,0)
Neutropenia%	98 (66,2)	96 (64,9)	10 (6,8)	106 (76,8)	12 (17,9)	103 (74,6)	10 (14,9)	8 (5,8)	0 (0,0)
Leucopenia	20 (13,5)	15 (10,1)	-	17 (12,3)	3 (4,5)	15 (10,9)	0 (0,0)	-	-
Trombocitopenia%	96 (64,9)	81 (54,7)	6 (4,1)	64 (46,4)	2 (3,0)	51 (37,0)	1 (1,5)	8 (5,8)	0 (0,0)

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Dor nas costas	40 (27,0)	9 (6,1)	1 (0,7)	13 (9,4)	4 (6,0)	3 (2,2)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Espasmos musculares	36 (24,3)	-	-	23 (16,7)	6 (9,0)	-	-	-	-

Estudo	MDS-003				MDS-004					
	Todas RAMs Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	RAMs de Grau 3/4 Lenalidomida a 10 mg (N = 148) N (%)	RAMs Séries Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	Todas RAMs* (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	Todas RAMs* Placebo (N = 67) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4# (10 e 5 mg QD) (N = 138) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4# Placebo (N = 67) N (%)	RAMs Séries& (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	RAMs Séries& Placebo (N = 67) N (%)	
Artralgia	38 (25,7)	-	-	10 (7,2)	1 (1,5)	-	-	-	-	
Mialgia	19 (12,8)	-	-	7 (5,1)	2 (3,0)	-	-	-	-	
Dor nas extremidades	29 (19,6)	-	-	9 (6,5)	1 (1,5)	-	-	-	-	
Dor musculoesquelética	21 (14,2)	-	-	12 (8,7)	3 (4,5)	-	-	-	-	
Distúrbios metabólicos e nutricionais										
Hiperglicemia%	-	1 (0,7)	0 (0,0)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	
Apetite reduzido	27 (18,2)	3 (2,0)	-	12 (8,7)	2 (3,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-	
Excesso de ferro	4 (2,7)	-	-	7 (5,1)	2 (3,0)	-	-	-	-	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo										
Prurido	66 (44,6)	4 (2,7)	-	35 (25,4)	3 (4,5)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-	
Pele seca	21 (14,2)	-	-	14 (10,1)	1 (1,5)	-	-	-	-	
Erupção cutânea	60 (40,5)	10 (6,8)	-	25 (18,1)	1 (1,5)	3 (2,2)	0 (0,0)	-	-	
Distúrbios vasculares										
Trombose venosa profunda%	-	7 (4,7)	5 (3,4)	-	-	5 (3,6)	1 (1,5)	5 (3,6)	1 (1,5)	
Hematoma	5 (3,4)	-	-	7 (5,1)	2 (3,0)	-	-	-	-	
Hipertensão	13 (8,8)	-	-	9 (6,5)	0 (0,0)	-	-	-	-	
Investigações										
Alanina aminotransferase aumentada	13 (8,8)	5 (3,4)	-	11 (8,0)	2 (3,0)	3 (2,2)	0 (0,0)	-	-	
Peso reduzido	12 (8,1)	-	-	8 (5,8)	1 (1,5)	-	-	-	-	
Distúrbios cardíacos										
Infarto agudo do miocárdio@	-	2 (1,4)	2 (1,4)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	

Fibrilação atrial@	-	4 (2,7)	3 (2,0)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)		
Insuficiência cardíaca@	-	2 (1,4)	2 (1,4)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	3 (2,2)	0 (0,0)
Distúrbios renais e urinários									
Insuficiência renal@	-	3 (2,0)	2 (1,4)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Distúrbios psiquiátricos									
Insônia	19 (12,9)	-	-		5 (7,5)	-	-	-	-
Alteração de humor	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)
Ferimento, envenenamento e complicações processuais									
Queda	-	3 (2,0)	-	-	-	3 (2,2)	0 (0,0)	-	-

N - Número de indivíduos

* - MDS-004 RAMs - Todos os eventos adversos decorrentes do tratamento com ≥ 5% dos indivíduos em lenalidomida e no mínimo 2% de diferença na proporção entre o regime de dose inicial de 10 mg e 5 mg QD *versus* placebo (fase duplo-cega - população de segurança)

- MDS-004 RAMs de Grau 3/4 - Todos os eventos adversos de Grau 3/4 decorrentes do tratamento em 1% dos indivíduos em lenalidomida e no mínimo 1% de diferença na proporção entre o regime de 10 mg e 5 mg *versus* placebo (fase duplo-cega - população de segurança)

& - MDS-004 RAMs sérias - Todos os eventos adversos sérios decorrentes do tratamento em 1% dos indivíduos em lenalidomida e no mínimo 1% de diferença na proporção entre o regime de 10 mg e 5 mg *versus* placebo (fase duplo-cega - população de segurança) @ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

9.3 Linfoma folicular ou linfoma de zona marginal

Reações adversas comuns, de Grau 3/4 e graves, decorrentes do tratamento, por Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido (AUGMENT |CC- 5013-LNH-007): População de Segurança)

	Todas as RAMs 1		RAMs Grau 3/42		RAMs Graves3	
Classe de Sistemas e Órgãos /Termo Preferido	Lenalidomida	Rituximabe + Placebo (Controle) (n=180)	Lenalidomida + Rituximabe (R ²) (n=176)	Rituximabe + Placebo (Controle) (n=180)	Lenalidomida + Rituximabe (R ²) (n=176)	Rituximabe + Placebo (Controle) (n=180)
Infecções e infestações						
Infecção de vias aéreas superiores	32 (18,2)	23 (12,8)	-	-	-	-
Influenza %	17 (9,7)	8 (4,4)	-	-	-	-
Pneumonia %	13 (7,4)	6 (3,3)	6 (3,4)	4 (2,2)	-	-
Sinusite	13 (7,4)	5 (2,8)	-	-	-	-
Infecção do trato urinário	13 (7,4)	7 (3,9)	-	-	-	-
Bronquite	-	-	2 (1,1)	0	-	-
Gastroenterite	-	-	2 (1,1)	0	-	-
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclusive cistos e pólipos)						
Exacerbação do Tumor	19 (10,8)	1 (0,6)	-	-	-	-
Carcinoma espinocelular cutâneo	-	-	-	-	2 (1,1)	0
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático						
Neutropenia %	102 (58,0)	40 (22,2)	88 (50,0)	23 (12,8)	3 (1,7)	0
Leucopenia %,a	50 (28,4)	29 (16,1)	17 (9,7)	5 (2,8)	-	-
Anemia	28 (15,9)	8 (4,4)	8 (4,5)	1 (0,6)	2 (1,1)	0
Trombocitopenia %	26 (14,8)	8 (4,4)	4 (2,3)	2 (1,1)	-	-

Neutropenia febril %	-	-	5 (2,8)	1 (0,6)	5 (2,8)	0
Linfopenia ^b	-	-	10 (5,7)	4 (2,2)	-	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Apetite diminuído	23 (13,1)	11 (6,1)	2 (1,1)	0	-	-
Hipocalemia %	14 (8,0)	5 (2,8)	4 (2,3)	0	-	-
Distúrbios do sistema nervoso						
Cefaleia	26 (14,8)	17 (9,4)	-	-	-	-
Tontura	15 (8,5)	9 (5,0)	-	-	-	-
Distúrbios vasculares						
Hipotensão	9 (5,1)	1 (0,6)	-	-	-	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse	40 (22,7)	31 (17,2)	-	-	-	-
Dispneia	19 (10,8)	8 (4,4)	-	-	-	-
Embolia pulmonar	-	-	4 (2,3)	1 (0,6)	4 (2,3)	1 (0,6)
Distúrbios gastrintestinais						
Diarreia	55 (31,3)	41 (22,8)	5 (2,8)	0	-	-
Obstipação	46 (26,1)	25 (13,9)	-	-	-	-
Dor abdominal	22 (12,5)	16 (8,9)	2 (1,1)	0	-	-
Vômitos	17 (9,7)	13 (7,2)	-	-	-	-
Dispepsia	16 (9,1)	5 (2,8)	-	-	-	-
Dor abdominal alta	12 (6,8)	7 (3,9)	-	-	-	-
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo						
Erupção c	33 (18,8)	11 (6,1)	5 (2,8)	2 (1,1)	-	-
Prurido	21 (11,9)	7 (3,9)	-	-	-	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Espasmos musculares	23 (13,1)	9 (5,0)	-	-	-	-
Dor em extremidade	-	-	2 (1,1)	0	-	-
Distúrbios renais						
Lesão renal aguda	-	-	2 (1,1)	0	2 (1,1)	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Fadiga	38 (21,6)	33 (18,3)	-	-	-	-
Febre	37 (21,0)	27 (15,0)	-	-	3 (1,7)	0
Astenia	24 (13,6)	19 (10,6)	-	-	-	-
Edema periférico	23 (13,1)	16 (8,9)	-	-	-	-
Calafrios	14 (8,0)	8 (4,4)	-	-	-	-
Exames						
Peso diminuído	12 (6,8)	2 (1,1)	-	-	-	-
Alanina aminotransferase aumentada	-	-	3 (1,7)	1 (0,6)	-	-

Nota: A Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido refletem a codificação de eventos adversos com uso de MedDRA Versão 21.0. Um paciente com várias ocorrências de um evento adverso é contado apenas uma vez na Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido aplicável.

¹ Todas as RAMs: eventos adversos decorrentes do tratamento com ≥5% dos pacientes no braço lenalidomida + rituximabe e frequência no mínimo 2% mais elevada no braço lenalidomida em comparação ao braço rituximabe + placebo (controle).

² RAMs Grau 3/4: eventos adversos decorrentes do tratamento Grau 3 ou 4 com no mínimo 1% dos pacientes no braço lenalidomida + rituximabe e frequência no mínimo 1% mais elevada no braço lenalidomida em comparação ao braço rituximabe + placebo (controle).

³ ADRs Graves: eventos adversos graves decorrentes do tratamento com no mínimo 1% dos pacientes no braço lenalidomida + rituximabe e frequência no mínimo 1% mais elevada no braço lenalidomida em comparação ao braço rituximabe + placebo (controle).

a “O termo combinado do evento adverso “leucopenia” inclui os seguintes termos preferidos: leucopenia e número de leucócitos diminuído.

b O termo combinado do evento adverso “linfopenia” inclui os seguintes termos preferidos: linfopenia e número de linfócitos diminuído.

c O termo combinado do evento adverso “erupção” inclui os seguintes termos preferidos: erupção, erupção maculopapular, erupção generalizada.

@ - RAMs nas quais no mínimo uma resultou em desfecho fatal.

% - RAMs em que ao menos uma foi considerada como potencialmente fatal (se o desfecho do evento foi óbito, este é incluído com os casos de óbito).

Reações Adversas Comuns Decorrentes do Tratamento, Grau 3/4 e Graves por Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido (MAGNIFY [CC-5013- LNH-008]: População de Segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos / Termo Preferido	Todas as RAMs ¹ (n = 222) n (%)	RAMs Grau 3/4 ² (n = 222) n (%)	RAMs Graves ³ (n = 222) n (%)
Infecções e infestações			
Infecção de vias aéreas superiores	29 (13,1)	-	-
Sinusite	20 (9,0)	-	-
Infecção do trato urinário	17 (7,7)	3 (1,4)	-
Pneumonia	14 (6,3)	4 (1,8)	4 (1,8)
Bronquite	12 (5,4)	-	-
Sepse %, @	-	3 (1,4)	4 (1,8)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclusive cistos e pólipos)			
Carcinoma basocelular %	-	3 (1,4)	5 (2,3)
Carcinoma espinocelular cutâneo	-	-	4 (1,8)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático			
Neutropenia %	87 (39,2)	74 (33,3)	5 (2,3)
Anemia	46 (20,7)	10 (4,5)	4 (1,8)
Trombocitopenia %	45 (20,3)	17 (7,7)	4 (1,8)
Leucopenia %, a	34 (15,3)	20 (9,0)	-
Neutropenia febril %	-	7 (3,2)	7 (3,2)
Linfopenia b	20 (9,0)	11 (5,0)	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Apetite diminuído	31 (14,0)	-	-
Hipocalemia	27 (12,2)	6 (2,7)	-
Desidratação	18 (8,1)	7 (3,2)	5 (2,3)
Hipercalcemia %	-	5 (2,3)	5 (2,3)
Hipofosfatemia	-	4 (1,8)	-
Hiperuricemia %	-	3 (1,4)	-
Distúrbios Psiquiátricos			
Insônia	18 (8,1)	-	-
Depressão	12 (5,4)	-	-
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	34 (15,3)	-	-
Tontura	27 (12,2)	-	-
Disgeusia	17 (7,7)	-	-
Síncope	-	3 (1,4)	-
Neuropatia sensorial periférica	16 (7,2)	-	-

Distúrbios cardíacos			
Fibrilação atrial %	-	3 (1,4)	3 (1,4)
Distúrbios vasculares			
Hipotensão %	13 (5,9)	3 (1,4)	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Tosse	40 (18,0)	-	-
Dispneia	32 (14,4)	4 (1,8)	3 (1,4)
Dor em orofaringe	13 (5,9)	-	-
Distúrbios gastrintestinais			
Diarreia %	74 (33,3)	7 (3,2)	-
Náuseas	64 (28,8)	-	-
Obstipação	62 (27,9)	3 (1,4)	-
Dor abdominal	32 (14,4)	6 (2,7)	3 (1,4)
Vômitos	23 (10,4)	-	-
Dispepsia	20 (9,0)	-	-
Estomatite	17 (7,7)	3 (1,4)	-
Boca seca	14 (6,3)	-	-
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo			
Erupção ^c	60 (27,0)	3 (1,4)	-
Prurido	42 (18,9)	3 (1,4)	-
Pele seca	16 (7,2)	-	-
Sudorese noturna	16 (7,2)	-	-
Eritema	12 (5,4)	-	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Artralgia	27 (12,2)	-	-
Dorsalgia	25 (11,3)	-	-
Espasmos musculares	23 (10,4)	-	-
Dor em Extremidade	21 (9,5)	-	-
Mialgia	12 (5,4)	-	-
Cervicalgia	12 (5,4)	5 (2,3)	-
Distúrbios renais			
Lesão renal aguda %, [@]	-	6 (2,7)	7 (3,2)
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Fadiga	109 (49,1)	10 (4,5)	-
Edema periférico	41 (18,5)	-	-
Febre	21 (9,5)	-	-
Calafrios	17 (7,7)	-	-
Astenia %	-	3 (1,4)	-
Exames			
Peso diminuído	14 (6,3)	-	-
Alanina aminotransferase aumentada	-	3 (1,4)	-

Nota: A Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido refletem a codificação de eventos adversos com uso de MedDRA Versão 21.0. Um paciente com várias ocorrências de um evento adverso é contado apenas uma vez na Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido aplicável.

¹ Todas as RAMs: eventos adversos decorrentes do tratamento com $\geq 5\%$ dos pacientes.

² RAMs Grau 3/4: eventos adversos decorrentes do tratamento Grau 3 ou 4 em $\geq 1\%$ dos pacientes.

³ RAMs Graves: eventos adversos graves decorrentes do tratamento em $\geq 1\%$ dos pacientes.

a O termo combinado do evento adverso “leucopenia” inclui os seguintes termos preferidos: leucopenia e número de leucócitos diminuído.

b O termo combinado do evento adverso “linfopenia” inclui os seguintes termos preferidos: linfopenia e número de linfócitos diminuído.

c O termo combinado do evento adverso “erupção” inclui os seguintes termos preferidos: erupção e erupção maculopapular.

@ - RAMs nas quais no mínimo uma resultou em desfecho fatal.

% - RAMs em que ao menos uma foi considerada como potencialmente fatal (se o desfecho do evento foi óbito, este é incluído com os casos de óbito).

9.3 Linfoma de células do manto

As reações adversas ao medicamento (RAM) para a indicação LCM são originárias do programa clínico LCM que foi constituído de um estudo não controlado concluído (CC-5013-MCL-001) e um estudo controlado por comparador concluído (CC-5013-MCL-002).

Reações adversas comuns, de Grau 3/4 e graves, decorrentes do tratamento, por Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido (MCL-001: População de Segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido	Todas RAMs 1 (n=134) n (%)	RAMs de Grau 3/4 2 (n=134) n (%)	RAMs Sérias 3 (n=134) n (%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Fadiga	45 (33,6)	9 (6,7)	-
Pirexia	31 (23,1)	3 (2,2)	6 (4,5)
Edema periférico	21 (15,7)	-	-
Astenia	19 (14,2)	4 (3,0)	3 (2,2)
Calafrios	7 (5,2)	-	-
Distúrbios gastrintestinais			
Diarreia	42 (31,3)	8 (6,0)	2 (1,5)
Náusea	40 (29,9)	-	2 (1,5)
Constipação	21 (15,7)	-	-
Vômito	16 (11,9)	-	2 (1,5)
Dor abdominal	13 (9,7)	5 (3,7)	4 (3,0)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nas costas	18 (13,4)	2 (1,5)	-
Espasmos musculares	17 (12,7)	-	-
Artralgia	11 (8,2)	2 (1,5)	-
Dor nas extremidades	10 (7,5)	-	-
Fraqueza muscular	8 (6,0)	2 (1,5)	3 (2,2)
Distúrbios do sistema nervoso			
Disgeusia	8 (6,0)	-	-
Dor de cabeça	8 (6,0)	-	-
Neuropatia periférica	8 (6,0)	-	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Tosse	38 (28,4)	-	-
Dispneia	24 (17,9)	8 (6,0)	4 (3,0)
Embolia pulmonar	-	2 (1,5)	-
Distúrbio respiratório	-	2 (1,5)	2 (1,5)
Infecções e infestações #			
Pneumonia @	19 (14,2)	12 (9,0)	12 (9,0)
Infecção do trato respiratório superior	17 (12,7)	-	-
Infecção do trato respiratório	9 (6,7)	-	-
Sinusite	8 (6,0)	-	-
Nasofaringite	7 (5,2)	-	-
Bacteremia	-	2 (1,5)	2 (1,5)
Sepse estafilocócica	-	2 (1,5)	2 (1,5)

Infecção do trato urinário	-	2 (1,5)	2 (1,5)
Sepse @	-	-	2 (1,5)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Erupção cutânea +	30 (22,4)	2 (1,5)	-
Prurido	23 (17,2)	-	-
Pele seca	10 (7,5)	-	-
Sudorese noturna	8 (6,0)	-	-
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático			
Neutropenia	65 (48,5)	58 (43,3)	-
Trombocitopenia %	48 (35,8)	37 (27,6)	-
Anemia	41 (30,6)	15 (11,2)	2 (1,5)
Leucopenia	20 (14,9)	9 (6,7)	2 (1,5)
Linfopenia	10 (7,5)	5 (3,7)	-
Neutropenia febril	8 (6,0)	8 (6,0)	7 (5,2)
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Apetite reduzido	19 (14,2)	-	-
Hipocalemia	17 (12,7)	3 (2,2)	-
Desidratação	10 (7,5)	4 (3,0)	4 (3,0)
Hiponatremia	-	3 (2,2)	-
Hipocalcemia	-	2 (1,5)	-
Distúrbios renais			
Insuficiência renal	-	2 (1,5)	2 (1,5)
Distúrbios vasculares			
Hipotensão @	9 (6,7)	4 (3,0)	7 (5,2)
Trombose venosa profunda	-	5 (3,7)	2 (1,5)
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluindo cistos e pólipos)			
Exacerbação tumoral	13 (9,7)	-	-
Carcinoma cutâneo de células escamosas	-	4 (3,0)	4 (3,0)
Carcinoma basocelular	-	-	2 (1,5)
Investigações			
Peso reduzido	17 (12,7)	-	-

¹ MCL-001 RAMs - Todos os eventos adversos decorrentes do tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos

² MCL-001 RAMs de Grau 3/4 - Todos os eventos adversos de Grau 3/4 decorrentes do tratamento em 2 ou mais indivíduos

³ MCL-001 RAMs Sérias - Todos os eventos adversos sérios decorrentes do tratamento em 2 ou mais indivíduos

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

- Todos termos preferidos sob a Classe de Sistemas e Órgãos de Infecções, exceto pelas infecções raras de interesse da Saúde Pública, serão considerados listados

+ - Todos termos preferidos de erupção cutânea serão considerados listados

Reações adversas comuns, de Grau 3/4 e graves, decorrentes do tratamento, por Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido (MCL-002: População de Segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido *	Todas RAMs a		RAMs de Grau 3/4 b		ADRs Sérias c	
	Lenalidomida (n=167) n (%)	Controle (n=83) n (%)	Lenalidomida (n=167) n (%)	Controle (n=83) n (%)	Lenalidomida (n=167) n (%)	Controle (n=83) n (%)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático						
Neutropenia	85 (50,9)	29 (34,9)	73 (43,7)	28 (33,7)	6 (3,6)	0 (0,0)
Anemia %	48 (28,7)	19 (22,9)	14 (8,4)	6 (7,2)	6 (3,6)	2 (2,4)
Neutropenia febril %	10 (6,0)	2 (2,4)	10 (6,0)	2 (2,4)	6 (3,6)	2 (2,4)

Distúrbios gastrintestinais						
Diarreia %	38 (22,8)	8 (9,6)	6 (3,6)	0 (0,0)	6 (3,6)	0 (0,0)
Constipação	29 (17,4)	5 (6,0)	-	-	-	-
Dor abdominal	16 (9,6)	4 (4,8)	3 (1,8)	0 (0,0)	-	-
Vômito	-	-	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)
Infecções e infestações						
Nasofaringite	25 (15,0)	5 (6,0)	-	-	-	-
Infecção do trato respiratório superior	20 (12,0)	5 (6,0)	-	-	-	-
Pneumonia *	15 (9,0)	4 (4,8)	9 (5,4)	2 (2,4)	8 (4,8)	2 (2,4)
Herpes oral	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Infecção do trato urinário	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Fadiga	35 (21,0)	4 (4,8)	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Pirexia	28 (16,8)	10 (12,0)	4 (2,4)	1 (1,2)	-	-
Astenia	26 (15,6)	11 (13,3)	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Erupção cutânea **	27 (16,2)	5 (6,0)	-	-	-	-
Prurido	15 (9,0)	3 (3,6)	-	-	-	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse	19 (11,4)	4 (4,8)	-	-	-	-
Embolia pulmonar %	-	-	7 (4,2)	0 (0,0)	6 (3,6)	0 (0,0)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Dor nas costas	15 (9,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Espasmos musculares	13 (7,8)	3 (3,6)	-	-	-	-
Dor na extremidade	13 (7,8)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Artralgia	10 (6,0)	2 (2,4)	-	-	-	-
Distúrbios do sistema nervoso						
Dor de cabeça	13 (7,8)	0	-	-	-	-
Neuropatia sensorial periférica	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Letargia	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluindo cistos e pólipos)						
Exacerbação tumoral	16 (9,6)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)	-	-
Carcinoma cutâneo de células escamosas	-	-	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)
Distúrbios do ouvido e do labirinto						
Vertigem	9 (5,4)	0 (0,0)	-	-	-	-
Distúrbios psiquiátricos						
Insônia	9 (5,4)	1 (1,2)	-	-	-	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Apetite reduzido	19 (11,4)	3 (3,6)	-	-	-	-
Hipocalemia	14 (8,4)	1 (1,2)	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Distúrbios cardíacos						
Insuficiência cardíaca	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Infarto do miocárdio (incluindo infarto agudo do miocárdio) ***	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Distúrbios vasculares						

Hipotensão	-	-	-	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)
------------	---	---	---	---	---	---------	---------

Observação: As Classes de Sistemas e Órgãos e Termos Preferidos refletem a codificação de eventos adversos utilizando o MedDRA versão 16.1. Um indivíduo com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado somente uma vez em cada Classes de Sistemas e Órgãos e Termos Preferidos pertinente.

a - Todos os eventos adversos decorrentes do tratamento com no mínimo 5,0% dos indivíduos no grupo Len e no mínimo 2,0% maior em frequência (%) no grupo Len em comparação com o controle - (População de segurança)

b - Todos os eventos adversos de Grau 3 ou 4 decorrentes do tratamento com \geq 1% dos indivíduos no grupo Len e no mínimo 1,0% maior em frequência (%) no grupo Len em comparação com o controle - (População de segurança)

c - Todos os eventos adversos sérios decorrentes do tratamento com \geq 1% dos indivíduos no grupo Len e no mínimo 1,0% maior em frequência (%) no grupo Len em comparação com o controle - (População de segurança)

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida

* Combinação dos Termos Preferidos pneumonia, pneumonia lombar, infecção pulmonar

** Combinação dos Termos Preferidos erupção cutânea e dermatite alérgica

*** Combinação de dois Termos Preferidos: infarto do miocárdio e infarto agudo do miocárdio, que individualmente não atenderiam às exigências do algoritmo, mas o fazem juntos.

9.4 Dados pós-comercialização

As reações adversas ao medicamento citadas a seguir foram identificadas a partir da experiência pós-comercialização mundial de lenalidomida. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com precisão sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios endócrinos: hipertireoidismo, hipotireoidismo

Distúrbios hepatobiliares: testes laboratoriais hepáticos anormais transitórios

Distúrbios do sistema imunológico: condições alérgicas¹ (angioedema, anafilaxia, urticária), doença aguda por enxerto contra hospedeiro (após transplante hematopoiético alogênico), rejeição de transplante de órgãos sólidos

Infecções e infestações: reativação viral (como hepatite B ou herpes zoster) e leucoencefalopatia multifocal progressiva

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos): síndrome de lise tumoral (SLT), reação flare tumoral

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: pneumonia

Distúrbios cutâneos e subcutâneos: 1 síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

¹ Todos os termos preferidos sob o MedDRA SMQ das reações adversas cutâneas graves e erupções cutâneas, e todos os termos preferidos sob o grupo angioedema e urticária serão considerados listados.

9.4.1 Distúrbios hepáticos

Casos de anormalidades laboratoriais hepáticas transitórias (predominantemente transaminases) foram relatados em pacientes tratados com lenalidomida. O tratamento com lenalidomida deve ser interrompido e reiniciado assim que os níveis retornarem aos valores basais. A reintrodução bem-sucedida sem recorrência da elevação laboratorial hepática foi relatada em alguns pacientes.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VIGIMED, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência específica no tratamento da superdose com lenalidomida em pacientes com síndrome mielodisplásica e mieloma múltiplo ou linfoma. Em estudos de determinação da dose em indivíduos saudáveis, alguns foram expostos até 200 mg (administrados como 100 mg duas vezes ao dia) e em estudos de dose única, alguns foram expostos até 400 mg. Prurido, urticária, erupção cutânea e transaminases hepáticas elevadas foram os principais eventos adversos relatados. Não foram observadas alterações clinicamente significativas no eletrocardiograma, pressão arterial ou frequência cardíaca.

Apesar dos eventos hematológicos não estarem associados com uma superdose, tais eventos podem ser esperados, uma vez que em estudos clínicos, a toxicidade limitante de dose foi essencialmente hematológica (neutropenia e trombocitopenia). No caso de superdose, uma assistência de suporte é aconselhada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1442

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bulas foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 02/09/2024.

Produzido por:

Lotus Pharmaceutical Co., Ltd Nantou Plant.

No. 30, Chenggong 1st Rd., Sinsing Village, Nantou City, Nantou County 54066, Taiwan

Registrado e Embalado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
eumaatende@eurofarma.com
0800-704-3876



PAPEL
RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/09/2022	4721689225	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	Cápsula dura 5 mg, 10 mg, 15 mg e 25 mg
01/02/2024	0125939248	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	1. Indicações? 5. Advertências e Precauções. 8. Posologia e modo de usar. Dizeres legais	VPS	Cápsula dura 5 mg, 10 mg, 15 mg e 25 mg
22/10/2024	1451443242	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	1. Indicações 2. Resultados e Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose Dizeres Legais	VPS	Cápsula dura 5 mg, 10 mg, 15 mg e 25 mg
-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –					4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções	VPS	Cápsula dura 5 mg, 10 mg, 15 mg e 25 mg

		publicação no Bulário RDC 60/12									
--	--	------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--