

**Lenalidomida (Revlimid®) no tratamento de mieloma múltiplo
recidivado refratário
– Revisão sistemática –**

Sumário

| | |
|--|-----------|
| Lista de Siglas | 4 |
| 1. Sumário executivo | 6 |
| 2. Contextualização | 9 |
| 2.1. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia | 9 |
| 2.1.1. Visão geral da doença | 9 |
| 2.1.2. Epidemiologia | 10 |
| 2.1.3. Carga de doença | 12 |
| 2.1.4. Classificação | 14 |
| 2.1.4.1. Mieloma Múltiplo assintomático ou smoldering | 14 |
| 2.1.4.2. Mieloma Múltiplo sintomático | 15 |
| 2.1.5. Manifestações Clínicas e Diagnóstico do Mieloma Múltiplo | 16 |
| 2.1.5.1. Mieloma primário refratário | 18 |
| 2.1.5.2. Mieloma não refratário (doença recidivada sensível ao tratamento) | 19 |
| 2.1.5.3. Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário..... | 21 |
| 2.1.6. Tratamentos | 21 |
| 2.1.7. Qualidade de vida relacionada a Saúde..... | 24 |
| 2.1.8. Necessidades médicas não atendidas | 26 |
| 2.2. Descrição da tecnologia proposta | 30 |
| 2.2.1. Posologia e modo de administração | 32 |
| 2.2.2. Mecanismo de ação | 32 |
| 2.2.3. Propriedades farmacocinéticas | 33 |
| 2.3. Informações adicionais relacionadas à tecnologia proposta | 34 |
| 2.4. Incorporação em outros países | 35 |
| 2.5. Descrição das tecnologias alternativas | 36 |
| 3. Revisão Sistemática | 37 |
| 3.1. Objetivo | 37 |
| 3.2. Metodologia | 37 |
| 3.2.1. Bases de dados | 39 |
| 3.2.2. Estratégias de Busca | 39 |

| | | |
|-------------------|--|------------|
| 3.2.3. | Seleção e avaliação dos estudos | 42 |
| 3.2.4. | Análise dos dados | 43 |
| 3.2.5. | Avaliação da qualidade metodológica | 44 |
| 3.3. | Resultados | 45 |
| 3.3.1. | Seleção dos estudos..... | 45 |
| 3.3.2. | Descrição dos estudos incluídos | 46 |
| 3.3.2.1. | Ensaio Clínicos Randomizados | 46 |
| 3.3.2.2. | Considerações sobre os ECR incluídos | 58 |
| 3.3.2.3. | Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos..... | 58 |
| 3.3.2.4. | Metanálises de comparações em rede | 60 |
| 3.3.2.5. | Considerações sobre as revisões sistemáticas localizadas | 96 |
| 3.3.3. | Comparação indireta entre Rd e bortezomibe | 98 |
| 3.4. | Discussão: revisão sistemática..... | 101 |
| 4. | Bibliografia | 104 |
| APÊNDICE 1 | | 113 |

Lista de Siglas

AUC: *Area under the curve*

ABRALE: Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

C: Ciclofosfamida

CRR: *Complete response rate* – taxa de resposta completa

D: Daratumumabe

d: Dexametasona

DALY: *disability-adjusted life-years*

DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

E: Elotuzumabe

ECR: Ensaio clínico randomizado

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

HR: Hazard ratio

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IMWG: *International Myeloma Working Group*

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

ICr95%: Intervalo de credibilidade de 95% (sinônimo de intervalo de confiança, sendo a métrica utilizada em metanálise em rede bayesiana)

IDS: Índice de Desenvolvimento Social

IMiD: Droga imunomoduladora

ISS: *International Stage System*

K: Carfilzomibe

mAb: Anticorpo monoclonal

MM-RR: Mieloma múltiplo recidivado refratário

MTC: *Mixed treatment comparisons* – metanálise de comparações múltiplas

NP: Neuropatia periférica

OR: Odds ratio

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

OS: *Overall survival* – sobrevida global

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

PI: inibidores de proteassoma

Po(4mg)Cycd: Pomalidomida 4mg + ciclofosfamida + dexametasona

R: Lenalidomida

R-ISS: *Revised International Stage System*

RR: Risco relativo

SUCRA: *Surface under the cumulative ranking curve*

T: Talidomida

TACT: transplante autólogo de células tronco

TTP: *Time to progression* – tempo até progressão

V: Bortezomibe

1. Sumário executivo

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença hematológica maligna caracterizada pela proliferação clonal de células plasmáticas secretoras de imunoglobulina (plasmócitos). A doença corresponde a 1% de todos os cânceres e aproximadamente 10% das neoplasias hematológicas. MM recidivado/refratário (MM-RR) é definido como uma doença que se torna não responsiva ou progressiva na terapia ou até 60 dias após o último tratamento em pacientes que obtiveram uma resposta mínima ou melhor em terapia prévia. Mesmo com a disponibilidade de novos tratamentos, a maioria dos pacientes têm recidiva após aproximadamente 2 anos de tratamento, evoluindo portanto para MM-RR.

As classes de medicamentos que compõem a terapia medicamentosa do MM-RR são as drogas imunomoduladoras (talidomida e lenalidomida), inibidores de proteassoma (como bortezomibe e carfilzomibe) e os anticorpos monoclonais (daratumumabe e elotuzumabe). Ainda que a lenalidomida tenha tido sua eficácia avaliada, nos ensaios clínicos randomizados (ECRs) pivotais, no final do ano de 2007, e atualmente seja inclusive utilizada no grupo controle de ensaios clínicos de novas drogas (como foi o caso para daratumumabe, carfilzomibe, elotuzumabe e ixazomibe), sua aprovação na ANVISA se deu apenas em dezembro de 2017. Nos próximos parágrafos, descrevemos a evidência clínica que dá sustentação ao uso desta medicação, e apresentamos os resultados das análises econômicas conduzidas.

Para avaliação da eficácia de lenalidomida no tratamento de MM-RR, foi conduzida uma busca por revisões sistemáticas com metanálise em rede, que tivessem avaliado o uso de lenalidomida com dexametasona (Rd) ou em outras combinações. Os dois ECRs que avaliaram o tratamento com Rd foram o MM-09 e MM-10, onde o grupo controle utilizou apenas dexametasona. Na publicação que agrupou os dados de ambos os estudos (com 704 pacientes no total), o tempo até progressão foi mais do que o triplo com Rd: 13,4 versus 4,6 meses ($p < 0.001$). Em um seguimento médio de 48 meses, o uso de Rd também conferiu maior sobrevida global (*overall survival* – OS): 38 meses com Rd e 31,6 meses no grupo controle, $p = 0,045$. Importante frisar que esta estimativa é

conservadora, uma vez que quase 50% dos pacientes no controle cruzaram para o tratamento Rd, mas foram analisados no grupo controle. Estes ECRs tinham boa qualidade metodológica, não apresentando alto risco de viés para nenhum dos domínios avaliados.

Dentre as metanálises em rede publicadas, duas delas conseguiram agrupar na mesma análise todas as terapias para MM-RR. No estudo de van Beurden-Tan e col, a combinação de Rd com daratumumabe (DRd) apresentou uma probabilidade de 99% de ser a melhor terapia disponível, considerando o desfecho de sobrevida livre de progressão (*progression free survival* – PFS). Já na metanálise de Schmitz, que também identificou o DRd como a combinação mais favorável, quatro dos cinco tratamentos melhor ranqueados incluíam a lenalidomida.

Considerando que o tratamento apenas com bortezomibe (ou este adicionado à dexametasona) é um comparador bastante relevante para Rd, realizamos uma metanálise de comparação indireta entre estes tratamentos. O *hazard ratio* (HR) para PFS foi de 0,62 (IC 95%: 0,40 – 0,94); a análise de OS não atingiu significância estatística. Dentre os eventos adversos, única diferença estatisticamente significativa foi em plaquetopenia, com HR = 0,47 (IC 95%: 0,24 – 0,90). A neuropatia periférica sugere ter incidência muito menor com lenalidomida (HR = 0,11); porém, pela baixa incidência, não foi atingida significância estatística (IC 95%: 0,01 – 1,11).

Para a avaliação da relação de custo-efetividade incremental (RCEI) e impacto orçamentário secundários à incorporação de lenalidomida na saúde suplementar, foi desenvolvido um simulador de resultados clínicos e econômicos, o qual foi baseado em curvas de OS e PFS de oito tratamentos distintos (quatro dos quais contendo lenalidomida), e utilizou horizonte temporal de 5 anos. O simulador permite diferentes composições de fatias de mercado para cada uma dessas terapias em 2ª e 3ª linha de tratamento, ainda que o foco principal de comparação seja entre diferentes esquemas na 2ª linha. As comparações se dão entre o cenário pré-incorporação (o qual já tem um percentual de uso de lenalidomida) e outro pós-incorporação. O caso base foi simulado com dois cenários, uma com incorporação moderada (aumento de 23% para 59% no uso

de tratamentos baseados em lenalidomida em 2ª linha, e de 31% para 62% em 3ª linha) e outro com incorporação agressiva (aumento do uso de lenalidomida para 66% em 2ª linha e 69% em 3ª linha, com maior utilização de *triplets* em relação ao cenário moderado). No caso base moderado, a incorporação de lenalidomida se mostrou uma estratégia dominante (ou seja, mais efetividade e menor gasto total), na análise utilizando 5% de taxa de desconto. No cenário agressivo, a RCEI foi de cerca de R\$ 360.000 por ano de vida ganho. Foram feitos alguns cenários adicionais com comparação de combinações sendo usadas em 100% dos pacientes (ou seja, comparações diretas entre duas opções em segunda linha, sem a utilização de *market shares* como nos cenários moderado e agressivo descritos acima). Um cenário a ser destacado é a comparação de Rd com bortezomibe, onde também houve dominância na utilização de lenalidomida. As análises de impacto orçamentário mostraram que pode haver redução de custos totais de cerca de R\$ 400 milhões, no cenário de incorporação moderada, até um incremento de gastos de cerca de R\$ 160 milhões, no cenário de incorporação agressivo. Esse custo incremental é bastante influenciado pelo custo das medicações injetáveis como carfilzomibe e daratumumabe, pois os pacientes ficam mais tempo vivos nos esquemas com lenalidomida, o que resulta em maior tempo de utilização (e custos consequentes) dessas terapias.

Em conclusão, podemos ver que há uma variabilidade em termos de resultados econômicos, que podem desde gerar economia de recursos até um aumento de despesas. Por outro lado, em termos clínicos, as evidências são muito robustas, acumuladas em diversos ensaios clínicos publicados nos últimos 12 anos, que mostram o benefício da lenalidomida em relação ao bortezomibe, tanto em terapias com combinadas apenas com dexametasona, assim como em cenários de *triplets*, como na comparação entre DRd e DVd.

2. Contextualização

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

2.1.1. Visão geral da doença

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença hematológica maligna caracterizada pela proliferação clonal de células plasmáticas secretoras de imunoglobulina (plasmócitos). A multiplicação celular descontrolada pode levar ao acúmulo dessas células na medula óssea, o que interfere com a estrutura e crescimento ósseo. Mutações genéticas e/ou translocações cromossômicas nos linfócitos B podem causar o desenvolvimento de plasmócitos neoplásicos que se multiplicam descontroladamente e produzem anticorpos anormais - proteína M - com estrutura e função desfiguradas, suprimindo a resposta imune do paciente.

Os plasmócitos neoplásicos acumulam-se na medula óssea, formam colônias e interagem com células estromais¹, levando ao aumento na expressão de citocinas (IL-10, VEGF e TGF- β), que suprimem o sistema imune² e levam à queda expressiva da produção de imunoglobulinas normais, o que eleva a suscetibilidade do paciente a infecções recorrentes³. O risco de infecções oportunistas é ainda maior no MM recidivante pela imunossupressão cumulativa associada aos tratamentos, sendo a infecção bacteriana recorrente a *causa mortis* mais frequente nestes pacientes^{3,4}.

As citocinas e outros mediadores que resultam da interação entre os plasmócitos e as células estromais da medula óssea promovem e potencializam o desenvolvimento do tumor, bem como a reabsorção do osso circunjacente. Estas complexas interações que ocorrem no microambiente da medula óssea promovem⁵⁻⁹:

- Destruição e invasão do osso circunjacente à medula óssea;
- Interrupção da função normal da medula óssea e da produção de células sanguíneas;
- Concentrações reduzidas de imunoglobulinas normais, resultando em imunossupressão;

- Produção exacerbada de proteína-M.

A mudança no microambiente da medula óssea aumenta o recrutamento de osteoclastos e diminui atividade osteoblástica, tornando maior a suscetibilidade a fraturas. Além disso, as lesões ósseas interrompem o funcionamento normal da medula óssea resultando em anemia, trombocitopenia e imunossupressão^{5,7,8}.

2.1.2. Epidemiologia

O MM corresponde a 1% de todos os cânceres e aproximadamente 10% das neoplasias hematológicas¹⁰. Dados obtidos através do Globocan, atualizados em setembro de 2018, mostram que a incidência e prevalência de MM em 5 anos é, respectivamente, de 2,67 e 6 casos por 100.000 habitantes no Brasil¹¹. Conforme conceituado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças raras afetam até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos¹². Desta forma, o MM é classificado como uma doença rara.

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, a taxa de mortalidade ajustada pela população brasileira é de 1,5 mortes por MM a cada 100.000 habitantes em 2015¹³. Esse dado é bastante próximo da estimativa fornecida pelo Globocan, que aponta para uma mortalidade de 1,8 por 100.000 habitantes¹¹. A sobrevida média dos pacientes com MM é de 4 a 6 anos a partir do diagnóstico¹⁴. Mesmo com a disponibilidade de novos tratamentos a maioria dos pacientes têm recidiva após aproximadamente 2 anos de tratamento¹⁵ e os desfechos pioram com a progressão da doença¹⁶.

A incidência de MM é ligeiramente mais comum em homens, sendo duas vezes maior em afrodescendentes que em caucasianos e significativamente menor em asiáticos^{17,18}. No Brasil, há poucos dados epidemiológicos disponíveis. No Vale do Paraíba, em São Paulo, a incidência e prevalência do MM em seis meses corresponderam, respectivamente, a 0,7 e 5,7/100.000 habitantes¹⁹. Dados antigos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de 1991-1995, demonstraram taxas brutas de incidência em homens e mulheres na cidade de Campinas, respectivamente

de 0,8 e 0,9/100.000 habitantes²⁰. Recente pesquisa realizada pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), que utilizou informações do DATASUS dos últimos 8 anos, mostrou que os procedimentos relacionados ao diagnóstico e tratamento do MM ocorreram em 23% para pacientes entre 50 e 59 anos; 33% entre 60 e 69 anos e 23% entre 70 e 79 anos²¹. No que se refere ao gênero e raça, a análise dos dados mostrou prevalência semelhante entre homens e mulheres, com 47% dos procedimentos realizados em pacientes da raça branca, 28% negros ou pardos e 23% não informados²¹.

A idade é o fator de risco mais significativo para o MM, a mediana de idade para o diagnóstico é de 68 anos²², mas no Brasil, a ocorrência da doença parece ser mais precoce, com mediana de 60 anos ao diagnóstico²³. Recente estudo observacional de MM na América Latina que avaliou 850 pacientes em diferentes países da região sendo 79,5% deles do Brasil (n= 677), mostrou mediana de idade ao diagnóstico de 60,9 anos (31,3 – 97,9) para a população geral do estudo (n= 850); 68,6 anos (25,9 – 73,1) para o grupo de pacientes não elegíveis para transplante (n= 460) e 55 anos (25,9 - 97,9) para o grupo elegível para transplante (n= 390)²⁴.

No Ocidente, a incidência anual da doença em pessoas entre 49 e 30 anos é, respectivamente, de 3,5 e 0,1 casos/100.000 habitantes e não foram observados casos com idade inferior a 25 anos²⁵. A incidência aumenta com a idade, atingindo 31,6/100.000 habitantes/ano após os 70 anos e 40,5/100.000 habitantes/ano acima de 80 anos²⁵.

Em tempo: no preenchimento do Form Rol, havia um campo para preenchimento da população alvo do ano 1 ao 5. Para tal, utilizamos os parâmetros de prevalência (6 por 100.000 habitantes), incidência (2,67 por 100.000) e mortalidade (1,7 por 100.000) citados na presente seção. No ano 1, consideramos a prevalência, e, nos demais anos, fomos somando a incidência anual, e descontando a mortalidade anual. Todos esses parâmetros foram ajustados para a proporção esperada dos pacientes que progride para mieloma refratário. Porém, esses números não são os utilizados para a simulação de impacto orçamentário, vide descrição naquele documento

2.1.3. Carga de doença

O MM é uma neoplasia com substancial morbidade e mortalidade. Cowan e col. (2018) apresentam uma análise sobre a carga do MM e a disponibilidade de terapias efetivas em 21 regiões mundiais, incluindo 195 países e territórios de 1990 a 2016, através de uma análise de registros internacionais de câncer²⁶. No mundo, em 2016 foram registrados 138.509 novos casos de MM, com uma taxa de incidência ajustada pela idade de 2,1 casos a cada 100.000 pessoas (IC95% = 1,8 – 2,3). Cowan e col. (2018) indicam uma incidência ajustada pela idade no Brasil na faixa de 1,6 a 2,1 casos a cada 100.000 habitantes em 2016²⁶. Digno de nota, os dados estimados pelo Globocan em 2018 (que embasaram o modelo de impacto orçamentário deste relatório, conforme descrito no tópico 4), apontam uma incidência em 2018 maior no Brasil, de 2,67 novos casos a cada 100.000 habitantes¹¹.

Globalmente, o MM foi responsável por 98.437 mortes, com uma incidência de morte ajustada pela idade de 1,5 a cada 100.000 pessoas (IC95% = 1,3 – 1,7). Na América do Sul, a mortalidade por MM é maior, com uma incidência de morte ajustada pela idade de 2,0 a cada 100.000 pessoas (IC95% = 1,6 – 2,4)²⁶.

Adicionalmente, o MM foi responsável por 2,1 milhões de anos de vida ajustados pela incapacidade (*disability-adjusted life-years* – DALY – calculados pela soma dos anos vividos com incapacidade e anos de vida perdidos), conferindo uma taxa ajustada pela idade de 30,5 DALY a cada 100.000 pessoas-ano (IC95% = 27,4 – 33,9) em 2016 no mundo. No período de 1990 a 2016 houve um aumento de 126% na incidência de MM no mundo, enquanto a mortalidade por MM aumentou em 94%²⁶.

Países de alta renda apresentaram as taxas de incidência e mortalidade ajustadas pela idade mais altas em comparação com países de baixa renda. Considerando 5 faixas de Índice de Desenvolvimento Social (IDS), em todos os países houve um aumento na incidência por MM entre 1990 e 2016, exceto pelo quintil mais baixo onde os mesmos permaneceram estáveis. Por outro lado, a taxa de mortalidade ajustada pela idade teve um pico em torno do ano 2000 em países com Índice de Desenvolvimento Social mais alto e em torno de 2005 em países com índice médio-alto, com queda a partir de então.

Apenas países com índices mais baixos apresentaram um aumento ininterrupto nas taxas de mortalidade²⁶.

Uma provável causa, tanto para a estabilização da taxa de incidência quanto pela continuidade do aumento das taxas de mortalidade nos países com IDS baixo, parece ser a falta de acesso às tecnologias em saúde, com provável sub diagnóstico da doença e indisponibilidade de terapias efetivas para o tratamento do MM. Conforme este estudo, algumas regiões no mundo, não tem disponibilidade alguma TACT, incluindo a África Subsaariana. O Brasil está entre os países com a taxa de TACT mais baixa (1 – 137 a cada 10 milhões de pessoas).

Além do impacto clínico característico da doença – que inclui insuficiência renal, hipercalcemia, lesões ósseas e anemia –, seu tratamento também impacta clínica e economicamente sobre a vida dos pacientes e sobre a sociedade globalmente²⁶. O tratamento geralmente envolve semanas a meses em um centro de tratamento para receber quimioterapia intensiva e transplante autólogo de células tronco (TACT), além de monitoramento laboratorial e acompanhamento clínico intenso²⁷. Um estudo recente avaliou o impacto econômico do tratamento de MM no sistema de saúde privado do Brasil, e identificou que o custo médio total é de cerca de R\$ 124.144 por paciente-ano sendo que 54% destes custos são relacionados a medicamentos, 37% a internações e 10% a outros custos ambulatoriais²⁸.

A natureza debilitante do MM também impacta sobre a capacidade dos pacientes em manterem-se empregados. Um estudo transversal conduzido em um centro de tratamento de MM nos Estados Unidos investigou o impacto financeiro pessoal do MM e do seu tratamento através de um questionário auto aplicado. De 762 pacientes que responderam, a taxa de pacientes empregados reduziu de 66% à época do diagnóstico e início do tratamento para 33% ao completarem o questionário. Entre os participantes que estavam empregados ao diagnóstico, 41% dos pacientes com ≤ 54 anos de idade e 67% dos que tinham entre 55 e 64 anos não estavam empregados ao completarem o questionário, o que indica que os pacientes estavam deixando seus empregos antes da idade típica de aposentadoria (65 anos nos Estados Unidos)²⁷.

Dos 500 pacientes empregados ao diagnóstico, 51% relataram que o emprego havia se encerrado em algum período durante o tratamento do MM. Os motivos apresentados para a saída do emprego, descritos por 151 pacientes, incluíram inabilidade física para executar as funções do trabalho, geralmente relacionadas à fadiga e/ou dor em 37% dos casos, tempo e/ou viagem necessários para o tratamento, incluindo internações prolongadas e consultas recorrentes em 21% e apenas 10% relataram decisão pela aposentadoria. Digno de nota, apenas 11% dos pacientes não empregados relataram aposentadoria²⁷.

Adicionalmente, uma pesquisa incluindo 263 pacientes com MM-RR, também nos Estados Unidos, apontou que 89% dos pacientes (com idade mediana de 63 anos) não estavam trabalhando, sendo 79,4% aposentados. Entre os pacientes que não estavam trabalhando, 48% relatou que a causa era a doença. Entre os aposentados, 32,1% relataram aposentadoria precoce por causa do MM²⁹.

2.1.4. Classificação

No MM pode ocorrer o desenvolvimento celular rápido e descontrolado levando à destruição óssea, insuficiência da medula óssea, aumento da viscosidade plasmática e insuficiência renal. A doença pode apresentar duas fases, uma assintomática (chamada *smoldering*) na qual os pacientes não necessitam de tratamento e podem permanecer nesse estado por muitos anos e outra sintomática na qual os pacientes devem ser tratados imediatamente³⁰.

2.1.4.1. Mieloma Múltiplo assintomático ou *smoldering*

O MM é considerado assintomático em pacientes sem lesões ósseas destrutivas, com função renal normal e que podem ser inicialmente clinicamente acompanhados³¹. Os critérios para a classificação do Mieloma Múltiplo *smoldering* são:

- Proteína M sérica ≥ 3 g/dL ou proteína M urinária ≥ 500 mg por 24 horas e/ou plasmócitos clonais em medula óssea entre 10% a 60%;
- Ausência de eventos definidores de mieloma ou amiloidose (os chamados CRAB, um acrônimo para hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas líticas).

2.1.4.2. *Mieloma Múltiplo sintomático*

O mieloma múltiplo sintomático é caracterizado pelos seguintes critérios³²:

- Contagem de células plasmáticas clonais da medula óssea acima de 10% ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biópsia e qualquer um ou mais de um dos seguintes eventos que definem mieloma:
 - Evidência de dano ao órgão que possa ser atribuída ao distúrbio proliferativo subjacente das células plasmáticas, especificamente:
 - Hipercalcemia: cálcio sérico $> 1\text{mg/dL}$ mais elevado que o limite superior ou $> 11\text{mg/dL}$;
 - Insuficiência renal: depuração de creatinina < 40 mL/min ou creatininemia > 2 mg/dL;
 - Anemia: hemoglobina > 2 g/dL abaixo do menor limite de normalidade ou hemoglobina < 10 g/dL;
 - Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas ao raio X, tomografia computadorizada ou PET-SCAN.
 - Presença de um ou mais dos seguintes marcadores de malignidade:
 - 60% de células plasmáticas clonais da medula óssea;
 - Relação entre cadeias leves séricas envolvidas/não envolvidas (FLC) ≥ 100
 - Mais de uma lesão focal à ressonância magnética (cada lesão focal deve ter tamanho de 5mm).

2.1.5. Manifestações Clínicas e Diagnóstico do Mieloma Múltiplo

Os sintomas e sinais mais frequentes do MM isolados ou associados são: dor óssea, anemia, insuficiência renal, presença da proteína M no plasma ou urina^{33,34}. Um resumo das manifestações clínicas e laboratoriais do MM está apresentado na Tabela 1 a seguir³².

Tabela 1. Manifestações clínicas e laboratoriais do Mieloma Múltiplo

| Sinais e sintomas | Parâmetros laboratoriais | Medula óssea | Citogenética |
|--|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Dor óssea • Fadiga (possivelmente pela anemia) • Infecções • Sintomas neurológicos • Poliúria / insuficiência renal • Náusea/vômito | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento da proteína M • Aumento da creatinina sérica • Hipercalcemia • Baixo índice de hemoglobina • Redução da albumina sérica • Aumento da beta-2 microglobulinemia • Aumento da proteína C-reativa | <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 10\%$ células plasmáticas | <ul style="list-style-type: none"> • Deleção no cromossomo 13 • Translocação no 4q14 • Deleção no 17p |

Os sintomas associados ao MM comprometem a qualidade de vida e sobrecarregam os sistemas de saúde^{35,36}. A insuficiência renal e o baixo desempenho na escala de Karnofsky associam-se a menores taxas de sobrevida global (*overall survival* – OS) e de sobrevida livre de progressão (*progression free survival* – PFS), às vezes mais do que a idade avançada, quando utilizada como fator prognóstico isolado³⁷.

A dor óssea é normalmente causada pela reabsorção de tecido ósseo e redução da atividade osteoblástica. O enfraquecimento ósseo associado ao MM ocorre em 70 a 80% dos pacientes, principalmente nos ossos da coluna³⁸ e é causa importante de morbimortalidade. A dor ainda é muitas vezes tratada de maneira insuficiente, o que afeta fortemente o humor, status funcional e qualidade de vida dos pacientes³⁶. A neuropatia periférica (NP), cuja fisiopatologia ainda é pouco conhecida, é relatada por

cerca de 20% dos pacientes e pode ser ainda maior, cerca de 75%, dependendo do tratamento utilizado³⁹. Causa formigamento, sensibilidade ao toque, fraqueza muscular, sensação de ardência e paralisia^{39,40} com importantes efeitos físicos, psicológicos e sociais⁴¹. Os tratamentos para a NP são, na maioria das vezes pouco eficientes²⁴ e muitas vezes é mais efetivo considerar a prevenção do que o tratamento^{40,42}.

A hipercalcemia, por sua vez, é resultado da reabsorção óssea e está associada a letargia, sede, náusea, obstipação intestinal e insuficiência renal⁴³. As estruturas ósseas enfraquecidas levam ao colapso ósseo e disfunção neurológica, causando dor intensa⁴³. Outros sintomas neurológicos podem ocorrer pela compressão da medula espinhal gerando quadros de dorsalgia/lombalgia/lombociatalgia ou perda de força muscular⁴³. Tumores espinhais e neuropatias desmielinizantes também podem causar problemas neurológicos em pacientes com MM⁴³.

Como muitos pacientes são imunodeprimidos, infecções virais no tecido nervoso são comuns, como *Herpes zoster* (inicial ou reativado) que pode levar à neuralgia pós-herpética e à paralisia de Bell⁴³, com impacto significativo no bem-estar físico e mental dos pacientes⁴⁴. Alguns desenvolvem neutropenia, que os torna mais suscetíveis a infecções virais e bacterianas.

A insuficiência renal ocorre em até 40% dos pacientes, sendo que 10 a 15% desses pacientes necessitam de diálise, caracterizando o chamado “rim do mieloma”, situação na qual os túbulos renais são obstruídos pela proteína Bence-Jones⁴⁵.

A hiperviscosidade atinge 2 a 6% dos pacientes e decorre da produção excessiva da proteína-M, que se liga a fatores de coagulação tornando o sangue mais viscoso, o que pode causar hematomas, sangramento nasal, visão turva, cefaleia, sangramento gastrointestinal e sonolência, bem como sintomas neurológicos causados pela falta de oxigênio no tecido nervoso⁴⁶.

A infiltração medular por plasmócitos causa eritropoiese deficiente que leva à anemia⁴⁷ e fadiga²⁰. A anemia acomete $\geq 70\%$ dos pacientes e cerca de 25% deles apresentam valor de hemoglobina $<8,5$ g/dL⁴⁷. Pesquisa da ABRALE com pacientes com

MM mostrou que os sintomas mais frequentemente relatados pelos pacientes foram: fadiga, dor nas costas, dor nas pernas e fraturas ósseas²¹.

Para a confirmação diagnóstica do MM, alguns exames laboratoriais são normalmente utilizados⁴³, como hemograma, perfil bioquímico incluindo cálcio, creatinina, desidrogenase láctica, albumina e ácido úrico; e punção de medula + biópsia com citogenética, identificação da proporção de células plasmáticas na medula óssea, avaliação óssea completa para identificação de lesões e fraturas causadas pelo aumento da atividade osteoclástica, eletroforese de proteínas em sangue e urina com imunofixação para identificação dos níveis de proteína-M, níveis séricos de $\beta 2$ microglobulina e proteína C-reativa. Cabe ressaltar que estes exames são cobertos pelos planos de saúde.

Em 2015, IMWG publicou o Revised International Staging System (R-ISS) para Mieloma Múltiplo, a fim de avaliar critérios prognósticos da doença, considerando, além de aspectos laboratoriais, alterações citogenéticas e nível de DHL. Segundo esse critério, a avaliação prognóstica da PFS é de⁴⁸:

- 66 meses para pacientes R-ISS estágio 1;
- 42 meses para pacientes com R-ISS estágio 2;
- 29 meses para pacientes com R-ISS estágio 3.

A OS em 5 anos foi de 82% para R-ISS em estágio 1, 62% estágio 2 e 40% estágio 3. A mediana de OS não foi alcançada em pacientes R-ISS estágio 1 e foi de 83 e 43 meses para pacientes R-ISS estágios 2 e 3, respectivamente⁴⁸.

Na perspectiva da progressão da doença é importante levar em consideração 3 tipos de situações, descritas nas próximas 3 subseções⁴⁹.

2.1.5.1. *Mieloma primário refratário*

Estes pacientes representam um grupo particularmente desafiador que não responde ao tratamento de indução. O termo “refratário” está geralmente ligado a

algum medicamento ao qual o paciente não respondeu, como por exemplo refratário à talidomida ou ao bortezomibe, assim esta definição se aplica melhor ao contexto de medicamentos específicos ou a combinação destes⁴⁹.

2.1.5.2. *Mieloma não refratário (doença recidivada sensível ao tratamento)*

Refere-se aos pacientes que possuem a doença recidivada, cuja primeira progressão ocorre após a terapia inicial bem-sucedida. A presença de recidiva bioquímica isoladamente não é indicação para terapia sistêmica adicional. Como o tempo para recidiva é variável (semanas a meses) os pacientes devem ter alguma forma sintomática de recidiva antes do início de uma nova terapia⁴⁹.

Para garantia de consistência nos centros de estudo e dos exames clínicos realizados, o *International Myeloma Working Group* estabeleceu os critérios para interpretação da progressão da doença⁵⁰, como pode-se observar na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2. Critério de resposta para o mieloma múltiplo (critérios da International Myeloma Working Group (IMWG 2016))

| Categoria de resposta | Critério de resposta |
|----------------------------|--|
| Doença estável (SD) | Não recomendado para uso como indicador de resposta; a estabilidade da doença é melhor descrita a partir das estimativas de tempo para progressão. Não atende aos critérios de resposta completa, resposta parcial muito boa, resposta parcial, resposta mínima ou doença progressiva. |
| Doença progressiva | Qualquer um ou mais dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de 25% do menor valor de resposta confirmada em um ou mais dos seguintes critérios: Proteína M sérica (o aumento absoluto deve ser $\geq 0,5$ g/dL); • Aumento da proteína M no soro ≥ 1 g/dL, se o menor componente M foi ≥ 5 g/dL; • Proteína M na urina (o aumento absoluto deve ser ≥ 200 mg / 24 h); • Em pacientes sem níveis mensuráveis de proteína M sérica e urinária, a diferença entre os níveis de FLC envolvidos e não envolvidos (aumento absoluto deve ser > 10 mg/dL); |

- Em pacientes sem níveis mensuráveis de proteína M sérica e urinária e sem níveis de FLC envolvidos mensuráveis, a porcentagem de células plasmáticas da medula óssea independentemente do estado basal (o aumento absoluto deve ser $\geq 10\%$);
- Aparecimento de nova(s) lesão(ões), aumento $\geq 50\%$ do nadir em SDP de > 1 lesão ou aumento $\geq 50\%$ no diâmetro mais longo de uma lesão anterior > 1 cm no eixo curto;
- Aumento de $\geq 50\%$ nas células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por μL) se esta for a única medida da doença.

Recidiva clínica

Recidiva clínica requer um ou mais dos seguintes critérios:

- Indicadores diretos de aumento da doença e/ou disfunção de órgãos terminais (elevação do cálcio, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas líticas - CRAB) relacionados com o distúrbio clonal proliferativo das células plasmáticas subjacentes. Não é usado no cálculo do tempo até a progressão ou sobrevida livre de progressão, mas está listado como algo que pode ser relatado opcionalmente ou para uso na prática clínica;
- Desenvolvimento de novos plasmocitomas de tecidos moles ou lesões ósseas (fraturas osteoporóticas não constituem progressão);
- Aumento definitivo no tamanho de plasmocitomas existentes ou lesões ósseas. Um aumento definido é estabelecido como um aumento de 50% (e ≥ 1 cm), medido em série pelo SDP da lesão mensurável;
- Hipercalemia (> 11 mg/dL);
- Diminuição na hemoglobina de ≥ 2 g/dL não relacionada à terapia ou outras condições não relacionadas ao mieloma;
- Aumento da creatinina sérica em 2 mg/dL ou mais desde o início da terapia e atribuível ao mieloma;
- Hiperviscosidade relacionada à paraproteína sérica.

Recidiva após resposta completa (a ser usado somente se o objetivo primário for sobrevida livre de progressão)

Qualquer um ou mais dos seguintes critérios:

- Reaparecimento de proteína M sérica ou urinária por imunofixação ou eletroforese;
- Desenvolvimento de $\geq 5\%$ de células plasmáticas na medula óssea;
- Aparecimento de qualquer outro sinal de progressão (novo plasmocitoma, lesão óssea lítica ou hipercalemia)

Recidiva após DRM negativo (a ser usado somente se o objetivo primário for sobrevida livre de doença)

Qualquer um ou mais dos seguintes critérios:

- Perda do estado negativo da DRM (evidência de plasmócitos clonais no NGF ou NGS, ou estudo de imagem positivo para recorrência de mieloma);
- Reaparecimento de proteína M sérica ou urinária por imunofixação ou eletroforese;
- Desenvolvimento de plasmócitos clonais $\geq 5\%$ na medula óssea;
- Aparecimento de qualquer outro sinal de progressão (novo plasmocitoma, lesão óssea lítica ou hipercalemia).

Nota: DRM: Doença Residual Mínima; SD: Doença Estável

2.1.5.3. *Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário*

MM recidivado/refratário (MM-RR) é definido como uma doença que se torna não responsiva ou progressiva na terapia ou até 60 dias após o último tratamento em pacientes que obtiveram uma resposta mínima ou melhor em terapia prévia.

Segundo o IMWG a recidiva do MM é considerada como uma recorrência da doença após resposta prévia e foi definida com base em critérios laboratoriais e radiológicos objetivos⁵¹:

- $\geq 25\%$ da proteína monoclonal sérica ou urinária (proteína M) ou
- $\geq 25\%$ de diferença entre as cadeias leves livres séricas envolvidas e não envolvidas de seu nadir, respectivamente; ou
- Desenvolvimento de novos plasmocitomas ou hipercalcemia.

2.1.6. **Tratamentos**

O MM é caracterizado por sucessivas recidivas, remissão reduzida e sensível a uma variedade de agentes citotóxicos. Seu tratamento deve focar o equilíbrio entre a eficácia e tolerabilidade, bem como preservar a qualidade de vida dos pacientes⁵².

As opções de tratamento incluem transplante de células hematopoiéticas, nova indução do regime quimioterápico prévio ou novo protocolo terapêutico. Os fatores utilizados para determinar a escolha da terapia incluem estratificação de risco do mieloma, tratamentos prévios e duração de resposta com sua utilização.

A escolha da terapia na recidiva depende de vários parâmetros como idade, estado de performance, comorbidades, tipo, eficácia e tolerabilidade do tratamento anterior, número de linhas de tratamento anteriores, opções de tratamento restantes disponíveis, intervalo desde a última terapia e o tipo de recidiva.

O tratamento do MM evoluiu ao longo da última década, especialmente pela introdução de novos agentes terapêuticos altamente efetivos, sendo agora possível

almejar melhores respostas terapêuticas para um maior número de pacientes no que se refere a duração prolongada da remissão e sobrevida⁵³.

As classes de medicamentos que compõem a terapia medicamentosa do MM-RR são as drogas imunomoduladoras (IMiD – talidomida, lenalidomida [pleiteado]), inibidores de proteassoma (PI – bortezomibe, carfilzomibe, ixazomibe) e os anticorpos monoclonais (MAbs – daratumumabe e elotuzumabe).

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do MM brasileiras teve sua última atualização em 2015²⁰. A diretriz define que as opções de tratamento para MM-RR incluem novo transplante, repetição de agentes quimioterápicos utilizados previamente ou uso de outros agentes ainda não utilizados em primeira linha. Os medicamentos que podem ser utilizados em primeira linha isolados ou em combinação são: bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida. A diretriz deixa em aberto quais protocolos podem ser utilizados em linhas subsequentes, deixando para escolha do médico, conforme fatores prognósticos, clínicos e padrão de resposta aos regimes prévios²⁰.

A Diretriz da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular para o tratamento de MM de 2013, já contempla os benefícios da terapia com lenalidomida e ainda a recomendam em diferentes combinações terapêuticas para pacientes com MM-RR.

O *National Comprehensive Cancer Network*⁵⁴ define que as terapias preferíveis para o tratamento de pacientes com MM previamente tratados são:

- Repetição da terapia de primeira linha (somente se o paciente não for refratário a medicação e se a recidiva do MM ocorreu no mínimo 6 meses após o término do uso da medicação);
- Bortezomibe associado à lenalidomida e dexametasona (RVd);
- Carfilzomibe (2x por semana) associado à dexametasona (Kd);
- Carfilzomibe associado à lenalidomida e dexametasona (KRd);
- Daratumumabe associado ao bortezomibe e dexametasona (DVd);

- Daratumumabe associado à lenalidomida e dexametasona (DRd);
- Elotuzumabe associado à lenalidomida e dexametasona (ERd);
- Ixazomibe associado à lenalidomida e dexametasona (IRd);

A diretriz da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) também afirma que o tratamento de escolha é dependente de uma série de fatores⁵⁵. Além das terapias Rd e V(d), a diretriz da ESMO descreve o uso de outras combinações terapêuticas a base de lenalidomida ou de bortezomibe a partir da primeira recidiva (vide Figura 1)⁵⁵.

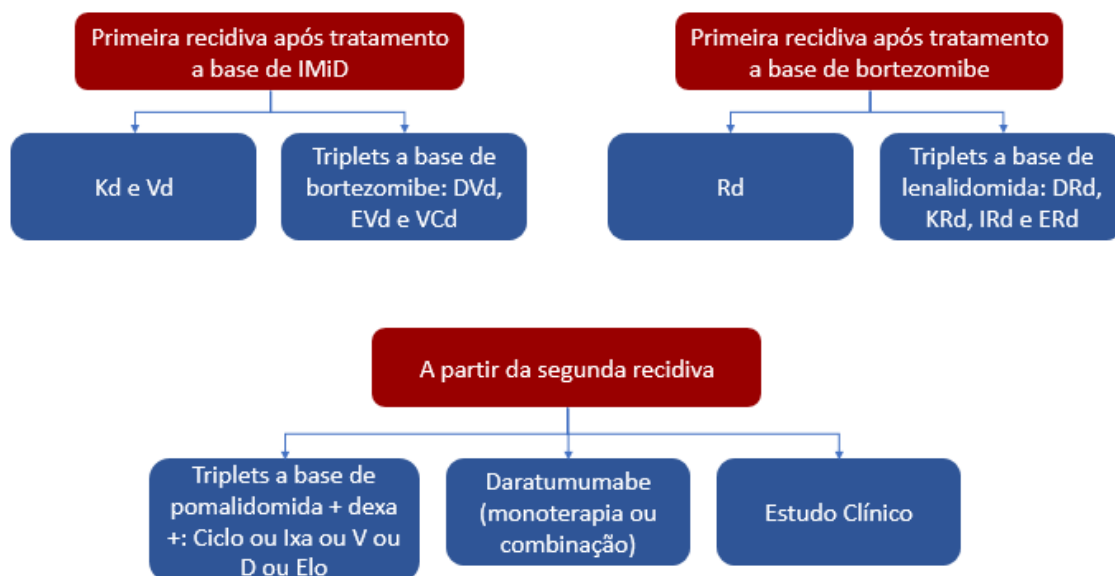


Figura 1. Tratamento do Mieloma Múltiplo após a primeira recidiva - ESMO 2017

Nota: DRd: daratumumabe + lenalidomida + dexametasona; DVd: daratumumabe + bortezomibe + dexametasona; Elo: elotuzumabe; ERd: elotuzumabe + lenalidomida + dexametasona; EVd: elotuzumabe + bortezomibe + dexametasona (não consta em bula no Brasil); IRd: ixazomibe + lenalidomida + dexametasona; Ixa: ixazomibe; Kd: carfilzomibe + dexametasona; KRd: carfilzomibe + lenalidomida + dexametasona; Rd: lenalidomida + dexametasona; V: Bortezomibe; VCd: bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona (não consta em bula no Brasil); Vd: bortezomibe + dexametasona. Obs. pomalidomida não está aprovada pela ANVISA para comercialização no Brasil.

A duração da resposta terapêutica e a PFS são pontos importantes a serem considerados, pois a progressão da doença dentro de 1 ano após diagnóstico ou tratamento é associada com pior desfecho, independentemente do esquema terapêutico utilizado⁵⁶. É no período da primeira remissão que normalmente o paciente tem a melhor qualidade de vida, portanto o objetivo para novos pacientes é atingir a PFS mais longa possível no primeiro curso de tratamento. No entanto, na recidiva o desafio é selecionar individualmente o melhor tratamento, equilibrando eficácia e tolerabilidade com as características do paciente e da doença.

Diversos desfechos são usados para avaliar os medicamentos usados no tratamento do MM:

- Resposta ao tratamento (remissão completa e parcial) de acordo com os critérios da EBMT/IMWG;
- Rapidez e duração da resposta;
- OS e PFS;
- Tempo até progressão (*time to progression – TTP*) ou tempo para falha do tratamento.

2.1.7. Qualidade de vida relacionada a Saúde

Os sintomas e comorbidades do MM reduzem significativamente a qualidade de vida dos pacientes. O questionário QLQ-30 da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)³⁶ que inclui itens pontuais e escalas funcionais e de sintomas, é comumente utilizado para a avaliação da qualidade de vida em pacientes com MM⁵⁷.

Estudo recente identificou comprometimento das funções física, emocional, social e cognitiva (EORTC QLQ-C30) e mostrou que 33% dos pacientes apresentavam dor significativa, 40% relatavam cansaço, 32% insônia e 22% problemas de memória, além de depressão e ansiedade⁵⁸. Estes dados apoiam os achados do *Nordic Myeloma Study Group* (NMSG)³⁶, reproduzidos na Figura 2 e Figura 3, a seguir.

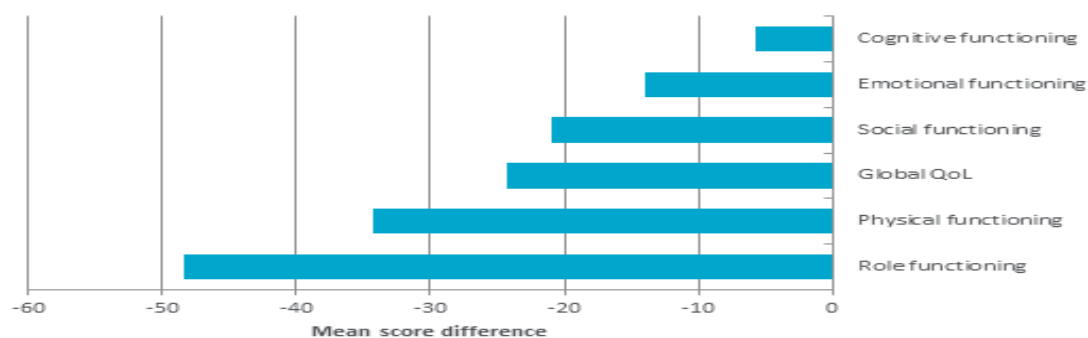


Figura 2. Escores de função em pacientes com Mieloma Múltiplo comparados à população controle – mesma idade e gênero

Nota: Escores mais baixos de função e qualidade de vida representam função e qualidade de vida pioradas. Todas as escalas são significativas com $p < 0,001$.

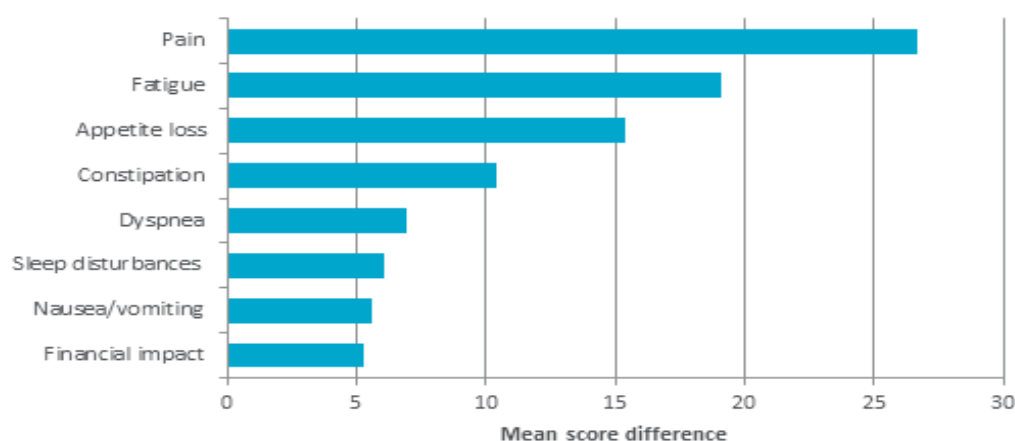


Figura 3. Escores de sintomas em pacientes com Mieloma Múltiplo comparados à população controle – mesma idade e gênero

Nota: Maiores escores no EORTC representam níveis mais elevados de sintomas (e consequente redução na qualidade de vida). Todas as escalas são significativas com $p < 0,001$.

Pesquisa da ABRALE demonstrou que 53% dos pacientes com MM relataram mudança na sua rotina de vida após início do tratamento e destes 60% deixaram de trabalhar e tiveram dificuldade para conseguir emprego²¹. Metade dos pacientes entrevistados declarou que as mudanças de qualidade de vida foram geradas em decorrência da doença²¹.

A dor óssea é o sintoma mais comum e tem grande impacto na qualidade de vida⁵⁹. Estudo desenhado para medir a relação entre a dor e alterações do humor mostrou correlação significativa entre os escores de dor e mudanças no humor, especialmente naqueles pacientes com dor intensa a moderada. Em todas as instâncias, dor, ansiedade, depressão, raiva, vigor, fadiga, confusão e mudança de humor apresentaram associação com redução dos escores de qualidade de vida ($p < 0,0001$)⁵⁹.

2.1.8. Necessidades médicas não atendidas

Apesar dos avanços terapêuticos recentes o MM continua sendo uma doença incurável e quase todos os pacientes apresentarão recidivas e/ou refratariedade ao tratamento¹⁵. A recidiva e a progressão da doença têm impacto negativo no prognóstico e a sobrevida após a primeira recidiva é de somente 2 a 3 anos^{16,60}. A progressão da doença também está associada à piora da qualidade de vida, um aspecto importante mas subestimado nos estudos clínicos de MM⁶¹.

O MM é um dos tipos de câncer com custo por paciente mais elevado. Os cuidados de suporte e custos hospitalares envolvidos têm papel relevante no custo total de tratamento do MM^{35,62-64}, assim como aqueles relacionados ao manejo dos sintomas e tratamentos relacionados a eventos adversos, como por exemplo a NP^{35,64-66}.

Recente pesquisa conduzida pela ABRALE mostrou que no Brasil cerca de 30% dos pacientes demoram mais de 1 ano até serem avaliados por um oncologista/hematologista e 26% demoram de 3 a 6 meses²¹. Além disso, 44% informaram dificuldades para receber o diagnóstico de MM²¹ e isto tem consequências importantes no tratamento e prognóstico.

Outra questão relevante no nosso meio é o acesso limitado aos tratamentos mais avançados, informado por quase metade dos pacientes pesquisados e a dificuldade de progressão para as próximas linhas de tratamento no caso de recidivas, por indisponibilidade dos medicamentos nos centros de tratamento, o que torna a jornada

do pacientes com MM repleta de desafios, fazendo com que mais da metade deles levem até 3 meses para iniciar o tratamento após o diagnóstico²¹.

Especialistas europeus concordam que o uso da lenalidomida na primeira recidiva é mais efetivo em termos de resposta e sustentabilidade que quando utilizado após múltiplas terapias⁶⁷. A utilização antecipada da lenalidomida (após 1 tratamento anterior) está associada a maiores taxas de resposta (66,9%), maior TTP da doença (17,1 meses), PFS (14,1 meses) e OS (42,0 meses), quando comparada com seu uso após múltiplos tratamentos⁶⁸.

A incorporação do Revlimid® (lenalidomida) no Rol da ANS ciclo 2019/2020 é fortemente endossada pela International Myeloma Foundation conforme carta apresentada a seguir:



Sao Paulo, 19 de março de 2019

Prezados Senhores,

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

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

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

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

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

Atenciosamente

Christine Battistini

Presidente

Prof. Dra. Vania Tietsche de Moraes Hungria

Chair, Latin America Scientific Advisory Board

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

São Paulo, 26 de março de 2019.

REFERENTE: INCORPORAÇÃO DE LENALIDOMIDA AO ROL DA ANS

Mieloma múltiplo (MM) é a causa de aproximadamente 1% de todas as neoplasias e de 10 a 15% das doenças hematológicas malignas. O MM é uma doença incurável, que evolui em ciclos de remissão e recidivas. Para ter sucesso no tratamento, é necessário que se disponha de drogas cada vez mais eficazes e com perfil de toxicidade aceitável, pois os pacientes vivem muito tempo em tratamento. Sem estas alternativas, invariavelmente o paciente se torna refratário e evolui para óbito.

Nas últimas décadas, grandes avanços foram alcançados no tratamento do MM. Foram introduzidas novas drogas que atuam em alvos da célula maligna e na sua interação com o microambiente medular. Drogas como o bortezomibe e a talidomida são as principais drogas no cenário de tratamento do mieloma múltiplo em pacientes recém-diagnosticados. Hoje, com esses novos tratamentos, a mediana de sobrevida do MM é de 7 anos.

A lenalidomida está disponível em diversos países desde 2006 para pacientes com MM recidivado e refratário, e é considerada como padrão de tratamento nos principais guidelines internacionais (NCCN, ESMO), com mais de 50 agências já tendo incorporado lenalidomida para reembolso nessa indicação. No Brasil, a lenalidomida foi aprovada em dezembro de 2017 pela Anvisa para tratamento do MM recidivado e refratário. Seu perfil de eficácia e segurança foi testado em dezenas de estudos clínicos realizados em todo o mundo e a combinação com a dexametasona foi braço controle na maioria dos estudos recentes no tratamento do MM recidivado. Devido ao atraso na aprovação de lenalidomida no Brasil, os pacientes brasileiros do sistema privado foram submetidos diversas vezes a tratamentos baseados em bortezomibe e talidomida, tornando-os refratários ou intolerantes a essas medicações. Com isso, a incorporação de lenalidomida para essa indicação se torna uma necessidade médica não atendida e de muita relevância no cenário atual do tratamento dessa doença.

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

Atenciosamente,



Dante Langhi Jr.
Diretor Presidente da ABHH



Ângelo Maiolino
Coordenador do Comitê de Mieloma Múltiplo da ABHH



José Francisco Comenalli Marques Jr
Coordenador do Comitê de Acesso à Medicamentos da ABHH

2.2. Descrição da tecnologia proposta

A lenalidomida (Revlimid®) é uma medicação oral da classe dos agentes imunossupressores (código ATC L04 AX04). Seu registro foi aprovado pela ANVISA em 26 de dezembro de 2017 sob número 1.9614.0002⁶⁹. Inicialmente, a lenalidomida foi aprovada para as seguintes indicações:

- em combinação com dexametasona, para o tratamento de pacientes com MM-RR que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento⁷⁰. Digno de nota, a indicação da lenalidomida no tratamento do MM-RR é a que está sendo pleiteada neste documento;
- em monoterapia, para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais⁷⁰.

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

- em monoterapia, para o tratamento de manutenção de pacientes com MM recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco⁷⁰.

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

- em combinação com dexametasona ou melfalano e prednisona, para o tratamento de pacientes com MM que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis a transplante⁷⁰.

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

- em combinação com bortezomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes com MM que não receberam tratamento prévio^{70,75}.

Adicionalmente, a lenalidomida associada à dexametasona (Rd) também está aprovada pela ANVISA para ser utilizada em combinação com outras quatro diferentes medicações para o tratamento do mieloma múltiplo refratário/recidivado. Seguem abaixo as descrições que constam nas bulas das medicações Dalinvi® (daratumumabe), Kyprolis® (carfilzomibe), Empliciti® (elotuzumabe) e Ninlaro® (ixazomibe), respectivamente:

- daratumumabe em combinação com lenalidomida e dexametasona (DRd), para o tratamento de pacientes com MM que receberam pelo menos um tratamento prévio⁷¹;
- carfilzomibe em combinação com lenalidomida e dexametasona (KRd), para o tratamento de pacientes com MM recidivado que receberam pelo menos um tratamento prévio⁷²;
- elotuzumabe em associação com lenalidomida e dexametasona (ERd), para o tratamento de pacientes com MM que receberam de uma a três terapias prévias⁷³.
- ixazomibe em combinação com lenalidomida e dexametasona (IRd), para o tratamento de pacientes com MM que receberam pelo menos um tratamento anterior⁷⁴.

Cabe ressaltar que as medicações daratumumabe (D), carfilzomibe (K), elotuzumabe (E) e bortezomibe (V) são antineoplásicos injetáveis administrados durante o período de internação hospitalar (ambulatorial) cujas coberturas são obrigatórias pelos planos regulados pela ANS. Além disso, a dexametasona é uma medicação que consta na Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e, desta forma, a mesma é disponibilizada gratuitamente pelo SUS (<http://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2018/11/RENAME-2018.pdf>).

2.2.1. Posologia e modo de administração

Tratamento combinado do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25mg por via oral uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias associado à dexametasona na dose de 40mg/dia por via oral nos dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20 de cada ciclo de 28 dias nos primeiros 4 ciclos de tratamento e posteriormente reduzida a 40mg via oral nos dias 1 a 4 de cada ciclo de 28 dias após o quarto ciclo. O tratamento deve ser mantido até a progressão da doença ou tolerabilidade inaceitável do tratamento⁷⁵.

A dose de lenalidomida deverá ser ajustada conforme função renal, tendo como base na depuração de creatinina, e no caso de toxicidade hematológica. Nos casos de neutropenia ou trombocitopenia grau 3 ou 4 a dose de lenalidomida deve ajustada de acordo com orientação médica⁷⁵.

Lenalidomida deve ser administrada por via oral de preferência no mesmo horário todos os dias. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente com água, com ou sem alimentos⁷⁵.

Digno de nota: as mesmas posologias e modos de administração de lenalidomida e de dexametasona são consideradas quando estes são combinados ao daratumumabe, carfilzomibe, elotuzumabe ou ixazomibe.

2.2.2. Mecanismo de ação

A lenalidomida apresenta propriedades antineoplásicas, antiangiogênicas, proeritropoiéticas e imunomoduladoras. Especificamente a lenalidomida⁷⁵:

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

- Inibe a angiogênese pelo bloqueio da migração e da adesão das células endoteliais e da formação de micro vasos;
- Aumenta a produção da hemoglobina fetal pelas células tronco hematopoiéticas CD34+.

2.2.3. Propriedades farmacocinéticas

A lenalidomida é constituída de mistura racémica. Em voluntários saudáveis em jejum é rapidamente absorvida após administração oral e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 0,5 e 2h pós-dose. A concentração plasmática máxima (Cmax) e a área sob a curva (*area under the curve* - AUC) aumentam proporcionalmente com o incremento da dose tanto em doentes, como em voluntários saudáveis. A dosagem múltipla não provoca acúmulo significativo do medicamento⁷⁵.

A lenalidomida pode ser administrada independentemente da ingestão de alimentos. A análise farmacocinética populacional indicou que a taxa de absorção oral da lenalidomida é semelhante entre os doentes com MM ou Síndromes Mielodisplásicas. A ligação in vitro de (14C)-lenalidomida às proteínas plasmáticas é baixa com uma ligação média às proteínas plasmáticas de 23% e 29% em pacientes com MM e voluntários sadios, respectivamente⁷⁵.

A AUC pode aumentar em aproximadamente 2,5, 4 e 5 vezes em indivíduos com comprometimento renal moderado, grave e doença renal terminal, respectivamente, em comparação aos indivíduos com função renal normal ou comprometimento leve da função renal. A meia-vida da lenalidomida aumentou de aproximadamente 3,5h em indivíduos com uma depuração da creatinina > 50 ml/min para mais de 9h naqueles < 50 ml/min. A dose de lenalidomida deve ser ajustada dependendo do grau de comprometimento renal dos pacientes⁷⁵.

Não houve variação nos índices de depuração da lenalidomida em pacientes com comprometimento hepático leve e não existem dados disponíveis relativos a pacientes com comprometimento hepático moderado a grave⁷⁵.

A análise farmacocinética populacional indica que o peso corporal (33-135 kg), gênero, raça e o tipo de doença hematológica (MM ou Síndromes Mielodisplásicas) não têm efeito clinicamente relevante na depuração da lenalidomida em pacientes adultos⁷⁵.

2.3. *Informações adicionais relacionadas à tecnologia proposta*

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

Sendo a lenalidomida um análogo da talidomida, esta medicação também possui efeitos teratogênicos sobre o feto. Desta forma, previamente a aprovação do registro, a ANVISA publicou as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) 191⁷⁶ e 192⁷⁷, ambas de 11 de dezembro de 2017. A RDC 192/2017 acrescenta a lenalidomida à lista C3 da Portaria 344/98 e a RDC 191/2017 regulamenta o controle e o uso deste medicamento no Brasil. Em resumo, toda a cadeia da lenalidomida, desde a comercialização até a prescrição e dispensação ao paciente, deverá seguir um controle rigoroso pautado pelo Programa de Prevenção de Gravidez (PPG).

O PPG é um programa desenvolvido pela empresa detentora do registro, Celgene, o qual foi aprovado pela ANVISA no ato de concessão de registro da lenalidomida como medida de minimização de riscos e a fim de evitar a ocorrência de gravidez em pacientes que utilizem este medicamento.

A RDC 191/2017 ainda menciona que os distribuidores e estabelecimentos dispensadores devem estar aptos a trabalhar com medicamentos listados na Portaria 344. Além disso, todos os médicos prescritores de lenalidomida e os farmacêuticos que a dispensarão deverão ser certificados pelo detentor do registro no PPG. Este programa gerenciará o fluxo de todos os pacientes usuários de Revlimid®. Conforme descrito na RDC 191, todas mulheres com potencial de engravidar deverão utilizar métodos

contraceptivos durante 4 semanas antes do início do tratamento, durante todo o tratamento e por 30 dias após o término ou interrupção do uso da lenalidomida. A cada prescrição deste medicamento, o paciente receberá do prescritor a notificação de receita e o termo de consentimento os quais precisarão ser apresentados ao farmacêutico no ato da dispensação. É responsabilidade do farmacêutico verificar a validade da receita médica antes de proceder com a dispensação da medicação via sistema (PPG) e entrega física da medicação ao paciente. Por fim, a RDC 191/2017, instituiu que a lenalidomida somente poderá ser dispensada por farmacêuticos certificados no PPG e em estabelecimentos dispensadores, ou seja, somente em clínicas e hospitais habilitados para tal.

Em relação à aprovação do preço do Revlimid®, o mesmo foi inicialmente publicado no dia 2 de abril de 2018 pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) através do ofício 0328/2018. A Tabela 3 apresenta os preços conforme lista publicada pela CMED em 10 de setembro de 2018.

Tabela 3. Tabela de preços do Revlimid® (lenalidomida) – CMED setembro/2018

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

2.4. Incorporação em outros países

Atualmente Revlimid® (lenalidomida) tem seu registro aprovado para o tratamento do MM-RR em mais de 70 países e, ele faz parte da lista das medicações

para MM-RR cuja cobertura é obrigatória nos sistemas de saúde público e/ou privado de 50 países. A relação destes países é apresentada a seguir: Alemanha, Arábia Saudita, Argélia, Argentina, Austrália, Áustria, Barém, Bélgica, Bósnia e Herzegovina, Canadá, China, Colômbia, Coreia do Sul, Croácia, Dinamarca, Emirados Árabes, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Estados Unidos da América, Estônia, Finlândia, França, Grécia, Holanda, Hungria, Irlanda, Islândia, Israel, Itália, Japão, Kuwait, Líbano, Lituânia, Luxemburgo, Montenegro, Noruega, Nova Zelândia, Omã, Polônia, Portugal, Qatar, Reino Unido, República Tcheca, Rússia, Sérvia, Suécia, Suíça, Taiwan, Turquia.

Na Inglaterra, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) incorporou a lenalidomida em 18 de junho de 2009 para tratamento do MM-RR em pacientes que haviam recebido pelo menos uma terapia prévia⁷⁸. Na Austrália, a incorporação se deu em dossiê que comparou o esquema Rd contra bortezomib, também em 2009.⁷⁹ Mais recentemente, em 2017, o uso foi ampliado também para pacientes que não fizeram uso prévio de talidomida (que era condição para uso na aprovação inicial de 2009)⁸⁰.

2.5. Descrição das tecnologias alternativas

Conforme visto anteriormente, a DDT⁶⁹ para MM brasileira foi atualizada em 2015 e, portanto, não contempla os novos agentes terapêuticos altamente efetivos, com melhores respostas terapêuticas para um maior número de pacientes no que se refere a duração prolongada da remissão e sobrevida. Já o guia publicado em 2013 pela Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) descreve que as melhores opções terapêuticas para o tratamento do MM-RR são lenalidomida, talidomida e bortezomibe⁸¹.

Atualmente, os tratamentos utilizados após a falha da primeira linha de tratamento e que possuem registro no Brasil são: bortezomibe, carfilzomibe, ixazomibe, talidomida, lenalidomida, daratumumabe e elotuzumabe. Algumas medicações possuem amplo uso em mieloma múltiplo e sua descrição em bula não é específica,

como no caso da ciclofosfamida, e acabam por fazer parte de protocolos utilizados nessa indicação.

Além da combinação de lenalidomida com dexametasona (Rd), a introdução desta medicação, que é a principal terapia de base no tratamento do MM-RR, também proporcionará o uso de novas combinações terapêuticas para os pacientes que falharam a primeira linha de tratamento, por exemplo, dos triplets: DRd, KRd, ERd. Como já explicado neste relatório, as medicações daratumumabe, carfilzomibe e elotuzumabe são drogas oncológicas injetáveis as quais são automaticamente cobertas pelos planos regulados pela ANS e, a dexametasona consta na RENAME.

3. Revisão Sistemática

3.1. Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar, através de uma busca atualizada em bases de dados, o efeito da lenalidomida (Revlimid®) e potenciais comparadores disponíveis no Brasil como 2ª e 3ª linha de tratamento em pacientes com MM-RR para solicitação de sua incorporação pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

3.2. Metodologia

O ponto de partida para a avaliação da evidência foi a revisão sistemática previamente conduzida por van Beurden-Tan e col. (2017)⁸², a qual avaliou tratamentos em 2ª linha para tratamento de MM-RR. Este estudo conduziu suas buscas nas bases de dados Embase, MEDLINE, MEDLINE *In-Process* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) além de busca manual em referências de revisões sistemáticas e metanálises prévias e no registro do *ClinicalTrials.gov*. As buscas deste estudo foram conduzidas no período de 1º de janeiro de 1999 até 1º de março de 2016, incluindo apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III envolvendo pacientes adultos com

MM-RR que recebessem tratamento com alguma das combinações de terapias pré-determinadas, incluindo algumas combinações de drogas onde a lenalidomida foi utilizada. Os diferentes tratamentos foram comparados através de metanálise de comparações múltiplas (*mixed treatment comparisons* – MTC).

Entre os regimes terapêuticos incluídos na revisão, foram definidos 8 como regimes de interesse desta atualização:

- Rd;
- KRd;
- ERd;
- DRd;
- Vd;
- Bortezomibe + talidomida + dexametasona (VTd);
- DVd;
- Carfilzomibe + dexametasona (Kd).

Além destas terapias, consideramos também a possibilidade de outras combinações que pudessem ser usadas em pacientes com MM-RR:

- Bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona (VCd)
- Bortezomibe + lenalidomida + dexametasona (VRd)
- Melfalano + prednisona + talidomida (MPT)
- Melfalano + prednisona + bortezomibe (VMP)
- Doxorrubicina lipossomal + bortezomibe (VDox)

Em busca na literatura no portal PubMed, além das 8 terapias supracitadas, localizamos ECR apenas para a terapia VCd. Deste modo, o conjunto de terapias para as quais foram buscadas evidências foram as oriundas da revisão sistemática de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² acrescida de VCd, totalizando 9 estratégias de tratamento: Rd, KRd, ERd, DRd, Vd, VCd, VTd, DVd, Kd.

É importante salientar que, conforme o objetivo deste pedido de incorporação, o maior interesse desta atualização é de identificar evidências quanto ao efeito

específico da lenalidomida, no caso, Rd. Os regimes terapêuticos que considerassem Rd como terapia de base (KRd, ERd, DRd) e outros regimes terapêuticos disponíveis no Brasil (Vd, VCd, VTd, DVd, Kd) também foram investigados a fim de refletir o cenário de decisão clínica atual no tratamento de MM-RR.

3.2.1. Bases de dados

As bases eletrônicas escolhidas para a atualização da revisão de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² foram a MEDLINE, acessada via PubMed, e o registro de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov*. As referências de estudos incluídos e metanálises MTC identificadas na busca foram utilizadas como fonte de estudos adicional.

3.2.2. Estratégias de Busca

As buscas foram realizadas no dia 15 de julho de 2018. Para a base de dados MEDLINE, as buscas foram restritas ao período de 01/03/2016 até a data da busca. Para o *ClinicalTrials.gov*, não houve restrição de data. Não houve restrição de linguagem nas buscas. Como todas as 9 estratégias terapêuticas tinham ao menos um destes três fármacos: lenalidomida, bortezomibe ou carfilzomibe, os termos de busca incluíram apenas estes medicamentos, pois automaticamente qualquer um dos regimes de interesse seria recuperado desta forma. A busca incluiu também termos relacionados à população alvo, além de filtro para ECR. O filtro para ECR utilizado no MEDLINE foi o do próprio PubMed, disponível na seção *Clinical Queries* e desenvolvido por pesquisadores da MacMaster University. A

Tabela 4 apresenta as estratégias de busca – separadas em partes –, o resultado da combinação, bem como o número de registros retornado.

Tabela 4. Estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas

| Identificador | Estratégia | N |
|----------------------------|--|-----------|
| Pubmed | | |
| #1 Paciente | "Multiple Myeloma"[Mesh] OR "Multiple Myeloma" OR "Myeloma" OR "Myeloma Cell" OR "Myelom*" | 58.357 |
| #2 Intervenção 1 | "lenalidomide" [Supplementary Concept] OR "lenalidomide" OR "2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)-" OR "3-(4-Amino-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione" OR "IMiD3 cpd" OR "CC 5013" OR "CC5013" OR "CC-5013" OR "Revlimid" OR "Revimid" | 3.780 |
| #3 Intervenção 2 | "Bortezomib"[Mesh] OR "Bortezomib" OR "LDP-341" OR "LDP 341" OR "LDP341" OR "PS 341" OR "341, PS" OR "PS-341" OR "PS341" OR "Velcade" | 7.739 |
| #4 Intervenção 3 | "carfilzomib" [Supplementary Concept] OR "carfilzomib" OR "Kyprolis" | 716 |
| #5 Combinação | #2 OR #3 OR #4 | 10.381 |
| Intervenções | | |
| #6 Filtro Sensível PubMed | ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) | 5.038.144 |
| #7 Combinação | #1 AND #5 AND #6 | 3.965 |
| #8 Filtro de data | #8 AND Filters: Publication date from 2016/03/01 | 737 |
| ClinicalTrials.gov | | |
| #1 Condition or Disease | Multiple Myeloma | 2.332 |
| #2 Other Terms | ((Random) AND ((lenalidomide) OR (Bortezomib) OR (carfilzomib))) | 371 |
| #3 Combinação | #1 AND #2 | 219 |
| #4 Filtros Aplicados em #3 | Study Type: "Interventional (Clinical Trial)" | 216 |

3.2.3. Seleção e avaliação dos estudos

Previamente à realização das buscas, foram selecionados todos os ECR da metanálise de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² para os 8 regimes selecionados como de interesse, assim como o estudo localizado em busca preliminar focado na terapia com VCd⁸³.

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

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

- **Pacientes:** Indivíduos adultos com MM-RR;
- **Intervenção:** Uma das 9 estratégias de tratamento definidas como regimes terapêuticos de interesse para esta revisão: Rd, KRd, ERd, DRd, Vd, VCd, VTd, DVd, Kd;
- **Comparação:** Qualquer outro regime terapêutico medicamentoso disponível no Brasil, inclusive algum dos 9 tratamentos citados acima;
- **Outcomes (desfechos):**
 - **Efetividade:** OS, PFS e taxa de resposta completa (*complete response rate* – CRR);
 - **Segurança:** eventos adversos (anemia, neutropenia, trombocitopenia e NP, de graus 3 e 4);
- **Study type (Tipo de estudo):** ECR e revisões sistemáticas com metanálise MTC.

Portanto, foram incluídos para a descrição de resultados todos os ECR da metanálise de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² para os 8 regimes terapêuticos

selecionados desta revisão, além dos novos estudos localizados com a atualização da busca para os 9 regimes terapêuticos de interesse.

3.2.4. Análise dos dados

Para realização da análise qualitativa e quantitativa dos estudos incluídos, foram extraídos dados quanto à caracterização da população em estudo, metodologia, e resultados para os desfechos de interesse. A descrição qualitativa dos estudos priorizou estudos que permitissem isolar o efeito de lenalidomida (isto é, que a diferença entre o esquema da intervenção e controle fosse a presença desta medicação), seguido de estudos de bortezomibe (por ser um comparador muito usado e, assim como a lenalidomida, é a base de esquemas com múltiplas drogas). Demais estudos que também tenham incluído lenalidomida também foram descritos qualitativamente, porém com foco menor, uma vez que apresentam a lenalidomida em ambos os braços intervenção e controle, não sendo possível avaliar seu efeito isolado.

Foi conduzida metanálise para comparação indireta entre Rd e bortezomibe (V), utilizando dexametasona como comparador comum^a. Foram incluídos nas metanálises dados publicados dos ECRs em suas publicações primárias e publicações posteriores com dados agrupados. A comparação indireta foi conduzida através de uma extensão do método de Bucher⁸⁴, incluindo seu uso para HR e RR, descrita por Wells e col. (2009)⁸⁵ utilizando o software R versão 3.5.0. Foram considerados como desfechos de interesse para efetividade: PFS, OS e CRR; para segurança, foram usados: incidência de NP, anemia, trombocitopenia e neutropenia, apenas em graus 3 ou 4.

Desfechos de sobrevida foram avaliados através da comparação de hazard ratio (HR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) disponibilizados nos estudos ou estimados a partir de curvas de Kaplan-Meier. Para extração de dados das curvas, foi

^a Ainda que nos estudos mais novos o bortezomibe sempre seja usado em conjunto com dexametasona (Vd), o estudo pivotal de bortezomibe, conforme apresentado na seção de resultados, utilizou o mesmo de forma isolada.

utilizado o software livre *Engauge Digitizer* 9.8, para cada um dos tratamentos selecionados, e os dados exportados para tabela Excel. A duração do ciclo escolhido foi de um mês, o qual é o mais frequentemente utilizado para doenças com rápida evolução. A estimativa do HR e IC95% a partir das curvas foi realizada através do método de Tierney e col. (2007)⁸⁶. O método de Tierney col. (2007)⁸⁶ assume que a censura ocorre em uma taxa constante ao longo do tempo e que o número de pacientes em risco se dá pelo número de pacientes livre de eventos menos o número de pacientes censurados. O autor disponibiliza uma planilha de MS Excel para o cálculo (disponível em: https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1186%2F1745-6215-8-16/MediaObjects/13063_2006_188_MOESM1_ESM.xls).

Na ausência de dados de PFS, utilizamos o HR de tempo até progressão (*time to progression* - TTP) como proxy para PFS, em consistência com a metanálise MTC de van Beurden-Tan e col. (2017). Quando apresentado apenas valor-p para HR, estimamos o intervalo de confiança para o HR a partir do valor-p. Caso o valor-p não fosse apresentado precisamente (exemplo: $p < 0,001$), utilizamos o valor apresentado como sendo o valor-p (no exemplo, consideramos $p = 0,001$).

Os desfechos CRR e eventos adversos foram avaliados através de comparação de incidências, com dados acumulados em risco relativo (RR), com IC95%. O IC95% para cada desfecho nos estudos individuais foi calculado utilizando o pacote '*fmsb*'. Metanálise para agrupar os dados para um braço de comparação foi realizada utilizando o método inverso da variância, com modelo de efeitos aleatórios. Todas as análises foram conduzidas no software R.

3.2.5. Avaliação da qualidade metodológica

Todos os ECR incluídos foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica considerando os itens da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés: geração de sequência aleatória, sigilo da lista de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, dados incompletos

de desfecho, relato seletivo de desfecho e outras fontes de vieses. O julgamento foi categorizado como risco de viés baixo, alto ou incerto⁸⁷.

3.3. Resultados

3.3.1. Seleção dos estudos

Considerando os esquemas terapêuticos de interesse, foram incluídos para descrição 10 estudos⁸⁸⁻⁹⁷ oriundos da metanálise de van Beurden Tan e col. (2017)⁸². A busca atualizada no PubMed resultou em 687 registros, sendo incluído 1 ECR⁸³ além dos incluídos por van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² e 4 outras metanálises MTC⁹⁸⁻¹⁰¹. No ClinicalTrials.gov foram revisados 216 registros, sendo identificado um registro potencialmente elegível para comparação entre bortezomibe e lenalidomida, mas sem dados publicados (NCT00093028). Foi identificado na revisão de Maiese e col. (2018)⁹⁹ uma publicação diferente, reportando dados da comparação entre Rd e dexametasona, entretanto, em análise desta publicação, identificamos que a mesma apresenta resultados preliminares dos mesmos estudos incluídos por van Beurden-Tan e col. (2017)⁸², não sendo incluída nesta atualização. Portanto, ao final foram incluídos para descrição neste relatório 5 metanálises MTC^{82,98-101} e 11 ECR^{83,88-97}, conforme pode ser verificado na Figura 4.

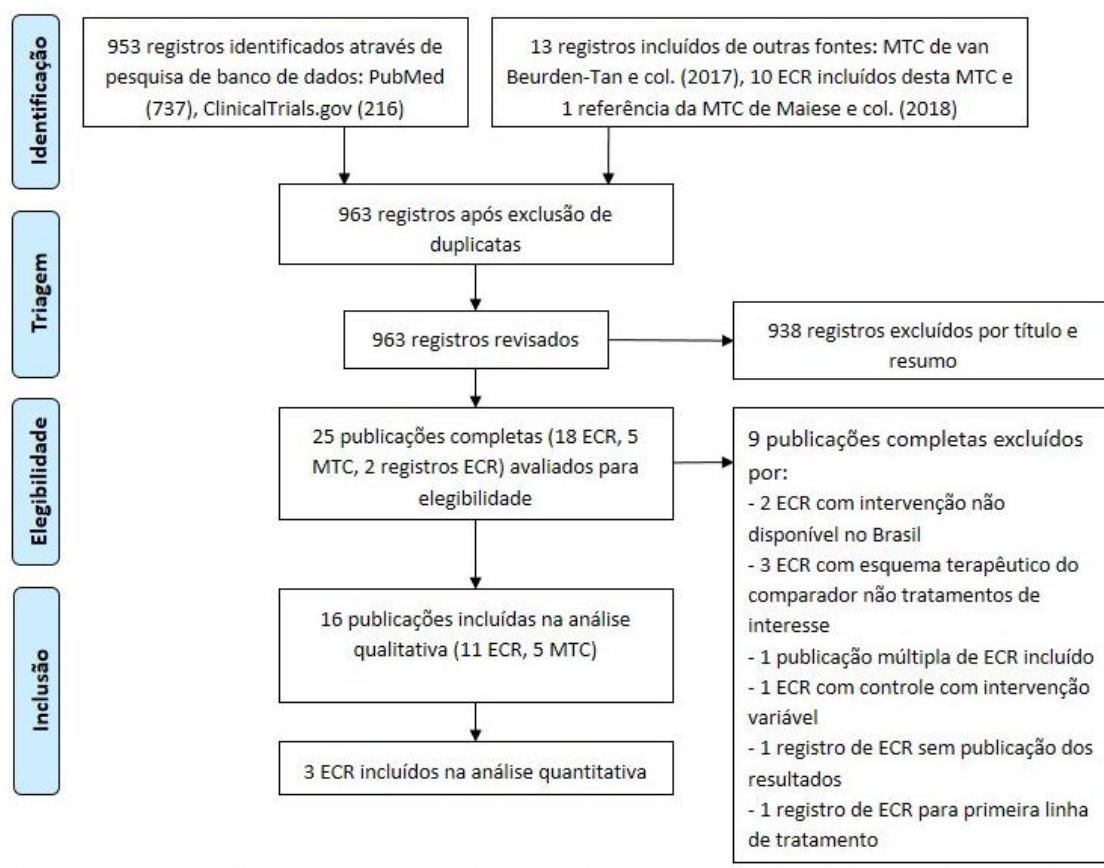


Figura 4. Fluxograma do processo de seleção e inclusão dos estudos

Nota: ECR: Ensaio clínico randomizado; MTC: metanálise de comparações múltiplas.

3.3.2. Descrição dos estudos incluídos

3.3.2.1. Ensaios Clínicos Randomizados

Os ECR selecionados a partir da revisão de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² e atualização da busca na literatura incluem 11 ECR^{83,88-97}.

Os estudos avaliaram diferentes combinações dos regimes terapêuticos, conforme indicado na tabela de caracterização geral dos estudos (Tabela Suplementar 1). Todos os estudos são ECR fase III, que avaliaram ao menos um dos regimes terapêuticos de interesse, em pacientes com MM-RR.

Estudos com lenalidomida

MM-009 e MM-010

Dois estudos foram incluídos para a comparação entre Rd e dexametasona (portanto efetivamente avaliando isoladamente o efeito de lenalidomida), o MM-009, com publicação principal de seus resultados por Webber e col. (2007)⁸⁸, e o MM-010, descrito por Dimopoulos e col. (2007)⁸⁹. Ambos verificaram as mesmas dosagens de Rd e dexametasona, com duração do tratamento enquanto a doença não apresentasse progressão ou toxicidade. A resposta ao tratamento foi definida de acordo com os critérios do *European Group for Blood and Marrow Transplantation*. Todas as análises foram conduzidas para a população de análise por intenção de tratar. Os estudos apresentaram grupos similares no início do estudo.

MM-009 incluiu 177 sujeitos para o grupo Rd e 175 para o grupo placebo + dexametasona, enquanto que MM-010 incluiu 176 e 175, respectivamente. Ambas publicações principais dos estudos apresentam os resultados prévios à abertura do estudo (definida caso o limite de O'Brien-Fleming para superioridade de Rd fosse ultrapassado, na análise interina planejada quando 111 pacientes apresentassem progressão da doença), quando os sujeitos poderiam cruzar para o tratamento com Rd. A mediana do *follow-up* foi de 17,6 meses para o MM-009 e de 16,4 meses para o MM-010.

No estudo MM-009, a mediana do TTP foi significativamente maior no grupo Rd (11,1 meses) em comparação com placebo + dexametasona (4,7), com um HR de 0,35 (IC95%= 0,27 – 0,47). No estudo MM-010, esta mediana foi de 11,3 meses para Rd e 4,7 para placebo + dexametasona, com um HR muito similar (HR= 0,35, IC95%= 0,27 – 0,46). Os autores de ambos os estudos avaliaram subgrupos de pacientes de acordo com o uso prévio de talidomida, sendo que o resultado foi similar, com superioridade do grupo que recebeu lenalidomida. A mediana de OS do grupo Rd foi significativamente maior do que no grupo placebo + dexametasona (29,6 versus 20,9 meses) com um HR de 0,44 (IC95%= 0,30 a 0,65) no estudo MM-009; no estudo MM-010, a mediana do OS do grupo Rd não havia sido atingida e no grupo placebo + dexametasona foi de 20,6 meses (HR para

morte no grupo lenalidomida de 0,66, IC95%= 0,45 – 0,96). A ORR (completa, parcial muito boa ou parcial) foi significativamente maior no grupo Rd em ambos os estudos (MM-009= 61% versus 19,9%; MM-010= 60,2% versus 24%). CRR foi verificada em 14% dos pacientes no grupo Rd em comparação com 0,6% no grupo placebo + dexametasona ($p<0,001$) no estudo MM-009 e em 15,9% e 3,4% no estudo MM-010.

Quanto à segurança, no estudo MM-009, os eventos adversos graus 3 ou 4 de interesse mais frequentes no grupo Rd em comparação com placebo + dexametasona foram neutropenia (62,06% versus 4,5%, respectivamente), trombocitopenia (14,7% versus 6,9%) e anemia (13% versus 5,1%), não sendo verificada diferença significativa quanto à NP (1,7% versus 1,1%). O estudo MM-010 apresentou resultado similar, exceto por uma diferença menor na incidência de anemia (neutropenia em 29,5% versus 2,3%, trombocitopenia em 11,4% versus 5,7% e anemia em 8,6% versus 6,9%). Os autores reportam que a incidência de sonolência, constipação ou NP (todos efeitos tóxicos da talidomida) foi menor que 10% em ambos os grupos⁸⁹.

Dimopoulos e col. (2009)¹⁰² publicaram uma análise agrupada dos estudos MM-009 e MM-010, com seguimento prolongado para OS com uma mediana de 48 meses. Os dados para TTP e PFS (não apresentada nas publicações originais) foram apresentados para as análises antes da abertura do estudo e os dados de OS incluem cruzamento. Esta publicação foi a principal fonte de dados para a metanálise de comparações indiretas com bortezomibe, descrita na seção 3.3.3.

Hazarika e col. (2008) – estudos 1 e 2

Na revisão de Maiese e col. (2018)⁹⁹, os autores identificaram uma publicação além das utilizadas por van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² e a incluíram em sua metanálise para a comparação entre Rd e dexametasona, a publicação de Hazarika e col. (2008)¹⁰³, contendo dados de dois ECR fase III. Não há descrição de protocolo publicado para o estudo, bem como não há definição clara do objetivo do estudo. Embora o estudo tenha sido submetido e publicado em 2008, não há qualquer menção aos ECR com longo *follow-up* publicados em 2007, o MM-009⁸⁸ e MM-010⁷. Ainda, ao comparar a descrição da população estudada – do estudo 2 principalmente –, a caracterização da população

é idêntica à do estudo MM-010. Portanto, consideramos que esta publicação seja um relato dos resultados preliminares de MM-009 e MM-010 submetidos para aprovação no FDA, com resultados para um tempo de seguimento mais curto (aproximadamente 5 meses (20,1 semanas para estudo 1 e 22,3 para estudo 2).

ASPIRE - Stewart e col. (2015)

O estudo ASPIRE⁹⁰ comparou a adição de carfilzomibe à terapia com Rd versus tratamento controle com Rd. Este estudo inclui lenalidomida em ambos os braços e, portanto, não avalia a efetividade da mesma, mas sim o efeito adicional de K ao esquema com Rd. O estudo é um ECR fase III, *open-label*, que randomizou 792 pacientes com MM-RR (396 em cada grupo). A análise interina foi conduzida quando aproximadamente 420 eventos de progressão ou morte ocorreram, apresentando um follow-up mediano de 32,3 meses para o grupo KRd e 31,5 para o grupo Rd.

KRd demonstrou superioridade à Rd na análise interina do desfecho PFS, com uma mediana de 26,3 meses para o grupo KRd e de 17,6 meses no grupo Rd (HR=0,69, IC95%= 0,57 – 0,83), o qual cruzou o limite para interrupção precoce por benefício definida previamente no estudo. O benefício foi consistente em todos os subgrupos pré-definidos, incluindo pacientes previamente expostos à bortezomibe ou lenalidomida e os com alto risco citogenético. A mediana do tempo de seguimento para OS para os grupos KRd e Rd foram respectivamente 32,3 meses e 31,5 meses. A mediana de OS não foi atingida em ambos os grupos. Na análise interina de OS verificou-se superioridade estatística de KRd em comparação com Rd (HR = 0,79, IC95%= 0,63 – 0,99), mas o ponto de corte para interrupção pré-definido para OS não foi atingido. O ORR foi de 87,1% no grupo KRd e de 66,7% no grupo Rd.

Quanto à segurança, eventos adversos graus 3 ou acima foram reportados em uma taxa similar entre os grupos, sendo 83,7% no grupo KRd e 80,7% no Rd. Não houve diferença significativa na incidência de NP entre os grupos KRd e Rd (17,1% versus 17%). Anemia também ocorreu em taxa similar (17,9% versus 17,2%), enquanto neutropenia e trombocitopenia ocorreram em uma parcela maior de sujeitos do grupo KRd (29,6%

versus 26,5% e 16,6% versus 12,3%, respectivamente). Os autores não apresentam resultados de comparação estatística entre os eventos adversos.

ELOQUENT-2 – Lonial e col. (2015)

O estudo ELOQUENT-2⁹¹ é um ECR fase III que comparou os regimes terapêuticos ERd com Rd (deste modo avaliando a eficácia de elotuzumabe em esquema baseado em Rd) , incluindo 646 sujeitos com MM-RR. O estudo apresenta uma análise interina para PFS e a análise final de ORR (desfechos co-primários), pré-definida para quando ocorressem ao menos 70% dos eventos e após um seguimento mínimo de 2 anos. A mediana do *follow-up* foi de 24,5 meses. A mediana de PFS no grupo ERd foi de 19,4 meses, enquanto no grupo Rd foi de 14,9 meses, com um HR de 0,70 (IC95%= 0,57 – 0,85). O benefício foi consistente entre os diferentes subgrupos de pacientes investigados, incluindo pacientes com resistência às linhas de tratamento mais recentes e os previamente expostos à IMiD ou bortezomibe, com 65 anos ou mais, com diagnóstico há 3,5 anos ou mais ou apresentavam um perfil citogenético de alto risco, particularmente a presença do variante del(17p).

O estudo também atingiu o ponto de corte estatístico pré-definido para análise final de ORR (quando todos os participantes apresentavam um *follow-up* mínimo de 16 meses), sendo de 79% no grupo ERd e 66% no grupo Rd (OR= 1,9, IC95%= 1,4 – 2,8), embora tenha apresentado menor frequência de CRR (4% versus 7%, respectivamente), sem comparação estatística apresentada. Os autores explicam que a CRR pode estar subestimada no grupo ERd pela presença do anticorpo terapêutico nos resultados de imunofixação e ensaios de eletroforese de proteínas séricas.

No momento da análise interina para PFS, os dados de OS não estavam robustos o suficiente, tendo ocorrido apenas 49% das 427 mortes pré-especificadas para análise final. Posteriormente, Dimopoulos e col. (2017a)¹⁰⁴ publicaram um *follow-up* estendido de 3 anos deste estudo, com a análise interina para OS, que demonstrou uma mediana de OS de 43,7 meses no grupo ERd e de 39,6 meses no grupo Rd (HR= 0,77, IC95%= 0,61 – 0,97). Os autores também apresentaram o *follow-up* estendido para PFS, que manteve

a superioridade de ERd em comparação com Rd, com um HR de 0,72 (IC95%= 0,60 – 0,86).

Quanto à segurança, na publicação principal foi verificado que 77% dos participantes no grupo ERd apresentaram neutropenia grau 3 ou 4 em comparação com 44% no grupo Rd; trombocitopenia foi reportada em 19% e 20%, respectivamente. Anemia grau 3 ou 4 foi um pouco mais frequente com Rd (21%) do que com ERd (19%). Não foi apresentada comparação estatística para frequência de eventos adversos.

POLLUX - Dimopoulos e col. (2016a)

O estudo POLLUX⁹² também não avalia diretamente o efeito de lenalidomida, mas inclui o regime Rd como controle, em comparação com regime triplo com DRd, sendo um ECR fase III que incluiu 286 sujeitos no grupo DRd e 283 no grupo Rd. A publicação principal apresenta a análise interina pré-especificada para ocorrer quando houvessem aproximadamente 60% do total de eventos esperados. Em um *follow-up* mediano de 13,5 meses, um total de 18,5% do grupo DRd e 41,0% do grupo Rd apresentaram eventos de progressão ou morte, com um HR de 0,37 (IC95%= 0,27 – 0,52), que cruzou o limite pré-especificado para interrupção precoce para este desfecho. Todas as análises de subgrupo confirmaram o benefício da terapia tripla com daratumumabe adicional, incluindo idade, estágio da doença de acordo com o *International Stage System (ISS)*, número de terapias prévias, uso prévio de lenalidomida ou de inibidor de proteassoma (PI), paciente refratário à PI ou última linha de terapia e tipo de MM. A ORR no momento da análise interina era de 92,9% no grupo DRd em comparação com 76,4% no grupo controle (resultados similares para população de análise por intenção de tratar [*intention-to-treat* – ITT]). A análise de OS em 12 meses apresentou, na análise de Kaplan-Meier, uma taxa de sobrevida de 92,1% no grupo DRd e de 86,8% no grupo Rd.

Posteriormente, Bahlis e col.¹⁰⁵ apresentaram em um evento da American Society of Hematology uma análise com *follow-up* prolongado do estudo POLLUX, com mediana de 39,5 meses, apresentando um HR para PFS de 0,44 (IC95%= 0,35 – 0,55). O

ORR desta análise manteve-se positivo para DRd, de 93% em comparação com 76% no grupo Rd. Não encontramos resultados de *follow-up* prolongado para OS.

Quanto ao perfil de segurança, a frequência de neutropenia de graus 3 ou 4 ocorreu em 51,9% e 37,0%, enquanto trombocitopenia graus 3 ou 4 ocorreram em 12,7% e 13,5% dos pacientes, respectivamente⁹². Anemia graus 3 ou 4 foi menos frequente no grupo DRd (12,4%) em comparação com Rd (19,6%). Não foram apresentados resultados de comparação estatística para eventos adversos. No *follow-up* prolongado, os resultados foram similares¹⁰⁵.

Estudos com bortezomibe

APEX – Richardson e col. (2005)

O estudo APEX⁹³, um ECR fase III, multicêntrico, é o único estudo incluído que compara apenas monoterapias. Foram randomizados 669 pacientes com MM-RR para terapia com bortezomibe (333) ou dexametasona (336). Uma análise interina foi planejada e executada quando ocorridos 50% dos eventos de progressão definidos previamente. Uma diferença significativa na análise interina deveria apresentar com valor-p de 0,005 ou menos na análise de log-rank para TTP, ou, na ausência disto, um valor-p de 0,048 ou menos na análise final. Na análise interina, pacientes em uso de bortezomibe apresentaram um prolongamento significativo do TTP, abaixo do limiar de efetividade pré-definido ($p < 0,001$). A OS também apresentou diferença significativa ($p = 0,04$), favorecendo o uso de bortezomibe. Após esta análise, foi permitido que os sujeitos do grupo dexametasona cruzassem e passassem a receber bortezomibe.

A mediana do TTP foi de 6,22 meses no grupo bortezomibe e de 3,49 meses no grupo dexametasona ($HR = 0,55$, $p < 0,001$). Em um ano de *follow-up*, pacientes que receberam bortezomibe apresentaram uma taxa de OS significativamente maior do que os que receberam dexametasona (80% versus 66%, $p = 0,003$), representando uma redução do risco de morte, de 41% ($HR = 0,57$; $p = 0,001$), sendo que esta análise de OS inclui dados de 147 pacientes do grupo dexametasona que apresentaram progressão da

doença e cruzaram para receber bortezomibe. A ORR foi significativamente maior no grupo bortezomibe do que dexametasona (38% versus 18%, $p < 0,001$), bem como a taxa de resposta completa que ocorreu em 20 participantes do grupo bortezomibe (6%) e apenas 2 participantes ($< 1\%$) do grupo dexametasona ($p < 0,001$).

Quanto à segurança, a proporção de pacientes com NP grau 3 foi significativamente maior no grupo bortezomibe (7% versus 0,3%), mas grau 4 foi similar, ocorrendo em 2 pacientes no grupo bortezomibe (0,6%) e 1 no grupo dexametasona (0,3%). Também foram significativamente mais frequentes trombocitopenia grau 3 ou 4 (26% versus 5% e 4% versus 1%), bem como neutropenia grau 3 ou 4 (12% versus 1% e 2% versus 0%) também foram significativamente mais frequentes no grupo bortezomibe. Frequência de anemia não diferiu entre os grupos (1% em ambos).

Os autores reportam análises por subgrupo considerando o número de terapias prévias, apresentando superioridade do uso de bortezomibe tanto em pacientes com apenas uma terapia prévia (HR= 0,42, $p = 0,01$) como duas ou mais (HR= 0,63; $p = 0,02$). Análise de sensibilidade a posteriori, removendo pacientes potencialmente refratários à dexametasona dose alta (32 pacientes randomizados para o grupo bortezomibe e 28 para dexametasona), não alterou os resultados encontrados para TTP, OS e taxas de resposta.

CASTOR – Palumbo e col. (2016)

O estudo CASTOR⁹⁴ é um ECR fase III que investigou o efeito adicional de daratumumabe à combinação Vd, tendo randomizado 498 sujeitos (251 para DVd e 247 para Vd). A análise interina foi conduzida após 189 eventos ocorridos (64% dos eventos planejados para a análise final), após uma mediana de seguimento de 7,4 meses. Nesta análise foi verificada superioridade significativa na PFS em 12 meses (estimada com o método de Kaplan-Meier), com uma redução do risco de progressão ou morte no grupo DVd em comparação com Vd de cerca de 61% (HR= 0,39, IC95%= 0,28 – 0,53), o qual cruzou o limite de interrupção do estudo pré-definido.

Com diferença significativa para o desfecho primário, foram investigados os desfechos secundários, sendo verificada diferença significativa na ORR (89% versus 63,2%, $p < 0,001$) e CRR (19,2% versus 9,0%, $p = 0,001$), segundo análise por ITT. Devido ao *follow-up* curto, não foi avaliado o OS. Quanto à segurança, houve uma frequência maior de eventos adversos graus 3 ou 4 no grupo DVd (76,1% versus 62,4%). Os três mais comuns foram trombocitopenia (45,3% versus 32,9%), anemia (14,4% versus 16,0%) e neutropenia (12,8% versus 4,2%). A frequência de NP graus 3 ou 4 foi similar entre os grupos (4,5% versus 6,8%). Os autores não apresentam resultados de comparações estatísticas para eventos adversos.

Análises de subgrupo pré-definidas de PFS confirmaram a superioridade do uso de DVd em comparação com Vd em todos os subgrupos, incluindo os que foram expostos previamente à bortezomibe. O subgrupo de pacientes que recebeu apenas uma terapia prévia apresentou resultados mais favoráveis, com um HR de 0,31 (IC95%= 0,18 – 0,52). O estudo foi aberto após a análise interina, e foi permitido cruzamento dos sujeitos do grupo controle para DVd.

Resultados de *follow-up* prolongado (mediana de 19,4 meses) foram publicados posteriormente em anais de congresso^{106,107} e demonstraram manutenção da superioridade de DVd em comparação com Vd para PFS¹⁰⁶, mesmo considerando o cruzamento dos sujeitos no grupo controle em análise por ITT (HR= 0,31, IC95%= 0,24 – 0,39). A ORR também se manteve significativamente maior no grupo DVd (84% versus 63%). A análise de PFS após terapia subsequente também apresentou superioridade de DVd (HR= 0,56, IC95%= 0,40 – 0,78)¹⁰⁷. Quanto à OS, após um seguimento mediano de 19,4 meses (máximo 27,7), a mediana para OS não foi atingida em ambos os grupos. Em análise exploratória de OS em 24 meses, não houve superioridade significativa para DVd na população total (HR= 0,77, IC95%= 0,55 – 1,09), sendo superior apenas no subgrupo com apenas uma terapia prévia (HR= 0,46, IC95%= 0,24 – 0,89)¹⁰⁷. Perfil de segurança no seguimento prolongado se manteve similar aos dados prévios à abertura do estudo¹⁰⁶.

ENDEAVOR – Dimopoulos e col. (2016b)

O estudo ENDEAVOR⁹⁵ é um ECR fase III que realizou comparação de carfilzomibe mais dexametasona (Kd) com bortezomibe mais dexametasona (Vd), incluindo 929 pacientes randomizados. A publicação principal apresenta os resultados da análise interina, pré-definida para ocorrer quando 75% dos eventos planejados tivessem ocorrido. O limiar para interrupção do estudo, baseado na comparação de número de eventos de PFS, foi atingido nesta análise. Os resultados apontaram superioridade do uso de Kd em comparação com Vd, quanto à PFS (HR=0,53, IC95%= 0,44 – 0,65). A ORR foi significativamente maior no grupo Kd em comparação com Vd (77% [IC95%= 73 – 81] versus 63% [IC95%= 58 – 67], respectivamente), com um odds ratio (OR) de 2,03 (IC95%= 1,52 – 2,72, $p<0,0001$), bem como a CRR (13% versus 6%, $p=0,001$).

A análise de OS no momento da publicação interina apresentava dados pouco robustos, sem demonstrar superioridade de Kd vs Vd (HR=0,79, IC95%= 0,58 – 1,08), não ultrapassando o limite para interrupção precoce do estudo. Desta forma, o estudo foi continuado, e posteriormente foi publicada uma segunda análise interina (redefinida através de uma alteração no protocolo original) para OS e segurança, que acompanhou os participantes em até 48 meses após a randomização¹⁰⁸. Nesta análise, o limite para interrupção do estudo foi atingido e o estudo foi finalizado, identificando superioridade de Kd quanto à OS, com um HR de 0,79 (IC95%= 0,65 – 0,96).

Tanto na análise interina para PFS⁹⁵ quanto na segunda análise para OS¹⁰⁸, o perfil de segurança foi similar, sendo apresentados a seguir os resultados para o *follow-up* prolongado. Considerando eventos graus 3 ou 4, foi verificada uma frequência similar de anemia entre os grupos Kd e Vd (0,4% versus 0,2%, respectivamente), trombocitopenia (4% versus 5%) e NP (0% versus 0,2%)¹⁰⁸.

Hjörth e col. (2014)

O estudo de Hjörth e col. (2014)⁹⁶ é um ECR fase III que comparou talidomida + dexametasona (Td) com Vd. Durante a execução do estudo houveram alterações nas

medicações aprovadas para o tratamento de MM, e o estudo foi interrompido precocemente, sendo randomizados 131 participantes apenas, 67 para o grupo Td e 64 para Vd (planejado a inclusão de cerca de 300 participantes). O cruzamento entre grupos foi permitido desde o início do estudo, com uma taxa de cruzamento de mais de 50% em ambos os grupos. As análises para os desfechos de efetividade e sobrevida seguiram o princípio de análise por ITT.

O seguimento dos pacientes foi interrompido em cerca de 36 meses. Não foram observadas diferenças significativas quanto a PFS, com mediana de sobrevida para Td de 9 meses (IC95%= 4,3 – 10,4) e de 7,2 meses (IC95%= 3,9 – 11,5) para Vd. O resultado foi similar para a comparação de OS, com mediana de 22,8 meses (IC95%= 16,0 – 34,7) e 19 meses (IC95%= 15,9 – 35,6) para Td e Vd, respectivamente. Não foi verificada resposta completa ao tratamento em nenhum participante do estudo. A ORR (apenas parcial ou resposta muito boa) não diferiu entre os grupos (Td=55% e Vd= 63%), e Td foi inferior à Vd quanto à taxa de resposta muito boa ao tratamento (13% versus 36%, $p<0,01$).

Quanto aos eventos adversos de interesse, graus 3 ou 4, verificados de acordo com a randomização, não foi verificada NP em nenhum dos grupos, trombocitopenia e neutropenia foram mais frequentes no grupo Vd do que Td (3 versus 1 participante, respectivamente em ambos). Foi verificada uma ocorrência maior de eventos cerebrovasculares graves no grupo Td (4 eventos versus nenhum no grupo Vd), bem como embolia pulmonar ou trombose venosa profunda (7 versus 1, para Td e Vd respectivamente). Não foram apresentadas comparações estatísticas para frequência de eventos adversos.

Garderet e col. (2012)

O efeito adicional de bortezomibe à terapia dupla com Td foi investigado por Garderet e col. (2011)⁹⁷, em um ECR fase III que randomizou 269 pacientes (VTd= 135 e Td= 134). A mediana do seguimento deste estudo foi de 30 meses, sendo interrompido precocemente por efetividade de VTd sobre Td, na segunda análise interina realizada

após 134 eventos e uma mediana de *follow-up* de 24 meses. A mediana de PFS foi significativamente maior no grupo VTd, com um risco de progressão ou morte 39% menor (HR= 0,61, IC95%= 0,45 – 0,81). A taxa de OS em 24 meses não diferiu significativamente entre os grupos (VTd= 71%, IC95%= 63 – 81%; Td= 65%, IC95%= 57 – 75%, p=0,093). A taxa de resposta completa foi maior no grupo VTd em comparação com Td (28% versus 13%, p= 0,004), bem como a ORR (87% versus 72%, p= 0,003). Quanto à segurança, a frequência de eventos graus 3 ou 4 foi significativamente maior no grupo VTd (71% versus 57%, p= 0,024), inclusive quanto à NP grau 3 (29% versus 12%, p= 0,001) e trombocitopenia graus 3 ou 4 (17% versus 7%, p= 0,016). A ocorrência de neutropenia (11% versus 16%, p= 0,239) e anemia (8% versus 5%, p= 0,332) não diferiram significativamente entre VTd e Td, respectivamente.

Sobre esse estudo, é importante salientar que, ainda que tenha sido incluído nas metanálises em rede de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸², Botta e col. (2018)⁹⁸ e Schmitz e col. (2018)¹⁰¹, a sua população é bastante diferente. Aqui, todos os pacientes obrigatoriamente teriam realizado transplante autólogo de medula previamente, o que não era critério de inclusão de nenhum dos demais ensaios clínicos descritos nesse relatório.

Kropff e col. (2017)

O estudo de Kropff e col. (2017)⁸³ foi o único ECR identificado na atualização da busca de van Beurden-Tan realizada para o presente relatório. Este estudo é um ECR fase III que investigou o efeito adicional de ciclofosfamida ao tratamento duplo com Vd (VCd), em comparação com Vd. O estudo envolveu menos da metade da amostra planejada (270 participantes) por problemas de recrutamento, sendo randomizados 96 participantes, 48 para VCd e 48 para Vd. Na finalização do estudo, a mediana do TTP foi de 12,6 meses para o grupo Vd e de 9,9 meses para VCd, com um HR de 0,71 (IC95%= 0,43 – 1,19).

Após um *follow-up* de 24 meses, não foi verificada diferença significativa na incidência de morte (HR= 0,85, IC95%= 0,41 – 1,73) e a mediana de OS para o grupo Vd

não pôde ser determinada, sendo de 41 meses para VCd. A ORR foi de 74% e 70%, respectivamente para Vd e VCd, havendo CRR de apenas 2% em cada grupo. A incidência dos eventos adversos (graus 3 ou 4) trombocitopenia (34% versus 24%) e NP (15% versus 7%) foi maior no grupo VCd do que no grupo Vd, respectivamente. Anemia apresentou o comportamento contrário, sendo menos frequente no grupo VCd do que Vd (2% versus 9%, respectivamente). Entretanto, não foram reportadas comparações estatísticas para os eventos adversos.

Os resultados apontaram uma efetividade similar entre ambos os regimes; entretanto, a interrupção precoce por baixo recrutamento deixou o estudo com poder estatístico reduzido, devendo-se considerar seus resultados como descritivos.

3.3.2.2. *Considerações sobre os ECR incluídos*

Dos 12 ECR fase III incluídos neste relatório, 6 apresentam regimes terapêuticos que incluem lenalidomida^{88-92,103} e 6 que incluem bortezomibe^{83,93-97}. A maioria das publicações apresentam resultados para análises interinas, pré-planejadas para verificar a efetividade da terapia e interromper o estudo precocemente^{90,94,95,97}, ou abrir para que os sujeitos do grupo controle pudessem cruzar para o grupo intervenção^{88,89}. Em geral, os estudos investigando terapias triplas apresentaram uma frequência maior de eventos adversos graus 3 ou 4, especialmente trombocitopenia e NP, embora apresentassem resultados significativos quanto à sobrevida e taxa de resposta. A seguir apresentamos os resultados para avaliação da qualidade metodológica dos estudos.

3.3.2.3. *Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos*

A qualidade metodológica avaliada através da ferramenta de avaliação do risco de viés da Colaboração Cochrane para cada ECR incluído está apresentada detalhadamente na Figura 5, a seguir. A maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés para geração de sequência aleatória (63,6%) e alocação sigilosa (54,5%), sendo considerado incerto para os demais estudos por falta de informação para julgar o risco

de viés. Dois estudos reportaram duplo-cegamento e, conforme descrição metodológica do uso de placebo, foi considerado baixo risco de viés para cegamento de participantes e investigadores. Demais estudos eram *open-label* e, portanto, não apresentavam cegamento de participantes e investigadores, apresentando alto risco de viés para este domínio. O cegamento de avaliadores de desfechos foi considerado com alto risco de viés em metade dos estudos. Três estudos *open-label*^{90,91,95} reportaram cegamento de avaliadores dos desfechos, apresentando baixo risco de viés para este critério. Demais estudos não apresentaram informações suficientes para julgamento, sendo considerados com risco de viés incerto.

Quanto à dados incompletos de desfecho, a maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés, uma vez que foi executada análise por intenção de tratar. Apenas um estudo apresentou alto risco de viés⁸³, pois reportou seus resultados apenas para a população tratada e sem perda de seguimento, com diferença da perda de seguimento entre os grupos (maior no grupo controle: 10,5%, versus 2,1% na intervenção). O risco de viés para relato de desfecho seletivo foi considerado baixo em 92,6% dos estudos. Embora a maioria dos estudos se apresentasse como análises interinas, as mesmas foram executadas em períodos pré-definidos. Ainda que em alguns estudos os dados de mediana de sobrevida apresentassem-se imaturos e, portanto, não reportados de maneira completa, isto não foi considerado como alto risco de viés por relato de desfecho seletivo. O estudo APEX⁹³ foi considerado com alto risco de viés para este domínio por não ter apresentado dados completos para inclusão na metanálise, apresentando para o HR de desfechos de sobrevida, valores-p arredondados. Risco de viés incerto por outras fontes foi considerado para o estudo de Hjörth e col. (2014)⁹⁶, o qual permitia o cruzamento dos participantes entre os grupos a qualquer momento do estudo, com cerca de 50% de cruzamento. Outros estudos permitiam o cruzamento do grupo controle para o grupo intervenção após a análise interina ter apresentado um resultado significativamente melhor para o desfecho primário, e apresentaram seus resultados até o momento da análise interina.

Sete estudos apresentavam envolvimento do financiador na concepção, manejo de dados e/ou análise dos dados dos estudos⁸⁸⁻⁹⁵. Embora possa ser considerada uma

fonte de viés, o manual da Cochrane orienta que este envolvimento não é julgado dentro da ferramenta, uma vez que não afeta diretamente a validade interna do estudo. Desta forma, apresentamos esta informação na tabela de caracterização dos estudos (Tabela Suplementar 1).

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-------------------------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| APEX - Richardson e col. (2005) | ? | ? | + | + | + | + | + |
| ASPIRE - Stewart e col. (2014) | + | ? | + | + | + | + | + |
| CASTOR - Palumbo e col. (2016) | ? | ? | + | + | + | + | + |
| ELOQUENT-2 - Lonial e col. (2015) | + | + | + | + | + | + | + |
| ENDEAVOR - Dimopoulos e col. (2015) | + | + | + | + | + | + | + |
| Garderet e col. (2011) | ? | + | + | + | + | + | + |
| Hjörth e col. (2014) | + | + | + | + | + | + | ? |
| Kropff e col. (2017) | + | ? | + | + | + | + | + |
| MM-009 - Weber e col. (2007) | + | + | + | ? | + | + | + |
| MM-010 - Dimopoulos e col. (2007) | ? | ? | + | ? | + | + | + |
| POLLUX - Dimopoulos e col. (2016) | + | + | + | + | + | + | + |

Figura 5. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

3.3.2.4. Metanálises de comparações em rede

A descrição dos resultados das revisões sistemáticas com metanálise MTC incluídas foi focada nos regimes terapêuticos de interesse neste relatório. Todas utilizaram abordagem bayesiana, mas as construções das redes apresentaram diferenças importantes.

Van Beurden-Tan e col. (2017)

O estudo de van Beurden-Tan e col., (2017)⁸² foi a revisão sistemática com metanálise MTC escolhida como base inicial para construção deste relatório. Os autores conduziram uma busca abrangente na literatura a fim de identificar todos os tratamentos disponíveis para MM-RR e conduziram uma metanálise MTC para avaliar a eficácia relativa de cada tratamento. As buscas foram conduzidas considerando o período de publicação entre 01/01/1999 e 01/03/2016 nas bases de dados Embase, MEDLINE, MEDLINE *In-Process* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) além de busca manual em referências de revisões sistemáticas e metanálises prévias e no registro do *ClinicalTrials.gov*. A busca foi conduzida por um pesquisador com experiência em avaliações econômicas em saúde e a seleção dos estudos foi realizada por um pesquisador independente com embasamento hematológico. Foram incluídos ECR fase III que investigassem o efeito de pelo menos uma entre 18 novas terapias para o tratamento de adultos com MM-RR.

Os desfechos de interesse para a metanálise foram taxas de resposta e desfechos de sobrevida (PFS, TTP e OS). A metanálise MTC foi realizada com um código adaptado para o software WinBUGS, utilizando os dados de HR e IC95% para cada desfecho (que foram convertidos quando indisponíveis nos estudos). Se o estudo não apresentasse HR para PFS, o HR de TTP foi utilizado como um proxy para PFS. A metanálise bayesiana foi conduzida utilizando modelo de efeito fixo, devido ao pequeno número de estudos suportando cada nó da rede. O efeito agrupado (*pooled*) foi apresentado em HR com intervalo de credibilidade de 95% (ICr95%), o equivalente bayesiano para IC95%. A dexametasona foi considerada como tratamento de referência. A efetividade relativa de cada terapia foi calculada com base na evidência direta disponível e evidência indireta gerada pela rede (a qual deveria ser similar à gerada por comparações diretas). A escolha do comparador comum para a rede foi arbitrária, sendo escolhida a dexametasona por ser o tratamento mais antigo disponível. Entretanto, seu uso isolado não foi comum nos ECR incluídos, que utilizavam mais comumente Vd ou Rd como comparador. Desta forma, os HR também foram avaliados em comparação com estes dois regimes.

Os cálculos foram conduzidos iterativamente através de simulações em toda a rede, variando no IC95% considerando uma distribuição normal. Após todas as simulações, foi realizado o ranqueamento das intervenções considerando a probabilidade de cada intervenção de ser o melhor tratamento, ao contar a porcentagem de simulações na qual um tratamento particular ranqueou como primeiro; sendo que a média de todos os ranqueamentos determinou a ordem final do ranque. A convergência das simulações foi avaliada utilizando o diagnóstico de Brook-Gelman-Rubin, disponível no WinBUGS. Este método foi utilizado para determinar o número de simulações iniciais que deveriam ser descartadas (*burn-in*) antes de calcular os resultados convergentes. A validade dos resultados foi conferida pela comparação entre os HR calculados e os HR disponíveis na literatura. Não há menção de qualquer avaliação de risco de viés dos estudos incluídos.

As buscas resultaram em 19.773 registros das bases de dados, e 2 resumos foram obtidos em conferências da área. Após remoção de duplicatas e seleção por títulos e resumos, 71 artigos completos foram avaliados para elegibilidade e 16 estudos foram incluídos. Adicionalmente, foram identificados 13 ECR fase III no ClinicalTrials.gov, sendo um incluído ao final. Ao total, 17 ECR foram incluídos, com 18 regimes terapêuticos compondo a rede. Para construção de uma rede única para comparação indireta entre as intervenções foi necessário que os autores fizessem algumas suposições: (1) que a eficácia relativa de bortezomibe versus dexametasona seria a mesma que Vd versus dexametasona; (2) que a efetividade relativa de talidomida versus dexametasona seria a mesma que talidomida + dexametasona versus dexametasona; (3) que o TTP poderia ser utilizado como proxy para PFS; e (4) que não há diferença de eficácia pelo método de administração (intravenoso ou subcutâneo) de bortezomibe e dosagem de talidomida. Foram conduzidas três cadeias de simulações, com 60.000 iterações, sendo descartadas como burn-in as 30.000 primeiras iterações. A inspeção do gráfico de Brooks-Gelman-Rubin demonstrou convergência dos parâmetros do modelo dentro desta amostra. Na Figura 6 apresentamos uma reprodução da rede deste estudo, sendo realçados em amarelo os estudos que foram incluídos neste relatório.

O resultado da metanálise em rede e ranqueamento das intervenções identificou a estratégia de combinação DRd como a intervenção com maior probabilidade de ser a opção mais efetiva no tratamento de MM-RR, com uma porcentagem de 99% de ser o melhor tratamento. Os autores consideraram 4 terapias como segunda opção mais efetiva: KRd, ERd, DVd e IRd, pela similaridade de seus resultados. Vale lembrar que o ixazomibe não está presente no Rol da ANS e, portanto, não é uma das terapias de interesse deste relatório.

O ranqueamento com todas as terapias pode ser verificado na Figura 7 a seguir, que reproduz os resultados da metanálise MTC organizado pelo ranqueamento médio das intervenções em comparação com dexametasona quanto à PFS. Sublinhamos em amarelo as terapias de interesse deste relatório e adicionamos numeração à figura.

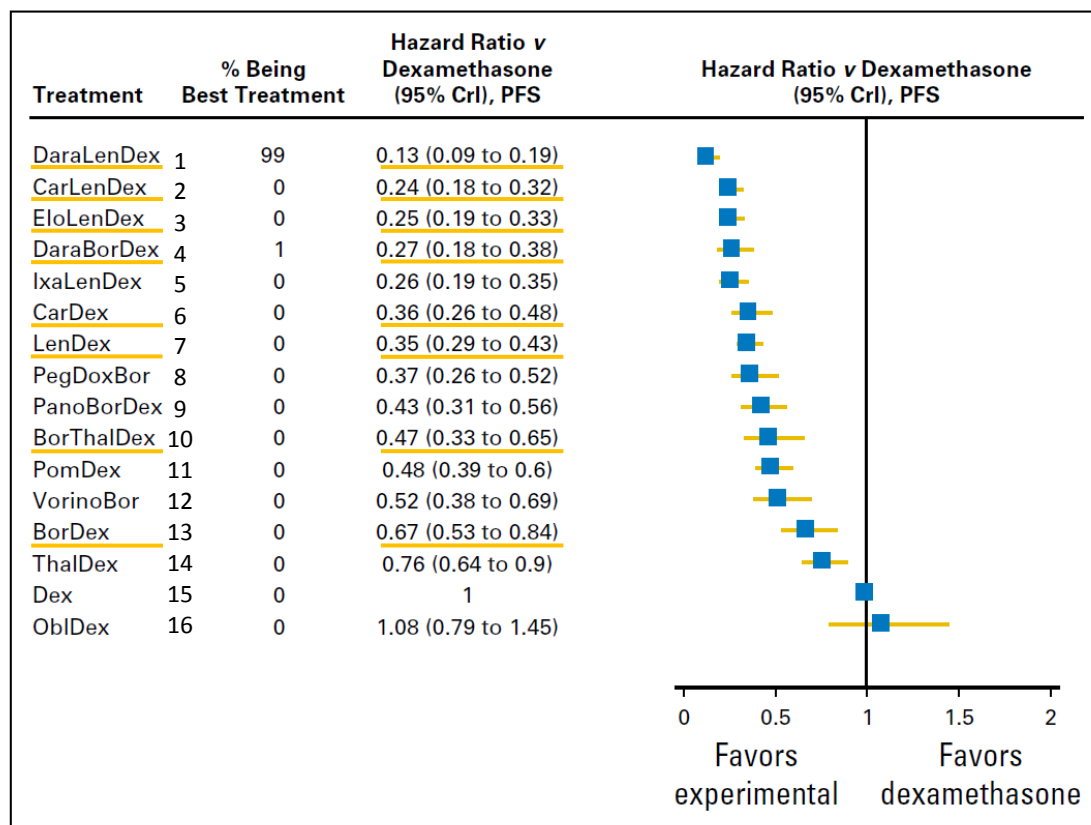


Figura 7. Ranqueamento das intervenções do estudo de van Beurden-Tan e col. (2017)

Nota: Linhas amarelas indicam tratamentos de interesse para o relatório. Foram adicionados números ao lado das intervenções para identificar a posição de ranqueamento. 95% CrI: intervalo de credibilidade de 95%; PFS: progression free survival – sobrevida livre de progressão.

Pode-se notar que, para as demais terapias de interesse no relatório, Kd ficou em 6º lugar no ranque, enquanto Rd ficou em 7º, com HR muito semelhantes. VTd e Vd tiveram os piores ranqueamentos, em 10º e 13º lugar respectivamente. Chama atenção o fato de que as três terapias com melhor ranqueamento são combinações triplas incluindo Rd.

A validade das análises foi verificada pela comparação entre os HR encontrados na literatura e os estimados através da MTC. Em geral os dados apresentaram boa similaridade, sendo verificadas diferenças consideráveis apenas nas comparações entre Vd e Td versus dexametasona. No caso de Vd *versus* dexametasona, o estudo APEX⁹³ apresentava um HR de 0,55, enquanto que a metanálise em rede retornou um valor de 0,67.

Esta revisão sistemática foi a primeira a combinar, em uma mesma rede, 16 opções de tratamento para MM-RR. Para que isto fosse possível, os autores necessitaram definir quatro suposições, listadas previamente. A primeira e segunda suposições foram essenciais para a união de todas as terapias em uma única rede, assumindo que a efetividade de bortezomibe seria similar à de Vd em comparação com dexametasona, o mesmo para talidomida, o que sugere uma ausência de efeito aditivo da combinação destas terapias com dexametasona. Embora questionáveis, os autores consideram que o uso de uma medida de desfecho relativa (HR) e não uma medida de efeito absoluta tenha sido capaz de amenizar qualquer viés introduzido por estas suposições.

Para avaliar o impacto da terceira suposição, de que o TTP poderia ser utilizado como um proxy para PFS, em estudos que não apresentassem o HR e IC95% para PFS, os autores conduziram uma análise de sensibilidade. Trocaram o dado de PFS para TTP de 6 estudos que apresentavam ambos os desfechos e reconduziram a MTC. Os resultados foram muito similares à análise original, sem alteração significativa no ranqueamento das intervenções, exceto por um ranqueamento melhor da combinação DVd, com um aumento da sua probabilidade de ser o melhor tratamento de 1% para 4%, com manutenção da combinação DRd como melhor opção de tratamento.

A quarta suposição foi apenas parcialmente justificada pelos autores. Esta suposição considerava que não há diferença no que se refere a dosagens ou modos de administração das terapias. Quanto ao modo de administração, os autores citam o estudo de Moreau e col. (2011)¹⁰⁹, que demonstrou não-inferioridade da aplicação

subcutânea ou intravenosa de bortezomibe, entretanto, não há uma evidência que justifique a afirmativa de que não há diferença entre dosagens de talidomida.

Embora justificáveis, as suposições podem não representar completamente a realidade e podem ser fonte de viés às análises do estudo. Além disto, vale ressaltar que nenhuma avaliação do risco de viés foi conduzida, não se podendo estimar a confiabilidade nas estimativas geradas. Pela pequena quantidade de estudos incluídos para cada opção terapêutica, os autores também não conduziram investigação de heterogeneidade e consideraram mais apropriado conduzir a metanálise bayesiana através de modelo de efeito fixo.

O estudo limitou-se a análise dos resultados quanto à PFS, sem apresentar os resultados para OS, embora tenham listado este desfecho em seus métodos. Eles justificaram a ausência deste desfecho por considerarem os dados de OS muito imaturos para serem metanalisados. Eles consideram difícil verificar o impacto de cada terapia sobre a OS dos pacientes com MM-RR, os quais frequentemente recebem múltiplas linhas de tratamento e nos quais cruzamento é comum. Finalmente, não são apresentados HRs entre os diversos tratamentos. É possível que as comparações entre os vários tratamentos da rede não mostrassem HR com significância estatística.

Apesar destas limitações, esta revisão apresenta uma visão geral do ranqueamento das melhores intervenções para o tratamento de MM-RR, provendo suporte para decisão no tratamento desta população.

Botta e col. (2017)

Botta e col. (2017)⁹⁸ conduziram uma revisão sistemática com metanálise convencional e MTC para comparar diferentes terapias no tratamento de MM-RR. Foram conduzidas buscas no PubMed, EMBASE, OVID, Cochrane CENTRAL e documentos de reuniões internacionais em hematologia e oncologia. As referências dos artigos e Google Acadêmico também foram utilizados como fonte adicional de estudos.

As buscas se estenderam até 24 de junho de 2016, compreendendo 3 meses além da busca de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸².

Os estudos incluídos deveriam ser ECR envolvendo apenas pacientes com diagnóstico de MM-RR (inclusive em segunda linha de tratamento), com um dos grupos recebendo um regime de tratamento novo ou não convencional e um dos grupos recebendo um tratamento convencional (grupo controle), podendo ser incluídos estudos descritos em resumos de congresso ou dados não publicados. Os estudos seriam excluídos se apresentassem exclusivamente pacientes após segunda linha de tratamento. Os desfechos avaliados foram HR de PFS e OS, OR de ORR, taxa de resposta parcial muito boa e CRR; e RR para desfechos de segurança (avaliação de toxicidades comuns). Quando o HR das curvas de sobrevida não fosse apresentado, o mesmo foi derivado do gráfico.

A seleção dos estudos e extração dos dados foi conduzida por dois pesquisadores independentes. Os autores referem avaliação da qualidade metodológica dos estudos de acordo com as orientações da Colaboração Cochrane, entretanto, em uma versão modificada pelos autores utilizada em publicação prévia¹¹⁰ que ao invés de apresentar uma avaliação do risco de viés para cada domínio, atribui uma pontuação para cada um dos 5 requisitos determinados (método de randomização, alocação sigilosa, cegamento, perda de seguimento (abandono do estudo) e adequação do *follow-up*). Os estudos foram ranqueados como qualidade A (baixo risco) se apresentassem 4 ou 5 pontos, B (risco moderado) se 2 ou 3, ou C (alto risco) se 0 ou 1 ponto. Esta classificação seguiu parcialmente o proposto por Armijo-Olivo e col. (2012)¹¹¹, os quais se basearam em uma versão antiga do manual da Cochrane (versão 5.0), para selecionar os pontos de corte. Entretanto, a versão 5.1 do manual (mais recente disponível até o momento) foi atualizada em 2011, não sendo justificada a escolha desta interpretação desatualizada por Botta e col. (2018)⁹⁸. Os autores citam ainda a publicação de Detsky e col. (1992)¹¹² que aborda a incorporação da análise de qualidade metodológica em metanálises, mas esta publicação não apresenta uma avaliação deste ranqueamento escolhido. A presença de viés de publicação foi avaliada através de inspeção visual de gráficos de funil e através do teste de Egger ou de Begg.

As metanálises convencionais foram conduzidas comparando terapias experimentais versus terapias convencionais baseadas em bortezomibe (bortezomibe ou Vd) ou terapia experimental em comparação com terapias convencionais baseadas em IMiD (R, Rd ou Td). Dados de sobrevida foram extraídos como HR com IC95%, e taxas de resposta e toxicidade foram calculadas usando análises para dados dicotômicos (OR e RR, respectivamente, com IC95%). O efeito acumulado foi verificado seguindo ambos modelos de efeito fixo e modelo de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada através do teste Q de Cochrane e teste de heterogeneidade I^2 . Valor-p <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

A metanálise em rede foi conduzida através da abordagem frequentista e bayesiana para comparar simultaneamente os diferentes regimes de tratamento. Os diferentes regimes de tratamento foram ranqueados de acordo com os desfechos de sobrevivência, eficácia e segurança. Para cada desfecho a MTC bayesiana foi conduzida utilizando cadeias de Markov com Simulação de Monte Carlo com até 30.000 iterações. Inconsistência e heterogeneidade foram avaliadas pelo logaritmo da razão entre dois OR (RoR) da evidência direta e indireta, no qual valores próximos de 0 indicam que as evidências estão em concordância. A heterogeneidade do *loop* foi avaliada através do método de máxima verossimilhança restrita. Os resultados são apresentados em HR para desfechos de sobrevida e OR ou RR para desfechos binários, com IC95%. Para o ranqueamento das intervenções utilizou-se a probabilidade de ranqueamento e o valor SUCRA (*“surface under the cumulative ranking curve”*). Quanto maior o valor SUCRA, melhor o ranque da intervenção. O equivalente frequentista ao valor SUCRA, o P-score, foi utilizado para confirmar os resultados da MTC.

A busca nas bases de dados resultou em 1.679 registros, sendo incluídos 19 estudos ao final da seleção, envolvendo 8.997 pacientes. A qualidade metodológica foi classificada como A em 15 estudos e como B nos 4 restantes. As metanálises convencionais incluíram 16 estudos, 10 estudos para comparação com tratamentos baseados em bortezomibe e 6 para comparação com tratamentos baseados em IMiD. Não foi considerada presença de viés de publicação em ambas as comparações.

As metanálises convencionais e a rede foram conduzidas agrupando os diferentes regimes de tratamento, sem descrição específica para cada regime terapêutico. Portanto, a descrição dos resultados deste estudo está focada na descrição dos resultados da MTC. Em resumo, as metanálises convencionais demonstraram que um regime terapêutico triplo (baseado em bortezomibe ou em IMiD) foi superior ao regime duplo na PFS e ORR, através de análises de subgrupo.

Todos os regimes de tratamentos foram divididos em 9 grupos de acordo com classes das drogas na construção da rede, conforme apresentado na Figura 8, a seguir. Todos os regimes foram avaliados para diferenças quanto à PFS, OS, ORR, CR e segurança.

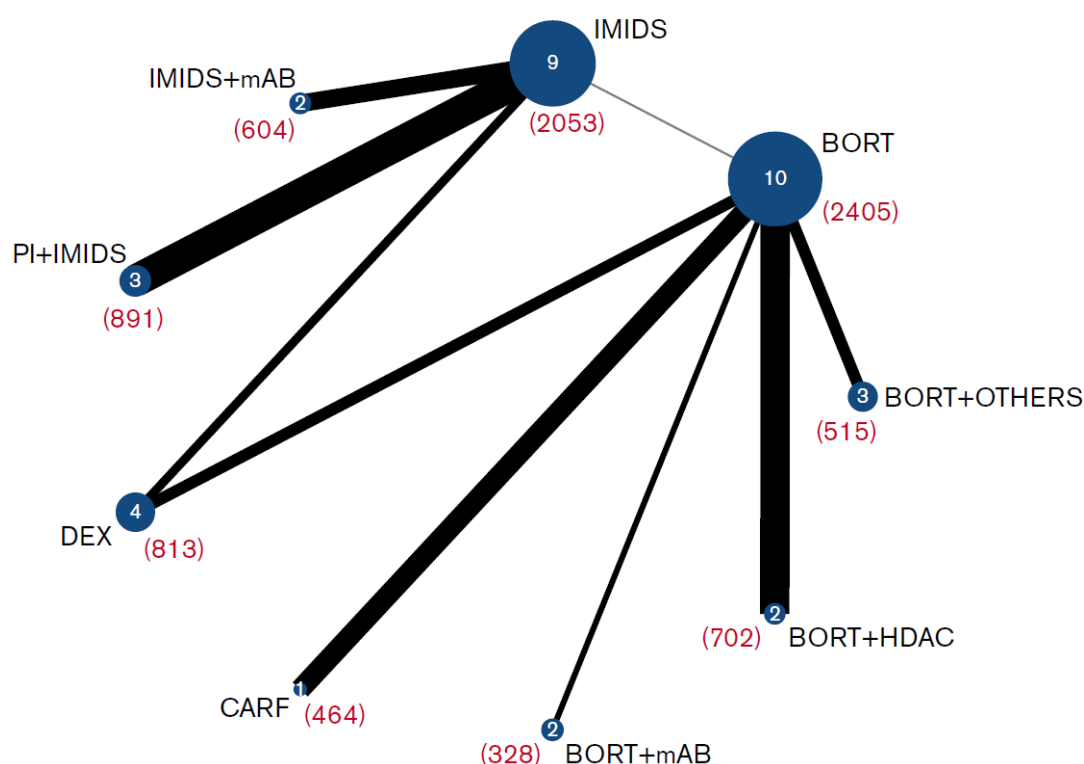


Figura 8. Representação da rede de comparações do estudo de Botta e col. (2017)

Nota: Números dentro dos círculos representam o número de estudos incluídos para cada grupo de tratamento; números entre parênteses indicam o número de pacientes envolvidos. BORT: bortezomibe; BORT+HDAC: bortezomibe + inibidores de histona deacetilase (panobinostat, vorinostat); BORT+mAB: bortezomibe + anticorpos monoclonais (daratumumabe, elotuzumabe); BORT+OTHERS: bortezomibe + outras drogas (bevacizumab, siltuximab, doxorubicina lipossomal peguilada) ou bortezomibe

subcutâneo; CARF: carfilzomibe; DEX: dexametasona; IMiD+mAb: drogas imunomoduladoras (lenalidomida, talidomida) + anticorpos monoclonais; IMiDs: drogas imunomoduladoras; PI+IMiD: inibidores de proteasoma (carfilzomibe, ixazomibe) + drogas imunomoduladoras.

Os resultados da MTC para PFS e segurança, considerando os regimes terapêuticos de interesse para este relatório, estão demonstrados na Tabela 5, a seguir. Todos os grupos avaliados apresentaram um risco significativamente menor de progressão em comparação com dexametasona, enquanto dexametasona apresentou-se como significativamente mais segura que qualquer outro grupo. Interessantemente, IMiD + anticorpo monoclonal (mAb - daratumumabe, elotuzumabe) foi o único grupo significativamente melhor que ambos IMiD e bortezomibe. Bortezomibe + mAb e carfilzomibe foram significativamente melhores que bortezomibe; além disto, PI (carfilzomibe, ixazomibe) + IMiD foram significativamente melhores que IMiD.

Os resultados para MTC dos desfechos OS, ORR e CR foram apresentados apenas em arquivo suplementar no estudo. Quanto à ORR, todas as terapias foram significativamente melhores que dexametasona e apenas IMiD + mAb e PI + IMiD foram superiores à IMiD. Todas as intervenções foram superiores à dexametasona quanto à CR e apenas PI + IMiD foi superior à IMiD. Nenhuma das combinações terapêuticas de interesse para este relatório apresentaram diferença significativa para risco de toxicidade.

Tabela 5. Resultados das metanálises MTC do estudo de Botta e col. (2017)

| Comparação | PFS HR (ICr95%) | OS HR (ICr95%) | ORR OR (ICr95%) | CR OR (ICr95%) | Segurança RR (ICr95%) |
|--------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|
| BORT+mAb versus IMiD+mAb | 1,34 (0,31 – 5,75) | 1,37 (0,40 – 4,69) | 1,72 (0,08 – 34,79) | 4,68 (0,02 – 892,12) | 4,02 (010 – 168,91) |
| CARF versus IMiD+mAb | 1,34 (0,25 – 7,14) | 1,82 (0,45 – 7,45) | 1,44 (0,05 – 45,45) | 9,06 (0,03 – 2945,02) | 12,67 (0,17 – 924,29) |
| PI+IMiD versus IMiD+mAb | 1,77 (0,61 – 5,12) | 1,12 (0,42 – 2,98) | 1,65 (0,18 – 14,72) | 5,13 (0,22 – 118,35) | 1,72 (0,11 – 26,16) |
| IMiD versus IMiD+mAb | 3,86 (1,70 – 8,78)* | 2,04 (1,02 – 4,00)* | 8,05 (1,48 – 43,89)* | 0,55 (0,05 – 6,20) | 0,90 (0,11 – 7,40) |
| BORT versus IMiD+mAb | 4,77 (1,43 – 15,89)* | 2,94 (1,06 – 8,33)* | 5,73 (0,48 – 68,63) | 1,98 (0,02 – 207,36) | 5,70 (0,26 – 124,65) |
| CARF versus BORT+mAb | 1,00 (0,24 – 4,15) | 1,33 (0,40 – 4,35) | 0,84 (0,04 – 16,67) | 1,92 (0,03 – 100,00) | 3,15 (0,08 – 121,23) |
| PI+IMiD versus BORT+mAb | 1,32 (0,33 – 5,25) | 1,22 (0,36 – 4,18) | 1,14 (0,04 – 31,39) | 1,10 (0,01 – 172,53) | 0,43 (0,01 – 14,66) |
| IMiD versus BORT+mAb | 2,88 (0,87 – 9,60) | 1,47 (0,53 – 4,00) | 4,68 (0,39 – 56,16) | 0,12 (0,00 – 12,23) | 0,22 (0,01 – 4,89) |
| BORT versus BORT+mAb | 3,56 (1,57 – 8,10)* | 2,13 (1,06 – 4,17)* | 3,33 (0,61 – 18,19) | 0,42 (0,04 – 4,83) | 1,42 (0,17 – 11,66) |
| PI+IMiD versus CARF | 1,32 (0,27 – 6,58) | 0,61 (0,15 – 2,50) | 1,14 (0,04 – 31,39) | 0,57 (0,00 – 154,89) | 0,14 (0,00 – 8,31) |
| IMiD versus CARF | 2,88 (0,67 – 12,36) | 1,11 (0,33 – 3,85) | 5,59 (0,28 – 113,17) | 0,06 (0,00 – 11,46) | 0,07 (0,00 – 2,98) |
| BORT versus CARF | 3,56 (1,57 – 8,10)* | 1,61 (0,60 – 4,35) | 3,98 (0,36 – 43,82) | 0,22 (0,01 – 6,81) | 0,45 (0,02 – 11,66) |
| IMiD versus PI+IMiD | 2,18 (1,11 – 4,26)* | 1,82 (0,91 – 3,57) | 4,88 (1,22 – 19,51)* | 0,11 (0,01 – 0,77)* | 0,52 (0,09 – 2,92) |
| BORT versus PI+IMiD | 2,69 (0,89 – 8,13) | 2,63 (0,94 – 7,14) | 3,48 (0,35 – 34,06) | 0,39 (0,00 – 32,55) | 3,31 (0,19 – 56,39) |
| BORT versus IMiD | 1,24 (0,51 – 2,98) | 1,45 (0,69 – 3,03) | 1,41 (0,12 – 4,35) | 3,57 (0,07 – 100,00) | 6,34 (0,66 – 60,37) |

Nota: Resumo dos resultados do estudo de Botta e col. (2017) considerando os grupos de comparação que potencialmente incluem os regimes de interesse deste relatório. HR ou RR < 1 e OR > 1 indica superioridade da primeira terapia. *Diferença estatisticamente significativa. BORT: bortezomibe; BORT+mAB: bortezomibe + anticorpos monoclonais (daratumumabe, elotuzumabe); CARF: carfilzomibe; HR: Hazard Ratio; ICr95%: Intervalo de Credibilidade de 95%; IMiD+mAB: drogas imunomoduladoras (lenalidomida, talidomida) + anticorpos monoclonais; IMiDs: drogas imunomoduladoras; OR: Odds Ratio; ORR: Overall response rate – taxa de resposta global; OS: Overall Survival – Sobrevida global; PFS: Progression free survival – sobrevida livre de progressão; PI+IMiD: inibidores de proteasoma (carfilzomibe, ixazomibe) + drogas imunomoduladoras; RR: Risco Relativo.

O ranqueamento das intervenções foi realizado de maneira mais detalhada que a descrição da rede geral, apresentando alguns regimes terapêuticos sem agrupamento por classe. Apenas os IMiDs (lenalidomida ou talidomida) continuaram agrupados. No entanto, revisando os estudos incluídos pelos autores, pudemos identificar em alguns casos qual foi o IMiD específico para a estratégia, e estes, foram identificados entre parênteses a seguir. O ranqueamento está representado na Figura 9. A terapia com maior probabilidade de ser a mais efetiva e segura (considerando o ranqueamento médio de todos os desfechos) é a combinação de daratumumabe + IMiD (lenalidomida) + dexametasona (DRd), com um valor SUCRA geral de 0,72. Carfilzomibe combinado com IMiD (lenalidomida) e dexametasona (KRd) ranqueou em segundo lugar, seguido por DVd, e bortezomibe combinado com IMiD (lenalidomida ou talidomida) e dexametasona (VRd ou VTd). Estes resultados se confirmaram pela análise das probabilidades para DRd, o qual apresentou a maior probabilidade de ser o melhor regime em termos de PFS (44,56%), OS (27,57%), e ORR (22,26%), com uma probabilidade muito baixa de ser o pior regime em termos de toxicidade (3,70%).

| | PFS | OS | ORR | CR | TOX | average | ranking |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|---------|
| DAR+IMiDs+DEX | 0.894 | 0.813 | 0.748 | 0.583 | 0.561 | 0.7198 | 1 |
| CARF+IMiDs+DEX | 0.572 | 0.662 | 0.691 | 0.635 | 0.607 | 0.6334 | 2 |
| DAR+BORT+DEX | 0.834 | 0.537 | 0.691 | 0.634 | 0.381 | 0.6154 | 3 |
| BORT+IMiDs+DEX | 0.636 | 0.758 | 0.58 | 0.575 | 0.436 | 0.597 | 4 |
| ELO+IMiDs+DEX | 0.563 | 0.681 | 0.545 | 0.292 | 0.678 | 0.5518 | 5 |
| CARF+DEX | 0.675 | 0.505 | 0.602 | 0.61 | 0.365 | 0.5514 | 6 |
| ELO+BORT+DEX | 0.458 | 0.737 | 0.449 | 0.464 | 0.602 | 0.542 | 7 |
| IXA+IMiDs+DEX | 0.516 | | 0.46 | 0.498 | 0.642 | 0.529 | 8 |
| BEV+BORT | 0.441 | 0.711 | 0.491 | 0.49 | 0.449 | 0.5164 | 9 |
| PAN+BORT+DEX | 0.562 | 0.431 | 0.479 | 0.607 | 0.289 | 0.4736 | 10 |
| VOR+BORT | 0.417 | 0.443 | 0.584 | 0.548 | 0.314 | 0.4612 | 11 |
| PLD+BORT | 0.597 | 0.342 | 0.439 | 0.58 | 0.299 | 0.4514 | 12 |
| IMiDs+/-DEX | 0.284 | 0.443 | 0.317 | 0.359 | 0.666 | 0.4138 | 13 |
| SILT+BORT | 0.344 | 0.092 | 0.489 | 0.568 | 0.337 | 0.366 | 14 |
| BORT+/-DEX | 0.201 | 0.264 | 0.37 | 0.461 | 0.441 | 0.3474 | 15 |
| DEX | 0.006 | 0.081 | 0.066 | 0.096 | 0.933 | 0.2364 | 16 |



Worse
Better

Figura 9. Ranqueamento de acordo com valores SUCRA das comparações do estudo de Botta e col. (2017)

Nota: CR: complete response – resposta completa; ORR: overall response rate- taxa de resposta global; OS: overall survival – sobrevida global; PFS: progression free survival – sobrevida livre de progressão; TOX: toxicidade.

Em resumo, as metanálises tradicionais apontaram que combinações triplas, que incluem bortezomibe ou lenalidomida reduzem o risco de progressão da doença e aumentam a probabilidade de atingir pelo menos resposta parcial, mesmo ao custo de maior toxicidade em comparação com terapia dupla. Entretanto, apenas regimes baseados em IMiD associado com mAb ou PI apresentaram uma vantagem clara em termos de OS. Conforme mencionado acima, a MTC apresentou que a combinação de DRd apresentou os melhores valores SUCRA em termos de PFS, OS e ORR com um bom perfil de segurança, sendo o melhor tratamento no geral. Os autores ainda apontam que adicionar uma segunda droga à uma terapia baseada em IMiD tem uma probabilidade de 70% de ser a melhor opção de tratamento, e que, considerando os 5 regimes com melhor ranqueamento geral (entre os 16 avaliados), 4 apresentavam combinação com IMiD (DRd, KRd, VRd ou VTd e ERd), em sua maioria lenalidomida.

Este estudo apresenta metodologia bem descrita e avaliou mais desfechos do que o estudo de van-Beurden Tan e col. (2017), bem como apresenta resultados para metanálises de comparação direta e indireta. Apresenta avaliação da qualidade metodológica, apesar de não ter utilizado efetivamente a ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés, transformando-a em uma avaliação por escore, uma prática que é desaconselhada pela Cochrane. Além disto, os autores optaram por agrupar as terapias por classes para condução das análises, o que dificulta a identificação de qual regime terapêutico específico apresenta os melhores efeitos estimados para cada desfecho. Este agrupamento também desconsidera diferenças de efetividade entre medicamentos de mesma classe, não havendo um embasamento na literatura para tal suposição. Entretanto, os autores apresentam um ranqueamento mais detalhado, com agrupamento apenas dos estudos que apresentavam algum IMiD na intervenção embora, ao revisar os estudos incluídos, foi possível identificar quando o regime era especificamente combinado com lenalidomida ou considerava ambos lenalidomida e talidomida. Os autores também apresentam em sua conclusão que os regimes terapêuticos com maior efetividade são baseados em Rd. Mesmo que uma medida interessante, o cálculo de um SUCRA médio, desconsiderando uma hierarquia

de importância clínica dos desfechos é questionável, podendo ser uma medida que não reflete o peso de cada desfecho para a tomada de decisão clínica.

Maiese e col. (2018)

A revisão sistemática com metanálise MTC de Maiese e col. (2018)⁹⁹ foi conduzida com o objetivo de estimar a eficácia de diferentes regimes terapêuticos para pacientes com MM-RR previamente tratados (com uma ou mais terapias). As buscas foram conduzidas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, EMBASE, *BioSciences Information Service* e *Cochrane Library*, por registros indexados até 01/09/2016 (6 meses além do estudo de van Beurden-Tan e col. [2017])⁸². Documentos de conferências em hematologia e oncologia foram revisados manualmente para identificar resumos publicados entre 2014 e 2016, e as referências de estudos incluídos e revisões sistemáticas sobre o assunto foram utilizadas como fonte de estudos adicional.

Os estudos incluídos deveriam ser ECR ou estudos de *follow-up* com mais de um braço de tratamento, que tivessem verificado eficácia ou segurança de tratamentos para MM-RR. Os tratamentos de interesse foram uso individual ou combinado de 15 terapias, aprovadas pelo FDA ou em fase de testes, além de dexametasona, doxorrubicina e ciclofosfamida para permitir as conexões da rede, incluindo os 9 regimes de interesse para este relatório.

A seleção de títulos e resumos, bem como avaliação dos artigos completos foi conduzida por um pesquisador. Um segundo revisor realizou a seleção em uma amostra randômica de 10% dos registros identificados e foi verificado uma concordância quase perfeita. Quaisquer discordâncias foram resolvidas por consenso ou deliberada por um terceiro revisor. A extração de dados também foi conduzida por apenas um revisor, mas revisada por um segundo. Os dados foram extraídos para a população total e para a subpopulação que recebeu apenas uma terapia prévia. O risco de viés dos estudos foi avaliado conforme as especificações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para fabricantes. Os desfechos de interesse foram de eficácia, incluindo OS, PFS

e ORR; entretanto, os dados de OS para a maioria dos estudos ainda estavam pouco robustos, não sendo apresentados os resultados de MTC para este desfecho. Os desfechos foram avaliados para ambas as populações definidas (população total dos estudos e subgrupo de pacientes em segunda linha de tratamento) utilizando abordagem bayesiana para MTC, calculando efeito estimado para comparações diretas e indiretas em HR com ICr95%. Embora incluindo estudos com tratamentos sem aprovação no FDA, a análise apresentada no artigo inclui apenas as combinações aprovadas pelo órgão.

Todas as análises foram conduzidas utilizando os softwares R e JAGS. As comparações utilizaram tanto modelo de efeito fixo como modelo de efeitos aleatórios; entretanto, pela pequena quantidade de estudos incluídos para cada nó da rede, o modelo de efeito fixo foi considerado mais apropriado e foi o único apresentado no estudo. A convergência dos modelos foi avaliada através dos gráficos de Gelman-Rubin. As especificações para o modelo para desfechos de sobrevida foram 3 cadeias, com burn-in de 30.000 iterações de um total de 200.000 iterações, taxa de *thin* de 40 e *priors* não-informativos uniformemente distribuídos. A MTC para o desfecho ORR, utilizou um modelo logit, no qual os pacientes foram dicotomizados em respondedores ou não-respondedores e foi reportada como OR. As especificações do modelo para este desfecho foram 3 cadeias, com burn-in de 30.000 iterações de um total de 750.000 iterações, taxa de *thin* de 50, e *priors* não-informativos uniformemente distribuídos. Para o ranqueamento das intervenções, foi calculado o SUCRA para cada intervenção, e foi apresentada também sua probabilidade de ser o melhor tratamento.

As buscas nas bases de dados e buscas adicionais resultaram em 3.957 registros, sendo incluídos ao final da seleção de textos completos 131 publicações. No total, foram incluídos nas MTC 27 estudos, reportados em 26 publicações primárias e 82 secundárias. Foi identificado alto risco de viés para alguns estudos, geralmente relacionado à informação incerta sobre o cegamento ou porque os estudos eram abertos ou mono-cegos. As redes para os desfechos PFS e OS para população total estão apresentados na Figura 10. Diferentemente do estudo de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸², Maiese e col.

(2018)⁹⁹ não uniram todas as terapias em uma única rede para PFS e OS, bem como não uniram diferentes doses de um mesmo medicamento como tendo o mesmo efeito.

Os autores conduziram uma MTC mais ampla para o desfecho PFS, incluindo estudos que não apresentavam o resultado de PFS. Para tal, os autores utilizaram o TTP como um proxy para PFS. Nesta análise, foram incluídos 19 estudos comparando 17 tratamentos na rede 1 e 4 estudos envolvendo 5 tratamentos na rede 2, conforme apresentado na Figura 11.

Os resultados para esta análise de sensibilidade foram similares aos da análise primária incluindo apenas dados de PFS. Na rede 1, DRd apresentou um risco significativamente menor de progressão ou morte do que KRd, IRd, ERd, Rd e todos os demais tratamentos, exceto por pomalidomida (4mg) + ciclofosfamida + dexametasona (Po(4mg)Cycd), que não é um dos regimes de interesse neste relatório, apresentando uma probabilidade de ser o melhor tratamento de 85,2%. Rd apresentou superioridade em comparação com monoterapia com bortezomibe nas doses de 1,0 mg/m² (HR= 0,41, ICr95%= 0,17 – 0,97) e 1,3mg/m² (HR= 0,65, ICr95%= 0,43 – 0,99).

Embora monoterapia com talidomida não seja um dos regimes terapêuticos de interesse, considerando que lenalidomida é um derivado de talidomida, é importante apontar que Rd apresentou superioridade à todas as doses de talidomida (100mg HR= 0,38, ICr95%= 0,28 – 0,50; 200mg HR= 0,42, ICr95%= 0,29 – 0,60; 400mg HR= 0,52, ICr95%= 0,39 – 0,69). Na rede 2, de maneira similar à análise primária, DVd foi superior a todos os comparadores, com a mesma probabilidade de ser o melhor tratamento (99,9%).

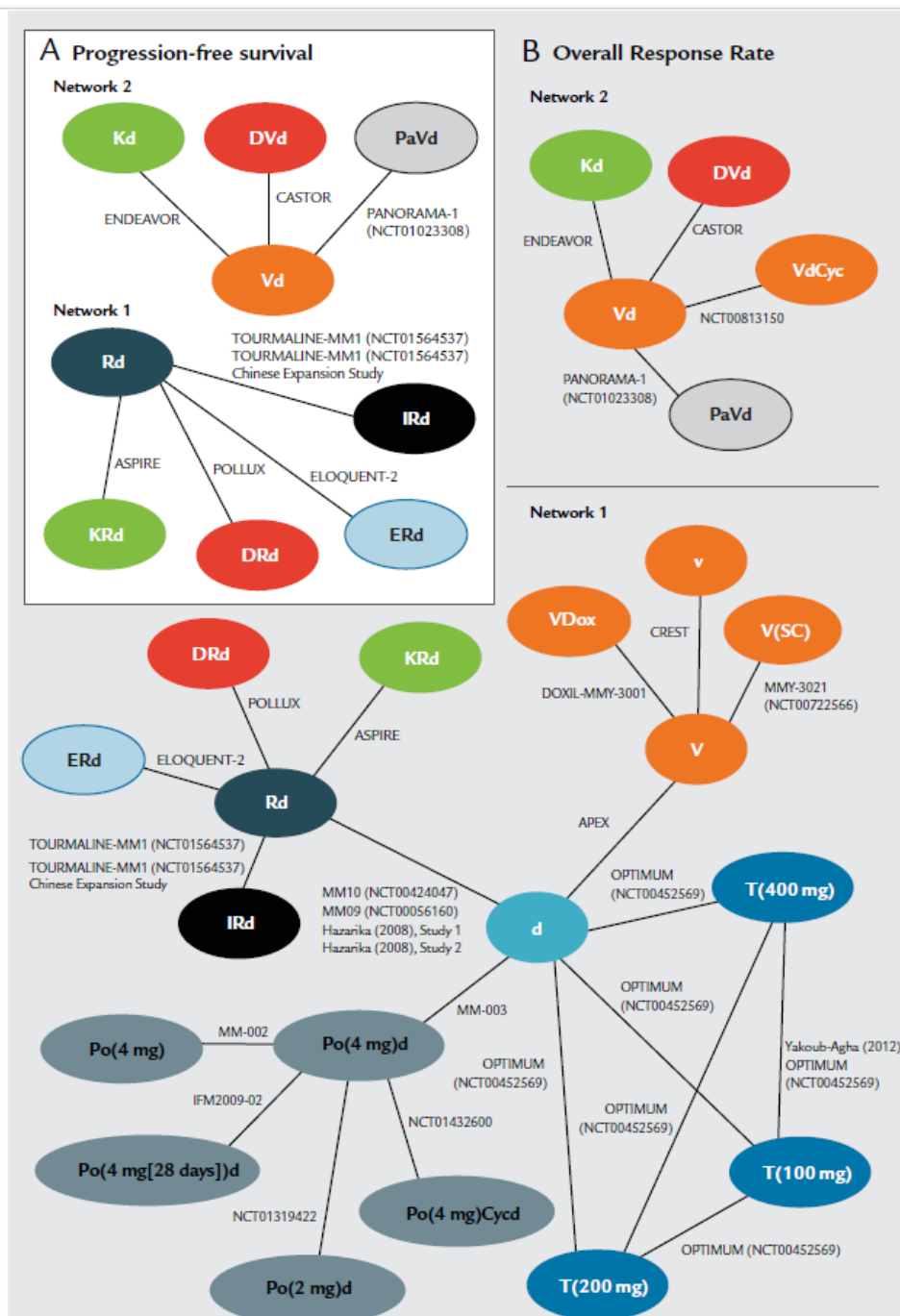


Figura 10. Representação das redes de comparações para os desfechos PFS e ORR do estudo de Maiese e col. (2018)

Nota: Rede considerando apenas tratamentos aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA). A: Redes para PFS; B: Redes para ORR. Cyc: ciclofosfamida; D: daratumumabe; d: dexametasona; Dox: doxorubicina peguilada; E: elotuzumabe; I: ixazomibe; K: carfilzomibe; Pa: panobinostat; Po: pomalidomida; R: lenalidomida; SC: subcutaneous; T: talidomida; V: bortezomibe (1,3mg/m²); v: bortezomibe (1,0 mg/m²); Vo: vorinostat.

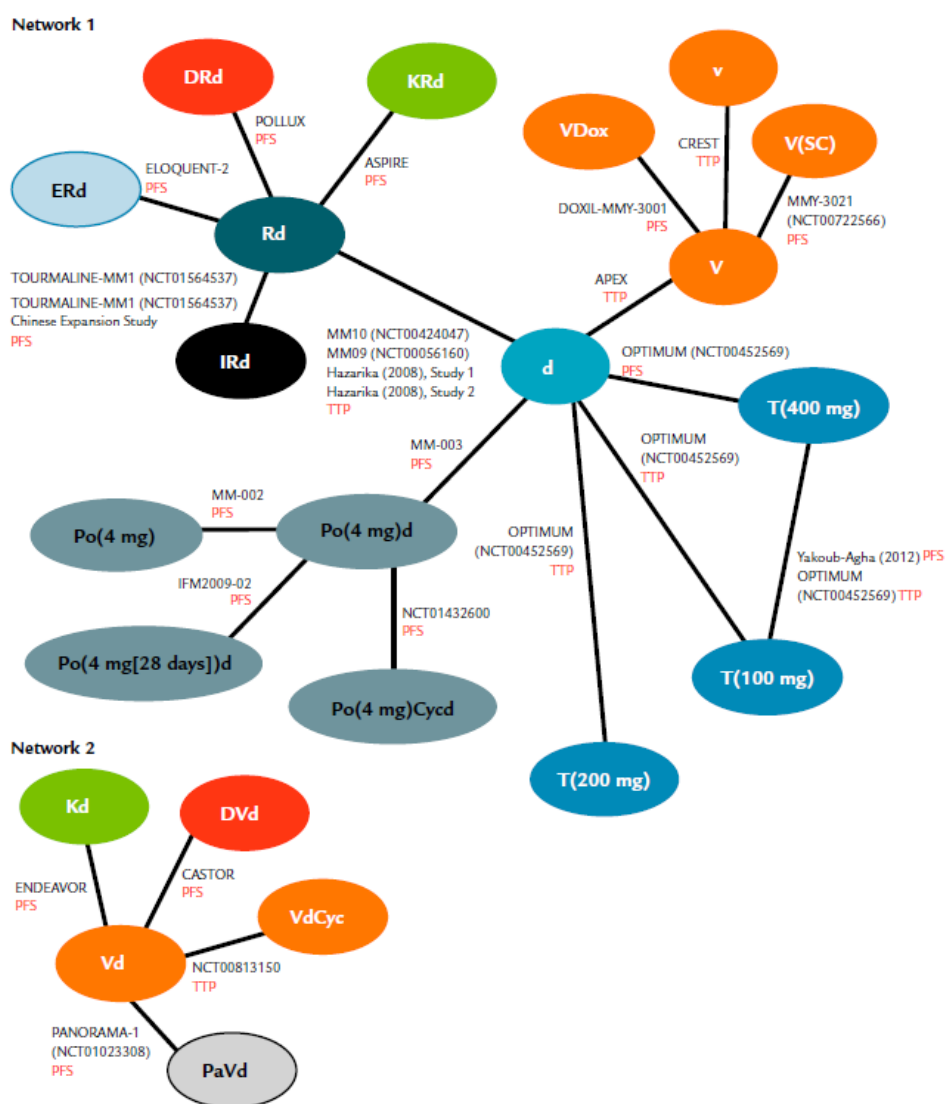


Figura 11. Representação da rede expandida para avaliação de PFS utilizando TTP como proxy para PFS.

Nota: Rede considerando apenas tratamentos aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA). Cyc: ciclofosfamida; D: daratumumabe; d: dexametasona; Dox: doxorubicina peguilada; E: elotuzumabe; I: ixazomibe; K: carfilzomibe; Pa: panobinostat; PFS: progression free survival – sobrevida livre de progressão; Po: pomalidomida; R: lenalidomida; SC: subcutaneous; T: talidomida; TTP: time to progression – tempo até progressão; V: bortezomibe (1,3mg/m²); v: bortezomibe (1,0 mg/m²); Vo: vorinostat.

Para o desfecho ORR, na rede 1, DRd apresentou superioridade em comparação com todos os tratamentos, exceto KRd e Po(4mg)Cycd, que não apresentaram diferença significativa. Quanto aos demais tratamentos de interesse deste relatório, KRd e ERd foram superiores à Rd, e KRd foi superior à ERd. Na rede 2, DVd apresentou um ORR

significativamente maior que as demais terapias, exceto Kd, que não apresentou diferença significativa.

Na Tabela 6, apresentamos as medidas de efeito para as comparações por pares de todos os regimes terapêuticos de interesse incluídas nas diferentes redes do estudo de Maiese e col. (2018)⁹⁹. Os autores apresentaram ainda uma análise de PFS para o subgrupo de pacientes que receberam apenas uma terapia prévia, formando novamente duas redes. A rede 1 incluiu as mesmas terapias e estudos que a rede 1 para análise principal de PFS. A rede 2 incluiu apenas DVd, Kd e Vd. Os resultados da rede 1, apresentaram superioridade de DRd em comparação com todas as outras terapias, exceto KRd. Na rede 2, DVd apresentou um risco significativamente menor de progressão ou morte do que os demais. A probabilidade de ser o melhor tratamento para DRd foi de 96,3% e para DVd foi de 99,9%, em suas respectivas redes. Os resultados para esta análise de subgrupo também foram apresentados na Tabela 6, a seguir.

Tabela 6. Resultados das metanálises MTC do estudo Maiese e col. (2018) envolvendo os regimes terapêuticos de interesse

| Comparação | PFS HR (ICr95%) | PFS+TTP HR (ICr95%) | ORR OR (ICr95%) | PFS – subgrupo HR (ICr95%) |
|----------------|---------------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Rede 1 | | | | |
| DRd versus ERd | 0,59 (0,43 – 0,82)* | 0,58 (0,42 – 0,82)* | 2,14 (1,13 – 4,09)* | 0,55 (0,31 – 0,95)* |
| DRd versus KRd | 0,6 (0,42 – 0,82)* | 0,59 (0,43 – 0,82)* | 1,20 (0,63 – 2,26) | 0,59 (0,35 – 1,01) |
| DRd versus Rd | 0,41 (0,31 – 0,53)* | 0,41 (0,31 – 0,54)* | 4,07 (2,40 – 7,07)* | 0,41 (0,26 – 0,65)* |
| ERd versus KRd | 1,02 (0,78 – 1,33) | 1,01 (0,77 – 1,33) | 0,57 (0,34 – 0,94)* | 1,08 (0,73 – 1,60) |
| ERd versus Rd | 0,7 (0,57 – 0,85)* | 0,7 (0,57 – 0,86)* | 1,92 (1,36 – 2,75)* | 0,75 (0,56 – 1,00) |
| KRd versus Rd | 0,69 (0,57 – 0,83)* | 0,69 (0,57 – 0,83)* | 3,4 (2,4 – 4,92)* | 0,69 (0,53 – 0,91)* |
| Rede 2 | | | | |
| DVd versus Kd | 0,59 (0,42 – 0,82)* | 0,58 (0,41 – 0,82)* | 3,59 (1,27 – 10,00)* | 0,42 (0,25 – 0,71)* |
| DVd versus Vd | 0,31 (0,24 – 0,39)* | 0,31 (0,24 – 0,39)* | 2,84 (1,83 – 4,38)* | 0,19 (0,12 – 0,29)* |
| Kd versus Vd | 0,53 (0,41 – 0,68)* | 0,53 (0,41 – 0,67)* | 1,96 (1,47 – 2,61)* | 0,45 (0,33 – 0,61)* |

Nota: Dados obtidos nas figuras suplementares do estudo de Maiese e col. (2018), dados apresentados para ordem de comparação inversa foram invertidos (1/HR ou 1/OR, com seus respectivos ICr95%). HR < 1 e OR > 1 favorecem a primeira intervenção. *Diferença estatisticamente significativa. D: daratumumabe; d: dexametasona; E: elotuzumabe; HR: Hazard Ratio; ICr95%: Intervalo de Credibilidade de 95%; K: carfilzomibe; MTC: mixed treatment comparisons – metanálise de comparações múltiplas. OR: Odds Ratio; ORR: overall response rate – taxa de resposta global; PFS: progression free survival – sobrevida livre de progressão; R: lenalidomida; TTP: time to progression – tempo até progressão; V: bortezomibe.

Resumidamente, os resultados deste estudo apontam que terapias combinadas com daratumumabe apresentam menor risco de progressão ou morte do que os comparadores, bem como apresentaram melhores ORR.

A metanálise de Maiese e col. (2018), em comparação com as descritas anteriormente, apresenta uma metodologia mais conservadora de análise, construindo sua rede apenas com comparações para as quais houvesse ao menos um ensaio clínico com comparação direta, entretanto, incluiu ECR com tamanho amostral pequeno e fase II. Além disto, verificamos um erro na seleção de estudos, havendo incluído uma publicação múltipla dos estudos MM-009⁸⁸ e MM-010⁸⁹, com tempo de seguimento menor, como se fossem resultados de um estudo independente¹⁰³. Esta foi a primeira MTC a avaliar o subgrupo de pacientes com falha a apenas uma terapia prévia, o que reduz a heterogeneidade entre estudos, embora não tenha sido possível identificar qual o tratamento específico que os pacientes falharam previamente, e que apontaram resultados similares às análises gerais.

A desconexão das redes representa uma limitação da literatura existente e dificulta a determinação de uma terapia específica que apresente superioridade em comparação com todas as demais, o que de certa forma, foi abordado por van Beurden-Tan e col. (2017) e por Botta e col. (2017). Os autores apontam entre as suas limitações a impossibilidade de abordar a heterogeneidade entre os estudos através da análise segundo modelo de efeitos randômicos, desta forma, deve-se considerar uma potencial subestimativa da incerteza dos resultados. Além disto, apesar dos autores reportarem o cálculo do valor SUCRA em sua metodologia, o mesmo não foi apresentado em um ranqueamento para as intervenções.

Dimopoulos e col. (2018)

Dimopoulos e col. (2018)¹⁰⁰ conduziram uma revisão sistemática e metanálise em rede para comparar apenas regimes terapêuticos contendo IMiD, no tratamento de MM-RR. Os autores consideraram que existia uma necessidade de separar as comparações entre regimes contendo IMiD e regimes sem IMiD, uma vez que os

pacientes que são tratados com regimes contendo IMiD diferem dos demais, principalmente em termos de histórico de tratamento prévio, o qual é um importante modificador de efeito e requer consideração clínica quando avaliada a melhor opção de tratamento subsequente.

A revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library por estudos publicados em língua Inglesa entre 01/01/1995 e 03/11/2016. Adicionalmente, anais de congressos e conferências chave na área ocorridas entre 01/2013 e 11/2016 foram revisados em busca de resumos potencialmente elegíveis, bem como as referências dos estudos incluídos e metanálises prévias foram utilizadas como fonte de dados adicional.

Dois pesquisadores independentes fizeram a seleção dos estudos, e discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os artigos foram incluídos na revisão sistemática se contemplassem os critérios de elegibilidade, com critérios adicionais sendo utilizados para definir e explorar se os estudos poderiam ser incluídos na MTC. A extração dos dados foi realizada por um investigador e validada por um segundo. Os desfechos de interesse foram PFS, OS e ORR. Em casos de HR faltantes, os dados foram imputados pelas curvas de sobrevida apresentadas nas publicações. A avaliação da qualidade dos estudos foi conduzida utilizando o *checklist* descrito no documento guia do *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, no qual cada estudo é definido como qualidade “alta”, “moderada” ou “baixa”.

Os ECR foram incluídos na rede apenas se eles apresentassem dois ou mais braços que permitissem a formação de uma rede de regimes contendo IMiD, independentemente da classe da droga ou mecanismo de ação. Estudos comparando rotas de administração, doses ou cronograma de aplicação para um tratamento específico foram excluídos. Uma avaliação da adequabilidade de conduzir uma MTC de desfechos de eficácia para os estudos incluídos foi conduzida por um conjunto de formadores de opinião e especialistas clínicos da América do Norte e do Sul e Europa, através de uma reunião orientada para avaliar a similaridade da população envolvida

nos estudos (número e critérios de terapias prévias) e das intervenções (dosagem e rota de administração).

A MTC foi conduzida com abordagem bayesiana, utilizando o software OpenBUGS. Os parâmetros da análise envolveram um burn-in de 50.000 iterações para cada desfecho, considerando modelo de efeito fixo. Para o ranqueamento das intervenções, foram analisadas ambas probabilidades de ser o melhor tratamento e valor SUCRA. Foram conduzidas análises de subgrupos para PFS para confirmar a robustez dos resultados da análise principal, considerando estratificação por número de terapias prévias (apenas uma e duas ou mais), pacientes com ou sem exposição à bortezomibe prévio e pacientes com ou sem exposição prévia à lenalidomida.

As buscas em bases de dados e anais de congressos resultaram em 2.246 registros. Após seleção, foram incluídos 82 artigos reportando dados de 8 ECRs, que foram incluídos na MTC. Dos 8 estudos incluídos, 4 foram posteriormente excluídos da análise principal por causa de diferenças importantes na população de pacientes em comparação com os demais estudos (isto é, histórico de tratamento prévio [>2 tratamentos]) ou um comparador irrelevante não utilizado rotineiramente na prática clínica (isto é, monoterapia com dexametasona). Entretanto, estes estudos foram incluídos nas análises de sensibilidade.

A análise principal compôs uma rede com 4 estudos avaliando 5 terapias: KRd, DRd, ERd e IRd sendo Rd o tratamento de referência. Todos os estudos na análise de caso base incluíram estudos envolvendo pacientes com > 1 tratamento prévio e três restringiram a no máximo 3 tratamentos prévios; além disto, todos os estudos apresentavam a mesma dosagem de Rd e todos os estudos haviam excluído pacientes refratários à lenalidomida. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise principal foi considerada “moderada”.

A análise de sensibilidade incluiu 4 estudos avaliando dexametasona, pomalidomida + dexametasona e pomalidomida + ciclofosfamida + dexametasona, que não são tratamentos de interesse para este relatório e, portanto, terá sua descrição abreviada.

A rede do estudo está representada na Figura 12, a seguir.

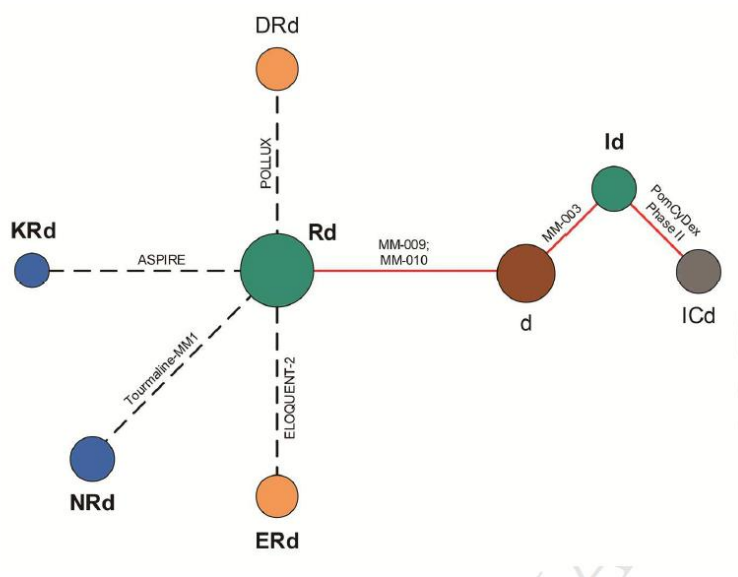


Figura 12. Representação da rede de comparações do estudo de Dimopoulos e col. (2018)

Nota: Conexões tracejadas indicam a rede da análise principal. Conexões com linha contínua vermelha indicam comparações para a análise secundária. C: ciclofosfamida; D: daratumumabe; d: dexametasona; E: elotuzumabe; I: pomalidomida; K: carfilzomibe; N: ixazomibe; R: lenalidomida.

Os resultados das metanálises, considerando as terapias de interesse neste relatório estão apresentados na Tabela 7, a seguir:

Tabela 7. Resultados das metanálises MTC principais do estudo de Dimopoulos e col. (2018)

| Comparação | PFS | OS | ORR |
|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | HR (ICr95%) | HR (ICr95%) | OR (ICr95%) |
| DRd versus KRd | 0,54 (0,37 – 0,78)* | 0,80 (0,50 – 1,28) | 1,20 (0,64 – 2,33) |
| DRd versus ERd | 0,54 (0,37 – 0,80)* | 0,82 (0,51 – 1,30) | 2,03 (0,06 – 4,00) |
| DRd versus Rd | 0,37 (0,27 – 0,51)* | 0,63 (0,42 – 0,95)* | 4,07 (2,42 – 7,15)* |
| KRd versus ERd | 1,02 (0,77 – 1,33) | 1,03 (0,74 – 1,42) | 1,69 (0,99 – 2,86) |
| KRd versus Rd | 0,69 (0,57 – 0,83)* | 0,79 (0,63 – 0,99) | 3,39 (2,38 – 4,91)* |
| ERd versus Rd | 0,68 (0,56 – 0,83)* | 0,77 (0,61 – 0,97) | 2,00 (1,37 – 2,98)* |

Nota: Resultados das metanálises MTC para análise primária do estudo de Dimopoulos e col. (2018)¹⁰⁰. HR < 1 e OR > 1 indicam superioridade da primeira intervenção. *Diferença estatisticamente significativa. D: daratumumabe; d: dexametasona; E: elotuzumabe; HR: Hazard Ratio; ICr95%: Intervalo de Credibilidade de 95%; K: carfilzomibe; OR: Odds Ratio; ORR: Overall response ratio – taxa de resposta

global; OS: Overall survival – sobrevida global; PFS: Progression free survival – sobrevida livre de progressão; R: lenalidomida.

Schmitz e col. (2018)

Schmitz e col. (2018)¹⁰¹ conduziram uma revisão sistemática com metanálise MTC que, ao invés de fazer suposições para conseguir unir múltiplas redes de ensaios clínicos em princípio não conectadas (algo feito por van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² e Botta e col. (2017)⁹⁸), decidiram utilizar evidência de estudos observacionais para conectar as redes, sem ter que utilizar suposições como igualdade de V e Vd. O foco do estudo é a descrição da metodologia de incorporação de evidência observacional para preencher os espaços com evidência faltante em ECR.

A revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane CENTRAL, sendo a primeira busca realizada em agosto de 2014 e depois foi atualizada em janeiro de 2016 e fevereiro de 2017 (apenas busca por ECR). Anais de congressos relevantes na área e referências dos estudos incluídos foram utilizados como fonte de dados adicional. Os estudos deveriam ser publicados em inglês, avaliando a efetividade clínica de quaisquer intervenções farmacológicas para o tratamento de MM-RR que reportassem desfechos de sobrevida (PFS, OS) ou TTP como um desfecho primário ou secundário. A análise apresentada no artigo consiste apenas do uso da mediana de PFS. A qualidade metodológica dos ECRs e estudos observacionais incluídos foi avaliada por dois pesquisadores independentes através da ferramenta de avaliação do risco de viés da Colaboração Cochrane e uma versão adaptada da *Newcastle Ottawa Scale (NOS)*, respectivamente. Os dados extraídos foram medidas relativas de efetividade (HR com erro padrão) bem como a mediana do tempo até evento para cada braço de intervenção.

A metanálise MTC foi conduzida para duas situações: redes de evidência formadas apenas por ECR e rede de evidência única, complementada por evidência de estudos observacionais. As análises foram realizadas apenas para o desfecho PFS, utilizando a mediana de PFS e número de pacientes para estimar a eficácia relativa de

cada comparação de pares como HR. O uso da mediana de PFS foi escolhido para acomodar a utilização de evidência observacional, uma vez que a maioria dos estudos observacionais não apresentam HR para desfechos de sobrevida. TTP foi utilizado como proxy para PFS em caso de dados faltantes. As análises foram conduzidas utilizando o software R e WinBUGs, utilizando uma abordagem bayesiana, assumindo modelo de efeito fixo. Os modelos foram compostos por 100.000 iterações e três cadeias, sendo descartadas as primeiras 50.000 (*burn-in*). A inspeção visual das cadeias e gráficos de auto-correlação confirmou a convergência do modelo e o tamanho amostral. Os resultados apresentados são a média dos HR e ICr95%. O ranqueamento das intervenções foi realizado através da análise do valor SUCRA.

A evidência provida apenas por ECRs formou duas redes desconectadas de tratamentos, tornando impossível a união destas redes sem realizar suposições ou através de qualquer técnica padrão. A análise limitou a inclusão de estudos observacionais àqueles investigando ao menos uma intervenção incluída na rede de ECRs. Com esta restrição, foram incluídos apenas estudos observacionais de braço único. Para permitir a comparação entre intervenções, estudos de braço único de intervenções diferentes foram combinados para agirem como grupo controle um do outro, baseado no perfil de covariáveis (que foi definido por um especialista clínico em MM). Uma equação para estimativa da diferença entre o perfil de covariáveis dos estudos observacionais foi apresentada pelos autores, a qual aferia a “distância” entre dois estudos entre 0 e 1, onde valores menores indicam estudos mais similares. O ponto de corte definido para a combinação de dois estudos observacionais foi uma distância máxima de 0,1. A investigação desta abordagem foi realizada verificando o impacto da variação do ponto de corte e comparando a distância entre os estudos observacionais e a distância entre ECRs e entre braços dos ECRs.

As buscas resultaram em 2.505 registros. Ao final do processo de seleção, 35 ECR e 114 estudos observacionais foram incluídos para extração de dados. Uma exclusão posterior de estudos que não apresentavam mediana de PFS ou TTP, estudos identificando doses diferentes ou diferentes métodos de aplicação das intervenções, bem como estudos observacionais que não avaliassem intervenções que não faziam

parte da rede de ECR ou com informação incompleta sobre o perfil de covariáveis para estudos de braço único, resultou em 25 ECR e 12 estudos observacionais incluídos na análise deste artigo.

A avaliação do risco de viés dos ECRs demonstrou qualidade variável. Muitos não eram cegados, e apresentavam falta de informação sobre sigilo de alocação para determinar o risco de viés de seleção. Risco de viés por perdas de seguimento foi abordado adequadamente na maioria dos estudos. Todos os estudos, exceto um, foram considerados com alto risco de viés por outros fatores, como envolvimento dos financiadores no desenho do estudo, coleta de dados e análise e escrita dos estudos, pequeno número amostral e por ser publicação em anais de congresso e não um estudo completo publicado em jornais com revisão por pares. Os estudos observacionais apresentaram baixo risco de viés em geral, com uma pontuação sempre acima de 4 estrelas de um total de 6.

A Figura 13 apresenta as redes de evidências apenas com ECR. São duas redes diferentes (aqui denominadas A e B).

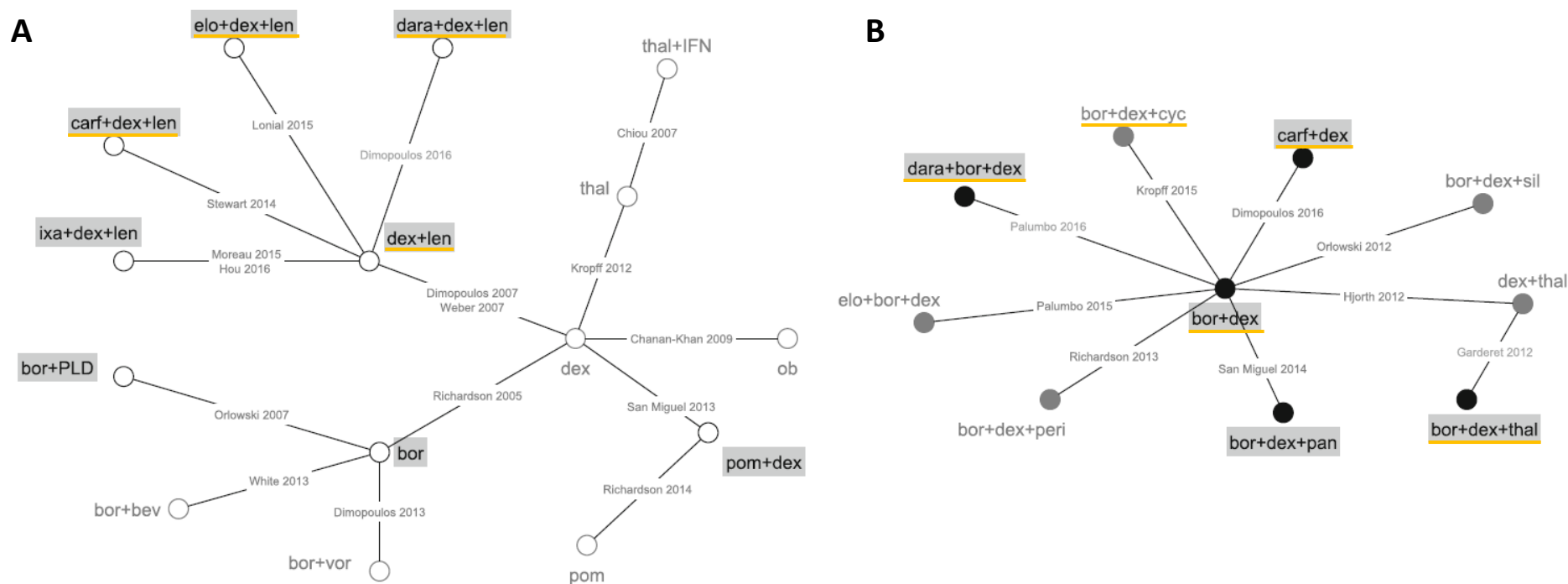


Figura 13. Redes de evidências de ECR do estudo de Schimitz e col. (2018)

Nota: Cada nodo representa um tratamento diferente, e as linhas representam a evidência comparativa obtida em ECRs. Intervenções realçadas em cinza são as licenciadas na Europa. Intervenções de interesse para o relatório foram sublinhadas em amarelo. Bev: bevacizumabe; bor: bortezomibe; carf: carfilzomibe; cyc: ciclofosfamida; dara: daratumumabe; dex: dexametasona; elo: elotuzumabe; IFN: interferon alfa; ixa: ixazomibe; len: lenalidomida; ob: oblimersen; pan: panobinostat; peri: perifosine; PLD: doxorubicina lipossomal peguilada; pom: pomalidomida; sil: silituximabe; thal: talidomida; vor: vorinostat.

Os resultados das MTC para as redes apenas com ECR demonstraram superioridade dos regimes terapêuticos triplos em comparação com Rd. Apenas DRd apresentou superioridade em comparação com os outros regimes triplos na rede A. Na rede B da Figura 13, DVd e Kd foram superiores à Vd e VCd, mas não apresentaram diferença entre si. Demais comparações não apresentaram diferença significativa. Os resultados para as comparações apenas para ECRs estão apresentados na segunda coluna da Tabela 8, apresentada adiante. O ranqueamento para a rede A da Figura 13 apontou DRd como provável melhor terapia quanto à PFS, seguido por KRd, IRd e ERd, entre os quais não houveram diferenças significativas. Na rede B, DVd foi estimado como tratamento mais eficaz, seguido por Kd e VTd. Vd e VCd apresentaram ranqueamento mais baixo em comparação com todas as demais terapias, ficando em 8ª e 9ª posições, respectivamente.

Através da combinação de estudos observacionais de braço único, os autores preencheram a rede, criando conexões novas dentro das redes inicialmente desconectadas, bem como entre as redes, formando uma única rede de evidência mista (ECR e estudos observacionais pareados). Vale ressaltar que um mesmo estudo observacional de braço único para uma intervenção específica pôde ser pareado com mais de um estudo de braço único para outra intervenção, totalizando 56 possíveis combinações. Aplicando o ponto de corte para a “distância” entre os perfis de covariáveis, foram incluídos na rede 8 combinações de estudos observacionais. Destes 8 estudos, um reforçou a evidência dentro da rede da esquerda, dois na rede da direita e 5 combinações conectaram ambas as redes, permitindo a comparação entre todos os regimes terapêuticos. Na Figura 14 apresentamos a rede de evidências mista.

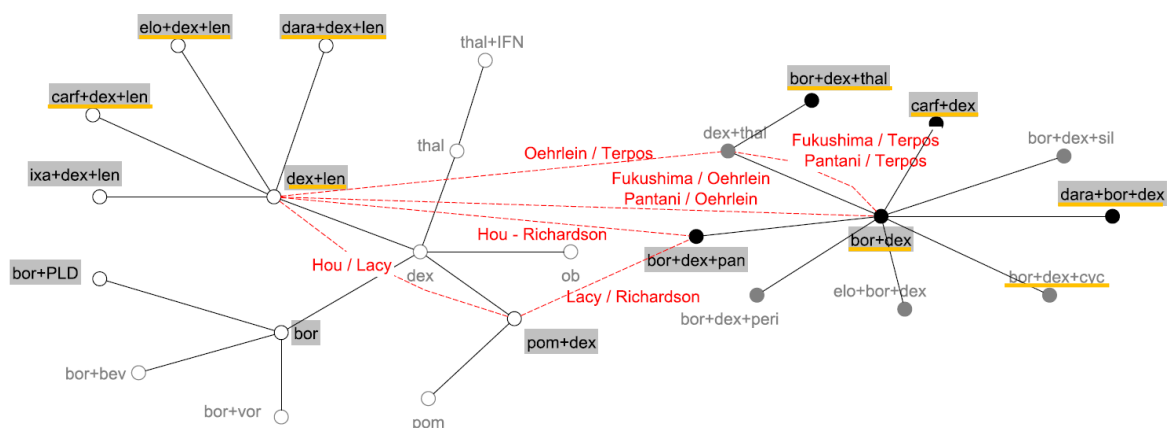


Figura 14. Rede de evidências mista (ECR e estudos observacionais) do estudo de Schimitz e col. (2018)

Nota: Cada nodo representa um tratamento diferente, e as linhas contínuas cinzas representam a evidência comparativa obtida em ECRs. Linhas tracejadas vermelhas indicam evidência gerada pela comparação entre estudos observacionais de braço único. Intervenções realçadas em cinza são as licenciadas na Europa. Intervenções de interesse para o relatório foram sublinhadas em amarelo. Bev: bevacizumabe; bor: bortezomibe; carf: carfilzomibe; cyc: ciclofosfamida; dara: daratumumabe; dex: dexametasona; elo: elotuzumabe; IFN: interferon alfa; ixa: ixazomibe; len: lenalidomida; ob: oblimersen; pan: panobinostat; peri: perifosine; PLD: doxorubicina lipossomal peguilada; pom: pomalidomida; sil: silituximabe; thal: talidomida; vor: vorinostat.

Os resultados da metanálise MTC para rede mista foram avaliados primeiramente dentro de cada rede, e demonstraram que a evidência de estudos observacionais não contradisse os resultados da rede da esquerda, não alterando o ranqueamento das intervenções. Devido às propriedades da rede, adicionar combinações para o efeito comparativo entre Vd e Td afetou apenas o efeito relativo dos mesmos e de VTd, representando uma redução do valor SUCRA para VTd bem como para Td; entretanto, esta modificação afeta apenas o ordenamento entre intervenções que não apresentaram diferença significativa entre si. O efeito da adição de evidências de estudos observacionais em cada rede está representado pelo gráfico do valor SUCRA para as redes de ECR e mista, por rede, na Figura 15 a seguir:

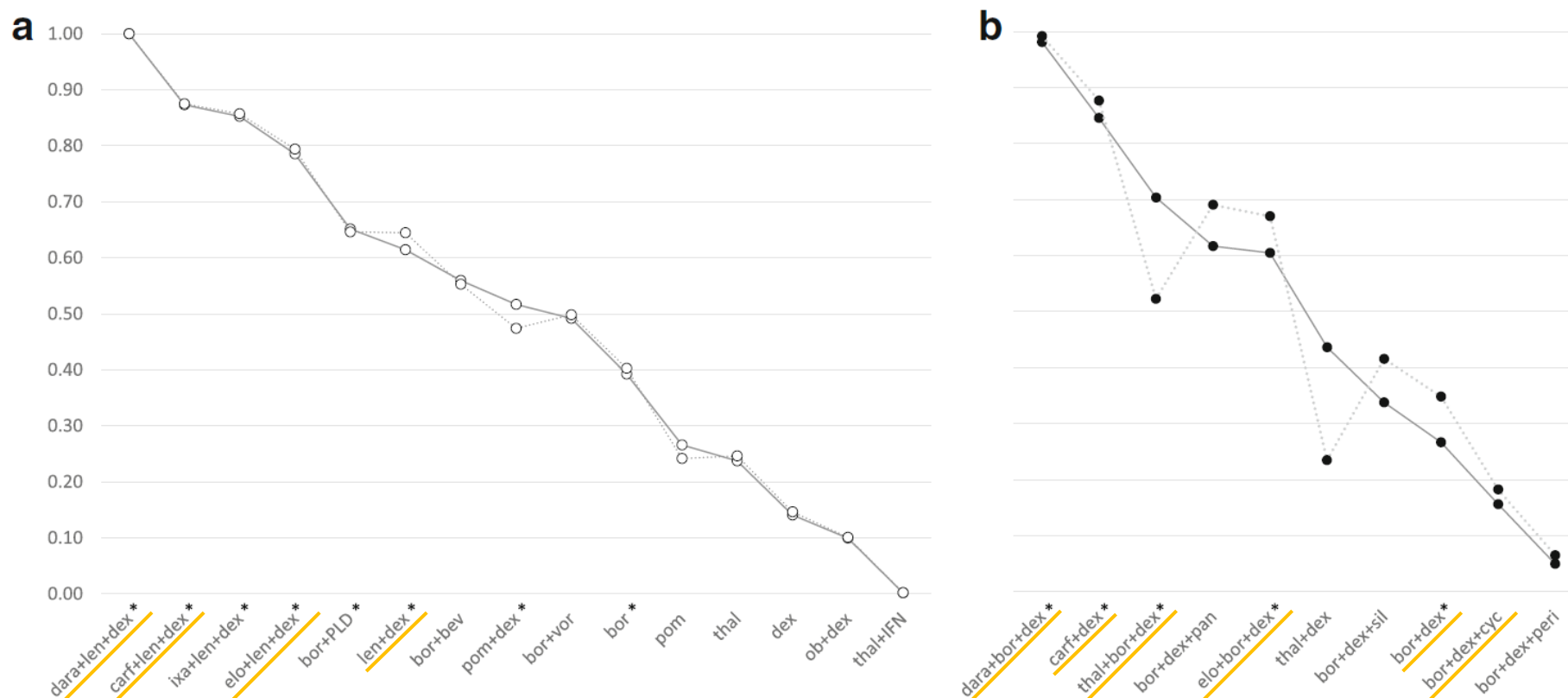


Figura 15. Ordenamento do valor SUCRA para redes de ECR, com ou sem evidência de estudos observacionais do estudo Schimitz e col. (2018)

Nota: Linha contínua indica hierarquia baseada apenas na evidência de ECR; linha pontilhada indica hierarquia influenciada pela evidência adicional de combinações de estudos observacionais de braço único. *Intervenções licenciadas na Europa. Intervenções de interesse para o relatório foram sublinhadas em amarelo. Bev: bevacizumabe; bor: bortezomibe; carf: carfilzomibe; cyc: ciclofosfamida; dara: daratumumabe; dex: dexametasona; elo: elotuzumabe; IFN: interferon alfa; ixa: ixazomibe; len: lenalidomida; ob: oblimersen; pan: panobinostat; peri: perifosine; PLD: doxorubicina lipossomal peguilada; pom: pomalidomida; sil: silituximabe; thal: talidomida; vor: vorinostat.

Os resultados para as metanálises considerando apenas ECR e considerando evidência mista com estudos observacionais estão apresentados na Tabela 8. Para comparações existentes nas duas redes, os resultados estão apresentados para ambas as MTCs. Comparações possíveis apenas com a adição dos estudos observacionais estão apresentados apenas na terceira coluna.

Tabela 8. Resultados das metanálises MTC do estudo de Schimitz e col. (2018)

| Comparação | PFS - ECR HR (ICr95%) | PFS – Misto HR (ICr95%) |
|-------------------|--------------------------|----------------------------|
| Rede A | | |
| DRd versus KRd | 0,50 (0,37 – 0,69)* | 0,51 (0,37 – 0,70)* |
| DRd versus ERd | 0,44 (0,32 – 0,61)* | 0,44 (0,32 – 0,62)* |
| DRd versus Rd | 0,34 (0,27 – 0,43)* | 0,34 (0,27 – 0,43)* |
| KRd versus ERd | 0,87 (0,65 – 1,18) | 0,87 (0,64 – 1,18) |
| KRd versus Rd | 0,67 (0,55 – 0,82)* | 0,67 (0,55 – 0,82)* |
| ERd versus Rd | 0,77 (0,61 – 0,96)* | 0,77 (0,61 – 0,96)* |
| Rede B | | |
| DVd versus Kd | 0,77 (0,56 – 1,06) | 0,77 (0,56 – 1,06) |
| DVd versus VTd | 0,64 (0,33 – 1,21) | 0,60 (0,33 – 1,08) |
| DVd versus Vd | 0,39 (0,30 – 0,50)* | 0,39 (0,30 – 0,50)* |
| DVd versus VCd | 0,31 (0,16 – 0,59)* | 0,31 (0,16 – 0,58)* |
| Kd versus VTd | 0,82 (0,44 – 1,55) | 0,78 (0,44 – 1,55) |
| Kd versus Vd | 0,50 (0,42 – 0,61)* | 0,50 (0,42 – 0,60)* |
| Kd versus VCd | 0,40 (0,21 – 0,75)* | 0,40 (0,22 – 0,73)* |
| VTd versus Vd | 0,61 (0,33 – 1,12) | 0,65 (0,38 – 1,12) |
| VTd versus VCd | 0,49 (0,21 – 1,14) | 0,51 (0,23 – 1,16) |
| Vd versus VCd | 0,80 (0,43 – 1,45) | 0,79 (0,43 – 1,42) |
| Rede Mista | | |
| DRd versus DVd | - | 0,56 (0,35 – 0,87)* |
| DRd versus Kd | - | 0,43 (0,28 – 0,65)* |
| DRd versus VTd | - | 0,33 (0,18 – 0,62)* |
| DRd versus Vd | - | 0,22 (0,15 – 0,32)* |
| DRd versus VCd | - | 0,17 (0,08 – 0,35)* |
| DVd versus KRd | - | 0,91 (0,58 – 1,42) |
| DVd versus ERd | - | 0,80 (0,50 – 1,24) |

| | | |
|----------------|---|---------------------|
| DVd versus Rd | - | 0,61 (0,40 – 0,90)* |
| KRd versus VTd | - | 0,66 (0,35 – 1,20) |
| KRd versus Vd | - | 0,43 (0,29 – 0,61)* |
| KRd versus VCd | - | 0,34 (0,17 – 0,68)* |
| ERd versus Kd | - | 0,97 (0,63 – 1,50) |
| ERd versus VTd | - | 0,75 (0,41 – 1,39) |
| ERd versus Vd | - | 0,49 (0,33 – 0,72)* |
| ERd versus VCd | - | 0,39 (0,19 – 0,78)* |
| Kd versus Rd | - | 0,79 (0,55 – 1,13) |
| Rd versus VTd | - | 0,98 (0,55 – 1,74) |
| Rd versus Vd | - | 0,64 (0,47 – 0,86)* |
| Rd versus VCd | - | 0,50 (0,25 – 0,97)* |
| Rd versus V | - | 0,74 (0,55 – 0,99)* |

Nota: Resultados das metanálises MTC das redes apenas com ECR do estudo de Schimitz e col. (2018). HR < 1 indica superioridade da primeira intervenção. *Diferença estatisticamente significativa. D: daratumumabe; d: dexametasona; E: elotuzumabe; HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de Credibilidade de 95%; K: carfilzomibe; OR: Odds Ratio; ORR: Overall response ratio – taxa de resposta global; OS: Overall survival – sobrevida global; PFS: Progression free survival – sobrevida livre de progressão; R: lenalidomida; V: bortezomibe.

O ranqueamento entre todas as intervenções gerado através da análise do valor SUCRA contendo evidência de estudos observacionais aponta o regime DRd como o mais efetivo em termos de PFS, seguido por DVd, KRd, IRd e ERd. Nota-se que regimes triplos apresentaram-se como melhores opções de tratamento, sendo que 4 dos 5 regimes apresentam como base Rd. Rd (8ª) ainda apresentou-se melhor do que VTd (9ª) estando dez posições acima de Vd (18ª) e doze acima de VCd (20ª), conforme pode ser observado na Figura 16, a seguir. Na comparação de Rd com Kd, não houve significância estatística – HR = 0,79 (0,55 – 1,13).

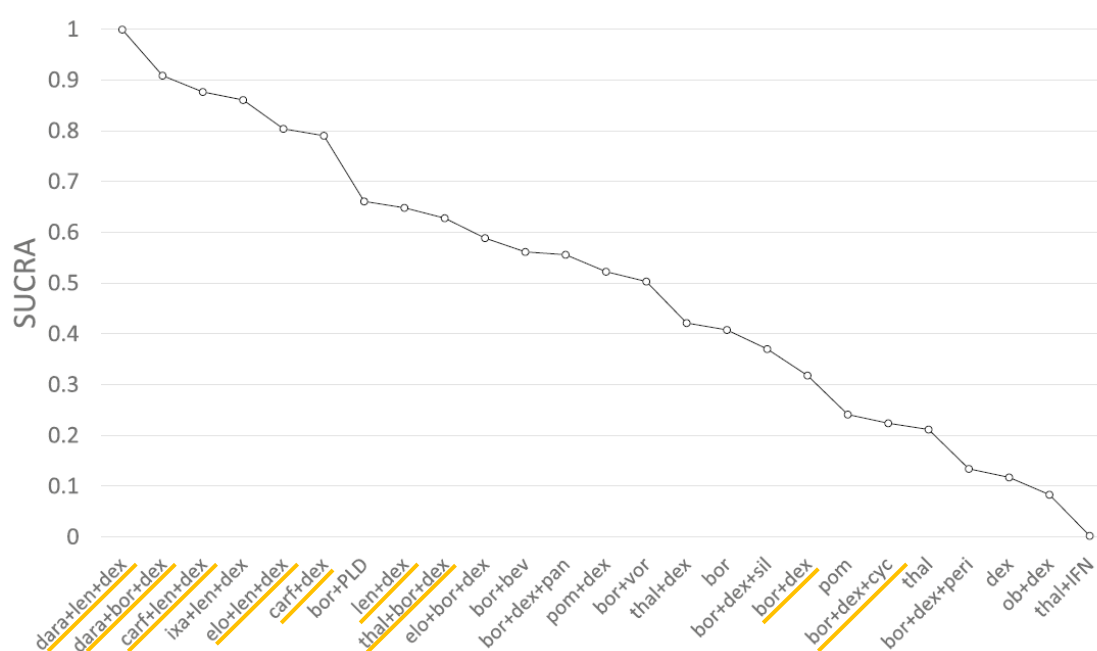


Figura 16. Ranqueamento das intervenções segundo a MTC mista do estudo de Schimitz e col. (2018)

Nota: Intervenções de interesse para o relatório foram sublinhadas em amarelo. Bev: bevacizumabe; bor: bortezomibe; carf: carfilzomibe; cyc: ciclofosfamida; dara: daratumumabe; dex: dexametasona; elo: elotuzumabe; IFN: interferon alfa; ixa: ixazomibe; len: lenalidomida; ob: oblimersen; pan: panobinostat; peri: perifosine; PLD: doxorubicina lipossomal peguilada; pom: pomalidomida; sil: silituximabe; thai: talidomida; vor: vorinostat.

Este estudo propõe uma abordagem diferente para preencher a falta de comparação entre terapias realizadas em ECR. Ao utilizar dados ao nível do paciente, oriundos de estudos observacionais de braço único, combinando-os de acordo com uma medida de compatibilidade de perfil de covariáveis, o estudo apresenta uma análise de todas as terapias disponíveis para o tratamento de MM-RR. Os autores foram bastante transparentes com seus resultados, demonstrando os resultados apenas para ECR, com redes similares à do estudo de Maiese e col. (2018)⁹⁹, bem como os resultados adicionando evidência de estudos observacionais. Uma vez que o estudo de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² não apresenta os resultados para todas as comparações par a par de sua MTC, o estudo de Schimitz e col. (2018)¹⁰¹ é o único que apresenta resultados para a comparação de maior interesse neste relatório, entre Rd e Vd, a qual

demonstrou superioridade de Rd em comparação com Vd, com um desempenho em PFS de 36% melhor (HR= 0,64, IC95%= 0,47 – 0,86).

3.3.2.5. *Considerações sobre as revisões sistemáticas localizadas*

Dentre as metanálises incluídas para análise neste relatório, apenas as metanálises de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² e Schmitz e col. (2018)¹⁰¹ apresentam redes de evidências comparando claramente todos os regimes terapêuticos de interesse neste relatório. Embora Botta e col. (2017)⁹⁸ também tenham apresentado seus resultados em uma rede única, o agrupamento de estudos por classe terapêutica incorre em suposição similar, mas não explícita, à de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸², de que a adição de dexametasona à lenalidomida, talidomida ou bortezomibe não altera sua efetividade e ainda, sob a suposição de que não há diferença entre os IMiDs lenalidomida e talidomida. A união dos IMiD na rede e na descrição dos resultados leva à uma interpretação potencialmente equivocada dos resultados, atribuindo um efeito à classe terapêutica que foi verificado apenas através de combinação com lenalidomida (no caso as duas terapias com melhor ranqueamento). Maiese e col. (2018)⁹⁹ apresentaram uma análise sem fazer suposições para união das redes de evidência, embora tenha abordado todos os regimes terapêuticos de interesse, preferindo avaliar diferentes doses separadamente (exceto por dexametasona, para o qual a experiência clínica e evidência disponível apontam que é adequado combinar doses). Entretanto, questionamos a qualidade do processo de seleção dos estudos, pela inclusão de dados repetidos nas análises. Dimopoulos e col. (2018)¹⁰⁰ apresentam uma análise mais restrita, focada apenas em estudos que tenham em seus regimes terapêuticos, a adição de algum IMiD.

Considerando os dois estudos que apresentam análise para as comparações entre todos os regimes de interesse, em ambos, o ranqueamento das intervenções coloca o regime DRd como o mais eficaz em termos de PFS e demais terapias combinadas com Rd entre as 5 primeiras intervenções mais recomendadas. Apenas um regime triplo baseado em Vd (DVd) apresentou resultados mais expressivos, ficando

ranqueado em 4º lugar no estudo de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² e em 2º no estudo de Schmitz e col. (2018)¹⁰¹. A diferença no ranqueamento entre os estudos provavelmente deve-se às diferenças metodológicas na arquitetura das redes e suas fontes de informação, além de que o ranqueamento feito por van Beurden-Tan e col. (2017) considerou apenas o valor da probabilidade de ser o melhor tratamento e não o valor SUCRA, como o estudo de Schmitz e col. (2018)¹⁰¹. Sobre a terapia Rd frente a outras combinações de apenas duas medicações, podemos ver, na análise de PFS do estudo de van Beurden Tan, um desempenho praticamente idêntico ao de Kd (com sobreposição quase que completa dos intervalos de credibilidade), e uma provável superioridade ao Vd, uma vez que os IC 95% não se sobrepõem – vantagem essa confirmada formalmente na metanálise de comparações indiretas empreendida neste relatório. Tais achados são referendados na metanálise de Schmitz, onde não houve diferença significativa entre Rd e Kd (HR = 0,79, ICr 95%: 0,55 – 1,13), e o Rd foi superior ao Vd (HR = 0,64, ICr 95%: 0,47 – 0,86).

Não é possível comparar os resultados para cada par de comparações entre as duas MTCs por falta de disponibilidade dos resultados para todas as comparações por van Beurden-Tan e col. (2017)⁸². Comparando os resultados de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² apresentados na Figura 7, da comparação de todas as terapias com dexametasona, com os resultados de Schmitz e col. (2018)¹⁰¹ das mesmas comparações, verificamos que a MTC de van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² apresentou resultados levemente mais favoráveis para as intervenções KRd (HR= 0,25, ICr95%= 0,19 – 0,33) e ERd (HR= 0,24, ICr95%= 0,18 – 0,32) em comparação com os resultados de Schmitz e col. (2018)¹⁰¹, que apresentou HR de 0,28 (ICr95%= 0,21 – 0,37) para KRd e HR= 0,32 (ICr95%= 0,21 – 0,37) para ERd em comparação com dexametasona. A estimativa para DRd e para DVd no entanto, foram muito similares entre os estudos: DRd (HR= 0,13, ICr95%= 0,09 – 0,19 *versus* HR= 0,14, ICr95%= 0,07 – 0,19) e DVd (HR= 0,27, ICr95%= 0,18 – 0,38 *versus* HR= 0,25, ICr95%= 0,21 – 0,37). Estas diferenças podem ter influenciado o ranqueamento das intervenções.

3.3.3. Comparação indireta entre Rd e bortezomibe

Realizamos metanálise de comparações indiretas considerando 3 terapias: Rd, bortezomibe e dexametasona. Nesta análise foram incluídos os resultados dos estudos MM-009⁸⁸ e MM-010⁸⁹ para evidência da comparação direta entre Rd e dexametasona, e do estudo APEX⁹³ para a comparação entre bortezomibe e dexametasona.

A maioria dos dados para os estudos MM-009⁸⁸ e MM-010⁸⁹ foram obtidos em uma publicação posterior, agrupando os resultados de ambos os estudos e com um prolongamento do follow-up para OS¹⁰². Nesta publicação é apresentado o resultado para PFS, enquanto na publicação original de cada estudo, apenas curvas de TTP foram apresentadas. Para o estudo APEX⁹³, utilizamos o TTP como proxy para PFS.

Na Tabela 9, apresentamos os resultados da metanálise de comparação indireta, considerando os resultados originados do estudo com *follow-up* prolongado para MM-009 e MM-010¹⁰². Foi verificada superioridade de Vd em comparação com bortezomibe quanto à PFS, com uma redução do risco de progressão ou morte de 38%, e um risco 53% menor de trombocitopenia.

Tabela 9. Resultados da metanálise de comparação indireta entre Rd e bortezomibe

| Comparação | PFS HR (IC95%) | OS HR (IC95%) | ORR RR (IC95%) | CRR RR (IC95%) | Anemia RR (IC95%) | Neutro- penia RR (IC95%) | Trombo- citopenia RR (IC95%) | NP RR (IC95%) |
|--------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Rd versus d | 0,34 (0,28 – 0,42)* | 0,80 (0,64 – 0,99)* | 2,76 (2,23 – 3,42)* | 7,53 (3,47 – 16,33)* | 1,8 (1,08 – 3,00)* | 10,35 (5,84 – 18,38)* | 2,08 (1,28 – 3,38)* | 1,48 (0,25 – 8,77)† |
| V versus d | 0,55 (0,38 – 0,80)* | 0,57 (0,40 – 0,81)*‡ | 2,14 (1,62 – 2,82)* | 9,90 (2,33 – 42,01)* | 0,95 (0,6 – 1,48) | 12,04 (4,4 – 32,99)* | 4,42 (2,86 – 6,84)* | 13,04 (3,12 – 54,49)* |
| Rd versus V | 0,62 (0,40 – 0,94)* | 1,40 (0,92 – 2,12) | 1,29 (0,91 – 1,83) | 0,76 (0,15 – 3,92) | 1,89 (0,96 – 3,75) | 0,86 (0,27 – 2,74) | 0,47 (0,24 – 0,90)* | 0,11 (0,01 – 1,11) |

Nota: Resultados da análise de comparação indireta entre Rd e V, usando d como comparador comum. Dados para desfechos de segurança considerando apenas eventos graus 3 ou superior. *Diferença

estatisticamente significativa; †Dado disponível apenas no estudo MM-009; ‡ HR para OS em 12 meses. d: dexametasona; CRR: complete response rate – taxa de resposta completa; HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; NP: neuropatia periférica; ORR: overall response rate – taxa de resposta global; OS: overall survival – sobrevida global; PFS: progression free survival – sobrevida livre de progressão; Rd: lenalidomida+dexametasona; RR: Risco Relativo; V: bortezomibe.

Conduzimos uma análise de sensibilidade, utilizando para os estudos MM-009⁸⁸ e MM-010⁸⁹ os dados de suas publicações principais (TTP) metanalisados. O resultado foi muito similar ao verificado com os dados da publicação com dados agrupados (PFS)¹⁰², conforme pode ser observado na Tabela 10, a seguir. Para OS, foi verificado uma diferença importante no tempo de *follow-up* apresentado no estudo APEX⁹³ e a publicação posterior do MM-009 e MM-010 agrupados¹⁰² (12 meses versus 60 meses, respectivamente); portanto, para esta variável, também conduzimos uma análise de sensibilidade, utilizando o HR apresentado nos estudos individuais metanalisados (mediana do tempo de seguimento no estudo MM-009⁸⁸ de 17,6 meses e do MM-010⁸⁹ de 16,4 meses). Para este desfecho, a análise principal não havia apresentado diferença significativa. Na análise de sensibilidade, também não foi verificada diferença significativa.

Tabela 10. Resultados da análise de sensibilidade para metanálise de comparação indireta entre Rd e bortezomibe

| Comparação | PFS | OS |
|-------------|---------------------|---------------------|
| | HR (IC95%) | HR (IC95%) |
| Rd versus d | 0,35 (0,29 – 0,43)* | 0,54 (0,36 – 0,80)* |
| V versus d | 0,55 (0,38 – 0,80)* | 0,57 (0,40 – 0,81)* |
| Rd versus V | 0,63 (0,42 – 0,97)* | 0,94 (0,56 – 1,62) |

Nota: Resultados da análise de sensibilidade para comparação indireta entre Rd e V, usando d como comparador comum. Para PFS, uso de metanálise do TTP dos estudos MM-009 e MM-010 como proxy para PFS. Para OS uso de metanálise dos HR reportados nas publicações principais de MM-009 e MM-010, com tempo de seguimento menor. *Diferença estatisticamente significativa. d: dexametasona; HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; NP: neuropatia periférica; ORR: overall response rate – taxa de resposta global; OS: overall survival – sobrevida global; PFS: progression free survival – sobrevida livre de progressão; Rd: lenalidomida+dexametasona; RC: resposta completa; RR: Risco Relativo; V: bortezomibe.

Foi identificado na literatura uma publicação de comparação indireta entre lenalidomida e bortezomibe também utilizando o método de Bucher. Dranitsaris e Kaura (2014)¹¹³ conduziram suas buscas no PubMed, EMBASE, Cochrane Library e Google Acadêmico, quanto ao período de 2002 a dezembro de 2013 por ECR paralelos avaliando doses aprovadas de bortezomibe ou lenalidomida no tratamento de pacientes adultos com MM, apresentando um número amostral de no mínimo 25 sujeitos. Foi descrita a inclusão dos mesmos 3 ECR incluídos nas análises realizadas para o presente relatório^{88,89,93}. Seus desfechos de interesse foram ORR (apresentado como OR), PFS em 12 meses e OS em 24 meses (apresentados como HR), além de uma avaliação do número necessário a tratar (NNT) para os desfechos PFS em 12 meses e ORR.

A comparação indireta entre Rd e bortezomibe indicou superioridade de Rd quanto à ORR (OR= 1,92, IC95%= 1,15 – 3,20) e quanto à PFS em 12 meses (HR= 0,64, IC95%= 0,44 – 0,91), por outro lado não demonstrou diferença significativa quanto à OS em 24 meses (HR= 0,71, IC95%= 0,46 – 1,11). O NNT foi de 3 para Rd e de 5 para bortezomibe para atingir ORR. Para PFS em 12 meses, o NNT foi de 3 para Rd e de 9 para bortezomibe, indicando maior benefício clínico de lenalidomida em comparação com bortezomibe de acordo com os autores.

Pode-se notar uma diferença entre os resultados calculados por Dranitsaris e Kaura (2014)¹¹³ e os obtidos nas análises realizadas para o presente relatório. Estas diferenças são explicadas primariamente pela definição dos desfechos. Dranitsaris e Kaura (2014)¹¹³ definiram o seguimento de PFS em 12 meses e de OS em 24 meses, enquanto nas análises realizadas para este relatório, não restringimos o tempo de seguimento para os desfechos, e conduzimos análises de sensibilidade com variação deste tempo de seguimento e método de extração do dado para Rd. Neste sentido, vale ressaltar que os estudos não apresentam os HR para o seguimento definido pelos autores, sendo necessário para tal análise sua extração dos gráficos de Kaplan-Meier dos estudos. Entretanto, os autores não reportam o método para a extração dos dados de interesse. Outro ponto importante é que os autores não reportam o método estatístico utilizado para agrupar os resultados dos estudos com Rd. Além disto, o

seguimento máximo para OS apresentado no APEX é de cerca de 17 meses, que não corresponde ao desfecho definido pelos autores (24 meses).

De toda forma, se compararmos os resultados do estudo de Dranitsaris e Kaura (2014)¹¹³ e nossa análise de sensibilidade, o resultado para PFS não diverge muito (HR= 0,64, IC95%= 0,44 – 0,91, e HR= 0,63, IC95%= 0,42 – 0,97, respectivamente), provavelmente por também termos utilizado na análise de sensibilidade o resultado de TTP como *proxy* para PFS, enquanto em nossa análise primária, utilizamos o resultado de PFS agrupado para os estudos com Rd. Comparando OS, mesmo na nossa análise de sensibilidade, percebemos uma diferença entre os resultados dos autores (HR= 0,71, IC95%= 0,46 – 1,11) e os nossos (HR= 0,94, IC95%= 0,56 – 1,62), provavelmente pelo fato que os autores parecem ter restringido o *follow-up* de OS para os estudos com Rd em 24 meses, enquanto nós utilizamos o HR apresentado nas publicações principais dos estudos. Por fim, a diferença verificada para ORR está no fato dos autores terem utilizado OR como medida de efeito, enquanto nós optamos por RR.

3.4. Discussão: revisão sistemática

Utilizando a revisão sistemática com metanálise MTC de van Beurden-Tan e col. (2017) como base inicial para a atualização de evidências para 8 regimes terapêuticos no tratamento de pacientes adultos com MM-RR, incluimos e descrevemos os resultados de 11 ECR fase III e 5 metanálises MTC. Considerando a indisponibilidade de resultados de comparação indireta entre lenalidomida e bortezomibe no estudo utilizado como base para este relatório, foram conduzidas metanálises de comparação indireta entre os regimes Rd e bortezomibe, utilizando como comparador comum o uso de dexametasona, quanto aos desfechos de sobrevida (PFS e OS), taxa de resposta (global e completa) e desfechos de segurança (incidência de trombocitopenia, neutropenia, anemia e NP graus 3 ou 4).

Os ECR incluídos descrevem os efeitos dos regimes terapêuticos de interesse, incluindo apenas adultos com MM-RR, que tenham recebido uma ou mais terapias

prévias. Os estudos apresentaram alto risco de viés em alguns domínios da avaliação de qualidade metodológica, principalmente quanto ao cegamento de participantes e avaliadores de desfechos, bem como falta de descrição do processo de randomização ou sigilo de alocação em quase metade dos estudos. Entretanto, vale ressaltarmos que os estudos com menor risco de viés são os dois para a comparação entre Rd e dexametasona, o MM-009⁸⁸ e MM-010⁸⁹. Estes foram os únicos que não apresentaram alto risco de viés para nenhum domínio avaliado e que reportaram cegamento de participantes, embora não tenha ficado claro o cegamento de avaliadores de desfechos.

As metanálises incluídas, em sua maioria, descrevem comparações para todos os regimes terapêuticos de interesse neste relatório, embora com redes de comparação construídas de maneira significativamente diferente. Duas metanálises apresentam comparação clara entre todos os regimes terapêuticos de interesse. Van Beurden-Tan e col. (2017)⁸² foi a revisão sistemática mais ampla entre todas as incluídas. Considerou apenas evidência de ECR fase III na composição de sua rede de evidências, unindo todos os regimes através de algumas suposições que foram justificadas pelos autores. Entretanto, o estudo não apresenta os resultados para as comparações par a par. Schmitz e col. (2018)¹⁰¹ apresenta resultados tanto para redes de evidência formadas apenas por ECRs quanto utilizando evidência de estudos observacionais para preencher as conexões faltantes na rede. Esta revisão é a única que apresenta estimativas de efeito de todas as comparações entre os regimes terapêuticos de interesse, mas apenas para o desfecho PFS.

Considerando a ausência de resultados apresentados pelo estudo base van Beurden-Tan e col. (2017), conduzimos análises de comparação indireta para os desfechos de interesse pré-definidos entre o regime Rd e bortezomibe, utilizando dexametasona como comparador comum. Nossos resultados quanto à PFS sugerem superioridade do uso de Rd em comparação com V (HR= 0,62, IC95%= 0,40 – 0,94), o que está de acordo com o verificado por Schmitz e col. (2018)¹⁰¹, que verificaram superioridade de Rd em comparação com V (HR= 0,74, IC95%= 0,55 – 0,99), embora com uma redução de risco menor, e em comparação com Vd (HR= 0,64, IC95% 0,47 – 0,97), com resultado muito similar ao da nossa análise.

Quanto aos demais desfechos verificados na nossa metanálise, Rd não apresentou superioridade em comparação com V quanto à OS, ORR, CRR e incidência dos eventos adversos NP, anemia e neutropenia. Entretanto, foi verificada uma redução do risco de trombocitopenia. Dranitsaris e Kaura (2014)¹¹³, que também conduziram análise de comparação indireta entre Rd e V segundo o método de Bucher, chegaram à conclusões similares, exceto para ORR, a qual compararam através de OR, verificando superioridade de Rd, com uma chance cerca de 2 vezes maior de apresentar alguma resposta ao tratamento. Sobre o fato de ter sido verificado um resultado expressivo no desfecho de PFS na comparação de Rd vs V, mas não no de OS, é importante lembrar que, em doenças de comportamento biológico como o do MM, onde usualmente são usadas múltiplas linhas de tratamento, o desfecho de PFS pode ser mais fidedigno para avaliação de eficácia que OS. Isso porque a OS será influenciada pelos diversos tratamentos que serão utilizados em linhas subsequentes de tratamento após falha das medicações estudadas, o que dilui a magnitude de efeito pois essas linhas subsequentes podem ser iguais nos grupos em comparação. No Guia para Desfechos para Estudos Clínicos de Medicamentos Oncológicos da ANVISA, isso é referendado, sendo dito que o desfecho PFS “não é afetado pelos vieses do uso de múltiplas linhas de tratamento e do cruzamento de pacientes entre os braços de tratamento”¹¹⁴.

Considerando os resultados das metanálises incluídas, verificou-se que a superioridade de DRd, como terapia mais efetiva foi consistente em todas as metanálises incluídas e que demais terapias triplas que apresentassem combinação com Rd apresentavam um ranqueamento melhor do que as terapias combinadas com Vd. A única combinação com Vd que apresentou melhor ranqueamento nos estudos foi DVd.

Através desta atualização de revisão e metanálise de comparações indiretas, podemos perceber a superioridade do uso de lenalidomida combinada com dexametasona no tratamento de adultos com MM-RR em comparação com o uso de bortezomibe (comparador mais antigo disponível no Brasil). Além disto a comparação entre os diferentes regimes terapêuticos demonstrou que as terapias combinadas com lenalidomida apresentam melhores resultados.

4. Bibliografia

1. American Cancer Society. Multiple myeloma. ABOUT MULTIPLE MYELOMA. 2017. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma.html>. Acesso em: 10 set 2018.
2. Cook G, Campbell JD. Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict. *Blood reviews*. 1999;13(3):151-62.
3. Baz R, Dimopoulos M, Richardson P, Yu Z, Hussein M, Chanan-Khan A, editors. Lenalidomide-based therapy leads to improvement of humoral immune system in relapsed or refractory multiple myeloma patients who respond to the therapy. *HAEMATOLOGICA-THE HEMATOLOGY JOURNAL*; 2009: FERRATA STORTI FOUNDATION VIA GIUSEPPE BELLI 4, 27100 PAVIA, ITALY.
4. Baz R, Lonial S, Hussein M, Swern AS, Dimopoulos MA, editors. Lenalidomide (LEN) therapy in combination with dexamethasone (DEX) is associated with a low incidence of viral infections. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology; 2010; Orlando, FL, United States: Blood.
5. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(11):1046-60.
6. Dankbar B, Padro T, Leo R, Feldmann B, Kropff M, Mesters RM, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood*. 2000;95(8):2630-6.
7. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nature reviews Cancer*. 2002;2(3):175-87.
8. Ludwig H. Advances in biology and treatment of multiple myeloma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16 Suppl 2:ii106-12.
9. Podar K, Tai YT, Davies FE, Lentzsch S, Sattler M, Hideshima T, et al. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood*. 2001;98(2):428-35.
10. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2013;88(3):226-35.
11. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2018. Brazil. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>. Acesso em: 10 set 2018.
12. Passos-Bueno MR, Bertola D, Horovitz DD, de Faria Ferraz VE, Brito LA. Genetics and genomics in Brazil: a promising future. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2014;2(4):280-91.
13. Instituto nacional de Câncer. Atlas On-line de mortalidade. Taxas de mortalidade por cancer, brutas e ajustadas por idade, população mundial e brasileira, por 100.000, segundo sexo, localidade e por período selecionado. 2014. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo08/consultar.xhtml#panelResultado>. Acesso em: 10 set 2018.

14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA228]. 2011. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta228>. Acesso em: 10 set 2018.
15. van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, Cavo M, Morgan G, Einsele H, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer treatment reviews*. 2011;37(4):266-83.
16. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 2004;79(7):867-74.
17. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2005;80(10):1371-82.
18. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 2003;78(1):21-33.
19. Callera F, Brasil AA, Casali AR, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa Mde A, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2011;33(2):120-5.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Portaria nº 708, de 6 de agosto 2015: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 2015. Disponível em: http://www.saude.campinas.sp.gov.br/assist_farmaceutica/pcdt/mieloma_multiplo/Portaria-SAS-DDT-Mieloma-Multiplo-30-07-2015--2-.pdf. Acesso em: 10 set 2018.
21. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia – ABRAL. Pesquisa qualitativa de seguimento terapêutico com pacientes de Mieloma Múltiplo. 2017. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informação Ambulatorial do SUS - SIA/SUS.
22. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet* (London, England). 2004;363(9412):875-87.
23. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GW, Coelho EO, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008;93(5):791-2.
24. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencourt R, Peters L, et al. Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Annals of hematology*. 2017;96(1):65-72.
25. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2011. Bethesda: National Cancer Institute; 2014. 2015.
26. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA oncology*. 2018;4(9):1221-7.
27. Goodwin JA, Coleman EA, Sullivan E, Easley R, McNatt PK, Chowdhury N, et al. Personal financial effects of multiple myeloma and its treatment. *Cancer nursing*. 2013;36(4):301-8.

28. Pepe C, Asano E, Senna T, Asano E, Papaléo Rosim R. Impacto econômico do mieloma múltiplo no sistema privado de saúde do Brasil. JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. 2018;10(1).
29. Robinson D, Jr., Orlowski RZ, Stokes M, He J, Huse S, Chitnis A, et al. Economic burden of relapsed or refractory multiple myeloma: Results from an international trial. European journal of haematology. 2017;99(2):119-32.
30. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2007;356(25):2582-90.
31. Blade J, Dimopoulos M, Rosinol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(4):690-7.
32. International Myeloma Foundation. Multiple Myeloma: Cancer of the Bone Marrow - Concise Review of the Disease and Treatment Options 2017.
33. TR. M. Multiple Myeloma. In: Dipro J, Talbert RL, Yee G, Wells B, Matzke G, Posey LM Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 8ª edição McGraw-Hill Companies 2011.
34. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. British journal of haematology. 2006;132(4):410-51.
35. Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. Journal of managed care pharmacy : JMCP. 2008;14(7 Suppl):19-25.
36. Gulbrandsen N, Hjermstad MJ, Wisloff F. Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences. European journal of haematology. 2004;72(3):172-80.
37. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, Koch B, Deschler B, Wasch R, et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. Blood cancer journal. 2011;1(9):e35.
38. Angtuaco EJ, Fassas AB, Walker R, Sethi R, Barlogie B. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. Radiology. 2004;231(1):11-23.
39. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. Leukemia. 2012;26(4):595-608.
40. Richardson PG, Laubach JP, Schlossman RL, Mitsiades C, Anderson K. Complications of multiple myeloma therapy, part 1: risk reduction and management of peripheral neuropathy and asthenia. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2010;8 Suppl 1:S4-s12.
41. Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clinical journal of oncology nursing. 2008;12(3 Suppl):29-36.
42. Delforge M, Blade J, Dimopoulos MA, Facon T, Kropff M, Ludwig H, et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. The Lancet Oncology. 2010;11(11):1086-95.

43. Zaidi AA, Vesole DH. Multiple myeloma: an old disease with new hope for the future. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2001;51(5):273-85; quiz 86-9.
44. Carroll S, Gater A, Abetz L, Demuth D, Smith F, Mannan A, editors. Burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia: Findings from a cross-sectional patient reported outcomes study. ISPOR 14th Annual European Congress; 2011; Madrid, Spain: Value in Health.
45. Leung N, Nasr SH. Myeloma-related kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2014;21(1):36-47.
46. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003;29(5):467-71.
47. Cançado RD. Mieloma múltiplo e anemia. *Rev bras hematol hemoter*. 2007;29(1):67-76.
48. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2863-9.
49. Lonial S. Relapsed multiple myeloma. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:303-9.
50. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):e328-e46.
51. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016;101(4):396-406.
52. Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *The oncologist*. 2012;17(5):592-606.
53. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Avet-Loiseau H, Moreau P, Mohty M. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia*. 2012;26(1):73-85.
54. National comprehensive cancer network. NCCN Guidelines Version 1.2019 Multiple myeloma. 2018. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site. Acesso em: 10 set 2018.
55. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
56. Palumbo A, Bringhen S, Falco P, Cavallo F, Ambrosini MT, Avonto I, et al. Time to first disease progression, but not beta2-microglobulin, predicts outcome in myeloma patients who receive thalidomide as salvage therapy. *Cancer*. 2007;110(4):824-9.
57. Kvam AK, Fayers P, Hjermstad M, Gulbrandsen N, Wisloff F. Health-related quality of life assessment in randomised controlled trials in multiple myeloma: a critical

review of methodology and impact on treatment recommendations. *European journal of haematology*. 2009;83(4):279-89.

58. Molassiotis A, Wilson B, Blair S, Howe T, Cavet J. Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. *Psycho-oncology*. 2011;20(1):88-97.

59. Poulos AR, Gertz MA, Pankratz VS, Post-White J. Pain, mood disturbance, and quality of life in patients with multiple myeloma. *Oncology nursing forum*. 2001;28(7):1163-71.

60. Venner CP, Connors JM, Sutherland HJ, Shepherd JD, Hamata L, Mourad YA, et al. Novel agents improve survival of transplant patients with multiple myeloma including those with high-risk disease defined by early relapse (<12 months). *Leukemia & lymphoma*. 2011;52(1):34-41.

61. Dimopoulos MA, Palumbo A, Hajek R, Kropff M, Petrucci MT, Lewis P, et al., editors. Melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance displays treatment characteristics favourable to global quality of life in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients ≥ 65 years. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2011; 2011; San Diego, CA, United States: Blood.

62. Moeremans K, Annemans L. An update: health economics of managing multiple myeloma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(11):1684-91.

63. Blommestein H, Verelst S, Cornelissen J, Huijgens P, Blijlevens N, Uyl-de Groot C, editors. PSY55 Cost of Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantations for Haematological Disease: A Dutch Multicentre Daily Practice Study. 2011 International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 14th Annual European Congress; 2011: Value in Health.

64. Hauck K, Zhao X. How dangerous is a day in hospital? A model of adverse events and length of stay for medical inpatients. *Medical care*. 2011;49(12):1068-75.

65. Ghatnekar O, Alvegard T, Conradi N, Lenhoff S, Mellqvist UH, Persson U, et al. Direct hospital resource utilization and costs of treating patients with multiple myeloma in Southwest Sweden: a 5-year retrospective analysis. *Clinical therapeutics*. 2008;30(9):1704-13.

66. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.

67. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, Beksac M, Davies FE, Delforge M, et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia*. 2011;25(5):749-60.

68. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, Belch A, Prince MH, San Miguel JF, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *European journal of haematology*. 2009;82(6):426-32.

69. ANVISA. Detalhe do Produto: REVLIMID 2017 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351757160201560/?nomeProduto=revlimid>].

70. Revlimid (lenalidomida). São Paulo. Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. 2018. Bula de remédio.
71. Dalinvi® (daratumumabe). São Paulo-SP. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 2018. Bula de remédio.
72. Kyprolis® (carfilzomibe). Taboão da Serra-SP. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. 2018. Bula de remédio.
73. Empliciti® (elotuzumabe). São Paulo-SP. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. 2018. Bula de remédio.
74. Ninlaro® (ixazomibe). Jaguariúna-SP. Takeda Pharma Ltda. 2018. Bula de remédio.
75. Revlimid (lenalidomida). São Paulo. Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. 2019. Bula de remédio.
76. ANVISA. RDC n.º 191. 2017.
77. ANVISA. RDC n.º 192. 2017.
78. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. 2009.
79. PBS. Lenalidomide, capsules 5 mg, 10 mg, 15 mg and 25 mg, Revlimid®. 2009.
80. PBS. Capsule, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg Revlimid®, Celgene Pty Ltd. 2017.
81. Hungria VT, Crusoe EQ, Quero AA, Sampaio M, Maiolino A, Bernardo WM. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associacao Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project guidelines: Associacao Medica Brasileira - 2012. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia. 2013;35(3):201-17.
82. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(12):1312-9.
83. Kropff M, Vogel M, Bisping G, Schlag R, Weide R, Knauf W, et al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. Annals of hematology. 2017;96(11):1857-66.
84. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of clinical epidemiology. 1997;50(6):683-91.
85. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, D C. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2009.
86. Tierney JF, Stewart LA, Gherzi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. Trials. 2007;8(1):16.
87. Higgins J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1. 0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. www cochrane-handbook org. 2011.

88. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2133-42.
89. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(21):2123-32.
90. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(2):142-52.
91. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Špicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(7):621-31.
92. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(14):1319-31.
93. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(24):2487-98.
94. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):754-66.
95. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):27-38.
96. Hjorth M, Hjertner O, Knudsen LM, Gulbrandsen N, Holmberg E, Pedersen PT, et al. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *European journal of haematology*. 2012;88(6):485-96.
97. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2475-82.
98. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cuce M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood advances*. 2017;1(7):455-66.
99. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmaki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clinical therapeutics*. 2018;40(3):480-94.e23.
100. Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory

Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2018;18(3):163-73.e6.

101. Schmitz S, Maguire A, Morris J, Ruggeri K, Haller E, Kuhn I, et al. The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. *BMC medical research methodology*. 2018;18(1):66.

102. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, 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.

103. Hazarika M, Rock E, Williams G, Dagher R, Sridhara R, Booth B, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma after one prior therapy. *The oncologist*. 2008;13(10):1120-7.

104. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *British journal of haematology*. 2017;178(6):896-905.

105. Bahlis N, Dimopoulos MA, White D. Three-Year Follow up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *ASH; San Diego* 2018.

106. Spencer A, Hungria VT, Mateos M, Nooka A, Estell J, Barreto WG, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Castor. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):3145.

107. Lentzsch S, Quach H, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Ovilla R, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):1852.

108. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1327-37.

109. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S. A phase 3, randomized, international study (MMY-3021) comparing subcutaneous (SC) and intravenous (IV) administration of bortezomib in patients (PTS) with relapsed multiple myeloma (MM). *Haematologica*. 2011;96(1):S87.

110. Staropoli N, Ciliberto D, Botta C, Fiorillo L, Grimaldi A, Lama S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the management of ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Cancer biology & therapy*. 2014;15(6):707-20.

111. Armijo-Olivo S, Stiles CR, Hagen NA, Biondo PD, Cummings GG. Assessment of study quality for systematic reviews: a comparison of the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool and the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool: methodological research. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2012;18(1):12-8.

112. Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, L'Abbe KA. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *Journal of clinical epidemiology*. 1992;45(3):255-65.
113. Dranitsaris G, Kaura S. Lenalidomide versus bortezomib: an indirect comparison. *International Journal of Hematologic Oncology*. 2014;3(2):131-6.
114. ANVISA. Guia para Desfechos para Estudos Clínicos de Medicamentos Oncológicos 2015.

| Estudo | Local | Grupos | Participantes | | | | | | Envolvimento do financiador no planejamento, manejo e/ou análise dos dados |
|---|---|-----------------|---------------|-------------------------|--|-------------------------------------|---|---|--|
| | | | N | Sexo Masculino n (%) | Idade (anos) mediana [range] ou média (SD) | ECOG Performance Status n (%) | Estágio da doença ISS n (%) | Número de terapias prévias n (%) | |
| | | | | | | | | | |
| ELOQUENT-2 – Lonial e col. (2015) | Multicêntrico (global) | E (10mg/kg) + R | | | | | I: 141 (44,0) | 1: 151 (47,0) | Sim |
| | | (25mg) + d | 321 | 192 (60,0) | 67 [37 – 88] | 0-1: 297 (92,5) 2-3: 24 (8,0) | II: 102 (32,0) | 2: 118 (37,0) | |
| | | (8/28mg) | | | | | III: 138 (42,0) | ≥3: 52 (16,0) | |
| | | R (25mg) + d | 325 | 193 (49,0) | 66 [38 – 91] | 0-1: 291 (89,5) 2-3: 34 (11,0) | I: 138 (42,0) II: 105 (32,0) III: 68 (21,0) | 1: 159 (49,0) 2: 114 (35,0) ≥3: 52 (16,0) | |
| POLLUX – Dimopoulos e col. (2016a) | América do Norte, Europa e região Ásia- Pacífico | D (16mg/kg) + | | | | | I: 137 (47,9) | 1: 149 (52,1) | Sim |
| | | R (25mg) + d | 286 | NR | 65 [34 – 89] | 0: 139 (48,6) 1-2: 147 (51,4) | II: 93 (32,5) | 2: 85 (29,7) 3: 38 (13,3) | |
| | | (40mg) | | | | | III: 56 (19,6) | >3: 14 (4,9) | |
| | | R (25mg) + d | 283 | NR | 65 [42 – 87] | 0: 150 (53,0) 1-2: 133 (47,0) | I: 140 (49,5) II: 86 (30,4) III: 57 (20,1) | 1: 146 (51,6) 2: 80 (28,3) 3: 38 (13,4) >3: 19 (6,7) | |
| APEX – Richardson e col. (2005) | EUA, Canadá, Europa e Israel | V (1,3mg/m²) | 333 | 188 (56,0) | 62 [48, 74]* | NR | I: 139 (42,0) II: 102 (31,0) III: 83 (25,0) | 1: 132 (40,0) ≥2: 200 (60,0) >3: 14 (4) | Sim |
| | | d (40mg) | 336 | 200 (60,0) | 61 [47, 73]* | NR | I: 136 (42,0) II: 84 (26,0) III: 97 (30,0) | 1: 119 (35,0) ≥2: 217 (65,0) >3: 23 (7,0) | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| CASTOR – Palumbo e col. (2016) | América do Norte, Europa, América do Sul | D (16mg/kg) + | | | | | I: 98 (39,0) | 1: 122 (48,6) | Sim |
| | | V (1,3mg/m²) + | 251 | 137 (54,6) | 64 [30 – 88] | NR | II: 94 (37,5) | 2: 70 (27,9) | |
| | | d (40mg) | | | | | III: 59 (23,5) | 3: 37 (14,7) | |
| | | | | | | | >3: 22 (8,8) | | |

| Estudo | Local | Grupos | Participantes | | | | | | Envolvimento do financiador no planejamento, manejo e/ou análise dos dados |
|--------------------------------------|---|---|---------------|-------------------------|--|---|--|--|--|
| | | | N | Sexo Masculino n (%) | Idade (anos) mediana [range] ou média (SD) | ECOG Performance Status n (%) | Estágio da doença ISS n (%) | Número de terapias prévias n (%) | |
| | | | | | | | | | |
| | e região Ásia-Pacífico | V (1,3mg/m ²) + d (40mg) | 247 | 147 (59,5) | 64 [33 – 85] | NR | I: 96 (38,9) II: 100 (40,5) III: 51 (20,6) | 1: 113 (45,7) 2: 74 (30,0) 3: 32 (13,0) >3: 28 (11,3) | |
| ENDEAVOR – Dimopoulos e col. (2016b) | América do Norte, Europa, América do Sul e região Ásia-Pacífico | K (20mg/m ²) + d (40mg) | 464 | 240 (52,0) | 65 [35 – 89] | 0: 221 (48,0) 1: 211 (45,0) 2: 32 (7,0) | I: 205 (44,0) II-III: 259 (56,0) | 1: 232 (50,0) 2: 157 (34,0) 3: 75 (16,0) >3: 0 (0) | Sim |
| | | V (1,3mg/m ²) + d (40mg) | 465 | 229 (49,0) | 65 [30 – 88] | 0: 232 (50,0) 1: 203 (44,0) 2: 30 (6,0) | I: 204 (44,0) II-III: 261 (56,0) | 1: 232 (50,0) 2: 145 (31,0) 3: 87 (19,0) >3: 1 (0,2) | |
| Hjörth e col. (2014) | Irlanda, Dinamarca e Noruega | T (200mg) + d (40mg) | 67 | 28 (41,8) | 71 [38 – 85] | 0-1: 53 (79,1) 2-3: 14 (20,9) | NR | 1: 11 (16,4) ≥2: 56 (83,6) | Incerto |
| | | V (1,3mg/m ²) + d (40mg) | 64 | 29 (45,3) | 71 [50 – 84] | 0-1: 52 (81,3) 2-3: 12 (18,7) | NR | 1: 11 (16,4) ≥2: 56 (83,6) | |
| Garderet e col. (2011) | Multicêntrico | V (1,3mg/m ²) + T (200mg) + d (40mg) | 135 | 86 (64,0) | 60 [29 – 76] | NR | I: 63 (46,7) II: 28 (20,7) III: 15 (0,11) | 1: 135 | Incerto |

| Estudo | Local | Grupos | Participantes | | | | | | Envolvimento do financiador no planejamento, manejo e/ou análise dos dados |
|-------------------------|----------|---|---------------|-------------------------|--|-------------------------------------|--|--|--|
| | | | N | Sexo Masculino n (%) | Idade (anos) mediana [range] ou média (SD) | ECOG Performance Status n (%) | Estágio da doença ISS n (%) | Número de terapias prévias n (%) | |
| | | | | | | | | | |
| Kropff e col. (2017) | Alemanha | T (200mg) + d (40mg) | 134 | 83 (62,0) | 62,6 [39 – 75] | NR | I: 56 (51,8) II: 26 (19,4) III: 18 (13,43) | 1: 134 | Incerto |
| | | V (1,3mg/m²) + C (50mg) +d (20mg) | 47 | | 70,7 (7,4) | | I: 10 (21,0) II: 12 (26,0) III: 14 (30,0) | 0: 2 (4,0) 1: 25 (53,0) 2: 16 (34,0) 3: 3 (6,0) 4: 1 (2,0) 0: 1 (2,0) | |
| | | V (1,3mg/m²) + d (20mg) | 43 | | 68,4 (10,1) | | I: 7 (15,0) II: 11 (24,0) III: 12 (26,0) | 1: 28 (61,0) 2: 11 (24,0) 3: 6 (13,0) 4: 0 (0,0) | |

Nota: Tabela com caracterização dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática. *Dado apresentado em mediana [percentil 10 , 90]. C: ciclofosfamida; D: daratumumabe; d: dexametasona; E: elotuzumabe; K: carfilzomibe; R: lenalidomida; T: talidomida; V: bortezomibe.