



lenalidomida

Bula para profissional da saúde

Cápsula dura

5 mg, 10 mg, 15 mg e 25 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Lenalidomida

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura 5 mg: embalagens com 21 cápsulas.

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

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

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

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula dura de 5 mg contém:

lenalidomida.....5 mg

excipientes* q.s.p.....1 cápsula dura

*Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto, azul brilhante, amarelo crepúsculo e gelatina.

Cada cápsula dura de 10 mg contém:

lenalidomida.....10 mg

excipientes** q.s.p.....1 cápsula dura

**Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de titânio, vermelho allura 129, azul brilhante, amarelo crepúsculo, amarelo de tartrazina e gelatina.

Cada cápsula dura de 15 mg contém:

lenalidomida.....15 mg

excipientes*** q.s.p.....1 cápsula dura

***Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto, azul brilhante, vermelho allura 129, amarelo de tartrazina e gelatina.

Cada cápsula dura de 25 mg contém:

lenalidomida.....25 mg

excipientes**** q.s.p.....1 cápsula dura

****Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de titânio e gelatina.

Proibido para mulheres grávidas.

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

Este medicamento é somente seu. Não passe para ninguém.

Este medicamento não provoca aborto e não evita filhos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

1.1 Mieloma múltiplo

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

Lenalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio.

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

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

1.2 Síndrome mielodisplásica

Lenalidomida é indicado para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais.

1.3 Linfoma folicular ou linfoma de zona marginal

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

1.4 Linfoma de células do manto

Lenalidomida é indicado para o tratamento de pacientes com linfoma de células do manto refratário/recidivado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 Mieloma múltiplo recém-diagnosticado não elegível a transplante

2.1.1 Estudo MM-015

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

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

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

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

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

Características demográficas e basais - Estudo MM-015

Características		MPR+R (n = 152)	MPR+p (n = 153)	MPp+p (n = 154)
Idade (anos)	n	152	153	154
	Med (min-max)	71,0 (65,0; 87,0)	71,0 (65,0; 86,0)	72,0 (65,0; 91,0)

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

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

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

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

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

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

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

A sobrevida livre de progressão na terapia de próxima linha (SLP2) calculada como o tempo desde a randomização até o início da terapia de terceira linha ou morte para todos os pacientes randomizados também foi significativamente melhorada no tratamento MPR+R versus MPp+p [HR = 0,701 (IC de 0,536-0,916)], o que significa uma mediana de 39,7 meses para MPR+R versus 28,8 meses para MPp+p.

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

Resumo da análise de eficácia para o Estudo MM-015

	MPR+R	MPR+p	MPp+p
	n = 152	n = 153	n = 154
Nº de SLP (Avaliação ITT CAC)			
Mediana ^a [IC de 95%], (meses)	31,3 [19,84; NE]	14,1 [12,93; 16,61]	12,9 [11,97; 15,20]
Livre de progressão em 2 anos (%)	55,70	25,04	18,44
HR [IC de 95%]		^c	
MPR+R vs. MPp+p	0,388 [0,274; 0,550] < 0,001 ^d		
MPR+R vs. MPR+p	0,489 [0,344; 0,695] < 0,001 ^d		
MPR+p vs. MPp+p	0,790 [0,586; 1,064] ^d 0,118 ^d		
SLP com base na avaliação do investigador (População ITT)			
Mediana ^a [IC de 95%], (meses)	27,4 (21,25; 35,03)	14,3 (13,19; 15,69)	13,1 (12,01; 14,77)
MPR+R vs. MPp+p	0,371 (0,274; 0,503) < 0,001 ^d		
MPR+R vs. MPR+p	0,474 (0,347; 0,647) < 0,001 ^d		
MPR+p vs. MPp+p	0,776 (0,595; 1,012) 0,059 ^d		
SLP2 (população ITT)			
Iniciou terapia antimiéloma (TAM) de terceira linha ou morte por qualquer causa	97 (63,8)	109 (71,2)	121 (78,6)
Classificada	55 (36,2)	44 (28,8)	33 (21,4)
Mediana [IC de 95%], (meses)	39,7 (29,24; 48,39)	27,8 (23,06; 33,13)	28,8 (24,28; 33,78)
HR [IC de 95%]			
MPR+R vs. MPp+p	0,701 (0,536; 0,916) 0,009 ^d		
MPR+R vs. MPR+p	0,773 (0,588; 1,017) 0,065 ^d		
MPR+p vs. MPp+p	0,916 (0,707; 1,187) 0,505 ^d		
Melhor taxa de resposta global pelos Investigadores			
Resposta completa (RC)	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
Resposta parcial (RP)	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Doença estável (DE)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Doença progressiva (DP)	0	2 (1,3)	0
Resposta não avaliável (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Resposta dicotomizada			
RC ou RP	120 (78,9)	116 (75,8)	84 (54,5)
DE, DP ou NE	32 (21,1)	37 (24,2)	70 (45,5)
Odds ratio [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs. MPp+p	3,13 [1,89; 5,17] < 0,001		
MPR+R vs. MPR+p	1,20 [0,70; 2,05] 0,584		

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

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

^aA mediana é baseada na estimativa Kaplan-Meier.

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

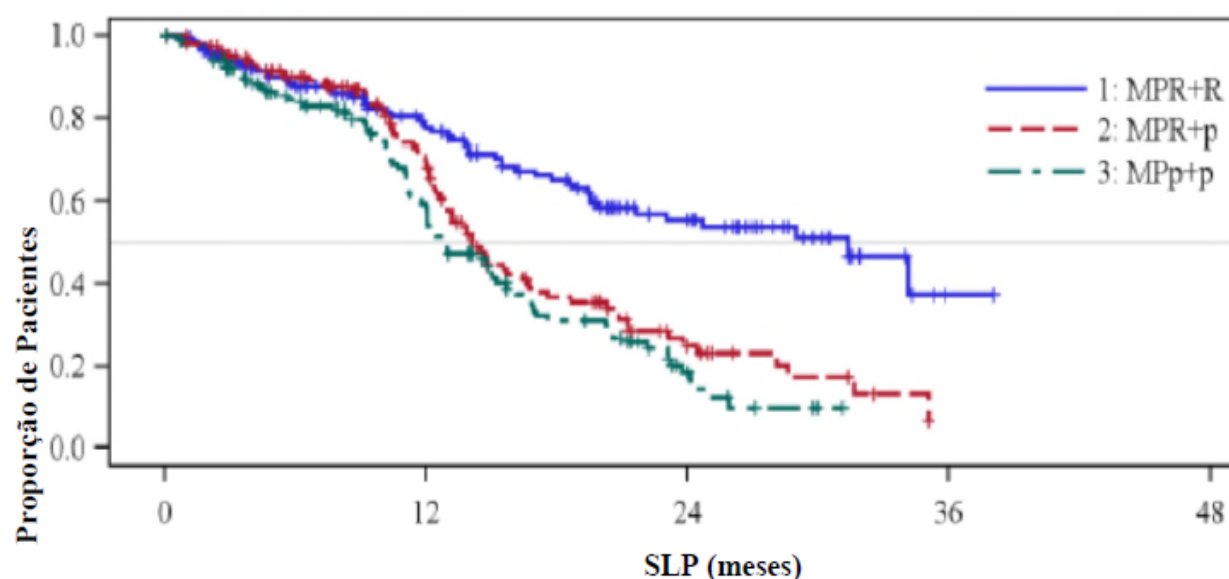
^cCom base no modelo de proporções de risco comparando as funções de risco associadas com os grupos de tratamento comparados.

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

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

* Data limite para SG: 30ABR2013

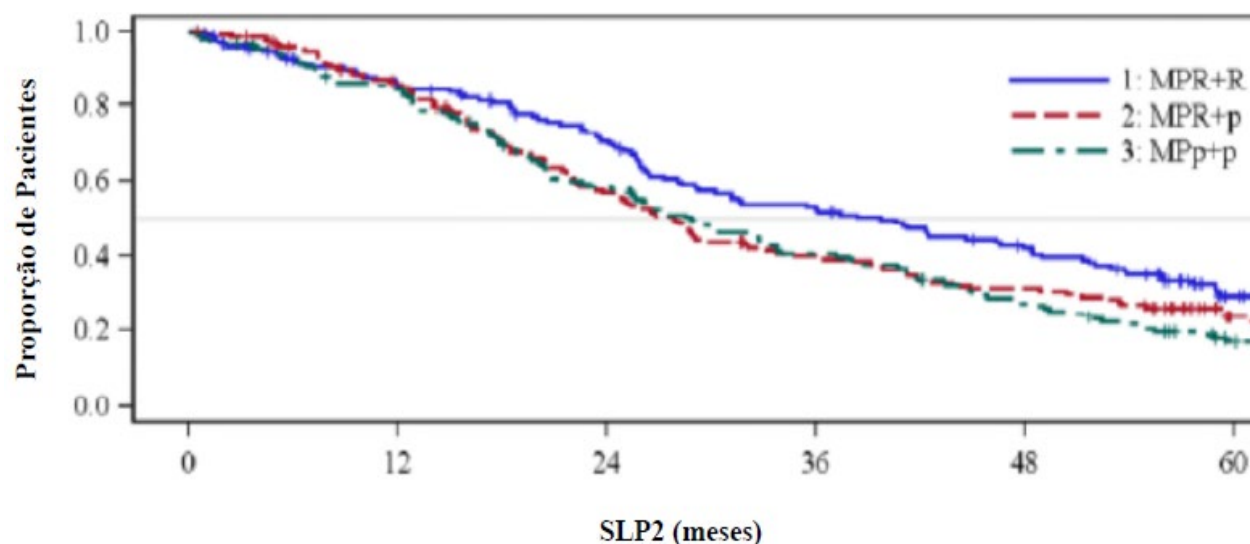
Estimativa Kaplan-Meier do tempo de sobrevida livre de progressão para MPR+R, MPR+p e MPp+p – Estudo MM-015 - Avaliação CAC na quebra do caráter cego do estudo (População ITT)



MPR+R vs. MPR+p			MPR+R vs. MPp+p			MPR+p vs. MPp+p		
Eventos: MPR+R = 52, MPR+p = 82			Eventos: MPR+R = 52, MPp+p = 95			Eventos: MPR+p = 82, MPp+p = 95		
Valor de p dos testes de classificação logarítmica = < 0,001 (bicaudal)			Valor de p dos testes de classificação logarítmica = < 0,001 (bicaudal)			Valor de p dos testes de classificação logarítmica = < 0,118 (bicaudal)		
HR (IC de 95%) 0,489 (0,344; 0,695)			HR (IC de 95%) 0,388 (0,274; 0,550)			HR (IC de 95%) 0,790 (0,586; 1,064)		
1	152	109	81	62	35	16	1	0
2	153	114	75	32	13	6	0	
3	154	107	67	30	9	1	0	

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

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



1	152	133	123	113	98	79	72	64	55	45	24
2	153	141	124	100	81	62	55	46	43	37	17
3	154	140	126	104	86	69	59	49	39	30	18

2.1.2 Estudo MM-020

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

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

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

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

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

Características demográficas - (População ITT)

	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
Idade (anos) n			
Média	73,2	72,9	73,1
Desvio padrão	6,57	6,50	6,32
Mediana	73,0	73,0	73,0
Min, Max	44,0; 91,0	40,0; 89,0	51,0; 92,0
Distribuição da idade (anos) n (%)			
≤ 75	349 (65,2)	348 (64,3)	359 (65,6)
> 75	186 (34,8)	193 (35,7)	188 (34,4)
< 65	31 (5,8)	34 (6,3)	27 (4,9)
≥ 65	504 (94,2)	507 (93,7)	520 (95,1)
Sexo n (%)			
Feminino	241 (45,0)	268 (49,5)	260 (47,5)
Masculino	294 (55,0)	273 (50,5)	287 (52,5)
Raça n (%)			
Asiático	40 (7,5)	43 (7,9)	44 (8,0)
Negro OU Afro-americano	9 (1,7)	6 (1,1)	5 (0,9)
Nativo do Havai ou outros Insulanos do Pacífico	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)
Branco ou Caucasiano	474 (88,6)	480 (88,7)	491 (89,8)
Outros, Especificar	6 (1,1)	11 (2,0)	3 (0,5)
Não divulgado	5 (0,9)	1 (0,2)	3 (0,5)
Etnia n (%)			
Hispanico ou Latino	37 (6,9)	33 (6,1)	36 (6,6)
Não Hispanico ou Latino	493 (92,1)	505 (93,3)	508 (92,9)
Não divulgado	5 (0,9)	3 (0,6)	3 (0,5)
	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
Estágio ISS n (%) Estágio ISS I/II	319 (59,6)	322 (59,5)	323 (59,0)
Estágio ISS III	216 (40,4)	219 (40,5)	224 (41,0)

Categoria de insuficiência renal			
< 30 mL/min	45 (8,4)	47 (8,7)	55 (10,1)
≥ 30-50 mL/min	126 (23,6)	120 (22,2)	126 (23,0)
≥ 50-80 mL/min	241 (45,0)	252 (46,6)	222 (40,6)
≥ 80 mL/min	123 (23,0)	122 (22,6)	144 (26,3)
Histórico de lesões ósseas n(%) &			
Presente	380 (71,0)	382 (70,6)	394 (72,0)
Ausente	154 (28,8)	158 (29,2)	153 (28,0)
Desconhecido	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)
Radiação anterior para mieloma múltiplo n (%) &			
Sim	71 (13,3)	73 (13,5)	75 (13,7)
Não	464 (86,7)	467 (86,3)	472 (86,3)
Desconhecida	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Desempenho ECOG n (%) Grau 0	155 (29,0)	163 (30,1)	156 (28,5)
Grau 1	257 (48,0)	263 (48,6)	275 (50,3)
Grau 2	119 (22,2)	113 (20,9)	111 (20,3)
Grau ≥ 3	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)
Ausente	2 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,5)
Risco citogenético n(%) a			
Risco adverso	170 (31,8)	185 (34,2)	189 (34,6)
Risco não adverso	298 (55,7)	290 (53,6)	283 (51,7)
	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
Hiperdiploidia favorável	112 (20,9)	103 (19,0)	102 (18,6)
Normal	148 (27,7)	131 (24,2)	141 (25,8)
Risco Incerto	38 (7,1)	56 (10,4)	40 (7,3)
Não Avaliável	34 (6,4)	35 (6,5)	44 (8,0)
Ausente	33 (6,2)	31 (5,7)	31 (5,7)
β2 Microglobulina n (%)			
> 5,5 mg/L	224 (41,9)	224 (41,4)	234 (42,8)
≤ 5,5 mg/L	309 (57,8)	316 (58,4)	312 (57,0)
Ausente	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Albumina n (%)			
≤ 35 g/L	192 (35,9)	209 (38,6)	223 (40,8)
> 35 g/L	343 (64,1)	331 (61,2)	324 (59,2)
Ausente	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Desidrogenase Láctica n (%)			
< 200 U/L	448 (83,7)	442 (81,7)	434 (79,3)
≥ 200 U/L	86 (16,1)	99 (18,3)	112 (20,5)
Ausente	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)
Subtipo de Mieloma Múltiplo n (%) Ig	138 (25,8)	142 (26,2)	123 (22,5)
IgA e IgG	7 (1,3)	6 (1,1)	8 (1,5)
IgA e IgM	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
IgD	4 (0,7)	7 (1,3)	4 (0,7)
IgG	334 (62,4)	331 (61,2)	350 (64,0)
IgM	3 (0,6)	1 (0,2)	1 (0,2)
Não disponível (inclui doença de cadeia leve)	49 (9,2)	54 (10,0)	60 (11,0)

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

O desfecho de eficácia primário (SLP) foi definido como o tempo da randomização até a primeira documentação de progressão da doença (com base nos critérios IMWG) ou morte decorrente de qualquer causa durante o estudo até o fim da

fase de acompanhamento da SLP. A análise primária da SLP foi baseada na avaliação independente IRAC (Comitê Independente de Avaliação de Resposta) para Rd versus MPT. Para a análise de eficácia de todos os desfechos, a comparação primária foi realizada entre os grupos Rd e MPT.

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

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

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

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

	Rd (n = 535)	Rd18 (n = 541)	T (n = 547)
SLP - IRAC (meses)			
Tempo mediano ^a de SLP, meses (IC de 95%) ^b	25,5 (20,7; 29,4)	20,7 (19,4; 22,0)	21,2 (19,3; 23,2)
HR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs. MPT	0,72 (0,61;0,85); 0,00006		
Rd vs. Rd18	0,70 (0,60;0,82); 0,00001		
Rd18 vs. MPT	1,03 (0,89;1,20); 0,70349		
Sobrevida Global (meses)			
Tempo mediano ^a de SG, meses (IC de 95%) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62;0,90); 0,01685		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75;1,09); 0,30743		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69;0,99); 0,18433		
Acompanhamento (meses)			
Mediano ^c (min, max): Todos os pacientes	33,6 (0,0; 56,6)	33,2 (0,4; 56,7)	32,2 (0,0;54,9)
Tempo até a Progressão - IRAC (meses)			
Mediano ^a (IC de 95%) ^b	32,5 (27,3; 42,6)	21,9 (20,7; 24,0)	23,9 (21,8; 25,4)
Tempo até a Falha do Tratamento - IRAC (meses)			
Mediano ^a (IC de 95%) ^b	16,9 [14,1; 18,4]	17,2 [14,6; 18,2]	14,1 [12,0; 16,1]
Resposta do Mieloma ^f - IRAC, n (%)			
RC	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
RPMB	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
RP	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Resposta geral: RC, RPMB ou RP	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Odds ratio (IC de 95%); valor p (Dicotomizado)			
Rd vs. MPT	1,83 (1,41; 2,37); < 0,00001		
Rd vs. Rd18	1,10 (0,83; 1,44) 0,53065		

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

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

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

^b O IC de 95% sobre a mediana.

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

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

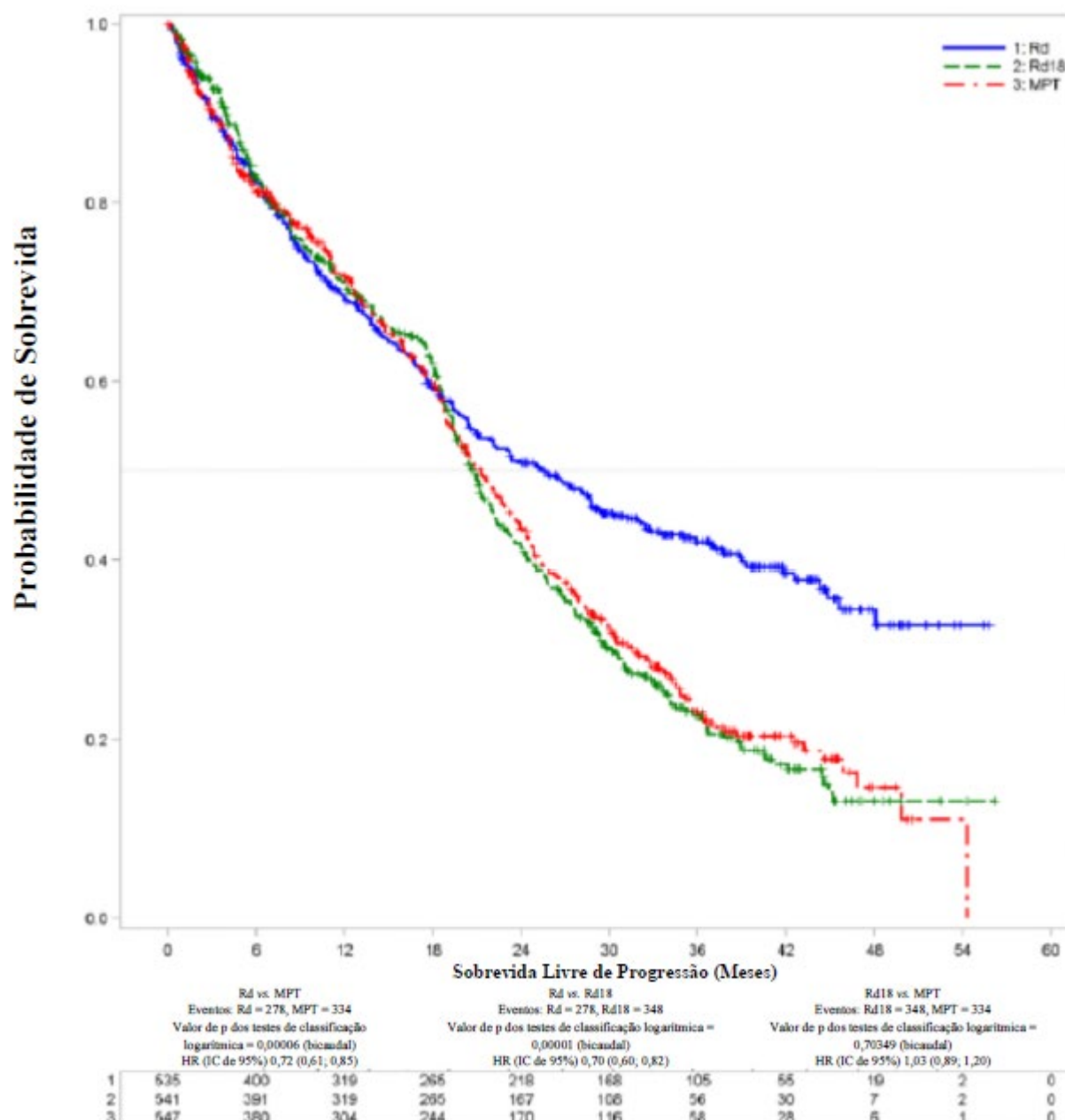
^e A mediana é o valor estatístico univariado sem ajuste quanto à classificação.

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

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

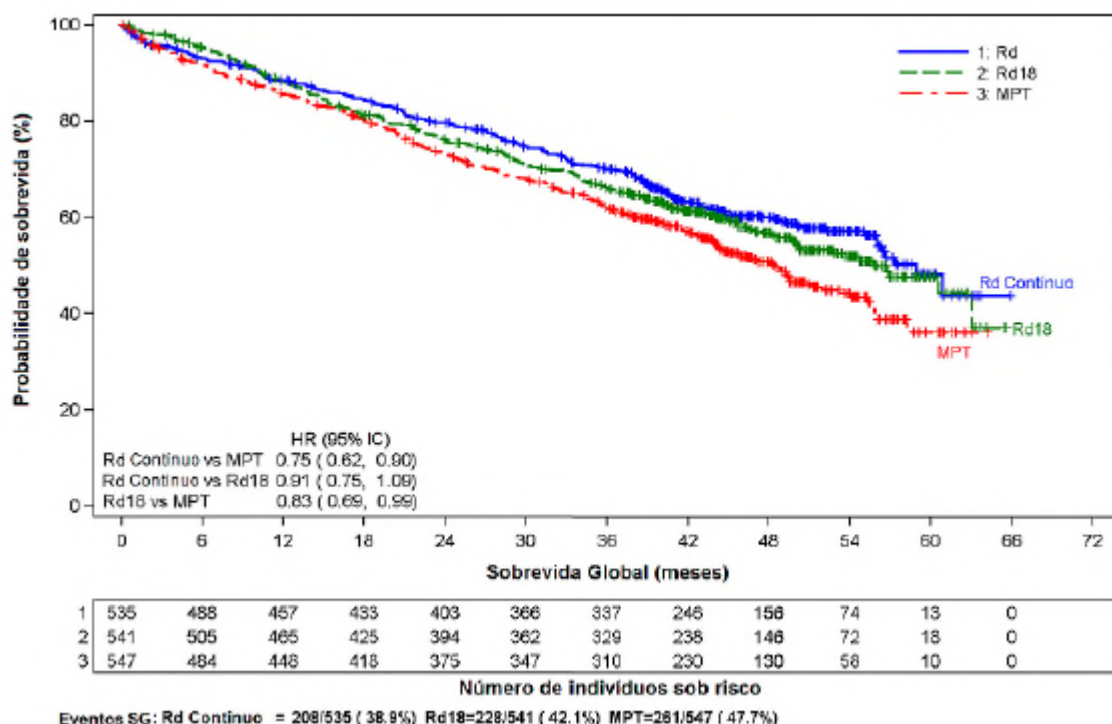
Data limite dos dados = 3 de março de 2014

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



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

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



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

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

2.2.1 Estudo SWOG S0777

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

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

Características basais demográficas e relacionadas à doença

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

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

Data limite para corte de dados = 1 Dez 2016

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

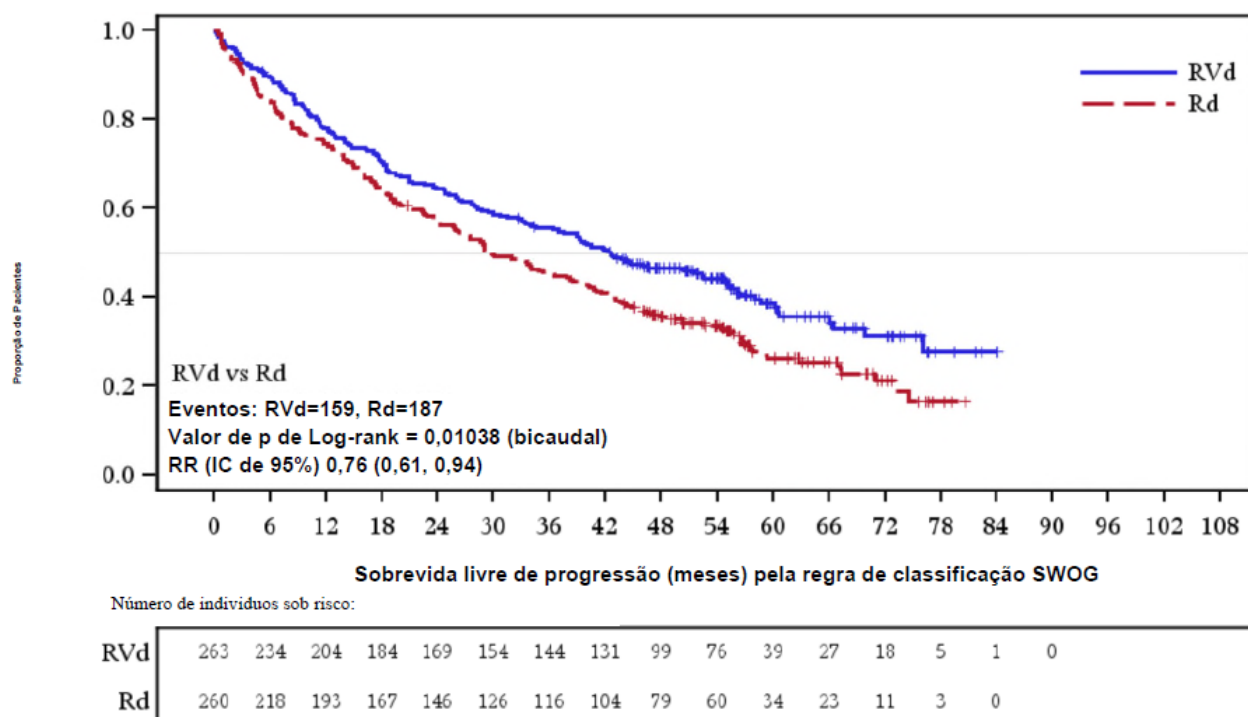
a A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier.

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

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

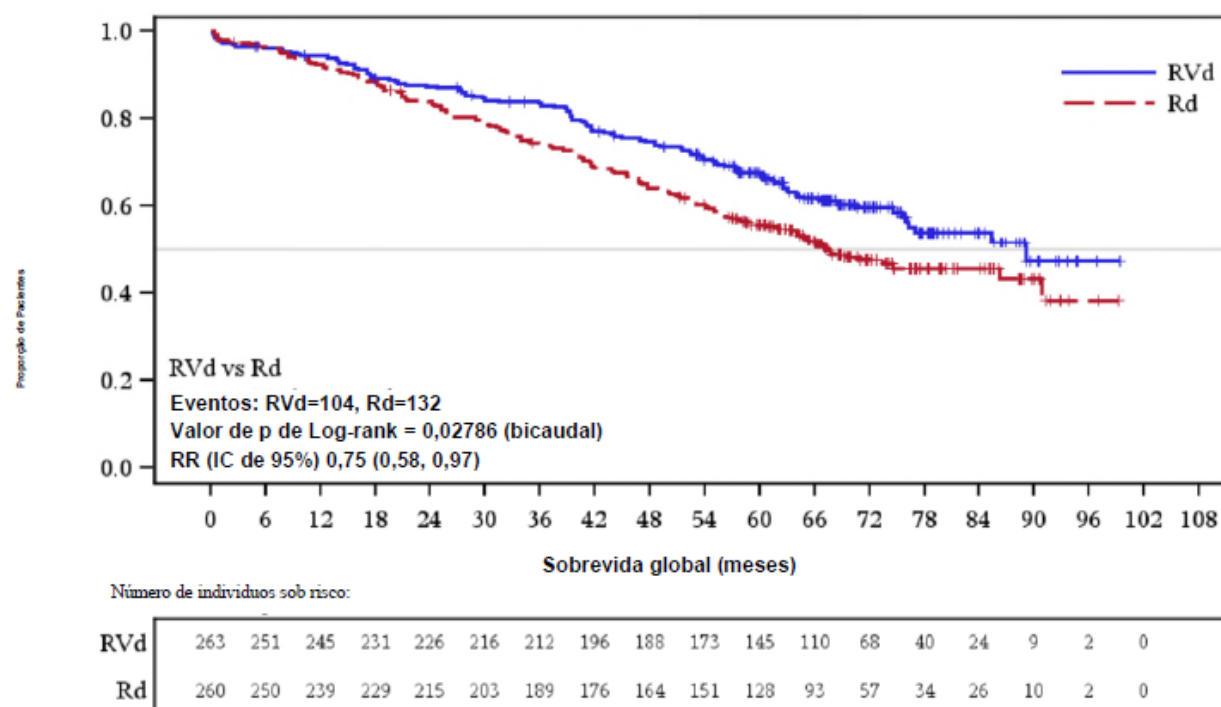
d.O valor de p se baseia no teste de log-rank estratificado das diferenças da curva de Kaplan-Meier entre os braços de tratamento indicados.

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



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

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



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

2.2.2 Estudos PETHEMA GEM2012 e IFM 2009

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

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

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

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

Resumo dos dados de eficácia global

	PETHEMA GEM2012 RVd^a (ciclos de 4 semanas x 6) (n = 458)	IFM 2009 RVd^b (ciclos de 3 semanas x 8) (n = 350)
Resposta do mieloma após tratamento inicial^c – n (%)		
Resposta global: RC, RPMB ou RP	382 (83,4)	333 (95,1)
≥ RPMB	305 (66,6)	237 (67,7)
RC	153 (33,4)	107 (30,6)
VGPR	152 (33,2)	130 (37,1)
PR	77 (16,8)	96 (27,4)
Resposta do mieloma após o transplante^d – n (%)		
Resposta global: RC, RPMB ou RP	372 (81,2)	Não coletado ^e
≥ RPMB	344 (75,1)	
RC	202 (44,1)	
VGPR	142 (31,0)	
PR	28 (6,1)	
a negativa DRM (sensibilidade 10⁻⁴) Após tratamento inicial – n (%)		
Taxa negativa DRM global	217 (47,4)	Não coletado ^f
≥ RPMB e DRM negativo	196 (42,8)	136 (38,9)
Taxa negativa DRM (sensibilidade 10⁻⁴) Após transplante – n (%)		
Taxa negativa DRM global	287 (62,7)	Não coletado ^e
≥ RPMB e DRM negativo	271 (59,2)	

DRM – Doença Residual Mínima

a Ambos os braços RVd combinados.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Resumo dos dados de eficácia global

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

a Ambos os braços RVd combinados.

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

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

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

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

f Resposta na avaliação após transplante.

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

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

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

Resumo dos dados de apoio de eficácia

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

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

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

2.3.1 Estudo CALGB100104

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

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

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

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

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

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

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

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

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

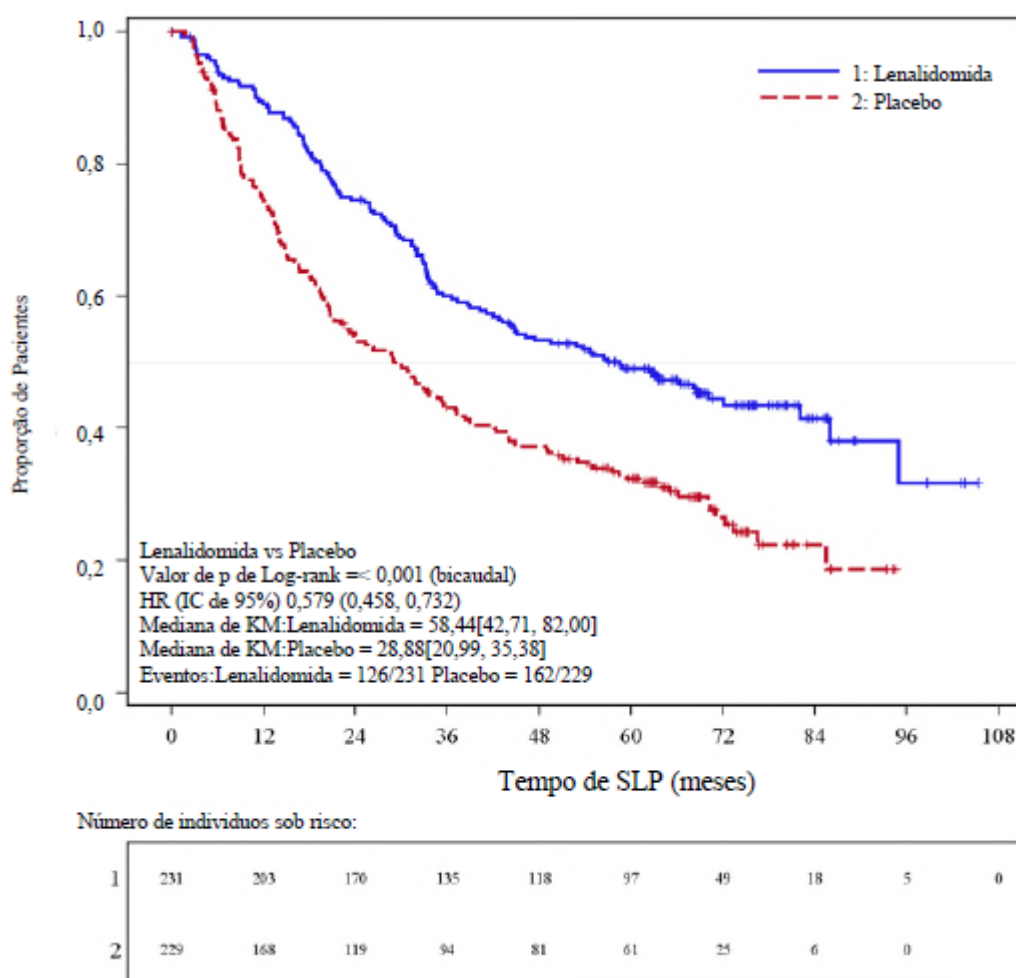
^c Com base em um modelo de riscos proporcionais que compara as funções de risco associadas aos braços de tratamento (lenalidomida:placebo).

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

^e SLP2 foi uma análise estatística exploratória.

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

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

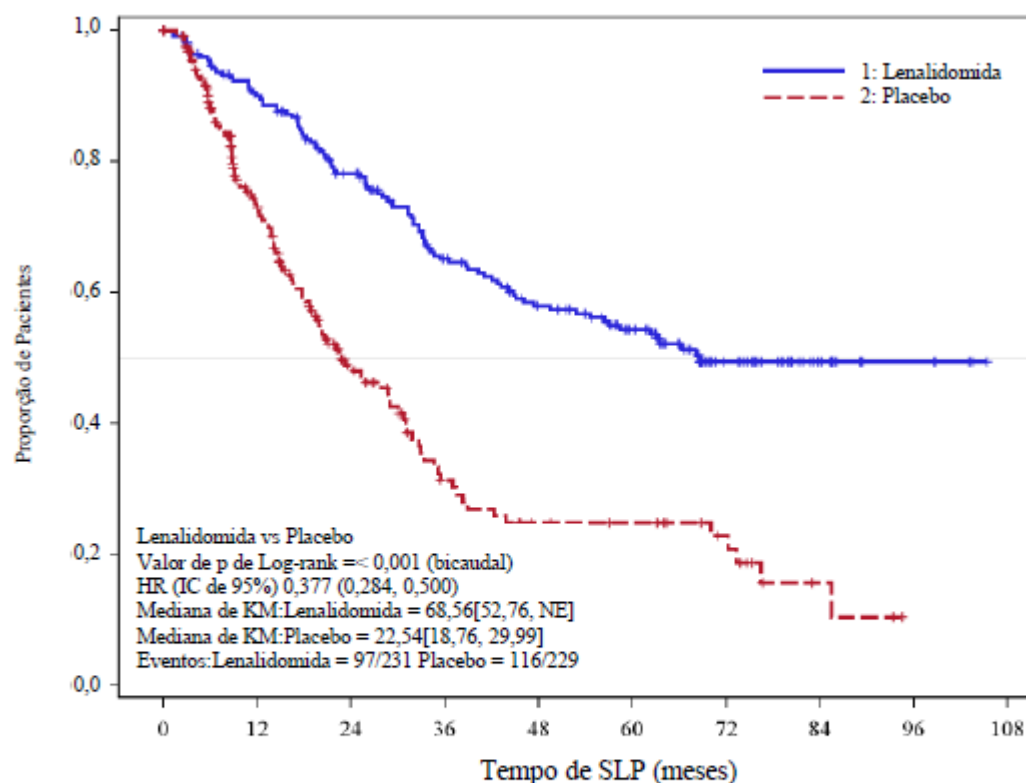


TACT = transplante autólogo de células-tronco; IC = intervalo de confiança; EMA = Agência Europeia de Medicamentos; HR = proporção de risco; ITT = intenção de tratar; KM = Kaplan Meier; SLP = sobrevida livre de progressão; vs = *versus*.

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

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

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



Número de indivíduos sob risco:

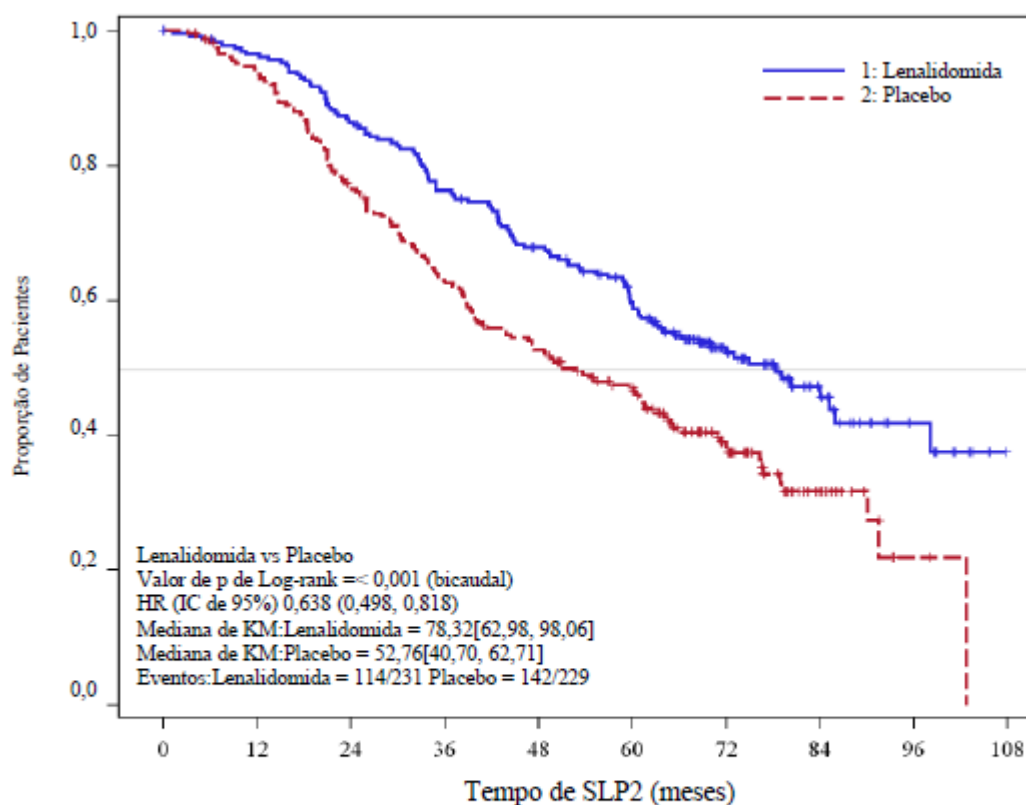
1	231	194	158	121	102	82	40	16	5	0
2	229	116	57	29	20	18	11	3	0	0

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

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

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

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



Número de indivíduos sob risco:

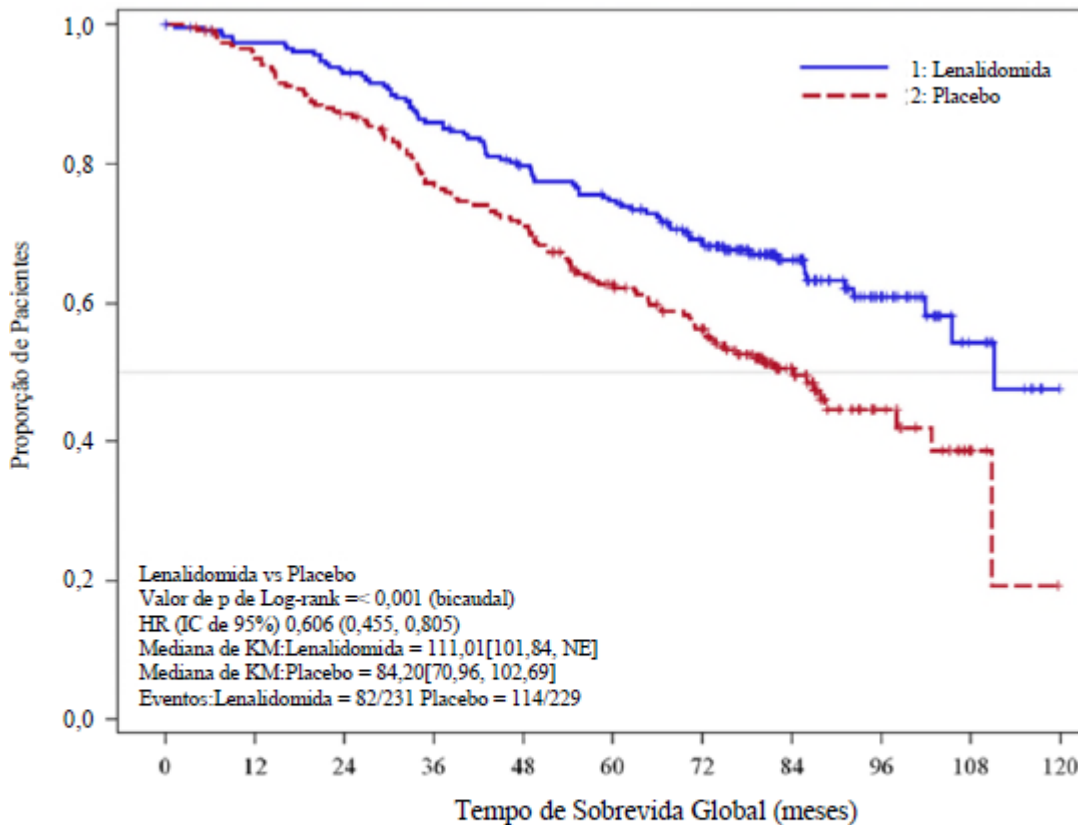
1	231	221	198	174	152	128	68	30	10	0
2	229	212	173	141	117	94	51	14	2	0

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

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

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

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



Número de indivíduos sob risco:

1	231	222	212	195	177	165	140	79	36	12	0
2	229	215	196	171	158	131	112	54	19	4	0

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

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

Data para corte de dados de 01 Fev 2016

2.1.3 Estudo IFM 2005-02

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data para Corte de Dados: 1 de março 2015

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

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

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

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

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

- Com base na análise central.

Data para corte de dados: 1 de março 2015

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

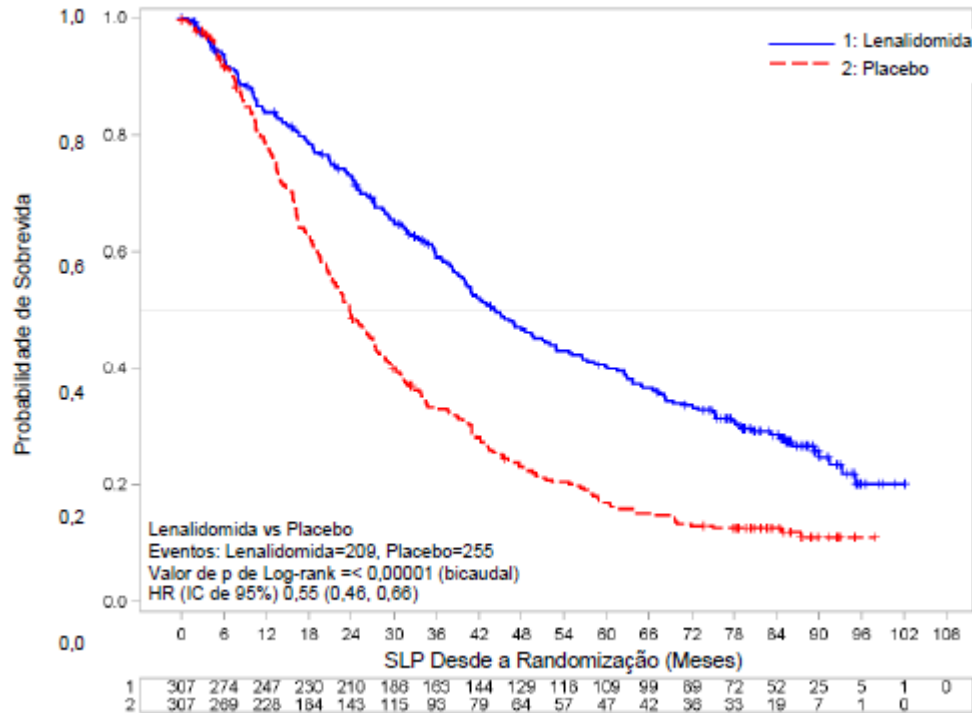
^d SLP2 foi uma análise estatística pós-hoc.

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

Data para corte de dados: 1 de março 2015

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

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

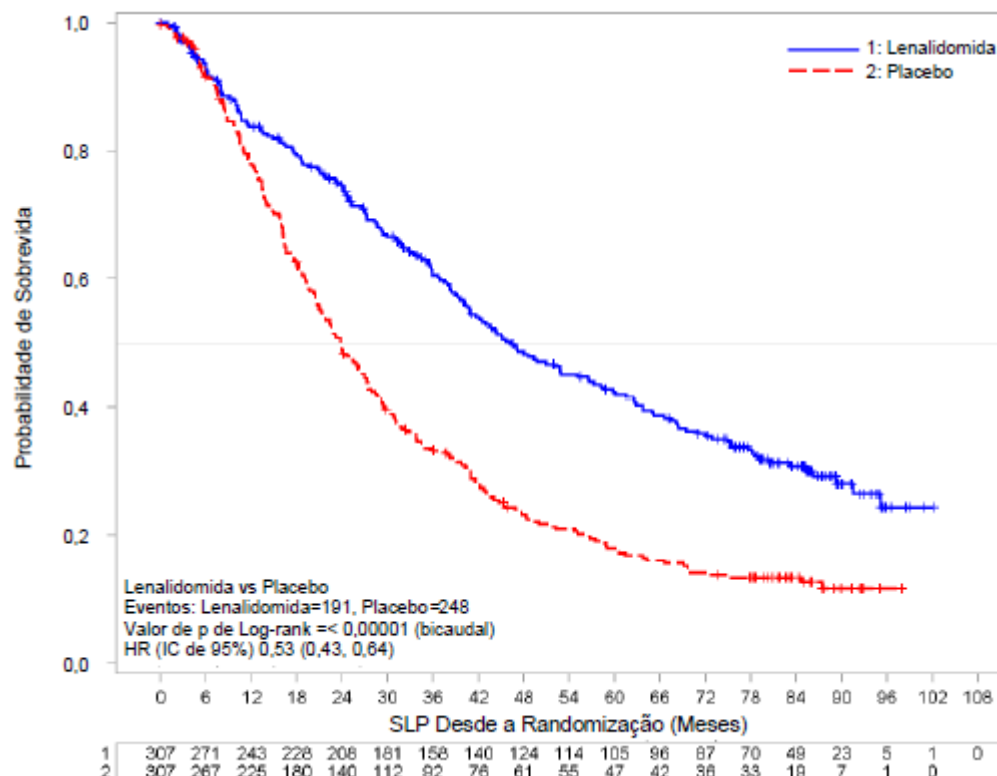


IC = intervalo de confiança; EMA = Agência Europeia de Medicamentos; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; SLP = sobrevida livre de progressão; vs = versus.

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

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

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

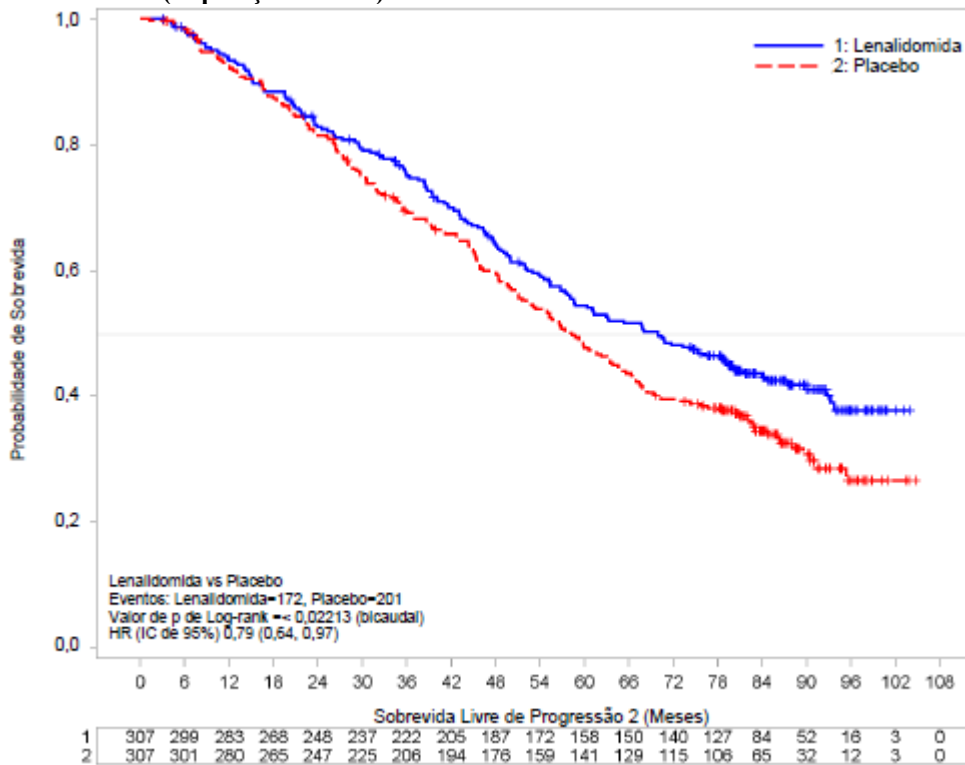


IC = intervalo de confiança; FDA = Food and Drug Administration; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; SLP = sobrevida livre de progressão; vs = versus.

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

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

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

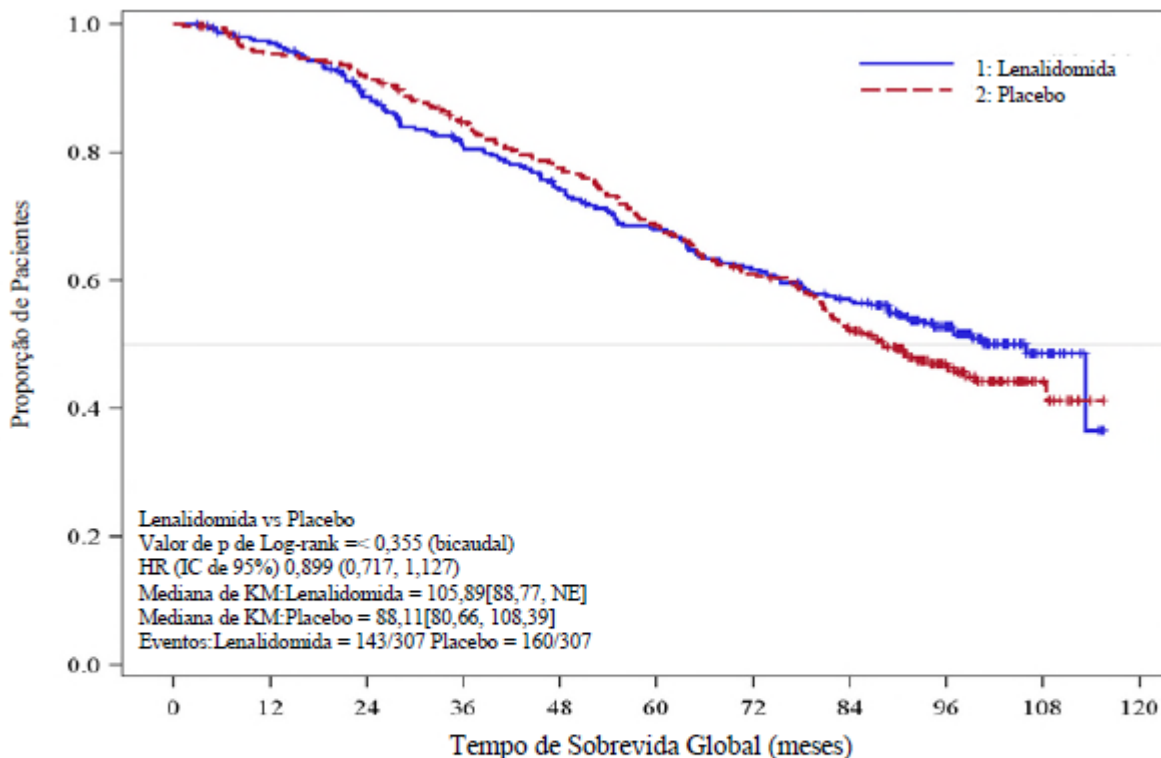


IC = intervalo de confiança; HR = proporção de risco; ITT = população com intenção de tratamento; SLP2 = sobrevida livre de progressão após a próxima linha de terapia; vs = *versus*.

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

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

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



Número de indivíduos sob risco:

1	307	293	263	237	216	197	179	163	98	21	0
2	307	288	277	251	230	203	180	152	76	16	0

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

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

Data para corte de dados de 01 Feb 2016

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

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

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

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

^a Com base na análise central.

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

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

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

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

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

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

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

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

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

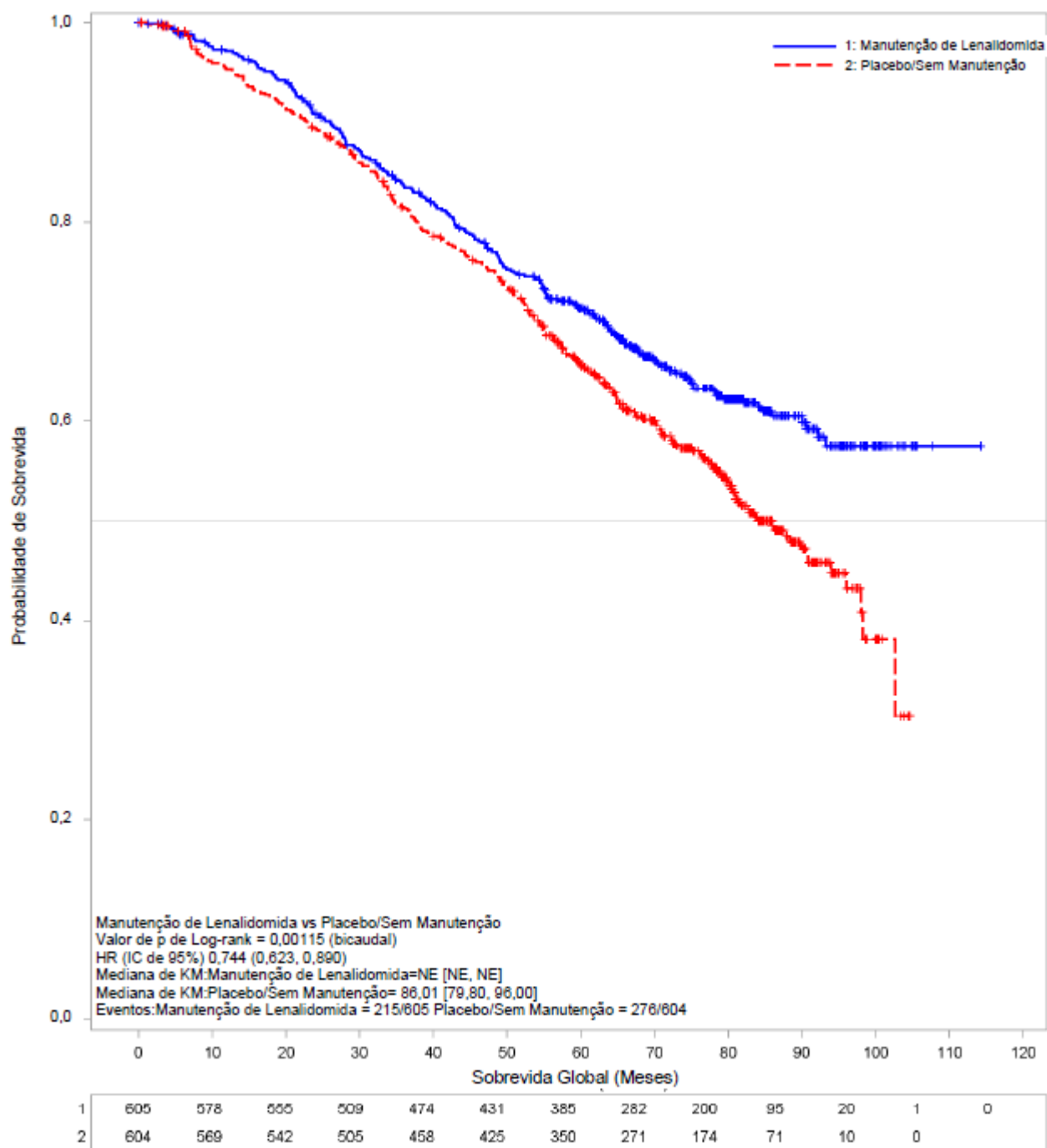
^c Intervalos de confiança de 95% sobre o tempo da SG mediana.

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

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

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

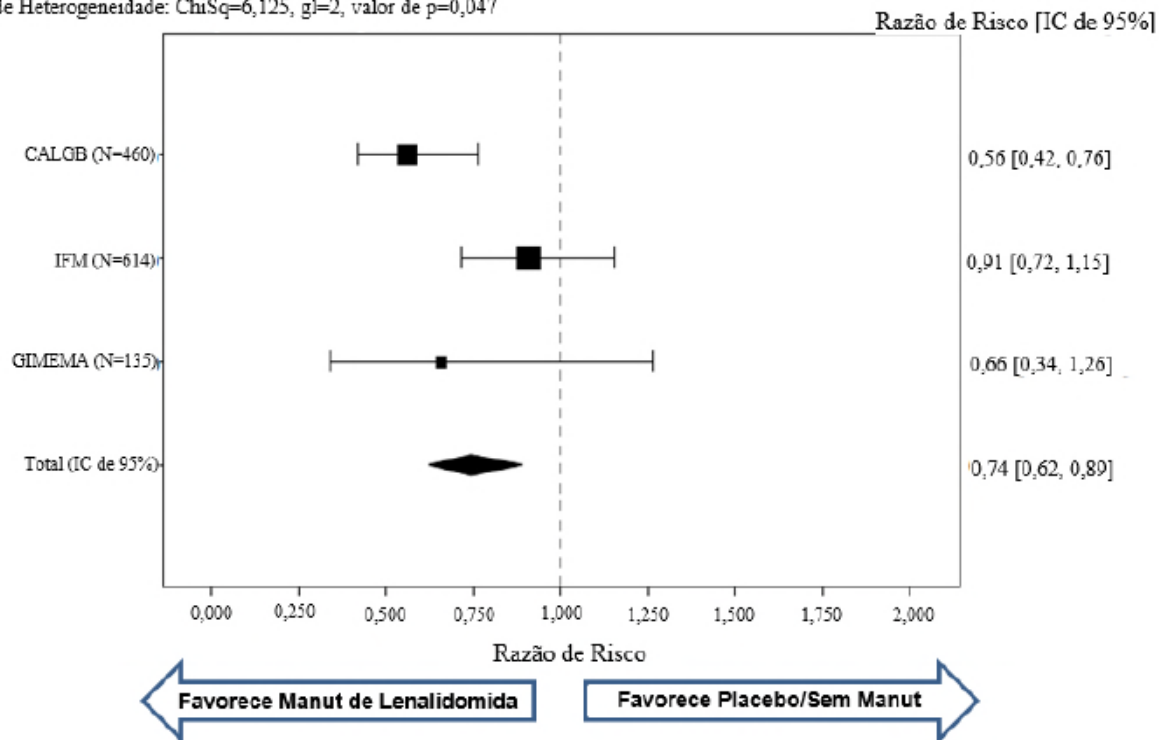
Plotagens de Kaplan-Meier para sobrevida global – análise agrupada – (População ITT Pós-TACT)



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

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

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



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

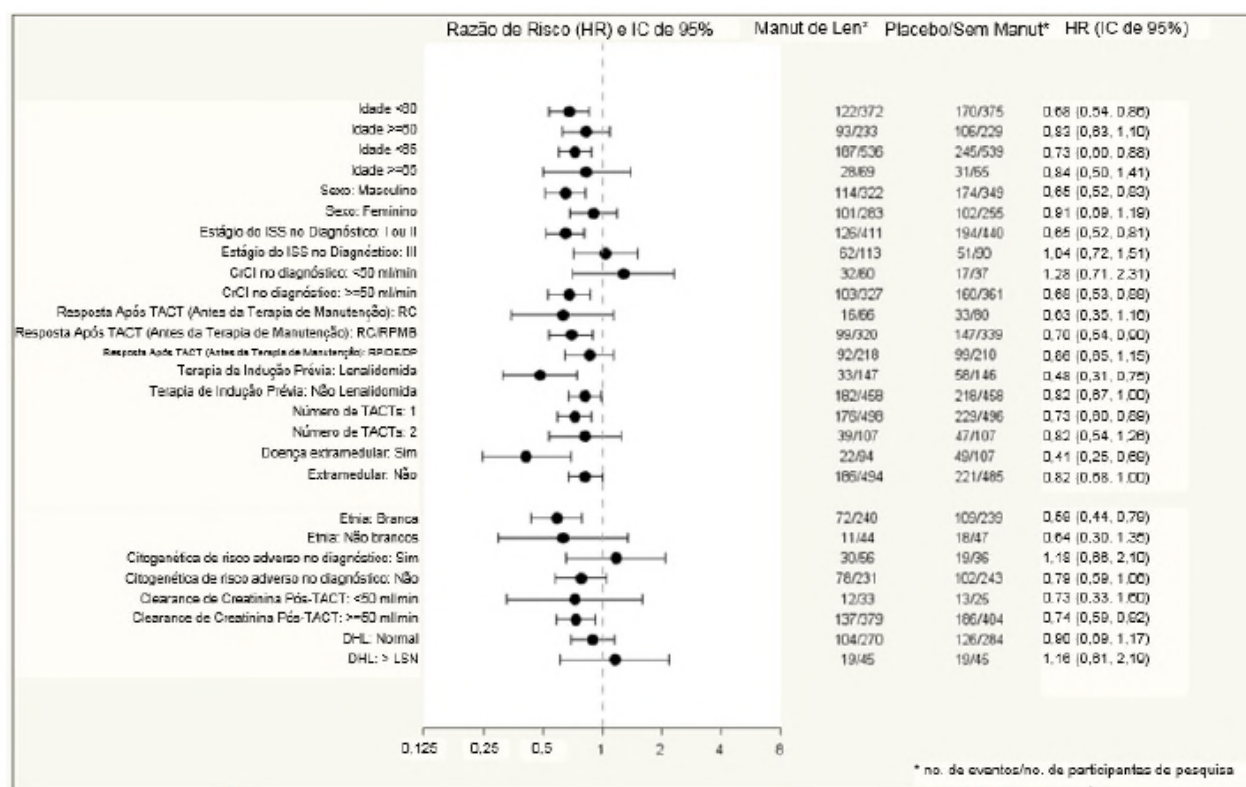
Observações: Para os Estudos CALGB 100104 e IFM 2005-02, a SG foi definida como o tempo desde a randomização até o óbito por qualquer causa. Para o estudo GIMEMA, a mesma definição foi aplicada, exceto que, para a análise primária, o cálculo da SG começou na data da avaliação clínica pós-TACT, uma vez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

Data para corte de dados de 01 Mar 2015

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

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

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



Favorece Manut de Lenalidomida

Favorece Placebo/Sem Manut

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

Observações: 1) Para os estudos CALGB e IFM, a idade na randomização está disponível e, portanto, é usada na análise do subgrupo etário (diferente do relatório de estudo clínico do IFM 2005-02). Para o estudo GIMEMA, apenas a idade no diagnóstico está disponível e é usada para a análise do subgrupo. 2) Para os estudos CALGB e IFM, o estágio do ISS no diagnóstico foi calculado com base na microglobulina κ 2 e na albumina no diagnóstico. 3) Os dados de citogenética e DHL estavam disponíveis apenas para os estudos IFM e GIMEMA; a inclusão da citogenética de risco adverso, t(4;14) ou del 17p na plotagem de forest da SG para a análise agrupada baseou-se no reconhecimento de que esse é considerado um dos fatores prognósticos negativos mais fortes. 4) Os dados sobre etnia estavam disponíveis apenas para os estudos CALGB e GIMEMA e os dados pós-TACT de CrCl estavam disponíveis apenas para os estudos CALGB e IFM. 5) Os fatores que não estão coerentemente disponíveis para todos os 3 estudos são mostrados na parte inferior da figura. Data para corte de dados = 01 Mar 2015.

2.4 Mieloma múltiplo refratário/recidivado

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Resumo da análise de eficácia para o estudo MM-009

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

NE = não estimável

RP = resposta parcial

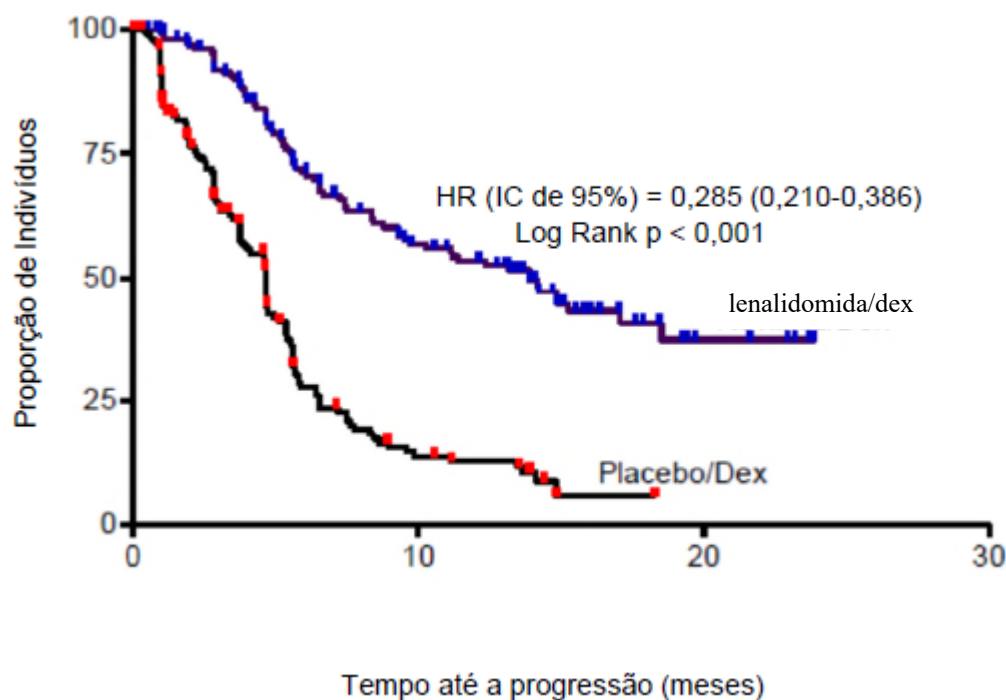
RC = resposta completa

Resumo da análise de eficácia para o estudo MM-010

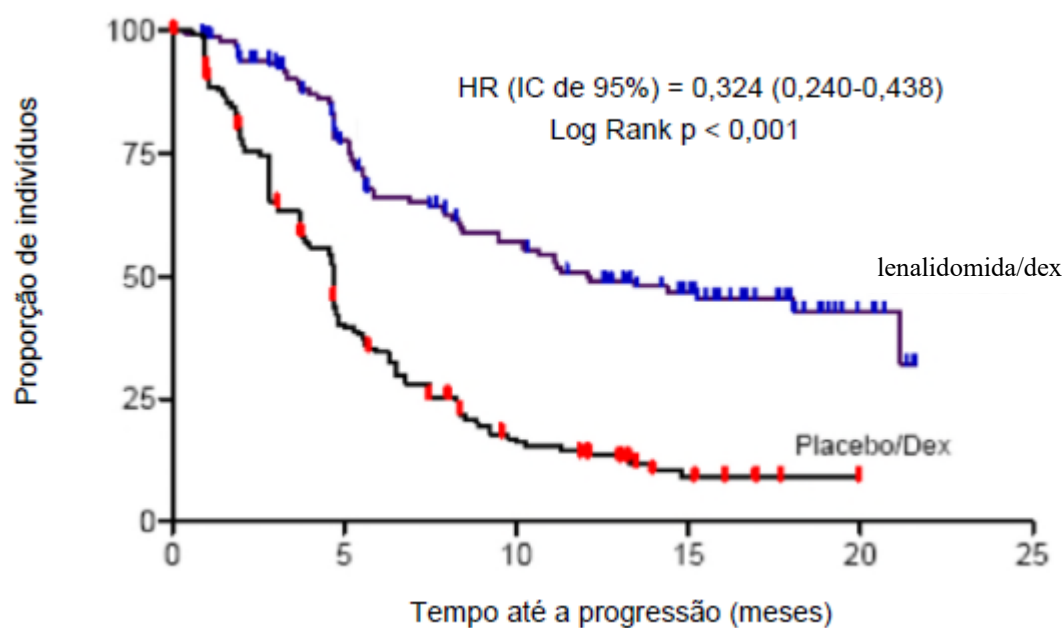
	Todos os pacientes		1 Linha de terapia anterior		> 1 Linha de terapia anterior	
Desfecho de Eficácia	Lenalidomida/D ex n = 176	Placebo/De x n = 175	Lenalidomida/D ex n = 56	Placebo/De x n = 57	Lenalidomida/D ex n = 120	Placebo/De x n=118
Tempo até a Progressão						
Eventos n (%)	68 (39)	130 (74)	18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

RC n (%) RP n (%)	77 (44)	34 (19)	27 (48)	15 (26)	50 (42)	19 (16)
Valor p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
RC ou RP n (%)	104 (59)	41 (23)	36 (64)	17 (30)	68 (57)	24 (20)
Valor p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
<i>Odds ratio</i>	4,72		4,24		5,12	
[IC de 95%]	[2,98; 7,49]		[1,93; 9,31]		[2,88; 9,11]	
Duração mediana da resposta (meses)						
[IC de 95%]						
<i>Hazard ratio</i> [IC de 95%]						
Valor p						
Sobrevida livre de progressão						
Eventos n (%)						
Mediana (meses)						
[IC de 95%]						
<i>Hazard ratio</i> [IC de 95%]						
Valor p						
Sobrevida global						
Eventos n (%)						
Mediana (meses)						
[IC de 95%]						
<i>Hazard ratio</i> [IC de 95%]						
Valor p						

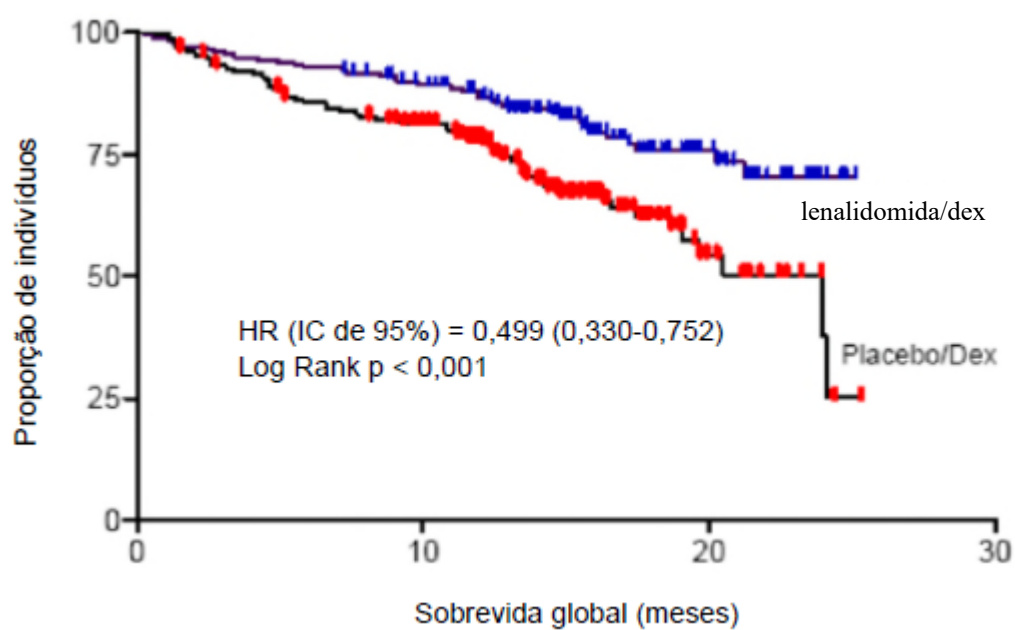
Estimativa Kaplan-Meier do tempo até a progressão - estudo MM-009



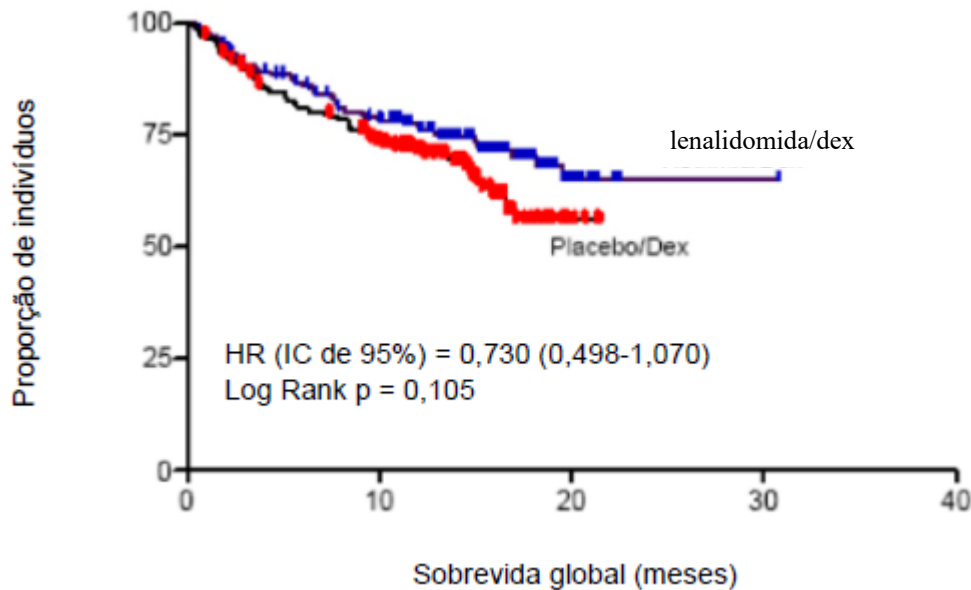
Estimativa Kaplan-Meier do tempo até a progressão - estudo MM-010



Sobrevida global por Kaplan-Meier - estudo MM-009



Sobrevida global por Kaplan-Meier - estudo MM-010



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

2.5 Síndrome mielodisplásica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Estudo MDS-003	Estudo MDS-004	
Resposta citogenética ^a	Lenalidomida 10 mg Geral	Lenalidomida 10 mg QD* Cic	Placebo QD*
ITT	N = 88 ^b	N = 61 ^b	N = 50 ^b
Resposta maior [n (%)]	36 (40,9)	15 (24,6)	0 (0,0)
Resposta menor [n (%)]	27 (30,7)	12 (19,7)	0 (0,0)
MITT	N = 52 ^b	N = 40 ^b	N = 35 ^b
Resposta maior [n (%)]	18 (34,6)	10 (25,0)	0 (0,0)
Resposta menor [n (%)]	20 (38,5)	7 (17,5)	0 (0,0)
Cic = cíclico (21 dias de um ciclo de 28 dias); QD (<i>quaque die</i>) = uma vez ao dia.; MITT = intenção de tratamento modificada. ^a Resposta maior = nenhuma anormalidade citogenética detectável no caso de anormalidade pré-existente presente. Resposta menor = $\geq 50\%$ de redução no percentual de metáfases anormais. ^b Número de indivíduos que foram avaliáveis quanto à resposta citogenética e que apresentaram no mínimo 20 metáfases analisáveis na visita basal e no mínimo em uma visita pós-basal.			

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Características basais demográficas e relacionadas à doença no AUGMENT

	Lenalidomida + Rituximabe (braço R²)	Rituximabe + Placebo (braço controle)
	n = 178	n = 180
Idade (anos)		
Mediana (Min, Max)	64,0 (26,0; 86,0)	62,0 (35,0; 88,0)
Distribuição da idade, n (%)		
< 65 anos	96 (53,9)	107 (59,4)
≥ 65 anos	82 (46,1)	73 (40,6)
Sexo, n (%)		
Masculino	75 (42,1)	97 (53,9)
Feminino	103 (57,9)	83 (46,1)
Raça		
Branco	118 (66,3)	115 (63,9)
Outros	54 (30,3)	64 (35,6)
Não coletado ou reportado	6 (3,4)	1 (0,60)
Área de superfície corporal (ASC, m²)		
Mediana (Min, Max)	1,8 (1,4; 3,1)	1,8 (1,3; 2,7)
Estágio do LF/LZM no momento do diagnóstico (investigador), n (%)		
LF	147 (82,6)	148 (82,2)
LF Grau 1	50 (28,1)	62 (34,4)
LF Grau 2	75 (42,1)	61 (33,9)
LF Grau 3a	22 (12,4)	25 (13,9)
LZM	31 (17,4)	32 (17,8)
Pontuação FLIPI basal (calculada), n (%)		

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

a) ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

b) FLIPI = Índice de Prognóstico Internacional para linfoma folicular

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

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

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

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

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

Corte de dados: 22 Junho 2018

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

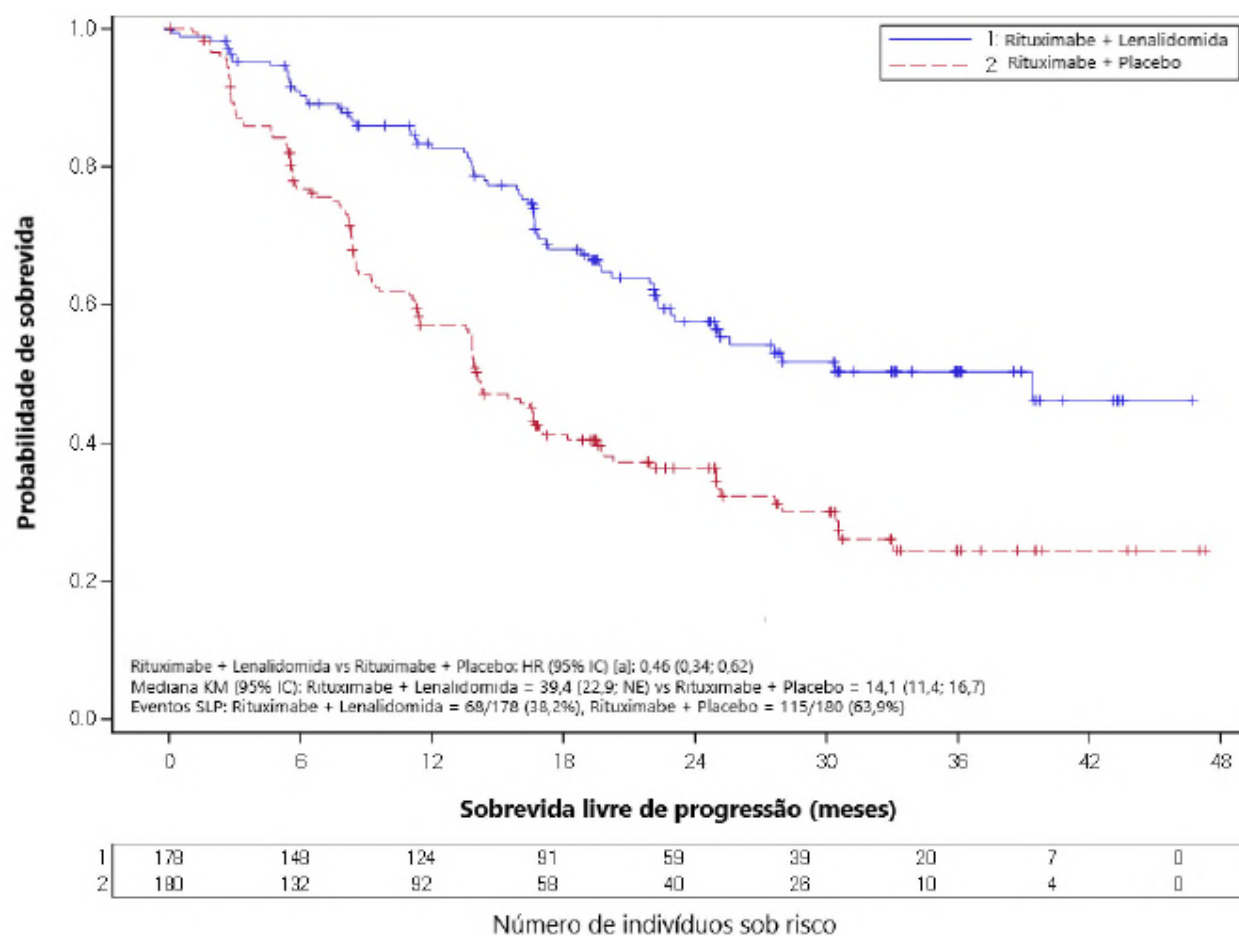
^a A mediana foi baseada na estimativa de Kaplan-Meier.

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

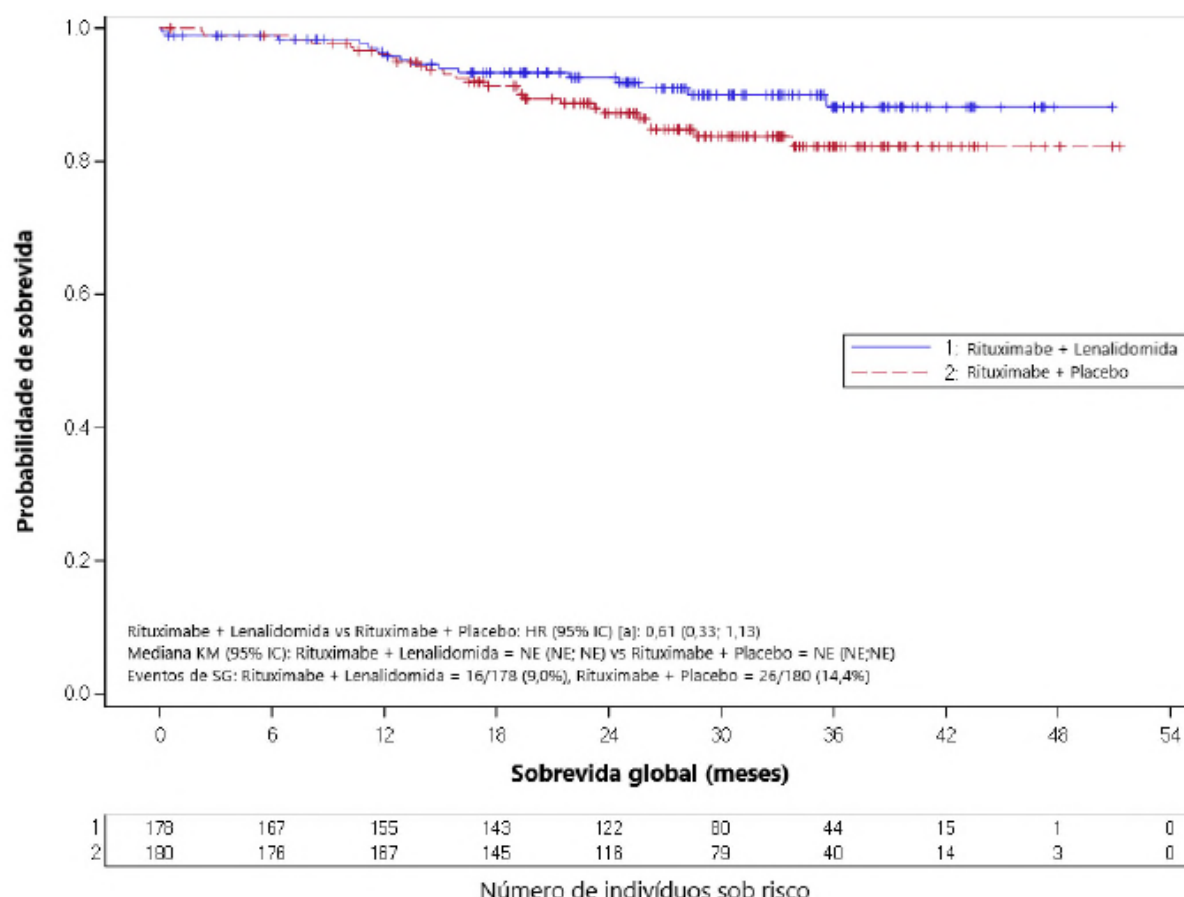
^c valor *p* do teste *log-rank* estratificado pelo tratamento com rituximabe prévio (sim; não), tempo desde a última terapia antilinfoma (<= 2; > 2 anos), e histologia da doença (LF; LZM).

^d Intervalo de confiança exato para distribuição binomial.

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



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



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

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

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

A dose de rituximabe foi de 375 mg/m² por semana no ciclo 1 (Dias 1, 8, 15 e 22) e no Dia 1 de cada ciclo de 28 dias (ciclos 3, 5, 7, 9 e 11). Todos os cálculos de dose de rituximabe foram baseados na área de superfície corporal (ASC) do paciente, usando o peso real do paciente.

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

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

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

Características demográficas básicas e relacionadas à doença no MAGNIFY

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

Corte de dados: 1 Maio 2017.

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

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

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

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

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

Resultados de eficácia do MAGNIFY

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

Corte de dados: 01 Maio 2017.

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

NE: Não estimável

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

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

2.7 Linfoma de células do manto refratário/recidivado

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

2.7.1 Estudo MCL-001

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

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

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

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

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

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

a) DP = desvio padrão

b) ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

c) MIPI = Índice de Prognóstico Internacional para LCM

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

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

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

Resultados de eficácia de MCL-001

Desfecho de eficácia:	Avaliação IRC (N=134)
Categoria de melhor resposta, n (%)	
Taxa de resposta global (RC+RCu+RP) [IC de 95%]	37 (27,6) [20,24; 36,00]
Resposta completa (RC+RCu)	10 (7,5) [3,64; 13,30]
RC	2 (1,5)
RCu	8 (6,0)
Resposta parcial (RP)	27 (20,1)
Doença estável (DE)	39 (29,1)
Doença progressiva (DP)	35 (26,1)
Sem avaliação da resposta	23 (17,2)
Duração da resposta global (RC + RCu + RP) (meses)	
N	37
Mediana [IC de 95%]	16,64 [7,73; 26,73]
Mínimo, máximo	0,0329; 29,1616
Número de eventos, n (%)	17 (45,9)
Observações classificadas, n (%)	20 (54,1)
Acompanhamento mediano a	5,82
Duração da resposta completa (RC + RCu) (meses)	
N	10
Mediana [IC de 95%]	16,64 (5,0630; 16,6335)
Mínimo, máximo	1,8082; 16,6356
Número de eventos, n (%)	3 (30,0)
Observações classificadas, n (%)	7 (70,0)
Acompanhamento mediano a	5,31

A mediana é a mediana univariada sem ajuste para classificação.

2.7.2 Estudo MCL-002

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

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

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

Características demográficas basais e relacionadas à doença em MCL-002

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

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

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

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

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

Resultados de eficácia de MCL-002

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

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

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

^a A mediana foi baseada na estimativa de KM.

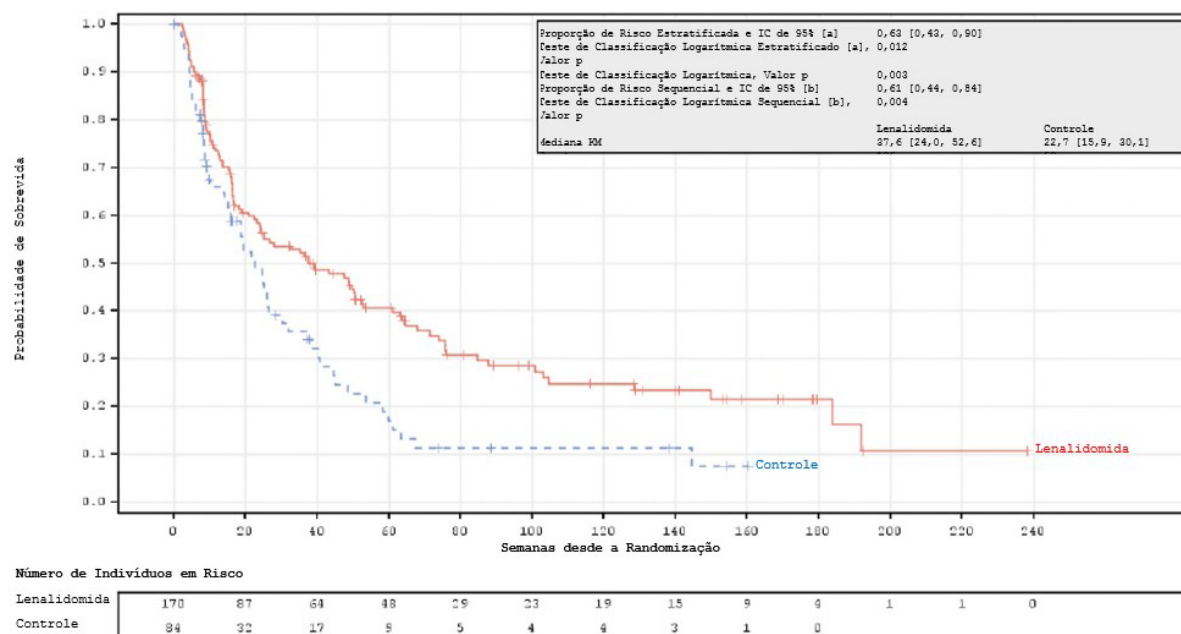
^b A faixa foi calculada como ICs de 95% sobre o tempo mediano de sobrevida.

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

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

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

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



2.8 Dados de segurança pré-clínica

2.8.1 Fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce

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

2.8.2 Estudos de desenvolvimento embriofetal

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

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

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

2.8.3 Desenvolvimento pré e pós-natal

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

2.8.4 Estudos de carcinogenicidade

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

2.8.5 Estudos de mutagênese

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

2.9 Referências bibliográficas

- N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1759-69. doi: 10.1056/NEJMoa1112704.
- Blood. 2018 Jan 18;131(3):301-310. doi: 10.1182/blood-2017-07-795047. Epub 2017 Nov 17.
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10068):519-27.
- Rosinol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD-GEM) as induction therapy prior autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma (MM): results of a prospective phase III PETHEMA/GEM trial [abstract]. Blood, 2017 ASH Annual Meeting Abstract. 2017;130 Suppl 1:abstract 2017
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med. 2017;376(14):1311-20
- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012;366:1782-91.
- McCarthy P, Owzar K, Hofmeister C, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012;366:1770-81.
- Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med 2014;371:895-905.
- Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007;357(21):2133-42.
- Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM- 010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia. 2009;23(11):2147-52.
- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357(21):2123-32.
- List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med. 2006;355(14):1456-65.
- Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood. 2011;118(14):3765-76.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

3.1.1 Mecanismo de ação

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

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

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

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

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

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

3.1.2 Eletrofisiologia cardíaca

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

3.2 Propriedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorção

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

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

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

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

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

3.2.2 Distribuição

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

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

3.2.3 Metabolismo

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

3.2.4 Excreção

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

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

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

3.2.5 Farmacocinética em crianças

Não existem dados disponíveis.

3.2.6 Farmacocinética em idosos

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

3.2.7 Farmacocinética no comprometimento renal

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

3.2.8 Farmacocinética no comprometimento hepático

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

3.2.9 Outros fatores intrínsecos

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Gravidez
- Mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 5.6 - Gravidez, lactação e fertilidade).
- Hipersensibilidade à lenalidomida ou a qualquer um dos excipientes.

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Geral

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

A talidomida é um agente teratogênico humano conhecido que causa malformações congênitas graves com risco à vida. A lenalidomida induziu malformações em macacos de maneira similar àquelas descritas com a talidomida (vide itens 5.6 - Gravidez, lactação e fertilidade e 2.8 - Dados de Segurança Pré-Clínica). Se lenalidomida for administrada durante a gravidez, um efeito teratogênico de lenalidomida em humanos não pode ser descartado.

Doação de sangue

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

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

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

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, azul de indigotina, que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Eventos tromboembólicos venosos e arteriais

- Há um aumento do risco de eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona ou outra quimioterapia (melfalano e prednisona). O risco de eventos tromboembólicos venosos é menor em pacientes na manutenção do mieloma múltiplo recém-diagnosticado após transplante autólogo de células-tronco, LCM tratados com lenalidomida em monoterapia; da mesma forma, o risco de eventos tromboembólicos venosos é menor (versus terapia Rd em MM) para pacientes com FL ou MZL tratados com terapia R².

- No estudo randomizado e duplo-cego, a incidência de eventos tromboembólicos venosos (incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes com LF ou LZM foi de 3,4% no braço R² versus 1,7% no braço controle (rituximabe + placebo).

- Houve um aumento do risco de eventos tromboembólicos arteriais (predominantemente infarto do miocárdio e eventos cerebrovasculares), em pacientes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona e em menor grau com lenalidomida, melfalano e prednisona. O risco de eventos tromboembólicos arteriais é menor em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado recebendo lenalidomida em monoterapia como manutenção após transplante autólogo de células-tronco do que em pacientes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em terapia combinada (com dexametasona ou melfalano e prednisona).

- No estudo randomizado e duplo-cego, a incidência de eventos tromboembólicos arteriais (incluindo infarto do miocárdio) em pacientes com LF ou LZM foi de 0,6% no braço R² versus 2,2% no braço controle (rituximabe + placebo).

- Consequentemente, os pacientes com fatores de risco conhecidos para tromboembolia - incluindo trombose anterior - devem ser monitorados cuidadosamente. Medidas devem ser tomadas para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo, tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia). A administração concomitante de agentes eritropoiéticos ou histórico de eventos tromboembólicos podem também aumentar o risco trombótico nestes pacientes. Portanto, agentes eritropoiéticos ou outros agentes que possam aumentar o risco de trombose, como a terapia de reposição hormonal, devem ser utilizados com precaução em pacientes com mieloma múltiplo recebendo lenalidomida com dexametasona. Uma concentração de hemoglobina acima de 11 g/dL deve levar à descontinuação dos agentes eritropoiéticos.

- Os pacientes e os médicos são aconselhados a ficarem atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo. Os pacientes devem ser orientados a buscar tratamento médico caso desenvolvam sintomas como falta de ar, dor torácica, inchaço dos braços ou pernas. Medicamentos antitrombóticos profiláticos devem ser recomendados, especialmente em pacientes com fatores de risco trombótico adicionais. A decisão de tomar medidas profiláticas antitrombóticas deve ser feita após uma avaliação cautelosa dos fatores de risco basais do paciente, individualmente.

- Se o paciente apresentar quaisquer eventos tromboembólicos, o tratamento deve ser descontinuado e a terapia padrão anticoagulante deve ser iniciada. Depois que o paciente tiver sido estabilizado no tratamento anticoagulante e quaisquer complicações do evento tromboembólico tiverem sido tratadas, o tratamento com lenalidomida pode ser reiniciado na dose original, considerando-se uma avaliação do risco-benefício. O paciente deve continuar a terapia anticoagulante durante o tratamento com lenalidomida.

Reações alérgicas e reações cutâneas sérias

- Angioedema, anafilaxia e reações dermatológicas sérias, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), foram relatadas. DRESS pode se apresentar como uma reação cutânea (por exemplo erupção cutânea ou dermatite esfoliativa), eosinofilia, febre e/ou linfadenopatia com complicações sistêmicas como hepatite, nefrite, pneumonia, miocardite e/ou pericardite. Estes eventos podem ser fatais.

- Pacientes com histórico de erupção cutânea de Grau 4 associada com tratamento com talidomida não devem receber lenalidomida. A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada para erupção cutânea de Grau 2-3. Lenalidomida deve ser descontinuada em casos de angioedema, anafilaxia, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS, e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

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

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

Aumento da mortalidade na leucemia linfocítica crônica

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

Distúrbios da tireoide

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

5.2 Mieloma múltiplo

Toxicidades hematológicas

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado não elegível a transplante

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

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

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

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

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

Mieloma múltiplo refratário/recidivado

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

Segunda neoplasia primária

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado não elegível a transplante

Em estudos clínicos em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, foi observado um aumento de segunda neoplasia primária invasiva, principalmente LMA e SMD, predominantemente em pacientes que receberam lenalidomida em combinação com melfalano ou imediatamente após uma dose elevada de melfalano. Nestes estudos, a taxa de incidência de malignidades hematológicas foi 1,57 por 100 pessoas-ano até a progressão para os grupos combinados com lenalidomida (MPR+R e MPR+p) e 0,36 por 100 pessoas-ano para o grupo controle MPp+p. A taxa de incidência de tumor sólido de segunda neoplasia primária invasiva 1,57 por 100 pessoas-ano para os grupos combinados com lenalidomida (MPR+R e MPR+p) versus 0,74 por 100 pessoas-ano para o grupo controle MPp+p. Uma frequência baixa de segunda neoplasia primária hematológica (0,14 por 100 pessoas-anos) foi observada nos grupos de tratamento com lenalidomida/dexametasona. Os pacientes que receberam terapia com lenalidomida até a progressão da doença não apresentaram uma incidência mais elevada de segunda neoplasia primária invasiva do que os pacientes tratados nos grupos com lenalidomida de duração fixa. Os resultados sugerem que a duração do tratamento com lenalidomida não está associada com um risco elevado de ocorrência de segunda neoplasia primária invasiva.

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

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

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

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

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

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

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

Mieloma múltiplo refratário/recidivado

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

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

5.3 Síndrome mielodisplásica

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

5.4 Linfoma folicular ou linfoma de zona marginal

Toxicidades hematológicas

Toxicidade hematológica (neutropenia e trombocitopenia) em pacientes com linfoma folicular ou linfoma de zona marginal previamente tratados com lenalidomida e rituximabe (R²): Recomenda-se monitoramento do hemograma completo semanalmente pelas primeiras 3 semanas do Ciclo 1 (28 dias), a cada 2 semanas durante os Ciclos 2-4, e no início de cada

ciclo posteriormente. Uma interrupção de dose e/ou redução de dose poderá ser necessária (vide item “8.2.3 – Linfoma folicular ou linfoma de zona marginal”).

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

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

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

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

Segunda neoplasia primária

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

5.5 Linfoma de células do manto

Toxicidades hematológicas

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

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

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

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

Morte precoce em pacientes com LCM

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

5.6 Gravidez, lactação e fertilidade

5.6.1 Uso na gravidez

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

A lenalidomida está estruturalmente relacionada com a talidomida.

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

- Se não for estabelecida uma contracepção eficaz, a paciente deve ser encaminhada para um profissional de saúde qualificado para aconselhamento em contracepção, para que possa ser iniciada uma contracepção. Podem considerar-se como exemplos de métodos de contracepção adequados, os seguintes: implante, dispositivo intrauterino com levonorgestrel (DIU), depósito de acetato de medroxiprogesterona, laqueadura das trompas, relações sexuais apenas com um parceiro vasectomizado (a vasectomia tem que ser confirmada por duas análises negativas ao sêmen), pílulas de inibição da ovulação só com progesterona (exemplo: desogestrel). Em decorrência do risco elevado de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com MM recebendo lenalidomida em regimes combinados e a uma menor extensão de pacientes com LCM recebendo lenalidomida em monoterapia, pílulas anticoncepcionais orais combinadas não são recomendadas. Se a paciente utiliza contraceptivo oral combinado, o método deverá ser alterado para um dos métodos listados anteriormente. O risco de tromboembolismo venoso continua por 4 a 6 semanas após a interrupção do contraceptivo oral combinado. A eficácia dos contraceptivos pode ser reduzida durante o co-tratamento com dexametasona. Os implantes e os dispositivos intrauterinos com levonorgestrel estão associados a um aumento do risco de infecção no momento da inserção e hemorragia vaginal irregular. Deve-se considerar a utilização de antibióticos profiláticos, particularmente em pacientes com neutropenia. Geralmente, os dispositivos intrauterinos com cobre não são recomendados devido aos potenciais riscos de infecção no momento da inserção e perda de sangue menstrual que pode comprometer as pacientes com neutropenia ou trombocitopenia.

- Mulheres em idade fértil devem fazer um teste de gravidez pelo menos a cada 4 semanas durante o tratamento com lenalidomida, e 4 semanas após o fim do tratamento, exceto em caso de esterilização tubária confirmada. Para mulheres com ciclos menstruais irregulares, os testes de gravidez devem ocorrer pelo menos a cada 2 semanas.

- Se a gravidez ocorrer durante o tratamento, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado. Sob estas condições, a paciente deve ser encaminhada a um obstetra/ginecologista com experiência em toxicidade reprodutiva para posterior avaliação e aconselhamento.

- É obrigatório que as mulheres em idade fértil recebam aconselhamento para estarem cientes dos riscos de lenalidomida. A lenalidomida é contraindicada em mulheres em idade fértil, a menos que todos os termos de aconselhamento sejam atendidos.

- Para pacientes do sexo masculino que fazem uso de lenalidomida, os dados clínicos demonstraram a presença de lenalidomida no sêmen humano. Assim, os pacientes do sexo masculino que fazem uso de lenalidomida devem utilizar preservativo durante as relações sexuais (mesmo que tenham sido submetidos a uma vasectomia bem sucedida) enquanto estiverem em terapia com lenalidomida e interrupções de dose, e por 30 dias após a descontinuação da terapia com lenalidomida se a sua parceira estiver em idade fértil. Pacientes do sexo masculino que fazem uso de lenalidomida não devem doar esperma e por pelo menos 30 dias após a descontinuação da terapia. Caso a parceira engravidar durante o tratamento com lenalidomida, o médico deverá ser imediatamente informado. A parceira deverá ser encaminhada para um médico obstetra/ginecologista com experiência em toxicidade reprodutiva para avaliação e aconselhamento.

5.6.2 Uso na lactação

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

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

5.7 Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

5.8 Uso em crianças e adolescentes

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

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

6.1 Interações medicamentosas

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

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

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

Quando digoxina foi coadministrada com lenalidomida (10 mg/dia), a $C_{\text{máx}}$ e $ASC_{0-\infty}$ da digoxina foram 14% mais elevados do que quando digoxina foi administrada concomitantemente com placebo. O monitoramento periódico dos níveis plasmáticos de digoxina, de acordo com a avaliação clínica e com base na prática clínica padrão em pacientes que recebem esta medicação, é recomendado durante a administração de lenalidomida.

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

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

Estudos *in vitro* demonstraram que lenalidomida não é um substrato da proteína humana de resistência do câncer de mama (BCRP), dos transportadores da proteína de resistência a múltiplas drogas (MRP) MRP1, MRP2 ou MRP3, dos transportadores aniônicos orgânicos (OAT) OAT1 e OAT3, do polipeptídeo de transporte aniônico orgânico 1B1 (OATP1B1 ou OATP2), dos transportadores catiônicos orgânicos (OCT) OCT1 e OCT2, da proteína de extrusão de múltiplas drogas e toxinas (MATE) MATE1, e dos novos transportadores catiônicos orgânicos (OCTN) OCTN1 e OCTN2. A lenalidomida não é um inibidor da bomba de exportação de sais biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 ou OCT2.

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

Pacientes com MM recebendo lenalidomida e dexametasona e a uma menor extensão de pacientes na manutenção do mieloma múltiplo recém-diagnosticado após transplante autólogo de células-tronco, SMD e LCM recebendo lenalidomida

em monoterapia, bem como pacientes que fazem uso de pílulas anticoncepcionais orais combinadas ou terapia de reposição hormonal, apresentam um risco elevado de eventos tromboembólicos venosos. Os médicos devem avaliar o risco-benefício dos métodos anticoncepcionais ou de reposição hormonal com seus pacientes. Devem ser tomadas medidas eficazes para evitar a gravidez (vide itens 5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “5.6.1 - na gravidez).

6.2 Interações com testes laboratoriais

Não foram identificadas interações.

6.3 Outras formas de interação

Não foram identificadas interações.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

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

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1 Administração

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

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

8.2 Adultos

8.2.1 Mieloma múltiplo

MIELOMA MÚLTIPLO RECÉM-DIAGNOSTICADO

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

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

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

A dose é mantida ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais. As orientações para a modificação de dose em mieloma múltiplo recém-diagnosticado, como demonstrado a seguir, são recomendadas para o gerenciamento da neutropenia ($\text{ANC} < 500/\text{mcL}$), neutropenia de Grau 4 ($\text{ANC} < 500/\text{mcL}$) ou neutropenia febril (febre $\geq 38,5^\circ\text{C}$ e $\text{ANC} <$

1.000/mcL), trombocitopenia de Grau 4 (plaquetas < 25.000/mcL) ou outras toxicidades não hematológicas de Grau 3 ou 4 consideradas relacionadas à lenalidomida.

Ajuste de dose recomendado

Passos para redução da dose*

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

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

Trombocitopenia

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

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

Neutropenia

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

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

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

Outras toxicidades de Grau 3/4

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

Descontinuação de lenalidomida

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

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

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

ou que não conseguiram concluir a terapia combinada em decorrência da intolerância são tratados com 10 mg de lenalidomida via oral nos Dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias, administrados até a progressão da doença.

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

Ajuste de dose recomendado

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

Passos para redução da dose

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

Trombocitopenia

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

Neutropenia

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

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

Outras toxicidades de Grau 3/4

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

Descontinuação de lenalidomida

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

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

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

recomendada de dexametasona é 20 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12, por até oito ciclos de 3 semanas.

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

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

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

Ajuste de dose recomendado

Trombocitopenia

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

Neutropenia

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

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

Outras toxicidades de Grau 3/4

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

Descontinuação de lenalidomida

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

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

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1-21, por até seis ciclos de 28 dias. A dose recomendada de bortezomibe é 1,3 mg/m², nos Dias 1, 4, 8 e 11, por até seis ciclos de 28 dias. A dose recomendada de dexametasona é 40 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1 a 4 e 9 a 12, por até seis ciclos de 28 dias. Os pacientes devem completar até seis ciclos de 28 dias (24 semanas) do tratamento inicial com RVd.

Esquema Alternativo

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1-14, por até oito ciclos de 21 dias. A dose recomendada de bortezomibe é 1,3 mg/m², nos Dias 1, 4, 8 e 11, por até oito ciclos de 3 semanas. A dose recomendada de dexametasona é 20 mg, via oral, uma vez ao dia, nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12, por até oito ciclos de 3 semanas. Os pacientes devem completar até oito ciclos de 21 dias (24 semanas) do tratamento inicial com RVd.

Para os pacientes que prosseguem para o transplante autólogo de células-tronco, deve ocorrer a mobilização hematopoiética das células tronco no período de 4 ciclos da terapia inicial.

O tratamento com lenalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona não deve ser iniciado se ANC < 1.000/mcL e o número de plaquetas < 50.000/mcL.

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

Para ajustes de dose devido à toxicidade com bortezomibe ou dexametasona, consultar as informações de prescrição do produto.

Ajuste de dose recomendado

Trombocitopenia

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

Neutropenia

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

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

Outras toxicidades de Grau 3/4

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

Descontinuação de lenalidomida

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

- Tratamento de manutenção com lenalidomida após transplante autólogo de células-tronco

Após o transplante autólogo de células-tronco, iniciar o tratamento de manutenção com lenalidomida assim que houver recuperação hematológica adequada (aproximadamente 3 a 6 meses, ANC $\geq 1000/\mu\text{L}$ e/ou contagens de plaquetas $\geq 75.000/\mu\text{L}$), a critério do médico.

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 10 mg/dia de forma contínua (Dias 1-28 dos ciclos repetidos de 28 dias), administrados até a progressão da doença ou intolerância. Após 3 ciclos de tratamento de manutenção (84 dias), a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia se for tolerada.

Ajuste de dose recomendado

Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Ação recomendada*
Reduzem para < 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e monitorar semanalmente a contagem de células sanguíneas
Retornam para ≥ 30.000/mcL	Reiniciar a lenalidomida com 5 mg abaixo da dose anterior
Para cada redução subsequente abaixo de < 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para ≥ 30.000/mcL	Reiniciar a lenalidomida com 5 mg abaixo da dose anterior
Se a dose diária for de 5 mg, para cada redução subsequente abaixo de < 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para ≥ 30.000/mcL	Reiniciar a lenalidomida com 5 mg nos Dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias. Não administrar doses abaixo de 5 mg nos Dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias.

* Após 3 ciclos de manutenção com lenalidomida, a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia, se tolerado.

Neutropenia

Quando os neutrófilos	Ação recomendada ^{a, b}
Reduzem para < 500/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e monitorar semanalmente a contagem de células sanguíneas
Retornam para ≥ 500/mcL	Reiniciar a lenalidomida com 5 mg abaixo da dose anterior
Para cada redução subsequente abaixo de < 500/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para ≥ 500/mcL	Reiniciar a lenalidomida com 5 mg abaixo da dose anterior
Se a dose diária for de 5 mg, para cada redução subsequente abaixo de < 500/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para ≥ 500/mcL	Reiniciar a lenalidomida com 5 mg nos Dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias. Não administrar doses abaixo de 5 mg nos Dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias.

^a A critério do médico, se a neutropenia for a única toxicidade em qualquer nível de dose, adicione um fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) e mantenha o nível de dose da lenalidomida.

^b Após 3 ciclos de manutenção com lenalidomida, a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia, se tolerado.

Outras toxicidades de Grau 3/4

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

Descontinuação de lenalidomida

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

MIELOMA MÚLTIPLO REFRATÁRIO/RECIDIVADO

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg/dia via oral nos Dias 1-21, em ciclos de tratamento a cada 28 dias para mieloma múltiplo. A dose recomendada de dexametasona é 40 mg/dia nos Dias 1-4, 9-12 e 17-20 de cada ciclo de 28 dias durante os primeiros 4 ciclos de terapia, e depois 40 mg/dia via oral nos Dias 1-4 a cada 28 dias. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A administração é continuada ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais [vide item 8.5- Uso em pacientes com função renal comprometida] para os ajustes da dose inicial de lenalidomida, recomendados para pacientes com comprometimento renal (Clcr < 60 mL/min)].

Ajuste de dose recomendado

Os ajustes de dose, conforme resumidos a seguir, são recomendados para gerenciar a neutropenia ou trombocitopenia de Grau 3 ou 4, ou outra toxicidade de Grau 3 ou 4 considerada relacionada com a lenalidomida.

Etapas para a redução da dose

Dose inicial	25 mg
Nível posológico -1	15 mg
Nível posológico -2	10 mg
Nível posológico -3	5 mg

Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Reduzem pela primeira vez para < 30.000/mcL Retornam para ≥ 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida Reiniciar lenalidomida no nível de dose -1
Para cada redução subsequente abaixo de < 30.000/mcL Retornam para ≥ 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -2 ou -3), uma vez ao dia.

Neutropenia

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Reduzem pela primeira vez para < 500/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para ≥ 500/mcL, quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Reiniciar lenalidomida com a dose inicial, uma vez ao dia.
Retornam para ≥ 500/mcL, quando são observadas toxicidades hematológicas dependentes da dose que não a neutropenia	Reiniciar lenalidomida no nível de dose -1, uma vez ao dia
Para cada redução subsequente abaixo de < 500/mcL Retornam para ≥ 500/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -1, -2 ou -3), uma vez ao dia.

No caso de neutropenia, deve-se considerar a utilização de fatores de crescimento no gerenciamento do paciente.

Outras toxicidades de Grau 3/4

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

Descontinuação de lenalidomida

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

8.2.2 Síndrome mielodisplásica

Dose recomendada

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

A administração é continuada ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais.

Vide item “8.50 - Uso em pacientes com função renal comprometida” para os ajustes da dose inicial de lenalidomida, recomendados para pacientes com comprometimento renal (Clcr < 60 mL/min).

Ajuste de dose recomendado

Trombocitopenia

Os pacientes que recebem inicialmente 10 mg e que apresentam trombocitopenia devem ter sua administração ajustada como se segue:

Se trombocitopenia se desenvolver DENTRO de 4 semanas do início do tratamento com 10 mg

Se o valor basal $\geq 100.000/\text{mcL}$

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Reduzem para $< 50.000/\text{mcL}$	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Retornam para $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Se o valor basal $< 100.000/\text{mcL}$

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Reduzem para 50% do valor basal	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Se o valor basal é $\geq 60.000/\text{mcL}$ e retorna para $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.
Se o valor basal é $< 60.000/\text{mcL}$ e retorna para $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias

Se trombocitopenia se desenvolver APÓS 4 semanas do início do tratamento com 10 mg

Quando as plaquetas	Ação recomendada
$< 30.000/\text{mcL}$ ou $< 50.000/\text{mcL}$ com transfusão de plaquetas	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Retornam para $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sem insuficiência hemostática)	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Pacientes que apresentam trombocitopenia com 5 mg diários devem ter sua administração ajustada como se segue:

Se trombocitopenia se desenvolver durante o tratamento com 5 mg diários

Quando as plaquetas	Ação recomendada
$< 30.000/\text{mcL}$ ou $< 50.000/\text{mcL}$ com transfusão de plaquetas	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Retornam para $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sem insuficiência hemostáticos)	Reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias em ciclos repetidos de 28 dias.

Neutropenia

Os pacientes que recebem inicialmente 10 mg e que apresentam neutropenia devem ter sua dose ajustada como se segue:

Se neutropenia se desenvolver DENTRO de 4 semanas do início do tratamento com 10 mg

Se ANC basal $\geq 1.000/\text{mcL}$

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Reduzem para $< 750/\text{mcL}$	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Retornam para $\geq 1.000/\text{mcL}$	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Se ANC basal $< 1.000/\text{mcL}$

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Reduzem para $< 500/\text{mcL}$	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Retornam para $\geq 500/\text{mcL}$	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Se neutropenia se desenvolver APÓS 4 semanas do início do tratamento com 10 mg

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
-----------------------	------------------

< 500/mcL por ≥ 7 dias ou < 500/mcL associado com febre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) Retornam para $\geq 500/\text{mcL}$	Interromper o tratamento com lenalidomida. Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.
---	---

Pacientes que apresentam neutropenia com 5 mg diários devem ter sua administração ajustada como se segue:

Se neutropenia se desenvolver durante o tratamento com 5 mg diários

Quando os neutrófilos < 500/mcL por ≥ 7 dias ou < 500/mcL associado com febre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) Retornam para $\geq 500/\text{mcL}$	Ação recomendada Interromper o tratamento com lenalidomida. Reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.
--	---

Outras toxicidades de Grau 3/4

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

Descontinuação de lenalidomida

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

8.2.3 Linfoma folicular ou linfoma de zona marginal

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 20 mg via oral uma vez ao dia nos Dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias por até 12 ciclos de tratamento. A dose inicial recomendada de rituximabe é 375 mg/m^2 via intravenosa (IV) a cada semana no Ciclo 1 (Dias 1, 8, 15 e 22) e Dia 1 de cada ciclo de 28 dias nos Ciclos 2 a 5.

O tratamento com lenalidomida não deverá ser iniciado caso a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) seja $< 1.000/\text{mcL}$ e número de plaquetas $< 50.000/\text{mcL}$, salvo se secundários à infiltração da medula óssea pelo linfoma.

A administração é continuada ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais [vide item 8.5 - Uso em pacientes com função renal comprometida- para os ajustes da dose inicial de lenalidomida, recomendados para pacientes com comprometimento renal ($\text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$)].

Para ajustes de dose devido à toxicidade com rituximabe, consultar as informações de bula do produto.

Ajustes de dose recomendado

Os ajustes de dose, conforme resumido a seguir, são recomendados para gerenciar neutropenia ou trombocitopenia de Grau 3 ou 4, ou outra toxicidade de Grau 3 ou 4 considerada relacionada à lenalidomida.

Trombocitopenia

Quando as plaquetas:	Ação Recomendada
Reduzem para < 50.000 células/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma semanalmente
Retornam para ≥ 50.000 células/mcL	Reiniciar lenalidomida na dose de 15 mg uma vez ao dia (Dias 1-21 do ciclo de 28 dias)

Para cada redução subsequente abaixo de 50.000 células/mcL Retornam para ≥ 50.000 células/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma semanalmente Reiniciar lenalidomida uma vez ao dia na dose de 5 mg a menos do que a dose anterior. Caso a dose inicial do paciente tenha sido de 20 mg, não administrar abaixo de 5 mg ao dia. Caso a dose inicial do paciente tenha sido de 10 mg, não administrar abaixo de 5 mg em dias alternados.
---	--

Neutropenia

Quando ANC	Ação recomendada ^a
Reduz para < 1.000 células/mcL por no mínimo 7 dias OU Reduz para < 1.000 células/mcL com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) OU Reduz para < 500 células/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma semanalmente
Retorna para ≥ 1.000 células/mcL	Reiniciar lenalidomida na dose de 15 mg (Dias 1-21 do ciclo de 28 dias)
Para cada redução subsequente abaixo de 1.000 células/mcL por no mínimo 7 dias ou redução para < 1.000 células/mcL com febre associada ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) ou redução para < 500 células/mcL Retorna para ≥ 1.000 células/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma semanalmente Reiniciar lenalidomida com 5 mg a menos do que a dose anterior. Caso a dose inicial do paciente tenha sido de 20 mg, não administrar abaixo de 5 mg ao dia. Caso a dose inicial do paciente tenha sido de 10 mg, não administrar abaixo de 5 mg em dias alternados.

a A critério do médico, se a neutropenia for a única toxicidade em qualquer nível de dose, adicione um fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF).

Outras Toxicidades de Grau 3/4

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

Descontinuação de lenalidomida

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

8.2.4 Linfoma de Células do Manto Recidivante ou Refratário

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg administrados via oral uma vez ao dia nos Dias 1-21, repetidos em ciclos de tratamento a cada 28 dias. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A administração é continuada ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais [vide item “8.5 - Uso em pacientes com função renal comprometida” para os ajustes da dose inicial de lenalidomida, recomendados para pacientes com comprometimento renal ($\text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$)].

Ajustes de dose recomendado

Os ajustes de dose, conforme resumido a seguir, são recomendados para gerenciar neutropenia ou trombocitopenia de Grau 3 ou 4, ou outra toxicidade de Grau 3 ou 4 considerada relacionada à lenalidomida.

Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Reduzem para < 50.000 células/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma no mínimo a cada 7 dias
Retornam para ≥ 60.000 células/mcL	Reiniciar lenalidomida em 20 mg uma vez ao dia (Dias 1-21 do ciclo de 28 dias)
Para cada redução subsequente abaixo de 50.000 células/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma no mínimo a cada 7 dias
Retornam para ≥ 60.000 células/mcL	Reiniciar lenalidomida uma vez ao dia (Dias 1-21 do ciclo de 28 dias) com 5 mg a menos do que a dose anterior. Após a dose de 5 mg diários, reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias.

Neutropenia

Quando ANC	Ação recomendada
Reduz para < 1.000 células/mcL por no mínimo 7 dias	Interromper o tratamento com lenalidomida e acompanhar o hemograma no mínimo a cada 7 dias
OU	
Reduz para < 1.000 células/mcL com febre associada (temperatura corporal ≥ 38,5°C)	
OU	Reiniciar lenalidomida em 20 mg
Reduz para < 500 células/mcL	
Retorna para ≥ 1.000 células/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Para cada redução subsequente abaixo de 1.000 células/mcL por no mínimo 7 dias ou redução para < 1.000 células/mcL com febre associada (≥ 38,5°C) ou redução para < 500 células/mcL	
Retorna para ≥ 1.000 células/mcL	

Outras Toxicidades de Grau 3/4

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

Descontinuação de lenalidomida

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

8.3 Pacientes pediátricos

Não há dados disponíveis que suportam a utilização em pacientes com idade inferior a 18. Por questões de segurança, lenalidomida não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

8.4 Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário para lenalidomida.

Uma vez que os pacientes idosos são mais propensos a apresentar função renal reduzida e lenalidomida é eliminada pelos rins, recomenda-se cuidado na escolha da dose (vide item 8.5 – Uso em pacientes com função renal comprometida).

Para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, a proporção risco/benefício dos idosos (> 75 anos) deve ser avaliada com cuidado. Para pacientes com ≥ 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é 20 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias.

8.5 Uso em pacientes com função renal comprometida

A lenalidomida é eliminada principalmente na forma inalterada pelos rins, portanto, recomenda-se cuidado na escolha da dose e o monitoramento da função renal é aconselhável. Nenhum ajuste de dose é necessário para os pacientes com $\text{Clcr} \geq 60 \text{ mL/min}$. Os ajustes de dose de lenalidomida a seguir são recomendados no início da terapia para pacientes com $\text{Clcr} < 60 \text{ mL/min}$.

Função renal (Clcr)	Dose inicial	Dose inicial	Dose inicial
Função renal normal / comprometimento renal leve ($\geq 60 \text{ mL/min}$)	25 mg A cada 24 horas	20 mg A cada 24 horas	10 mg A cada 24 horas
Comprometimento renal moderado ($30 \leq \text{Clcr} < 60 \text{ mL/min}$)	10 mg ^a A cada 24 horas	10 mg ^b A cada 24 horas	5 mg A cada 24 horas
Comprometimento renal grave ($\text{Clcr} < 30 \text{ mL/min}$, sem necessidade de diálise)	15 mg A cada 48 horas	5 mg Uma vez ao dia	5 mg A cada 48 horas
Nefropatia em estágio terminal ($\text{Clcr} < 30 \text{ mL/min}$, com necessidade de diálise)	5 mg Uma vez ao dia. Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise	5 mg Uma vez ao dia. Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise.	5 mg 3 vezes por semana após cada diálise Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise

Clcr = depuração da creatinina

^aA dose pode ser escalonada para 15 mg a cada 24 horas após 2 ciclos se o paciente não estiver respondendo ao tratamento e estiver tolerando ao medicamento.

^bA dose pode ser escalonada para 15 mg a cada 24 horas após 2 ciclos se o paciente estiver tolerando o tratamento.

Após o início da terapia com lenalidomida, a modificação subsequente da dose de lenalidomida deve ser baseada na tolerância individual do paciente ao tratamento, conforme descrito.

8.6 Uso em pacientes com função hepática comprometida

Não foram conduzidos estudos em pacientes com comprometimento hepático. Lenalidomida não é conhecida por ser metabolizada pelo fígado; a eliminação de lenalidomida não alterada ocorre predominantemente pela via renal (vide 3. -2.3 Metabolismo e 3.2.4 Excreção).

9. REAÇÕES ADVERSAS

9.1 Dados de estudos clínicos

9.1.1 Mieloma múltiplo recém-diagnosticado não elegível a transplante

Reações adversas (RAM) comuns, Grau 3/4, e graves por classe de sistemas e órgãos/termo preferido (MM-20: População de Segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido	Todas RAMs			RAMs de Grau 3/4			RAMs Graves		
	Rd (n = 532)	Rd18 (n = 540)	MPT (n = 541)	Rd (n = 532)	Rd18 (n = 540)	MPT (n = 541)	Rd (n = 532)	Rd18 (n = 540)	MPT (n = 541)
Distúrbios gerais e condições do local de administração									
Fadiga %	173 (32,5)	177 (32,8)	154 (28,5)	39 (7,3)	46 (8,5)	31 (5,7)	-	-	-
Astenia	150 (28,2)	123 (22,8)	124 (22,9)	41 (7,7)	33 (6,1)	32 (5,9)	-	-	-
Pirexia	114 (21,4)	102 (18,9)	76 (14,0)	13 (2,4)	7 (1,3)	7 (1,3)	18 (3,4)	11 (2,0)	8 (1,5)
Dor torácica não cardíaca	29 (5,5)	31 (5,7)	18 (3,3)	-	-	-	-	-	-
Distúrbios gastrointestinais									

Diarreia	242 (45,5)	208 (38,5)	89 (16,5)	21 (3,9)	18 (3,3)	8 (1,5)	-	-	-
Dor abdominal %	69 (13,0)	41 (7,6)	30 (5,5)	-	-	-	-	-	-
Dispepsia	57 (10,7)	28 (5,2)	36 (6,7)	-	-	-	-	-	-
Dor abdominal superior	45 (8,5)	37 (6,9)	29 (5,4)	-	-	-	-	-	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo									
Dor nas costas	170 (32,0)	145 (26,9)	116 (21,4)	37 (7,0)	34 (6,3)	28 (5,2)	19 (3,6)	19 (3,5)	10 (1,8)
Espasmos musculares	109 (20,5)	102 (18,9)	61 (11,3)	-	-	-	-	-	-
Artralgia	101 (19,0)	71 (13,1)	66 (12,2)	-	-	-	-	-	-
Dor nos ossos	87 (16,4)	77 (14,3)	62 (11,5)	-	-	-	-	-	-
Dor nas extremidades	79 (14,8)	66 (12,2)	61 (11,3)	-	-	-	-	-	-
Dor musculoesquelética	67 (12,6)	59 (10,9)	36 (6,7)	-	-	-	-	-	-
Dor torácica musculoesquelética	60 (11,3)	51 (9,4)	39 (7,2)	-	-	-	-	-	-
Fraqueza muscular	43 (8,1)	35 (6,5)	29 (5,4)	-	-	-	-	-	-
Dor no pescoço	40 (7,5)	19 (3,5)	10 (1,8)	-	-	-	-	-	-
Infecções e infestações									
Bronquite	90 (16,9)	59 (10,9)	43 (7,9)	9 (1,7)	6 (1,1)	3 (0,6)	12 (2,3)	6 (1,1)	2 (0,4)
Nasofaringite	80 (15,0)	54 (10,0)	33 (6,1)	-	-	-	-	-	-
Infecção do trato urinário	76 (14,3)	63 (11,7)	41 (7,6)	-	-	-	-	-	-
Infecção do trato respiratório superior%	69 (13,0)	53 (9,8)	31 (5,7)	-	-	-	6 (1,1)	9 (1,7)	2 (0,4)
Pneumonia@	66 (12,4)	68 (12,6)	40 (7,4)	43 (8,1)	45 (8,3)	31 (5,7)	52 (9,8)	48 (8,9)	35 (6,5)
Infecção do trato respiratório %	35 (6,6)	25 (4,6)	21 (3,9)	7 (1,3)	4 (0,7)	1 (0,2)	-	-	-
Influenza	33 (6,2)	23 (4,3)	15 (2,8)	-	-	-	-	-	-
Gastroenterite	32 (6,0)	17 (3,1)	13 (2,4)	-	-	-	-	-	-
Infecção do trato respiratório inferior	29 (5,5)	14 (2,6)	16 (3,0)	10 (1,9)	3 (0,6)	3 (0,6)	-	-	-
Rinite	29 (5,5)	24 (4,4)	14 (2,6)	-	-	-	-	-	-
Celulite	-	-	-	8 (1,5)	3 (0,6)	2 (0,4)	8 (1,5)	3 (0,6)	2 (0,4)
Sepse@	-	-	-	14 (2,6)	8 (1,5)	7 (1,3)	15 (2,8)	10 (1,9)	8 (1,5)
Distúrbios do sistema nervoso									
Cefaleia	75 (14,1)	52 (9,6)	56 (10,4)	-	-	-	-	-	-
Disgeusia	39 (7,3)	45 (8,3)	22 (4,1)	-	-	-	-	-	-
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático d									
Anemia	233 (43,8)	193 (35,7)	229 (42,3)	97 (18,2)	85 (15,7)	102 (18,9)	24 (4,5)	15 (2,8)	23 (4,3)
Neutropenia	186 (35,0)	178 (33,0)	328 (60,6)	148 (27,8)	143 (26,5)	243 (44,9)	9 (1,7)	5 (0,9)	7 (1,3)
Trombocitopenia	104 (19,5)	100 (18,5)	135 (25,0)	44 (8,3)	43 (8,0)	860 (11,1)	5 (0,9)	6 (1,1)	10 (1,8)
Neutropenia febril	7 (1,3)	17 (3,1)	15 (2,8)	6 (1,1)	16 (3,0)	14 (2,6)	5 (0,9)	7 (1,3)	13 (2,4)
Pancitopenia	5 (0,9)	6 (1,1)	7 (1,3)	1 (0,2)	3 (0,6)	5 (0,9)	0 (0)	2 (0,4)	4 (0,7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais									
Tosse	121 (22,7)	94 (17,4)	68 (12,6)	-	-	-	-	-	-
Dispneia	-	-	-	30 (5,6)	22 (4,1)	18 (3,3)	14 (2,6)	7 (1,3)	8 (1,5)
Epistaxe	32 (6,0)	31 (5,7)	17 (3,1)	-	-	-	-	-	-
Dor orofaríngea	30 (5,6)	22 (4,1)	14 (2,6)	-	-	-	-	-	-
Dispneia de esforço	-	-	-	6 (1,1)	2 (0,4)	0 (0)	-	-	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais									
Apetite reduzido	123 (23,1)	115 (21,3)	72 (13,3)	14 (2,6)	7 (1,3)	5 (0,9)	-	-	-
Hipocalcemia%o	91 (17,1)	62 (11,5)	38 (7,0)	35 (6,6)	20 (3,7)	11 (2,0)	-	-	-
Hiperglicemia	62 (11,7)	52 (9,6)	19 (3,5)	28 (5,3)	23 (4,3)	9 (1,7)	-	-	-

Hipocalcemia	57 (10,7)	56 (10,4)	31 (5,7)	23 (4,3)	19 (3,5)	8 (1,5)	-	-	-
Desidratação [%]	25 (4,7)	29 (5,4)	17 (3,1)	-	-	-	-	-	-
Gota	-	-	-	8 (1,5)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
<i>Diabetes mellitus</i> [%]	-	-	-	8 (1,5)	4 (0,7)	2 (0,4)	-	-	-
Hipofosfatemia	-	-	-	7 (1,3)	3 (0,6)	1 (0,2)	-	-	-
Hiponatremia [%]	-	-	-	7 (1,3)	13 (2,4)	6 (1,1)	-	-	-
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo									
Erupção cutânea	114 (21,4)	131 (24,3)	93 (17,2)	33 (6,2)	28 (5,2)	28 (5,2)	-	-	-
Prurido	47 (8,8)	49 (9,1)	24 (4,4)	-	-	-	-	-	-
Distúrbios psiquiátricos									
Insônia	147 (27,6)	127 (23,5)	53 (9,8)	4 (0,8)	6 (1,1)	0 (0)	-	-	-
Depressão	58 (10,9)	46 (8,5)	30 (5,5)	10 (1,9)	4 (0,7)	1 (0,2)	-	-	-
Distúrbios vasculares									
Trombose venosa profunda [%]	54 (10,2)	36 (6,7)	20 (3,7)	29 (5,5)	20 (3,7)	14 (2,6)	19 (3,6)	11 (2,0)	8 (1,5)
Hipotensão [%]	51 (9,6)	35 (6,5)	36 (6,7)				7 (1,3)	7 (1,3)	1 (0,2)
Ferimento, envenenamento e complicações processuais									
Queda	43 (8,1)	25 (4,6)	25 (4,6)	-	-	-	-	-	-
Contusão	33 (6,2)	24 (4,4)	15 (2,8)	-	-	-	-	-	-
Distúrbios dos olhos									
Catarata	73 (13,7)	31 (5,7)	5 (0,9)	31 (5,8)	14 (2,6)	3 (0,6)	-	-	-
Catarata subcapsular	-	-	-	7 (1,3)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Investigações									
Peso reduzido	72 (13,5)	78 (14,4)	48 (8,9)	11 (2,1)	4 (0,7)	4 (0,7)	-	-	-
Distúrbios cardíacos									
Fibrilação atrial	37 (7,0)	25 (4,6)	25 (4,6)	13 (2,4)	9 (1,7)	6 (1,1)	18 (3,4)	12 (2,2)	9 (1,7)
Infarto do miocárdio (incluindo agudo)	-	-	-	10 (1,9)	3 (0,6)	5 (0,9)	12 (2,3)	3 (0,6)	6 (1,1)
Distúrbios renais e urinários									
Insuficiência renal (incluindo aguda) [@]	49 (9,2)	54 (10)	37 (6,8)	-	-	-	27 (5,1)	34 (6,3)	24 (4,4)
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)									
Carcinoma de células escamosas da pele	-	-	-	8 (1,5)	4 (0,7)	0 (0,0)	14 (2,6)	5 (0,9)	1 (0,2)
Carcinoma basocelular	-	-	-	-	-	-	10 (1,9)	4 (0,7)	1 (0,2)

Observação: a classe de sistemas e órgãos e termos preferidos refletem a codificação de de eventos adversos utilizado o MedDRA versão 15.1. Um indivíduo com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez em cada classe de sistemas e órgãos/termo preferido.

a- Todos os eventos adversos decorrentes do tratamento com no mínimo 5,0% de indivíduos no grupo Rd ou Rd18 e no mínimo 2,0% da maior frequência (%) nos dois grupos Rd ou Rd18 comparados com o grupo MPT.

b- Todos os eventos adversos de Grau 3 ou 4 decorrentes do tratamento com no mínimo 1,0% de indivíduos no grupo Rd ou Rd18 e no mínimo 1,0% da maior frequência (%) nos dois grupos Rd ou Rd18 comparados com o grupo MPT.

c- Todos os eventos adversos graves decorrentes do tratamento com no mínimo 1,0% de indivíduos no grupo Rd ou Rd18 e no mínimo 1,0% da maior frequência (%) nos dois grupos Rd ou Rd18 comparados com o grupo MPT.

d- Termos preferidos para distúrbios do sistema sanguíneo e linfático foram incluídos por julgamento médico como RAMs conhecidas para Rd/Rd18, embora nenhum termo atenda o algoritmo. Os termos preferidos não atenderam aos critérios para ser considerado como uma RAM para a lenalidomida para essa categoria de evento (ou seja, Todos, Grau 3 ou 4, ou RAMs sérias).

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

Reações adversas comuns, Grau 3/4 e graves reportados durante o estudo CC-5013-MM-015 nos períodos de indução e manutenção por classes de sistemas e órgãos e termo preferencial para população de segurança

	Todos [1]			Grau 3/4 [2]			Graves [3]		
Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	MPR+R (n=150) n (%)	MPR+p (n=152) n (%)	MPp+p (n=153) n (%)	MPR+R (n=150) n (%)	MPR+p (n=152) n (%)	MPp+p (N=153) n (%)	MPR+R (n=150) n (%)	MPR+p (n=152) n (%)	MPp+p (n=153) n (%)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático									

Neutropenia	125 (83,3)	120 (78,9)	79 (51,6)	109 (72,7)	100 (65,8)	47 (30,7)	6 (4,0)	4 (2,6)	1 (0,7)
Anemia	106 (70,7)	99 (65,1)	84 (54,9)	41 (27,3)	43 (28,3)	26 (17,0)	5 (3,3)	8 (5,3)	2 (1,3)
Trombocitopenia	105 (70)	104 (68,4)	69 (45,1)	59 (39,3)	63 (41,4)	21 (13,7)	3 (2,0)	4 (2,6)	1 (0,7)
Leucopenia	54 (36,0)	59 (38,8)	50 (32,7)	36 (24,0)	41 (27,0)	22 (14,4)	N/A	N/A	N/A
Neutropenia febril	10 (6,7)	4 (2,6)	0 (0,0)	10 (6,7)	4 (2,6)	0 (0,0)	9 (6,0)	2 (1,3)	0 (0,0)
Granulocitopenia	N/A	N/A	N/A	5 (3,3)	1 (0,7)	1 (0,7)	-	-	-
Pancitopenia	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	2 (1,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Anemia hemolítica	N/A	N/A	N/A	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Distúrbios gastrintestinais									
Constipação	51 (34,0)	42 (27,6)	38 (24,8)	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	3 (2,0)	1 (0,7)
Diarreia	50 (33,3)	37 (24,3)	39 (25,5)	8 (5,3)	2 (1,3)	0 (0,0)	3 (2,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Náusea	N/A	N/A	N/A	3 (2,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Vômito	N/A	N/A	N/A	3 (2,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Dor abdominal	18 (12,0)	9 (5,9)	7 (4,6)	3 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--	--	--
Dispepsia	14 (9,3)	7 (4,6)	8 (5,2)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Boca seca	12 (8,0)	8 (5,3)	5 (3,3)	--	--	--	--	--	--
Distúrbios gerais e condições do local de administração									
Fadiga [®]	N/A	N/A	N/A	10 (6,7)	4 (2,6)	5 (3,3)	4 (2,7)	2 (1,3)	1 (0,7)
Pirexia	39 (26,0)	41 (27,0)	35 (22,9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Astenia	33 (22,0)	23 (15,1)	26 (17,0)	4 (2,7)	5 (3,3)	2 (1,3)	N/A	N/A	N/A
Edema periférico	31 (20,7)	38 (25,0)	29 (19,0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Edema	6 (4,0)	11 (7,2)	5 (3,3)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Infecções e infestações									
Infecção do trato respiratório superior	21 (14,0)	20 (13,2)	15 (9,8)	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronquite	19 (12,7)	18 (11,8)	12 (7,8)	1 (0,7)	3 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,3)	0 (0,0)
Infecção do trato urinário	18 (12,0)	13 (8,6)	14 (9,2)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Infecção do trato respiratório	10 (6,7)	6 (3,9)	3 (2,0)	--	--	--	--	--	--
Pneumonia	N/A	N/A	N/A	4 (2,7)	8 (5,3)	6 (3,9)	N/A	N/A	N/A
Rinite	9 (6,0)	5 (3,3)	6 (3,9)	--	--	--	--	--	--
Sinusite	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infecção do trato respiratório inferior	N/A	N/A	N/A	3 (2,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Seps [®]	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	3 (2,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	3 (2,0)	1 (0,7)

<i>Herpes zoster</i>	N/A	N/A	N/A	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo									
Dor musculoesquelética	26 (17,3)	18 (11,8)	22 (14,4)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Dor nas costas	N/A	N/A	N/A	4 (2,7)	2 (1,3)	2 (1,3)	N/A	N/A	N/A
Espasmos musculares	19 (12,7)	17 (11,2)	9 (5,9)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Artralgia	17 (11,3)	23 (15,1)	18 (11,8)	N/A	N/A	N/A	1 (0,7)	2 (1,3)	0 (0,0)
Dor nas extremidades	N/A	N/A	N/A	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Dor torácica musculoesquelética	12 (8,0)	9 (5,9)	5 (3,3)	--	--	--	--	--	--
Mialgia	4 (2,7)	10 (6,6)	3 (2,0)	--	--	--	--	--	--
Distúrbios metabólicos e nutricionais									
Apetite reduzido	25 (16,7)	36 (23,7)	23 (15,0)	3 (2,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	N/A	N/A	N/A
Hipocalcemia	20 (13,3)	12 (7,9)	6 (3,9)	7 (4,7)	5 (3,3)	1 (0,7)	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)
Hipocalcemia	15 (10,0)	10 (6,6)	10 (6,5)	3 (2,0)	3 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)
Hiperuricemia	10 (6,7)	5 (3,3)	6 (3,9)	3 (2,0)	3 (2,0)	0 (0,0)	--	--	--
<i>Diabetes mellitus</i>	N/A	N/A	N/A	4 (2,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	N/A	N/A	N/A
Desidratação	N/A	N/A	N/A	--	--	--	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)
Hiponatremia	N/A	N/A	N/A	1 (0,7)	2 (1,3)	0 (0,0)	--	--	--
Hipercalcemia	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais									
Tosse	36 (24,0)	29 (19,1)	22 (14,4)	--	--	--	--	--	--
Dispneia	N/A	N/A	N/A	5 (3,3)	2 (1,3)	1 (0,7)	N/A	N/A	N/A
Embolia pulmonar	N/A	N/A	N/A	4 (2,7)	3 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	3 (2,0)	0 (0,0)
Distúrbios do sistema nervosa									
Tontura	15 (10,0)	21 (13,8)	17 (11,1)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Parestesia	15 (10,0)	10 (6,6)	6 (3,9)	--	--	--	--	--	--
Neuropatia sensorial periférica	12 (8,0)	9 (5,9)	5 (3,3)	--	--	--	--	--	--
Tremor	9 (6,0)	4 (2,6)	6 (3,9)	--	--	--	--	--	--
Disgeusia	6 (4,0)	10 (6,6)	7 (4,6)	--	--	--	--	--	--
Síncope	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	5 (3,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo									
Erupção cutânea	31 (20,7)	44 (28,9)	14 (9,2)	7 (4,7)	7 (4,6)	1 (0,7)	N/A	N/A	N/A
Prurido	16 (10,7)	13 (8,6)	10 (6,5)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Eritema	8 (5,3)	2 (1,3)	4 (2,6)	--	--	--	N/A	N/A	N/A
Investigações									
Peso reduzido	9 (6,0)	14 (9,2)	9 (5,9)	N/A	N/A	N/A	--	--	--

Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	7 (4,7)	11 (7,2)	5 (3,3)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Proteína C-reativa aumentada	3 (2,0)	8 (5,3)	2 (1,3)	--	--	--	--	--	--
Gama-glutamilttransferase aumentada	N/A	N/A	N/A	0 (0,0)	3 (2,0)	0 (0,0)	--	--	--
Distúrbios cardíacos									
Insuficiência cardíaca (incluindo congestive)®	5 (3,3)	1 (0,7)	3 (2,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,7)	0 (0,0)	1 (0,7)
Isquemia do miocárdio®	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios psiquiátricos									
Depressão	9 (6,0)	19 (12,5)	10 (6,5)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios vasculares									
Trombose venosa profunda	4 (2,7)	10 (6,6)	1 (0,7)	4 (2,7)	7 (4,6)	1 (0,7)	1 (0,7)	6 (3,9)	0 (0,0)
Trombose	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)
Vasculite	N/A	N/A	N/A	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)									
Leucemia mieloide aguda®	N/A	N/A	N/A	3 (2,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	4 (2,7)	1 (0,7)	0 (0,0)
Síndrome mielodisplásica®	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leucemia aguda tipo célula T	N/A	N/A	N/A	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Carcinoma basocelular	N/A	N/A	N/A	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)
Carcinoma de células escamosas	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Síndrome da lise tumoral	N/A	N/A	N/A	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Distúrbios hepatobiliares									
Colestase*	N/A	N/A	N/A	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Observação: a classe de sistemas e órgãos e termos preferidos refletem a codificação de de eventos adversos utilizado o MedDRA versão 10. Um indivíduo com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez sob a categoria da reação adversa. Todos os eventos adversos que cumprem com os critérios abaixo estão incluídos. N/A indica que os critérios descritos abaixo não são atendidos, enquanto -- indica que o evento adverso não é encontrado nas condições especificadas.

1 Todos os eventos adversos com pelo menos 5,0% de indivíduos em qualquer um dos grupos MPR e pelo menos 2,0% maior que o grupo MPp + p.

2 Todos os eventos adversos de Grau 3 ou 4 novos/piora com pelo menos dois indivíduos em qualquer um dos grupos MPR e pelo menos 1,0% maior que o grupo MPp + p.

3 Todos os eventos adversos sérios novos/piora com pelo menos dois indivíduos em qualquer um dos grupos MPR e pelo menos 1,0% maior que o grupo MPp + p.

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs em que pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

& - Incluindo testes anormais de função hepática

Reações adversas novas ou piora, de Grau 3/4 e eventos adversos graves reportados durante o estudo CC-5013-MM-015 nos períodos de manutenção por classes de sistemas e órgãos e termo preferencial para população de segurança

	Todos [1]			Grau 3/4 [2]			Graves [3]		
Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	MPR+R (n=88) n (%)	MPR+p (n=94) n (%)	MPp+p (n=102) n (%)	MPR+R (n=88) n (%)	MPR+p (n=94) n (%)	MPp+p (n=102) n (%)	MPR+R (n=88) n (%)	MPR+p (n=94) n (%)	MPp+p (n=102) n (%)
Distúrbios gastrointestinais									
Diarreia	21 (23,9)	5 (5,3)	6 (5,9)	4 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	--	--	--
Dor abdominal superior	8 (9,1)	1 (1,1)	2 (2,0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Dispepsia	8 (9,1)	1 (1,1)	1 (1,0)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Dor abdominal	8 (9,1)	2 (2,1)	2 (2,0)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Náusea	7 (8,0)	2 (2,1)	5 (4,9)	--	--	--	--	--	--
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo									
Dor musculoesquelética	13 (14,8)	1 (1,1)	7 (6,9)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Dor nas costas	11 (12,5)	7 (7,4)	9 (8,8)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Artralgia	8 (9,1)	10 (10,6)	5 (4,9)	--	--	--	N/A	N/A	N/A
Espasmos musculares	5 (5,7)	1 (1,1)	3 (2,9)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Dor torácica musculoesquelética	5 (5,7)	1 (1,1)	3 (2,9)	--	--	--	--	--	--
Infecções e infestações									
Infecção do trato respiratório superior	12 (13,6)	5 (5,3)	3 (2,9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Nasofaringite	12 (13,6)	6 (6,4)	6 (5,9)	--	--	--	--	--	--
Bronquite	10 (11,4)	4 (4,3)	1 (1,0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Infecção do trato urinário	7 (8,0)	4 (4,3)	4 (3,9)	--	--	--	N/A	N/A	N/A
<i>Influenza</i>	5 (5,7)	3 (3,2)	0 (0,0)	--	--	--	--	--	--
Infecção viral	5 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	--	--	--	--	--	--
Infecção do trato respiratório	5 (5,7)	2 (2,1)	1 (1,0)	--	--	--	--	--	--
Sinusite	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático									
Anemia	15 (17,0)	5 (5,3)	11 (10,8)	7 (8,0)	3 (3,2)	5 (4,9)	N/A	N/A	N/A
Trombocitopenia	12 (13,6)	7 (7,4)	7 (6,9)	9 (10,2)	3 (3,2)	2 (2,0)	2 (2,3)	1 (1,1)	0 (0,0)
Neutropenia	10 (11,4)	1 (1,1)	4 (3,9)	6 (6,8)	0 (0,0)	1 (1,0)	--	--	--
Granulocitopenia	N/A	N/A	N/A	3 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	--	--	--
Distúrbios gerais e condições do local de administração									

Fadiga [%]	15 (17,0)	4 (4,3)	7 (6,9)	3 (3,4)	1 (1,1)	1 (1,0)	N/A	N/A	N/A
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais									
Tosse	11 (12,5)	8 (8,5)	6 (5,9)	--	--	--	--	--	--
Dispneia	6 (6,8)	1 (1,1)	4 (3,9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Epistaxe	5 (5,7)	2 (2,1)	1 (1,0)	--	--	--	--	--	--
Distúrbios do sistema nervosa									
Parestesia	5 (5,7)	3 (3,2)	2 (2,0)	--	--	--	--	--	--
Distúrbios metabólicos e nutricionais									
Apetite reduzido	6 (6,8)	1 (1,1)	1 (1,0)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Hipocalcemia	5 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Hipocalemia	N/A	N/A	N/A	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Hiperuricemia	N/A	N/A	N/A	1 (1,1)	2 (2,1)	0 (0,0)	--	--	--
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo									
Erupção cutânea	7 (8,0)	3 (3,2)	2 (2,0)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
Prurido	6 (6,8)	0 (0,0)	2 (2,0)	--	--	--	--	--	--
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)									
Leucemia mieloide aguda [@]	N/A	N/A	N/A	3 (3,4)	1 (1,1)	0 (0,0)	4 (4,5)	1 (1,1)	0 (0,0)
Síndrome mielodisplásica [@]	N/A	N/A	N/A	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios vasculares									
Trombose venosa profunda	N/A	N/A	N/A	2 (2,3)	1 (1,1)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A
Distúrbios hepatobiliares									
Coletase ^{&}	N/A	N/A	N/A	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Observação: a classe de sistemas e órgãos e termos preferidos refletem a codificação de de eventos adversos utilizado o MedDRA versão 10. Um indivíduo com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez sob a categoria da reação adversa. Todos os eventos adversos que cumprem com os critérios abaixo estão incluídos. N/A indica que os critérios descritos abaixo não são atendidos, enquanto -- indica que o evento adverso não é encontrado nas condições especificadas.

Eventos adversos novos ou piora incluem aqueles que ocorreram durante o período de manutenção mas nunca ocorreram durante o período de indução ou com um grau pior durante o período de manutenção do que o período de indução.

1 Todos os eventos adversos novos/piora com pelo menos 5,0% de indivíduos em qualquer um dos grupos MPR e pelo menos 2,0% maior que o grupo MPp + p.

2 Todos os eventos adversos de Grau 3 ou 4 novos/piora com pelo menos dois indivíduos em qualquer um dos grupos MPR e pelo menos 1,0% maior que o grupo MPp + p.

3 Todos os eventos adversos graves novos/piora com pelo menos dois indivíduos em qualquer um dos grupos MPR e pelo menos 1,0% maior que o grupo MPp + p.

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs em que pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

& - incluindo testes anormais de função hepática

9.1.2 Mieloma múltiplo recém-diagnosticado – lenalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona (RVd) (período de terapia inicial)

Reações adversas comuns, Grau 3/4 e graves do tratamento emergente pela classe de sistemas e órgãos e termo preferido – tratamento inicial (SWOG S0777: população de segurança)

	Todos 1		Grau 3/4 2		Grave 3	
Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido	RVd (n=262) n (%)	Rd (n=256) n (%)	RVd (n=262) n (%)	Rd (n=256) n (%)	RVd (n=262) n (%)	Rd (n=256) n (%)

Distúrbios gerais e condições do local da administração						
Fadiga	193 (73,7)	167 (65,2)	38 (14,5)	26 (10,2)	8 (3,1)	4 (1,6)
Edema periférico	122 (46,6)	65 (25,4)	6 (2,3)	2 (0,8)	N/A	N/A
Febre	37 (14,1)	22 (8,6)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios do sistema nervoso						
Neuropatia periférica [a]	188 (71,8)	90 (35,2)	58 (22,1)	7 (2,7)	4 (1,5)	1 (0,4)
Disgeusia	79 (30,2)	48 (18,8)	--	--	--	--
Tontura [b]	77 (29,4)	41 (16,0)	12 (4,6)	1 (0,4)	4 (1,5)	0 (0,0)
Síncope [c]	25 (9,5)	9 (3,5)	23 (8,8)	8 (3,1)	11 (4,2)	3 (1,2)
Neuralgia	8 (3,1)	1 (0,4)	5 (1,9)	0 (0,0)	--	--
Distúrbios gastrintestinais						
Obstipação	147 (56,1)	115 (44,9)	5 (1,9)	2 (0,8)	N/A	N/A
Diarreia	104 (39,7)	79 (30,9)	24 (9,2)	4 (1,6)	10 (3,8)	3 (1,2)
Náuseas	98 (37,4)	69 (27,0)	5 (1,9)	2 (0,8)	N/A	N/A
Dispepsia	50 (19,1)	33 (12,9)	N/A	N/A	--	--
Vômitos	46 (17,6)	33 (12,9)	5 (1,9)	2 (0,8)	4 (1,5)	1 (0,4)
Dor abdominal [d]	36 (13,7)	24 (9,4)	8 (3,1)	2 (0,8)	6 (2,3)	1 (0,4)
Estomatite	32 (12,2)	23 (9,0)	--	--	--	--
Boca seca	30 (11,5)	21 (8,2)	--	--	N/A	N/A
Obstrução do intestino delgado	N/A	N/A	3 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)
Hemorragia gastrintestinal [e]	N/A	N/A	7 (2,7)	3 (1,2)	7 (2,7)	3 (1,2)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático						
Trombocitopenia	151 (57,6)	117 (45,7)	45 (17,2)	24 (9,4)	10 (3,8)	3 (1,2)
Linfopenia	N/A	N/A	49 (18,7)	39 (15,2)	N/A	N/A
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Hipocalcemia	131 (50,0)	111 (43,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
Apetite reduzido	90 (34,4)	59 (23,0)	11 (4,2)	3 (1,2)	5 (1,9)	2 (0,8)
Hiponatremia	80 (30,5)	65 (25,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
Hipocalemia	76 (29,0)	53 (20,7)	30 (11,5)	12 (4,7)	8 (3,1)	2 (0,8)
Desidratação	43 (16,4)	17 (6,6)	22 (8,4)	6 (2,3)	13 (5,0)	4 (1,6)
Hipoglicemia	28 (10,7)	20 (7,8)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Dorsalgia	87 (33,2)	71 (27,7)	12 (4,6)	8 (3,1)	N/A	N/A
Fraqueza muscular	64 (24,4)	45 (17,6)	22 (8,4)	11 (4,3)	10 (3,8)	4 (1,6)
Dor nas extremidades	47 (17,9)	34 (13,3)	N/A	N/A	N/A	N/A
Mialgia	39 (14,9)	27 (10,5)	N/A	N/A	--	--
Investigações						
Fosfatase alcalina sérica elevada	66 (25,2)	48 (18,8)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Dispneia [f]	80 (30,5)	65 (25,4)	16 (6,1)	3 (1,2)	9 (3,4)	1 (0,4)
Tosse	77 (29,4)	51 (19,9)	N/A	N/A	--	--
Disfonia	16 (6,1)	6 (2,3)	--	--	--	--
Dor pleurítica	N/A	N/A	5 (1,9)	1 (0,4)	3 (1,1)	0 (0,0)
Hipóxia	N/A	N/A	6 (2,3)	0 (0,0)	4 (1,5)	0 (0,0)

Embolia pulmonar	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)
Distúrbios psiquiátricos						
Insônia	86 (32,8)	74 (28,9)	N/A	N/A	--	--
Distúrbios vasculares						
Hipotensão [g]	43 (16,4)	13 (5,1)	20 (7,6)	0 (0,0)	17 (6,5)	1 (0,4)
Hipertensão	N/A	N/A	5 (1,9)	2 (0,8)	N/A	N/A
Infecções e infestações						
Infecção pulmonar	25 (9,5)	19 (7,4)	19 (7,3)	14 (5,5)	15 (5,7)	12 (4,7)
Infecção do trato urinário	N/A	N/A	7 (2,7)	3 (1,2)	6 (2,3)	2 (0,8)
Sepse [h]	N/A	N/A	4 (1,5)	0 (0,0)	4 (1,5)	0 (0,0)
Enterocolite infecciosa	N/A	N/A	4 (1,5)	0 (0,0)	N/A	N/A
Distúrbios oculares						
Visão turva	42 (16,0)	24 (9,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios cardíacos						
Fibrilação atrial	N/A	N/A	6 (2,3)	3 (1,2)	5 (1,9)	2 (0,8)
Distúrbios hepatobiliares						
Alanina aminotransferase aumentada	67 (25,6)	49 (19,1)	13 (5,0)	4 (1,6)	N/A	N/A
Aspartato aminotransferase aumentada	56 (21,4)	38 (14,8)	N/A	N/A	N/A	N/A
Hiperbilirrubinemia	23 (8,8)	13 (5,1)	N/A	N/A	N/A	N/A

Observação: O tratamento inicial incluía fase de indução no estudo SWOG S0777. As classes de sistemas e órgãos e os termos preferidos são codificados com o uso do dicionário MedDRA versão

15.1. Um indivíduo de pesquisa com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez sob a categoria da reação adversa. Todos os eventos adversos que satisfazem os critérios abaixo estão incluídos. N/A indica que os critérios descritos abaixo não são atendidos, enquanto -- indica que o evento adverso não é encontrado nas condições especificadas.

1 Todos os eventos adversos do tratamento emergente com pelo menos 5,0% dos indivíduos de pesquisa no grupo RVd e pelo menos 2,0% de frequência maior do que o grupo Rd.

2 Todos os eventos adversos Grau 3 ou 4 do tratamento emergente com pelo menos 1% dos indivíduos de pesquisa no grupo RVd e pelo menos 1,0% de frequência mais alta do que o grupo Rd.

3 Todos os eventos adversos graves do tratamento emergente com pelo menos 1% dos indivíduos de pesquisa no grupo RVd e pelo menos 1,0% de frequência mais alta do que o grupo Rd.

[a] Termo combinado do evento adverso "neuropatia periférica" inclui os seguintes termos preferidos: neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora periférica, neuropatia periférica

[b] Termo combinado do evento adverso "tontura" inclui os seguintes termos preferidos: tontura, tontura postural

[c] Termo combinado do evento adverso "síncope" inclui os seguintes termos preferidos: síncope, pré-síncope

[d] Termo combinado do evento adverso "dor abdominal" inclui os seguintes termos preferidos: dor abdominal, dor abdominal alta, desconforto abdominal

[e] Termo combinado do evento adverso "hemorragia gastrointestinal" inclui os seguintes termos preferidos: hemorragia gastrointestinal baixa, hemorragia retal, hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia hemorroidária, hemorragia do intestino grosso, hemorragia gastrointestinal alta, hemorragia gastrointestinal, hemorragia na boca

[f] Termo combinado do evento adverso "dispneia" inclui os seguintes termos preferidos: dispneia, dispneia ao esforço

[g] Termo combinado do evento adverso "hipotensão" inclui os seguintes termos preferidos: hipotensão, hipotensão ortostática

[h] Termo combinado do evento adverso "seps" inclui os seguintes termos preferidos: seps, uroseps

Neuropatia Periférica

Durante o período inicial de tratamento (até 24 semanas), as reações adversas de neuropatia periférica foram principalmente neuropatia sensorial periférica (RVd 70,2% versus Rd 33,2%) e neuropatia motora periférica (RVd 16,4% versus Rd 5,1%). Neuropatia sensorial periférica e neuropatia motora periférica foram Grau 3 e 4 em 20,6% e 6,5% dos indivíduos de pesquisa no grupo RVd versus 1,6% e 1,2% no grupo Rd, respectivamente. Apenas 1 participante de pesquisa apresentou neuropatia motora e sensorial Grau 4 (ambas). Eventos adversos graves de neuropatia periférica foram reportados em ≤ 1,5 % dos pacientes em ambos os braços de tratamento. Oito por cento (8%) dos pacientes descontinuaram o tratamento devido à neuropatia periférica, 4,6% devido à neuropatia sensorial periférica e 1,1% por neuropatia motora periférica no grupo RVd e < 0,5% no grupo Rd. Para ajustes de dose devido à toxicidade com bortezomibe ou dexametasona, consultar as informações de bula do produto. Não surgiram novas reações adversas clinicamente relevantes nos ciclos posteriores de tratamento.

Reações adversas comum, Grau 3/4 e graves do tratamento emergente pela classe de sistemas e órgãos e termo preferido durante o período inicial de tratamento (PETHEMA GEM2012: população de segurança)

	PETHEMA GEM2012 Grupos Reunidos A e B (RVd) (n=458)		
Classe de Sistemas e Órgãos / Termo Preferido	Todos 1 n (%)	Grau 3/4 2 n (%)	Grave 3 n (%)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático			
Neutropenia % [a]	146 (31,9)	59 (12,9)	N/A
Trombocitopenia	116 (25,3)	29 (6,3)	--
Anemia	69 (15,1)	9 (2,0)	N/A
Leucopenia	41 (9,0)	5 (1,1)	--
Linfopenia	N/A	7 (1,5)	N/A
Distúrbios do sistema nervoso			
Neuropatia periférica [b]	161 (35,2)	15 (3,3)	--
Neuralgia	25 (5,5)	N/A	--
Infecções e infestações			
Sepse @ [c]	N/A	9 (2,0)	10 (2,2)
Pneumonia @ [d]	27 (5,9)	11 (2,4)	27 (5,9)
Infecção das vias respiratórias @	N/A	7 (1,5)	20 (4,4)
Infecção do trato urinário	N/A	N/A	6 (1,3)
Distúrbios gastrintestinais			
Diarreia	59 (12,9)	N/A	N/A
Obstipação	55 (12,0)	N/A	N/A
Distúrbios gerais e condições do local da administração			
Astenia	56 (12,2)	N/A	N/A
Febre	N/A	N/A	12 (2,6)
Distúrbios vasculares			
Embolia pulmonar [e]	3 (0,66)	2 (0,44)	3 (0,66)
Distúrbios cardíacos			
Insuficiência cardíaca [f]	N/A	N/A	5 (1,1)
Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo			
Erupção [g]	N/A	5 (1,1)	6 (1,3)
Erupção por droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos [h]	3 (0,66)	3 (0,66)	3 (0,66)
Distúrbios renal e urinário			
Insuficiência renal @ [i]	N/A	N/A	5 (1,1)
Distúrbios hepatobiliares			
Hepatotoxicidade	N/A	5 (1,1)	N/A

Observação: O tratamento inicial incluía fase de indução em PETHEMA GEM2012. Os eventos adversos são codificados usando MedDRA versão 15.1.

Um indivíduo de pesquisa com múltiplas

ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez em cada classe de sistemas e órgãos/termo preferido. Todos os eventos adversos que satisfazem os critérios abaixo estão incluídos.

N/A indica que os critérios descritos abaixo não são atendidos, enquanto -- indica que o evento adverso não é encontrado nas condições especificadas.

[1] Todos os eventos adversos do tratamento emergente com $\geq 5\%$ dos indivíduos de pesquisa.

[2] Todos os eventos adversos Grau 3 ou 4 do tratamento emergente com $\geq 1\%$ dos participantes de pesquisa.

[3] Todos os eventos adversos graves do tratamento emergente com $\geq 1\%$ dos participantes de pesquisa.

@ - RAMs em que ao menos uma resultou em desfecho fatal

% - RAMs em que ao menos uma foi considerada como potencialmente fatal (se o desfecho do evento foi óbito, este é incluído com os casos de óbito)

[a] Termo combinado do evento adverso "neutropenia" inclui os seguintes termos preferidos: neutropenia, neutropenia febril

[b] Termo combinado do evento adverso "neuropatia periférica" inclui os seguintes termos preferidos: neuropatia periférica, polineuropatia

[c] Termo combinado do evento adverso "sepsis" inclui os seguintes termos preferidos: sepsis, choque séptico, sepsis por enterobacter, sepsis por pseudomonas, sepsis pulmonar

[d] Termo combinado do evento adverso "pneumonia" inclui os seguintes termos preferidos: pneumonia, pneumonia pneumocócica

[e] Termo combinado do evento adverso "embolia pulmonar" representa o termo preferido "embolia pulmonar"

[f] Termo combinado do evento adverso "insuficiência cardíaca" inclui os seguintes termos preferidos: insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva

[g] Termo combinado do evento adverso "erupção" inclui os seguintes termos preferidos: erupção, erupção cutânea tóxica, eritema multiforme, exfoliação cutânea

[h] Termo combinado do evento adverso “erupção por droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos” é representativa do termo preferido “erupção por droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)”

[i] Termo combinado do evento adverso “insuficiência renal” inclui os seguintes termos preferidos: insuficiência renal, insuficiência renal aguda

9.1.3 Mieloma múltiplo recém-diagnosticado elegível a transplante

Reações adversas comuns, Grau 3/4 e graves reportadas durante o período pós-transplante\$ e tratamento de manutenção por classes de sistemas e órgãos e termo preferencial (CALGB 100104: população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido	Todos os eventos adversos – tratamento emergente [1]		Todos os eventos adversos de Grau 3/4 – tratamento emergente [2]		Todos os eventos adversos graves – tratamento emergente [3]	
	Manutenção com lenalidomida (n=224) n (%)	Manutenção com Placebo [4] (n=221) n (%)	Manutenção com Llenalidomida (n=224) n (%)	Manutenção com Placebo [4] (n=221) n (%)	Manutenção com lenalidomida (n=224) n (%)	Manutenção com Placebo [4] (n=221) n (%)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático						
Neutropenia	177 (79,0)	94 (42,5)	133 (59,4)	73 (33,0)	10 (4,5)	1 (0,5)
Trombocitopenia	162 (72,3)	101 (45,7)	84 (37,5)	67 (30,3)	6 (2,7)	2 (0,9)
Leucopenia	51 (22,8)	25 (11,3)	45 (20,1)	22 (10,0)	4 (1,8)	0 (0,0)
Anemia	47 (21,0)	27 (12,2)	23 (10,3)	18 (8,1)	N/A	N/A
Linfopenia	40 (17,9)	29 (13,1)	37 (16,5)	26 (11,8)	--	--
Neutropenia febril	39 (17,4)	34 (15,4)	39 (17,4)	34 (15,4)	6 (2,7)	1 (0,5)
Infecções e infestações						
Infecção do trato respiratório superior	60 (26,8)	35 (15,8)	N/A	N/A	N/A	N/A
Infecção neutropênica	40 (17,9)	19 (8,6)	27 (12,1)	14 (6,3)	N/A	N/A
Pneumonias [a]	31 (13,8)	15 (6,8)	23 (10,3)	7 (3,2)	N/A	N/A
Infecção pulmonar	21 (9,4)	2 (0,9)	19 (8,5)	2 (0,9)	21 (9,4)	2 (0,9)
Infecção do trato respiratório inferior	13 (5,8)	5 (2,3)	N/A	N/A	--	--
Infecção	12 (5,4)	6 (2,7)	9 (4,0)	5 (2,3)	3 (1,3)	0 (0,0)
Infecção do trato urinário	N/A	N/A	N/A	N/A	3 (1,3)	0 (0,0)
Infecção bacteriana do trato respiratório inferior	N/A	N/A	4 (1,8)	0 (0,0)	--	--
Bacteremia	N/A	N/A	4 (1,8)	0 (0,0)	--	--
Distúrbios gastrintestinais						
Diarreia	122 (54,5)	83 (37,6)	22 (9,8)	17 (7,7)	N/A	N/A
Náusea	33 (14,7)	22 (10,0)	16 (7,1)	10 (4,5)	N/A	N/A
Vômito	17 (7,6)	12 (5,4)	8 (3,6)	5 (2,3)	NA	NA
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Fadiga	51 (22,8)	30 (13,6)	21 (9,4)	9 (4,1)	N/A	N/A
Pirexia	17 (7,6)	10 (4,5)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Erupção cutânea	71 (31,7)	48 (21,7)	11 (4,9)	5 (2,3)	N/A	N/A
Prurido	NA	NA	3 (1,3)	0 (0,0)	--	--
Distúrbios do sistema nervoso						
Cefaleia	N/A	N/A	5 (2,2)	1 (0,5)	--	--
Investigações						
Alanina aminotransferase aumentada	16 (7,1)	3 (1,4)	8 (3,6)	0 (0,0)	N/A	N/A

Aspartato aminotransferase aumentada	13 (5,8)	5 (2,3)	6 (2,7)	0 (0,0)	N/A	N/A
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Hipocalcemia	24 (10,7)	13 (5,9)	16 (7,1)	12 (5,4)	--	--
Desidratação	NA	NA	7 (3,1)	3 (1,4)	NA	NA
Distúrbios hepatobiliares						
Hiperbilirrubinemia	34 (15,2)	19 (8,6)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse	23 (10,3)	12 (5,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
Dispneia	15 (6,7)	9 (4,1)	8 (3,6)	4 (1,8)	6 (2,7)	2 (0,9)
Distúrbios vasculares						
Trombose venosa profunda [b]	N/A	N/A	5 (2,2)	2 (0,9)	N/A	N/A

Observação: Os eventos adversos são codificados pela classe de sistemas e órgãos e termos preferidos utilizado o MedDRA versão 15.1. Um indivíduo com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez sob a categoria da reação adversa. Os eventos adversos com datas de encerramento do período de relatório antes da data da primeira dose e eventos adversos com períodos de relatório que abrangem a primeira data da dose são excluídos desta análise. Todos os eventos adversos que cumprem com os critérios abaixo estão incluídos. N/A indica que os critérios descritos abaixo não são atendidos por enquanto - indica que o evento adverso não é encontrado nas condições especificadas.

\$Reações adversas relatadas durante o período pós-transplante em pacientes que foram submetidos a HDM /TACT- melfalano de alta dose / transplante autólogo de células-tronco e depois tratamento de manutenção com lenalidomida.

1 Todos os eventos adversos emergentes de tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos no grupo de manutenção com lenalidomida e $\geq 2\%$ maior frequência (%) do que o grupo de manutenção de placebo.

2 Todos os eventos adversos de Grau 3 ou 4 emergentes de tratamento com $\geq 1\%$ de indivíduos no grupo de manutenção de lenalidomida e $\geq 1\%$ de frequência mais alta (%) do que o grupo de manutenção de placebo.

3 Todos os eventos adversos sérios emergentes de tratamento com $\geq 1\%$ de indivíduos no grupo de manutenção de lenalidomida e $\geq 1\%$ de frequência mais alta (%) do que o grupo de manutenção de placebo. Eventos adversos graves refere-se a eventos adversos do AdeERS (Adverse Event Expedited Reporting System).

4 Inclui eventos do tratamento de manutenção de Placebo antes do cruzamento para lenalidomida.

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em um resultado fatal. Observe que nenhuma das RAMs identificadas pela CALGB teve um resultado fatal.

% - RAMs em que pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

Note-se que o critério de seriedade de risco à vida não foi documentado especificamente no estudo CALGB

Definição dos termos de RAMs combinadas:

[a] O termo combinado do evento adverso "Pneumonias" inclui os seguintes termos preferidos: Pneumonia, pneumonite, pneumonia lobar, distúrbio pulmonar, pneumonia viral, pneumonia estreptocócica

[b] O termo combinado do evento adverso combinado "trombose venosa profunda" inclui os seguintes termos preferidos: trombose e trombose venosa

Reações adversas comuns, Grau 3/4 e graves reportadas durante o tratamento de manutenção (IFM 2005-02: população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	Todos os eventos adversos – tratamento emergente [1]		Todos os eventos adversos de Grau 3/4 – tratamento emergente [2]		Todos os eventos adversos graves – tratamento emergente [3]	
	Manutenção o com lenalidomida (n=293) n (%)	Manutenção o com Placebo (n=280) n (%)	Manutenção o com lenalidomida (n=293) n (%)	Manutenção o com Placebo (n=280) n (%)	Manutenção o com lenalidomida (n=293) n (%)	Manutenção o com Placebo (n=280) n (%)
Infecções e infestações						
Pneumonias [a]%	50 (17,1)	13 (4,6)	27 (9,2)	5 (1,8)	31 (10,6)	5 (1,8)
Bronquite	139 (47,4)	104 (37,1)	4 (1,4)	1 (0,4)	6 (2,0)	0 (0,0)
Nasofaringite	102 (34,8)	84 (30,0)	N/A	N/A	N/A	N/A
Gastroenterite	66 (22,5)	55 (19,6)	6 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)
Rinite	44 (15,0)	19 (6,8)	--	--	--	--
Sinusite	41 (14,0)	26 (9,3)	N/A	N/A	N/A	N/A
Influenza	39 (13,3)	19 (6,8)	3 (1,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)
Infecção do trato respiratório superior	32 (10,9)	18 (6,4)	N/A	N/A	N/A	N/A

<i>Herpes zoster</i>	N/A	N/A	6 (2,0)	2 (0,7)	5 (1,7)	0 (0,0)
Infecção	17 (5,8)	5 (1,8)	--	--	--	--
Sepse [b]@	N/A	N/A	4 (1,4)	1 (0,4)	6 (2,0)	1 (0,4)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático						
Neutropenia%	178 (60,8)	33 (11,8)	158 (53,9)	21 (7,5)	10 (3,4)	0 (0,0)
Leucopenia	93 (31,7)	21 (7,5)	71 (24,2)	5 (1,8)	--	--
Trombocitopenia%	69 (23,5)	29 (10,4)	38 (13,0)	8 (2,9)	N/A	N/A
Anemia	26 (8,9)	15 (5,4)	11 (3,8)	3 (1,1)	N/A	N/A
Linfopenia	N/A	N/A	11 (3,8)	2 (0,7)	--	--
Pancitopenia%	N/A	N/A	7 (2,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	0 (0,0)
Neutropenia febril	N/A	N/A	5 (1,7)	1 (0,4)	7 (2,4)	1 (0,4)
Distúrbios gastrintestinais						
Diarreia	114 (38,9)	34 (12,1)	7 (2,4)	0 (0,0)	N/A	N/A
Constipação	37 (12,6)	25 (8,9)	N/A	N/A	--	--
Dor abdominal	31 (10,6)	15 (5,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
Dor abdominal superior	20 (6,8)	12 (4,3)	N/A	N/A	--	--
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Espasmos musculares	98 (33,4)	43 (15,4)	N/A	N/A	--	--
Mialgia	19 (6,5)	12 (4,3)	N/A	N/A	N/A	N/A
Dor musculoesquelética	19 (6,5)	11 (3,9)	--	--	--	--
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Astenia	87 (29,7)	53 (18,9)	10 (3,4)	2 (0,7)	--	--
Pirexia	60 (20,5)	26 (9,3)	N/A	N/A	N/A	N/A
Fadiga	31 (10,6)	15 (5,4)	3 (1,0)	0 (0,0)	--	--
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse	80 (27,3)	56 (20,0)	--	--	--	--
Dispneia	17 (5,8)	9 (3,2)	N/A	N/A	--	--
Rinorreia	15 (5,1)	6 (2,1)	--	--	--	--
Embolia pulmonar	N/A	N/A	N/A	N/A	3 (1,0)	0 (0,0)
Distúrbios do sistema nervoso						
Parestesia	39 (13,3)	30 (10,7)	N/A	N/A	--	--
Neuropatia periférica [c]	29 (9,9)	15 (5,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Pele seca	31 (10,6)	21 (7,5)	--	--	--	--
Erupção cutânea	N/A	N/A	3 (1,0)	0 (0,0)	N/A	N/A
Distúrbios vasculares						
Trombose venosa profunda [d]%	N/A	N/A	4 (1,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	1 (0,4)
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)						
Síndrome mielodisplásica	N/A	N/A	N/A	N/A	3 (1,0)	0 (0,0)

Observação: Os eventos adversos são codificados pela classe de sistemas e órgãos e termos preferidos utilizado o MedDRA versão 15.1. Um indivíduo com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado apenas uma vez sob a categoria da reação adversa. Todos os eventos adversos que cumprem com os critérios abaixo estão incluídos. N/A indica que os critérios descritos abaixo não são atendidos por enquanto - indica que o evento adverso não é encontrado nas condições especificadas.

1 Todos os eventos adversos emergentes de tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos no grupo de manutenção com lenalidomida e $\geq 2\%$ maior frequência (%) do que o grupo de manutenção de placebo.

2 Todos os eventos adversos de Grau 3 ou 4 emergentes de tratamento com $\geq 1\%$ de indivíduos no grupo de manutenção de lenalidomida e $\geq 1\%$ de frequência mais alta (%) do que o grupo de manutenção de placebo.

3 Todos os eventos adversos sérios emergentes de tratamento com $\geq 1\%$ de indivíduos no grupo de manutenção de lenalidomida e $\geq 1\%$ de frequência mais alta (%) do que o grupo de manutenção de placebo.

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em um resultado fatal.

% - RAMs em que pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

Definição do termos de RAMs combinadas:

[a] O termo combinado do evento adverso "Pneumonias" inclui os seguintes termos preferidos: distúrbio pulmonar, pneumonia, pneumonia pneumocócica, broncopneumonia, pneumonia legionella, pneumonia klebsiella, pneumonia por pneumonia pneumocítica, pneumonia lobar, pneumonia viral, pneumonia micoplasmática

[b] O termo combinado do evento adverso "Sepse" inclui os seguintes termos preferidos: sepse estafilocócica, sepse bacteriana, choque séptico, sepse pneumocócica

[c] O termo combinado do evento adverso "neuropatia periférica" inclui os seguintes termos preferidos: neuropatia periférica, polineuropatia, neuropatia sensorial periférica

[d] O termo combinado do evento adverso "trombose venosa profunda" inclui os seguintes termos preferidos: trombose venosa profunda, trombose venosa, trombose

9.1.4 Mieloma múltiplo refratário/recidivado

Reações adversas ao medicamento (RAMs) com lenalidomida em estudos clínicos agrupados de mieloma múltiplo tratado anteriormente (MM-009 e MM- 010)

Eventos adversos decorrentes do tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos em Len/Dex e pelo menos 2% de diferença na proporção entre os dois grupos - (população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	Todas RAMs Len/Dex (n = 353) n (%)	Todas RAMs Placebo/Dex (n = 350) n (%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Fadiga	155 (43,9)	146 (41,7)
Pirexia	97 (27,5)	82 (23,4)
Edema periférico	93 (26,3)	74 (21,1)
Dor torácica	29 (8,2)	20 (5,7)
Letargia	24 (6,8)	8 (2,3)
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia@	136 (38,5)	96 (27,4)
Constipação@	143 (40,5)	74 (21,1)
Náusea@	92 (26,1)	75 (21,4)
Vômito@	43 (12,2)	33 (9,4)
Dor abdominal@	35 (9,9)	22 (6,3)
Boca seca	25 (7,1)	13 (3,7)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Cãibra muscular	118 (33,4)	74 (21,1)
Dor nas costas	91 (25,8)	65 (18,6)
Dor óssea	48 (13,6)	39 (11,1)
Dor no membro	42 (11,9)	32 (9,1)
Distúrbios do sistema nervosa		
Tontura	82 (23,2)	59 (16,9)
Tremor	75 (21,2)	26 (7,4)
Disgeusia	54 (15,3)	34 (9,7)
Hipoestesia	36 (10,2)	25 (7,1)
Neuropatia ^a	23 (6,5)	13 (3,7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Dispneia	83 (23,5)	60 (17,1)
Nasofaringite	62 (17,6)	31 (8,9)
Faringite	48 (13,6)	33 (9,4)
Bronquite	40 (11,3)	30 (8,6)
Infecções e infestações		
Infecção do trato respiratório superior	87 (24,6)	55 (15,7)

Pneumonia@	48 (13,6)	29 (8,3)
Infecção do trato urinário	30 (8,5)	19 (5,4)
Sinusite	26 (7,4)	16 (4,6)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Erupção cutânea	75 (21,2)	33 (9,4)
Hiperidrose	35 (9,9)	25 (7,1)
Pele seca	33 (9,3)	14 (4,0)
Prurido	27 (7,6)	18 (5,1)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		
Anemia@	111 (31,4)	83 (23,7)
Neutropenia%	149 (42,2)	22 (6,3)
Trombocitopenia@	76 (21,5)	37 (10,6)
Leucopenia	28 (7,9)	4 (1,1)
Linfopenia	19 (5,4)	5 (1,4)
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Apetite reduzido	24 (6,8)	14 (4,0)
Anorexia	55 (15,6)	34 (9,7)
Hipocalcemia	48 (13,6)	21 (6,0)
Hipocalcemia	31 (8,8)	10 (2,9)
Desidratação	23 (6,5)	15 (4,3)
Hipomagnesemia	24 (6,8)	10 (2,9)
Distúrbios oculares		
Visão turva	61 (17,3)	40 (11,4)
Distúrbios vasculares		
Trombose venosa profunda%	33 (9,3)	15 (4,3)
Hipertensão	28 (7,9)	20 (5,7)
Hipotensão	25 (7,1)	15 (4,3)
Investigações		
Perda de peso	69 (19,5)	52 (14,9)

N - Número de indivíduos

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, está incluído nos casos de óbito)

^a - Todos os termos preferidos sob o MedDRA SMQ (*Standardized MedDRA Query*) da neuropatia de natureza sensorial periférica serão considerados listados

^b - Todos os termos preferidos sob a Classe de Sistemas e Órgãos, exceto pelas infecções raras de interesse da Saúde Pública, serão considerados listados

^c - Todos os termos preferidos de erupção cutânea serão considerados listados

Eventos adversos de Grau 3 e 4 decorrentes do tratamento com $\geq 1\%$ dos indivíduos em Len/Dex e pelo menos 1% de diferença na proporção entre os dois grupos - (população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	RAMs de Grau 3/4 Len/Dex (n = 353) n (%)	RAMs de Grau 3/4 Placebo/Dex (n = 350) n (%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Fadiga	23 (6,5)	17 (4,9)
Distúrbios gastrintestinais		
Diarreia@	11 (3,1)	4 (1,1)
Constipação@	7 (2,0)	1 (0,3)
Náusea@	6 (1,7)	2 (0,6)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		

Fraqueza muscular	20 (5,7)	10 (2,9)
Distúrbios do sistema nervosa		
Tontura	7 (2,0)	3 (0,9)
Síncope	10 (2,8)	3 (0,9)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Embolia pulmonar [@]	14 (4,0)	3 (0,9)
Distúrbio respiratório [@]	4 (1,1)	0 (0,0)
Infecções^b e infestações		
Pneumonia [@]	30 (8,5)	19 (5,4)
Infecção do trato urinário	5 (1,4)	1 (0,3)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		
Anemia [@]	35 (9,9)	20 (5,7)
Neutropenia [%]	118 (33,4)	12 (3,4)
Trombocitopenia [@]	43 (12,2)	22 (6,3)
Leucopenia	14 (4,0)	1 (0,3)
Linfopenia	10 (2,8)	4 (1,1)
Neutropenia febril [%]	8 (2,3)	0 (0,0)
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Hipocalemia	17 (4,8)	5 (1,4)
Hipocalcemia	13 (3,7)	6 (1,7)
Hipofosfatemia	9 (2,5)	0 (0,0)
Distúrbios oculares		
Catarata	6 (1,7)	1 (0,3)
Catarata unilateral	5 (1,4)	0 (0,0)
Distúrbios vasculares		
Trombose venosa profunda [%]	29 (8,2)	12 (3,4)
Distúrbios psiquiátricos		
Depressão	10 (2,8)	6 (1,7)
Distúrbios cardíacos		
Fibrilação atrial [@]	13 (3,7)	4 (1,1)
Taquicardia	6 (1,7)	1 (0,3)
Insuficiência cardíaca congestiva [@]	5 (1,4)	1 (0,3)

[@] - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

[%] - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, está incluído nos casos de óbito)

^b - Todos os termos preferidos sob a Classe de Sistemas e Órgãos, exceto pelas infecções raras de interesse da Saúde Pública, serão considerados listados

Eventos adversos sérios decorrentes do tratamento com $\geq 1\%$ dos indivíduos em Len/Dex e pelo menos 1% de diferença na proporção entre os dois grupos - (população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	RAMs Sérias Len/Dex (n = 353) n (%)	RAMs Sérias Placebo/Dex (n = 350) n (%)
Distúrbios gastrintestinais		
Diarreia [@]	6 (1,7)	2 (0,6)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor óssea	4 (1,1)	0 (0,0)
Distúrbios do sistema nervosa		
Acidente vascular cerebral [@]	7 (2,0)	3 (0,9)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		

Embolia pulmonar [@]	13 (3,7)	3 (0,9)
Infecções^b e infestações		
Pneumonia [@]	33 (9,3)	21 (6,0)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		
Neutropenia febril [%]	6 (1,7)	0 (0,0)
Distúrbios vasculares		
Trombose venosa profunda [%]	26 (7,4)	11 (3,1)
Distúrbios cardíacos		
Fibrilação atrial [@]	11 (3,1)	2 (0,6)
Insuficiência cardíaca congestiva [@]	5 (1,4)	0 (0,0)

[@] - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

[%] - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, está incluído nos casos de óbito)

^b - Todos os termos preferidos sob a Classe de Sistemas e Órgãos, exceto pelas infecções raras de interesse da Saúde Pública, serão considerados listados

9.2 Síndrome mielodisplásica

RAMs para a indicação SMD são originários do programa clínico de SMD que consiste de um estudo não controlado concluído (CC-5013-MDS-003) e um estudo controlado por placebo concluído (CC-5013-MDS-004) em pacientes com anormalidade citogenética de deleção (5q).

RAMs lenalidomida em SMD com deleção 5q no estudo clínico não controlado em MDS-003 e no estudo clínico controlado por placebo MDS-004

Estudo	MDS-003			MDS-004					
Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido	Todas RAMs Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	RAMs de Grau 3/4 Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	RAMs Sérias Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	Todas RAMs* (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	Todas RAMs* Placebo (N = 67) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4 [#] (10 e 5 mg QD) (N = 138) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4 [#] Placebo (N = 67) N (%)	RAMs Sérias ^{&} (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	RAMs Sérias ^{&} Placebo (N = 67) N (%)
Distúrbios gastrintestinais									
Diarreia	90 (60,8)	10 (6,8)	4 (2,7)	48 (34,8)	12 (17,9)	4 (2,9)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Náusea	41 (27,7)	7 (4,7)	-	27 (19,6)	6 (9,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-
Constipação	39 (26,4)	-	-	27 (19,6)	5 (7,5)	-	-	-	-
Dor abdominal	28 (18,9)	-	-	15 (10,9)	4 (6,0)	-	-	-	-
Vômito	21 (14,2)	-	-	13 (9,4)	4 (6,0)	-	-	-	-
Boca seca	13 (8,8)	-	-	9 (6,5)	2 (3,0)	-	-	-	-
Dor abdominal superior	14 (9,5)	-	-	10 (7,2)	1 (1,5)	-	-	-	-
Dispepsia	5 (3,4)	-	-	8 (5,8)	1 (1,5)	-	-	-	-
Dor de dente	-	1 (0,7)	-	-	-	3 (2,2)	0 (0,0)	-	-
Infecções e infestações									

Erisipela	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Pneumonia [@]	-	14 (9,5)	15 (10,1)	-	-	4 (2,9)	1 (1,5)	4 (2,9)	1 (1,5)
Infecção do trato urinário	23 (15,5)	3 (2,0)	2 (1,4)	13 (9,4)	4 (6,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Infecção do trato respiratório	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infecção do trato respiratório superior	49 (33,1)	-	-	15 (10,9)	4 (6,0)	-	-	-	-
Herpes simplex	0 (0,0)	-	-	7 (5,1)	1 (1,5)	-	-	-	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais									
Embolia pulmonar [@]	-	5 (3,4)	5 (3,4)	-	-	4 (2,9)	0 (0,0)	4 (2,9)	0 (0,0)
Nasofaringite	27 (18,2)	-	-	16 (11,6)	5 (7,5)	-	-	-	-
Tosse	38 (25,7)	-	-	16 (11,6)	4 (6,0)	-	-	-	-
Bronquite	20 (13,5)	1 (0,7)	-	16 (11,6)	3 (4,5)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-
Epistaxe	22 (14,9)	-	-	7 (5,1)	2 (3,0)	-	-	-	-
Faringite	0 (0,0)	-	-	13 (9,4)	1 (1,5)	-	-	-	-
Distúrbios gerais e condições do local de administração									
Fadiga	62 (41,9)	-	-	25 (18,1)	5 (7,5)	-	-	-	-
Edema periférico	48 (32,4)	-	-	21 (15,2)	5 (7,5)	-	-	-	-
Pirexia	39 (26,4)	5 (3,4)	-	19 (13,8)	4 (6,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-
Distúrbios do sistema nervoso									
Dor de cabeça	33 (22,3)	-	-	20 (14,5)	6 (9,0)	-	-	-	-
Tontura	37 (25,0)	-	-	14 (10,1)	3 (4,5)	-	-	-	-
Parestesia	11 (7,4)	-	-	10 (7,2)	3 (4,5)	-	-	-	-
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático									
Anemia	-	-	8 (5,4)	-	-	-	-	4 (2,9)	0 (0,0)
Neutropenia febril [@]	-	11 (7,4)	8 (5,4)	-	-	3 (2,2)	0 (0,0)	3 (2,2)	0 (0,0)
Neutropenia [%]	98 (66,2)	96 (64,9)	10 (6,8)	106 (76,8)	12 (17,9)	103 (74,6)	10 (14,9)	8 (5,8)	0 (0,0)
Leucopenia	20 (13,5)	15 (10,1)	-	17 (12,3)	3 (4,5)	15 (10,9)	0 (0,0)	-	-
Trombocitopenia [%]	96 (64,9)	81 (54,7)	6 (4,1)	64 (46,4)	2 (3,0)	51 (37,0)	1 (1,5)	8 (5,8)	0 (0,0)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo									
Dor nas costas	40 (27,0)	9 (6,1)	1 (0,7)	13 (9,4)	4 (6,0)	3 (2,2)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Espasmos musculares	36 (24,3)	-	-	23 (16,7)	6 (9,0)	-	-	-	-

Estudo	MDS-003			MDS-004					
Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido	Todas RAMs Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	RAMs de Grau 3/4 Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	RAMs Sérias Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	Todas RAMs* (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	Todas RAMs* Placebo (N = 67) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4# (10 e 5 mg QD) (N = 138) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4# Placebo (N = 67) N (%)	RAMs Sérias& (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	RAMs Sérias& Placebo (N = 67) N (%)
Artralgia	38 (25,7)	-	-	10 (7,2)	1 (1,5)	-	-	-	-
Mialgia	19 (12,8)	-	-	7 (5,1)	2 (3,0)	-	-	-	-
Dor nas extremidades	29 (19,6)	-	-	9 (6,5)	1 (1,5)	-	-	-	-
Dor musculoesquelética	21 (14,2)	-	-	12 (8,7)	3 (4,5)	-	-	-	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais									
Hiperglicemia%	-	1 (0,7)	0 (0,0)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Apetite reduzido	27 (18,2)	3 (2,0)	-	12 (8,7)	2 (3,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-
Excesso de ferro	4 (2,7)	-	-	7 (5,1)	2 (3,0)	-	-	-	-
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo									
Prurido	66 (44,6)	4 (2,7)	-	35 (25,4)	3 (4,5)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-
Pele seca	21 (14,2)	-	-	14 (10,1)	1 (1,5)	-	-	-	-
Erupção cutânea	60 (40,5)	10 (6,8)	-	25 (18,1)	1 (1,5)	3 (2,2)	0 (0,0)	-	-
Distúrbios vasculares									
Trombose venosa profunda%	-	7 (4,7)	5 (3,4)	-	-	5 (3,6)	1 (1,5)	5 (3,6)	1 (1,5)
Hematoma	5 (3,4)	-	-	7 (5,1)	2 (3,0)	-	-	-	-
Hipertensão	13 (8,8)	-	-	9 (6,5)	0 (0,0)	-	-	-	-
Investigações									
Alanina aminotransferase aumentada	13 (8,8)	5 (3,4)	-	11 (8,0)	2 (3,0)	3 (2,2)	0 (0,0)	-	-
Peso reduzido	12 (8,1)	-	-	8 (5,8)	1 (1,5)	-	-	-	-
Distúrbios cardíacos									
Infarto agudo do miocárdio@	-	2 (1,4)	2 (1,4)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Fibrilação atrial@	-	4 (2,7)	3 (2,0)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)		
Insuficiência cardíaca@	-	2 (1,4)	2 (1,4)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	3 (2,2)	0 (0,0)
Distúrbios renais e urinários									
Insuficiência renal@	-	3 (2,0)	2 (1,4)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Distúrbios psiquiátricos									

Insônia	19 (12,9)	-	-		5 (7,5)	-	-	-	-
Alteração de humor	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)
Ferimento, envenenamento e complicações processuais									
Queda	-	3 (2,0)	-	-	-	3 (2,2)	0 (0,0)	-	-

N - Número de indivíduos

* - MDS-004 RAMs - Todos os eventos adversos decorrentes do tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos em lenalidomida e no mínimo 2% de diferença na proporção entre o regime de dose inicial de 10 mg e 5 mg QD *versus* placebo (fase duplo-cega - população de segurança)

- MDS-004 RAMs de Grau 3/4 - Todos os eventos adversos de Grau 3/4 decorrentes do tratamento em 1% dos indivíduos em lenalidomida e no mínimo 1% de diferença na proporção entre o regime de 10 mg e 5 mg *versus* placebo (fase duplo-cega - população de segurança)

& - MDS-004 RAMs sérias - Todos os eventos adversos sérios decorrentes do tratamento em 1% dos indivíduos em lenalidomida e no mínimo 1% de diferença na proporção entre o regime de 10 mg e 5 mg *versus* placebo (fase duplo-cega - população de segurança) @ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

9.3 Linfoma folicular ou linfoma de zona marginal

Reações adversas comuns, de Grau 3/4 e graves, decorrentes do tratamento, por Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido (AUGMENT [CC- 5013-LNH-007]: População de Segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos /Termo Preferido	Todas as RAMs 1		RAMs Grau 3/42		RAMs Graves3		
	Lenalidomida + Rituximabe (R ²) (n=176)	Rituximabe + Placebo (Controle) (n=180)	Lenalidomida + Rituximabe (R ²) (n=176)	Rituximabe + Placebo (Controle) (n=180)	Lenalidomida + Rituximabe (R ²) (n=176)	Rituximabe + Placebo (Controle) (n=180)	
Infecções e infestações							
Infecção de vias aéreas superiores	32 (18,2)	23 (12,8)	-	-	-	-	
Influenza %	17 (9,7)	8 (4,4)	-	-	-	-	
Pneumonia %	13 (7,4)	6 (3,3)	6 (3,4)	4 (2,2)	-	-	
Sinusite	13 (7,4)	5 (2,8)	-	-	-	-	
Infecção do trato urinário	13 (7,4)	7 (3,9)	-	-	-	-	
Bronquite	-	-	2 (1,1)	0	-	-	
Gastroenterite	-	-	2 (1,1)	0	-	-	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclusive cistos e pólipos)							
Exacerbação do Tumor	19 (10,8)	1 (0,6)	-	-	-	-	
Carcinoma espinocelular cutâneo	-	-	-	-	2 (1,1)	0	
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático							
Neutropenia %	102 (58,0)	40 (22,2)	88 (50,0)	23 (12,8)	3 (1,7)	0	
Leucopenia %,a	50 (28,4)	29 (16,1)	17 (9,7)	5 (2,8)	-	-	
Anemia	28 (15,9)	8 (4,4)	8 (4,5)	1 (0,6)	2 (1,1)	0	
Trombocitopenia %	26 (14,8)	8 (4,4)	4 (2,3)	2 (1,1)	-	-	
Neutropenia febril %	-	-	-	-	5 (2,8)	1 (0,6)	5 (2,8)
Linfopenia ^b	-	-	-	-	10 (5,7)	4 (2,2)	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais							
Apetite diminuído	23 (13,1)	11 (6,1)	2 (1,1)	0	-	-	
Hipocalemia %	14 (8,0)	5 (2,8)	4 (2,3)	0	-	-	
Distúrbios do sistema nervoso							

Cefaleia	26 (14,8)	17 (9,4)	-	-	-	-
Tontura	15 (8,5)	9 (5,0)	-	-	-	-
Distúrbios vasculares						
Hipotensão	9 (5,1)	1 (0,6)	-	-	-	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse	40 (22,7)	31 (17,2)	-	-	-	-
Dispneia	19 (10,8)	8 (4,4)	-	-	-	-
Embolia pulmonar	-	-	4 (2,3)	1 (0,6)	4 (2,3)	1 (0,6)
Distúrbios gastrintestinais						
Diarreia	55 (31,3)	41 (22,8)	5 (2,8)	0	-	-
Obstipação	46 (26,1)	25 (13,9)	-	-	-	-
Dor abdominal	22 (12,5)	16 (8,9)	2 (1,1)	0	-	-
Vômitos	17 (9,7)	13 (7,2)	-	-	-	-
Dispepsia	16 (9,1)	5 (2,8)	-	-	-	-
Dor abdominal alta	12 (6,8)	7 (3,9)	-	-	-	-
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo						
Erupção c	33 (18,8)	11 (6,1)	5 (2,8)	2 (1,1)	-	-
Prurido	21 (11,9)	7 (3,9)	-	-	-	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Espasmos musculares	23 (13,1)	9 (5,0)	-	-	-	-
Dor em extremidade	-	-	2 (1,1)	0	-	-
Distúrbios renais						
Lesão renal aguda	-	-	2 (1,1)	0	2 (1,1)	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Fadiga	38 (21,6)	33 (18,3)	-	-	-	-
Febre	37 (21,0)	27 (15,0)	-	-	3 (1,7)	0
Astenia	24 (13,6)	19 (10,6)	-	-	-	-
Edema periférico	23 (13,1)	16 (8,9)	-	-	-	-
Calafrios	14 (8,0)	8 (4,4)	-	-	-	-
Exames						
Peso diminuído	12 (6,8)	2 (1,1)	-	-	-	-
Alanina aminotransferase aumentada	-	-	3 (1,7)	1 (0,6)	-	-

Nota: A Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido refletem a codificação de eventos adversos com uso de MedDRA Versão 21.0. Um paciente com várias ocorrências de um evento adverso é contado apenas uma vez na Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido aplicável.

¹ Todas as RAMs: eventos adversos decorrentes do tratamento com $\geq 5\%$ dos pacientes no braço lenalidomida + rituximabe e frequência no mínimo 2% mais elevada no braço lenalidomida em comparação ao braço rituximabe + placebo (controle).

² RAMs Grau 3/4: eventos adversos decorrentes do tratamento Grau 3 ou 4 com no mínimo 1% dos pacientes no braço lenalidomida + rituximabe e frequência no mínimo 1% mais elevada no braço lenalidomida em comparação ao braço rituximabe + placebo (controle).

³ ADRs Graves: eventos adversos graves decorrentes do tratamento com no mínimo 1% dos pacientes no braço lenalidomida + rituximabe e frequência no mínimo 1% mais elevada no braço lenalidomida em comparação ao braço rituximabe + placebo (controle).

a "O termo combinado do evento adverso "leucopenia" inclui os seguintes termos preferidos: leucopenia e número de leucócitos diminuído.

b O termo combinado do evento adverso "linfopenia" inclui os seguintes termos preferidos: linfopenia e número de linfócitos diminuído.

c O termo combinado do evento adverso "erupção" inclui os seguintes termos preferidos: erupção, erupção maculopapular, erupção generalizada.

@ - RAMs nas quais no mínimo uma resultou em desfecho fatal.

% - RAMs em que ao menos uma foi considerada como potencialmente fatal (se o desfecho do evento foi óbito, este é incluído com os casos de óbito).

Reações Adversas Comuns Decorrentes do Tratamento, Grau 3/4 e Graves por Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido (MAGNIFY [CC-5013- LNH-008]: População de Segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos /Termo Preferido	Todas as RAMs1 (n = 222) n (%)	RAMs Grau 3/42 (n = 222) n (%)	RAMs Graves3 (n = 222) n (%)
Infecções e infestações			
Infecção de vias aéreas superiores	29 (13,1)	-	-
Sinusite	20 (9,0)	-	-
Infecção do trato urinário	17 (7,7)	3 (1,4)	-
Pneumonia	14 (6,3)	4 (1,8)	4 (1,8)
Bronquite	12 (5,4)	-	-
Sepse %, @	-	3 (1,4)	4 (1,8)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclusive cistos e pólipos)			
Carcinoma basocelular %	-	3 (1,4)	5 (2,3)
Carcinoma espinocelular cutâneo	-	-	4 (1,8)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático			
Neutropenia %	87 (39,2)	74 (33,3)	5 (2,3)
Anemia	46 (20,7)	10 (4,5)	4 (1,8)
Trombocitopenia %	45 (20,3)	17 (7,7)	4 (1,8)
Leucopenia %, a	34 (15,3)	20 (9,0)	-
Neutropenia febril %	-	7 (3,2)	7 (3,2)
Linfopenia b	20 (9,0)	11 (5,0)	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Apetite diminuído	31 (14,0)	-	-
Hipocalcemia	27 (12,2)	6 (2,7)	-
Desidratação	18 (8,1)	7 (3,2)	5 (2,3)
Hipercalcemia %	-	5 (2,3)	5 (2,3)
Hipofosfatemia	-	4 (1,8)	-
Hiperuricemia %	-	3 (1,4)	-
Distúrbios Psiquiátricos			
Insônia	18 (8,1)	-	-
Depressão	12 (5,4)	-	-
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	34 (15,3)	-	-
Tontura	27 (12,2)	-	-
Disgeusia	17 (7,7)	-	-
Síncope	-	3 (1,4)	-
Neuropatia sensorial periférica	16 (7,2)	-	-
Distúrbios cardíacos			
Fibrilação atrial %	-	3 (1,4)	3 (1,4)
Distúrbios vasculares			
Hipotensão %	13 (5,9)	3 (1,4)	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Tosse	40 (18,0)	-	-
Dispneia	32 (14,4)	4 (1,8)	3 (1,4)
Dor em orofaringe	13 (5,9)	-	-

Distúrbios gastrintestinais			
Diarreia %	74 (33,3)	7 (3,2)	-
Náuseas	64 (28,8)	-	-
Obstipação	62 (27,9)	3 (1,4)	-
Dor abdominal	32 (14,4)	6 (2,7)	3 (1,4)
Vômitos	23 (10,4)	-	-
Dispepsia	20 (9,0)	-	-
Estomatite	17 (7,7)	3 (1,4)	-
Boca seca	14 (6,3)	-	-
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo			
Erupção ^c	60 (27,0)	3 (1,4)	-
Prurido	42 (18,9)	3 (1,4)	-
Pele seca	16 (7,2)	-	-
Sudorese noturna	16 (7,2)	-	-
Eritema	12 (5,4)	-	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Artralgia	27 (12,2)	-	-
Dorsalgia	25 (11,3)	-	-
Espasmos musculares	23 (10,4)	-	-
Dor em Extremidade	21 (9,5)	-	-
Mialgia	12 (5,4)	-	-
Cervicalgia	12 (5,4)	5 (2,3)	-
Distúrbios renais			
Lesão renal aguda %, @	-	6 (2,7)	7 (3,2)
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Fadiga	109 (49,1)	10 (4,5)	-
Edema periférico	41 (18,5)	-	-
Febre	21 (9,5)	-	-
Calafrios	17 (7,7)	-	-
Astenia %	-	3 (1,4)	-
Exames			
Peso diminuído	14 (6,3)	-	-
Alanina aminotransferase aumentada	-	3 (1,4)	-

Nota: A Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido refletem a codificação de eventos adversos com uso de MedDRA Versão 21.0. Um paciente com várias ocorrências de um evento adverso é contado apenas uma vez na Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido aplicável.

¹ Todas as RAMs: eventos adversos decorrentes do tratamento com $\geq 5\%$ dos pacientes.

² RAMs Grau 3/4: eventos adversos decorrentes do tratamento Grau 3 ou 4 em $\geq 1\%$ dos pacientes.

³ RAMs Graves: eventos adversos graves decorrentes do tratamento em $\geq 1\%$ dos pacientes.

a O termo combinado do evento adverso "leucopenia" inclui os seguintes termos preferidos: leucopenia e número de leucócitos diminuído.

b O termo combinado do evento adverso "linfopenia" inclui os seguintes termos preferidos: linfopenia e número de linfócitos diminuído.

c O termo combinado do evento adverso "erupção" inclui os seguintes termos preferidos: erupção e erupção maculopapular.

@ - RAMs nas quais no mínimo uma resultou em desfecho fatal.

% - RAMs em que ao menos uma foi considerada como potencialmente fatal (se o desfecho do evento foi óbito, este é incluído com os casos de óbito).

9.3 Linfoma de células do manto

As reações adversas ao medicamento (RAM) para a indicação LCM são originárias do programa clínico LCM que foi constituído de um estudo não controlado concluído (CC-5013-MCL-001) e um estudo controlado por comparador concluído (CC-5013-MCL-002).

Reações adversas comuns, de Grau 3/4 e graves, decorrentes do tratamento, por Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido (MCL-001: População de Segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido	Todas RAMs 1 (n=134) n (%)	RAMs de Grau 3/4 2 (n=134) n (%)	RAMs Sérias 3 (n=134) n (%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Fadiga	45 (33,6)	9 (6,7)	-
Pirexia	31 (23,1)	3 (2,2)	6 (4,5)
Edema periférico	21 (15,7)	-	-
Astenia	19 (14,2)	4 (3,0)	3 (2,2)
Calafrios	7 (5,2)	-	-
Distúrbios gastrintestinais			
Diarreia	42 (31,3)	8 (6,0)	2 (1,5)
Náusea	40 (29,9)	-	2 (1,5)
Constipação	21 (15,7)	-	-
Vômito	16 (11,9)	-	2 (1,5)
Dor abdominal	13 (9,7)	5 (3,7)	4 (3,0)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nas costas	18 (13,4)	2 (1,5)	-
Espasmos musculares	17 (12,7)	-	-
Artralgia	11 (8,2)	2 (1,5)	-
Dor nas extremidades	10 (7,5)	-	-
Fraqueza muscular	8 (6,0)	2 (1,5)	3 (2,2)
Distúrbios do sistema nervoso			
Disgeusia	8 (6,0)	-	-
Dor de cabeça	8 (6,0)	-	-
Neuropatia periférica	8 (6,0)	-	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Tosse	38 (28,4)	-	-
Dispneia	24 (17,9)	8 (6,0)	4 (3,0)
Embolia pulmonar	-	2 (1,5)	-
Distúrbio respiratório	-	2 (1,5)	2 (1,5)
Infecções e infestações #			
Pneumonia @	19 (14,2)	12 (9,0)	12 (9,0)
Infecção do trato respiratório superior	17 (12,7)	-	-
Infecção do trato respiratório	9 (6,7)	-	-
Sinusite	8 (6,0)	-	-
Nasofaringite	7 (5,2)	-	-
Bacteremia	-	2 (1,5)	2 (1,5)
Sepse estafilocócica	-	2 (1,5)	2 (1,5)
Infecção do trato urinário	-	2 (1,5)	2 (1,5)
Sepse @	-	-	2 (1,5)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Erupção cutânea +	30 (22,4)	2 (1,5)	-
Prurido	23 (17,2)	-	-
Pele seca	10 (7,5)	-	-
Sudorese noturna	8 (6,0)	-	-
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático			

Neutropenia	65 (48,5)	58 (43,3)	-
Trombocitopenia %	48 (35,8)	37 (27,6)	-
Anemia	41 (30,6)	15 (11,2)	2 (1,5)
Leucopenia	20 (14,9)	9 (6,7)	2 (1,5)
Linfopenia	10 (7,5)	5 (3,7)	-
Neutropenia febril	8 (6,0)	8 (6,0)	7 (5,2)
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Apetite reduzido	19 (14,2)	-	-
Hipocalcemia	17 (12,7)	3 (2,2)	-
Desidratação	10 (7,5)	4 (3,0)	4 (3,0)
Hiponatremia	-	3 (2,2)	-
Hipocalcemia	-	2 (1,5)	-
Distúrbios renais			
Insuficiência renal	-	2 (1,5)	2 (1,5)
Distúrbios vasculares			
Hipotensão @	9 (6,7)	4 (3,0)	7 (5,2)
Trombose venosa profunda	-	5 (3,7)	2 (1,5)
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluindo cistos e pólipos)			
Exacerbação tumoral	13 (9,7)	-	-
Carcinoma cutâneo de células escamosas	-	4 (3,0)	4 (3,0)
Carcinoma basocelular	-	-	2 (1,5)
Investigações			
Peso reduzido	17 (12,7)	-	-

¹ MCL-001 RAMs - Todos os eventos adversos decorrentes do tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos

² MCL-001 RAMs de Grau 3/4 - Todos os eventos adversos de Grau 3/4 decorrentes do tratamento em 2 ou mais indivíduos

³ MCL-001 RAMs Sérias - Todos os eventos adversos sérios decorrentes do tratamento em 2 ou mais indivíduos

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

- Todos termos preferidos sob a Classe de Sistemas e Órgãos de Infecções, exceto pelas infecções raras de interesse da Saúde Pública, serão considerados listados

+ - Todos termos preferidos de erupção cutânea serão considerados listados

Reações adversas comuns, de Grau 3/4 e graves, decorrentes do tratamento, por Classe de Sistemas e Órgãos e Termo Preferido (MCL-002: População de Segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido *	Todas RAMs a		RAMs de Grau 3/4 b		ADRs Sérias c	
	Lenalidomida (n=167) n (%)	Controle (n=83) n (%)	Lenalidomida (n=167) n (%)	Controle (n=83) n (%)	Lenalidomida (n=167) n (%)	Controle (n=83) n (%)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático						
Neutropenia	85 (50,9)	29 (34,9)	73 (43,7)	28 (33,7)	6 (3,6)	0 (0,0)
Anemia %	48 (28,7)	19 (22,9)	14 (8,4)	6 (7,2)	6 (3,6)	2 (2,4)
Neutropenia febril %	10 (6,0)	2 (2,4)	10 (6,0)	2 (2,4)	6 (3,6)	2 (2,4)
Distúrbios gastrointestinais						
Diarreia %	38 (22,8)	8 (9,6)	6 (3,6)	0 (0,0)	6 (3,6)	0 (0,0)
Constipação	29 (17,4)	5 (6,0)	-	-	-	-
Dor abdominal	16 (9,6)	4 (4,8)	3 (1,8)	0 (0,0)	-	-
Vômito	-	-	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)
Infecções e infestações						
Nasofaringite	25 (15,0)	5 (6,0)	-	-	-	-

Infecção do trato respiratório superior	20 (12,0)	5 (6,0)	-	-	-	-
Pneumonia *	15 (9,0)	4 (4,8)	9 (5,4)	2 (2,4)	8 (4,8)	2 (2,4)
Herpes oral	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Infecção do trato urinário	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Fadiga	35 (21,0)	4 (4,8)	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Pirexia	28 (16,8)	10 (12,0)	4 (2,4)	1 (1,2)	-	-
Astenia	26 (15,6)	11 (13,3)	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Erupção cutânea **	27 (16,2)	5 (6,0)	-	-	-	-
Prurido	15 (9,0)	3 (3,6)	-	-	-	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse	19 (11,4)	4 (4,8)	-	-	-	-
Embolia pulmonar %	-	-	7 (4,2)	0 (0,0)	6 (3,6)	0 (0,0)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Dor nas costas	15 (9,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Espasmos musculares	13 (7,8)	3 (3,6)	-	-	-	-
Dor na extremidade	13 (7,8)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Artralgia	10 (6,0)	2 (2,4)	-	-	-	-
Distúrbios do sistema nervoso						
Dor de cabeça	13 (7,8)	0	-	-	-	-
Neuropatia sensorial periférica	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Letargia	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluindo cistos e pólipos)						
Exacerbação tumoral	16 (9,6)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)	-	-
Carcinoma cutâneo de células escamosas	-	-	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)
Distúrbios do ouvido e do labirinto						
Vertigem	9 (5,4)	0 (0,0)	-	-	-	-
Distúrbios psiquiátricos						
Insônia	9 (5,4)	1 (1,2)	-	-	-	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Apetite reduzido	19 (11,4)	3 (3,6)	-	-	-	-
Hipocalcemia	14 (8,4)	1 (1,2)	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Distúrbios cardíacos						
Insuficiência cardíaca	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
Infarto do miocárdio (incluindo infarto agudo do miocárdio) ***	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Distúrbios vasculares						
Hipotensão	-	-	-	-	2 (1,2)	0 (0,0)

Observação: As Classes de Sistemas e Órgãos e Termos Preferidos refletem a codificação de eventos adversos utilizando o MedDRA versão 16.1. Um indivíduo com múltiplas ocorrências de um evento adverso é contabilizado somente uma vez em cada Classes de Sistemas e Órgãos e Termos Preferidos pertinente.

a - Todos os eventos adversos decorrentes do tratamento com no mínimo 5,0% dos indivíduos no grupo Len e no mínimo 2,0% maior em frequência (%) no grupo Len em comparação com o controle - (População de segurança)

b - Todos os eventos adversos de Grau 3 ou 4 decorrentes do tratamento com $\geq 1\%$ dos indivíduos no grupo Len e no mínimo 1,0% maior em frequência (%) no grupo Len em comparação com o controle - (População de segurança)

c - Todos os eventos adversos sérios decorrentes do tratamento com $\geq 1\%$ dos indivíduos no grupo Len e no mínimo 1,0% maior em frequência (%) no grupo Len em comparação com o controle - (População de segurança)

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida

* Combinação dos Termos Preferidos pneumonia, pneumonia lombar, infecção pulmonar

** Combinação dos Termos Preferidos erupção cutânea e dermatite alérgica

*** Combinação de dois Termos Preferidos: infarto do miocárdio e infarto agudo do miocárdio, que individualmente não atenderiam às exigências do algoritmo, mas o fazem juntos.

9.4 Dados pós-comercialização

As reações adversas ao medicamento citadas a seguir foram identificadas a partir da experiência pós-comercialização mundial de lenalidomida. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com precisão sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios endócrinos: hipertireoidismo, hipotireoidismo

Distúrbios hepatobiliares: testes laboratoriais hepáticos anormais transitórios

Distúrbios do sistema imunológico: condições alérgicas¹ (angioedema, anafilaxia, urticária), doença aguda por enxerto contra hospedeiro (após transplante hematopoietico alogênico), rejeição de transplante de órgãos sólidos

Infecções e infestações: reativação viral (como hepatite B ou herpes zoster) e leucoencefalopatia multifocal progressiva

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos): síndrome de lise tumoral (SLT), reação flare tumoral

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: pneumonia

Distúrbios cutâneos e subcutâneos: 1 síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

¹ Todos os termos preferidos sob o MedDRA SMQ das reações adversas cutâneas graves e erupções cutâneas, e todos os termos preferidos sob o grupo angioedema e urticária serão considerados listados.

9.4.1 Distúrbios hepáticos

Casos de anormalidades laboratoriais hepáticas transitórias (predominantemente transaminases) foram relatados em pacientes tratados com lenalidomida. O tratamento com lenalidomida deve ser interrompido e reiniciado assim que os níveis retornarem aos valores basais. A reintrodução bem-sucedida sem recorrência da elevação laboratorial hepática foi relatada em alguns pacientes.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VIGIMED, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência específica no tratamento da superdose com lenalidomida em pacientes com síndrome mielodisplásica e mieloma múltiplo ou linfoma. Em estudos de determinação da dose em indivíduos saudáveis, alguns foram expostos até 200 mg (administrados como 100 mg duas vezes ao dia) e em estudos de dose única, alguns foram expostos até 400 mg. Prurido, urticária, erupção cutânea e transaminases hepáticas elevadas foram os principais eventos adversos relatados. Não foram observadas alterações clinicamente significativas no eletrocardiograma, pressão arterial ou frequência cardíaca.

Apesar dos eventos hematológicos não estarem associados com uma superdose, tais eventos podem ser esperados, uma vez que em estudos clínicos, a toxicidade limitante de dose foi essencialmente hematológica (neutropenia e trombocitopenia). No caso de superdose, uma assistência de suporte é aconselhada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1441

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 02/09/2024.

Produzido por:

Lotus Pharmaceutical Co., Ltd Nantou Plant.

No. 30, Chenggong 1st Rd., Sinsing Village, Nantou City, Nantou County 54066, Taiwan

Registrado e Embalado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com

euroatende@eurofarma.com

0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
	Gerado no momento do peticionamento	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	Cápsula dura 5 mg, 10 mg, 15 mg e 25 mg