

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

REVLIMID (LENALIDOMIDA)

Em terapêutica combinada com bortezomib e dexametasona é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

20/07/2020

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 14/07/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Lenalidomida

Nome do medicamento: Revlimid

Apresentação(ões):

Nº Registro	Dosagem	Forma Farmacêutica	Apresentação
5773650	5 mg	Cápsula	Embalagem contendo 7 unidades
5773668	10 mg	Cápsula	Embalagem contendo 7 unidades
5773676	15 mg	Cápsula	Embalagem contendo 7 unidades
5773718	20 mg	Cápsula	Embalagem contendo 7 unidades
5773726	25 mg	Cápsula	Embalagem contendo 7 unidades

Titular da AIM: Celgene Europe B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Revlimid (Lenalidomida) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público seguinte indicação terapêutica: em terapêutica combinada com bortezomib e dexametasona, para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior.

Não foi possível comparar o regime em avaliação RVd (lenalidomida + bortezomib + dexametasona) com os comparadores de interesse, regime VMP (bortezomib + melfalano + prednisona) e regime MPT (melfalano + prednisona + talidomida), uma vez que a evidência submetida pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) foi considerada não informativa para a tomada de decisão.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

- 1.1. O mieloma múltiplo é uma doença oncológica, caracterizada pela proliferação de células plasmocitárias, habitualmente associadas à produção de uma imunoglobulina monoclonal. É em Portugal a segunda neoplasia hematológica mais frequente. A incidência em 2010, publicada pelo Registo Oncológico Nacional, mostrava 539 casos, sendo as estimativas do Globocan para Portugal, e para 2015, de 532 novos casos. Por ser uma neoplasia muitas vezes diagnosticada sem recurso a biópsia é reconhecidamente subregistada.
- 1.2. Mais de 60% dos novos casos ocorrem acima dos 65 anos de idade, dos quais mais de 30% ocorre acima dos 75 anos de idade.
- 1.3. A evolução do tratamento do mieloma múltiplo, ao longo das últimas décadas, tem vindo a melhorar muito significativamente a esperança média de vida, bem como a qualidade de vida destes doentes.
- 1.4. O tratamento destes doentes é habitualmente estratificado pela idade e a capacidade de tolerar quimioterapia intensiva. Nos doentes considerados não candidatos a quimioterapia intensiva, a primeira linha de tratamento contém um inibidor do proteossoma em associação a um corticoide e um alquilante (mais comumente bortezomib em associação a melfalano e prednisolona) ou um alquilante com um ImiD e um corticoide (habitualmente bortezomib + talidomida + dexametasona). O limite etário para exclusão de quimioterapia intensiva é difícil de definir, mas a maioria dos doentes acima dos 65 anos de idade não são considerados para quimioterapia intensiva.
- 1.5. O mieloma múltiplo é uma doença que afeta primariamente o osso sob a forma de lesões líticas, provoca anemia, insuficiência renal e infeções de repetição, sendo por isso extremamente debilitante numa população já por si muito frágil, em consequência da idade e das comorbilidades. Os doentes com mieloma múltiplo ficam com muita frequência dependentes de terceiros para as atividades da vida

diária, sobrecarregando a família, e utilizam muitos recursos hospitalares em consequência da necessidade de consultas frequentes, recurso aos serviços de urgência e internamento para tratamento das complicações.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

2.1. No contexto do doente adulto com mieloma múltiplo não tratado previamente, e não elegível para transplante autólogo de células estaminais, podem ser considerados os seguintes esquemas:

- bortezomib, melfalano e prednisona (VMP);
- lenalidomida e dexametasona em baixa dose (Rd), este último aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (AEM) apenas até evidência de progressão de doença;
- Melfalano, prednisona e talidomida (MPT).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

3.1. Analisou-se o benefício adicional da lenalidomida na indicação “em terapêutica combinada com bortezomib e dexametasona é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior.”

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com mieloma múltiplo sem tratamento anterior com citogenética de baixo risco não elegíveis para transplante.	Lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona	VMP (Bortezomib/melfalano/prednisona) MPT (Melfalano/prednisona/talidomida)
2	Doentes adultos com mieloma múltiplo sem tratamento anterior com citogenética de alto risco não elegíveis para transplante	Lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona	VMP (Bortezomib/melfalano/prednisona) MPT (Melfalano/prednisona/talidomida)

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

- 4.1. As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2.
2. Classificaram-se estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas	Pontuação
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	Crítico	9
Sobrevivência livre de progressão	Importante	6
Sobrevivência livre de progressão (segunda)	Importante	6
Taxa de resposta	Importante	5
Avaliação da qualidade de vida	Crítico	9
Medidas de Segurança		
N.º de eventos adversos	Importante	6
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	Crítico	7
Mortalidade relacionada com o tratamento	Crítico	8
Taxa de abandono do estudo por toxicidade	Crítico	8
Segundas neoplasias	Crítico	8

Tabela 2 - *Outcomes* e classificação da sua importância.

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- 5.1. **Estudo SWOG S0777:** ensaio aleatorizado, aberto, que comparou o uso de lenalidomida + bortezomib + dexametasona com o uso isolado de lenalidomida + dexametasona no tratamento de doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado sem intenção de transplante autólogo imediato.
- 5.2. **Revisão sistemática e meta-análise em rede de Weisel e colaboradores:** revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede comparativa dos tratamentos para o mieloma múltiplo sem tratamento prévio não elegível para transplante.
- 5.3. **Revisão sistemática e meta-análise em rede de Ramasamy e colaboradores:** revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede comparativa dos tratamentos para o mieloma múltiplo sem tratamento prévio não elegível para transplante.

Estudos excluídos na avaliação:

- 5.4. **Ensaio SWOG S0777¹:** excluído da avaliação por não fornecer dados comparativos com os comparadores selecionados na matriz de avaliação inicial.
- 5.5. **Revisão sistemática e meta-análise em rede de Weisel *et al.*²:** excluída por não fornecer dados comparativos com a intervenção em estudo (lenalidomida + bortezomib + dexametasona).

Estudos incluídos na avaliação:

- 5.6. **Revisão sistemática e meta-análise em rede de Ramasamy e colaboradores:** revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede comparativa dos tratamentos para o mieloma múltiplo sem tratamento prévio não elegível para transplante.

5.7. Revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM³

Revisão sistemática da literatura

5.7.1. O titular de AIM submeteu uma revisão sistemática (RS) com meta-análise em rede (NMA) publicada (Ramasamy *et al* 2020²) que teve por objetivo a eficácia e segurança do tratamento dos doentes com mieloma múltiplo não elegíveis para transplante, sem tratamento prévio.

5.7.2. Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: *Embase*, *MEDLINE* e a *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, com limite temporal entre 1 de janeiro de 1988 a 8 de janeiro de 2018, em língua inglesa, atualizada em julho de 2019.

5.7.3. Foi ainda realizada uma pesquisa de literatura cinzenta relativa a conferências / congressos da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *American Society of Clinical Oncology*, *American Society of Hematology*, *European Hematology Association*, *International Myeloma Workshop* e a *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR).

5.7.4. Para ensaios clínicos completos e com resultados disponíveis, mas que à data ainda não haviam sido publicados, foi pesquisada a base de dados *US National Institutes of Health Clinical Trial Registry*.

5.7.5. Foram pesquisadas as referências dos artigos encontrados.

5.7.6. A pesquisa e seleção de estudos foi realizada de forma independente por dois revisores, sendo as discrepâncias resolvidas por um outro revisor. Não é claro o processo de extração dos dados.

5.7.7. Os critérios de pesquisa estão descritos na Tabela 3.

	Critérios de inclusão
População	Doentes com MM recém-diagnosticado ou não tratado com idade ≥ 65 anos, ou < 65 anos e não elegíveis para transplante.
Intervenção	• Lenalidomida; • Talidomida; • Bortezomib (em monoterapia ou em regime combinado); • Regimes baseados em MP; • RVd; • VMP+D.
Comparadores	• Placebo • Todas as intervenções de interesse desde que diferissem na dose ou duração de tratamento; • Qualquer outro fármaco com indicação no tratamento do mieloma, quer em monoterapia como em terapêutica combinada.
Medidas de avaliação da eficácia	• Sobrevivência global (OS);
	Critérios de inclusão
	• Sobrevivência livre de progressão (PFS); • Taxa de resposta
Desenho do estudo	EC aleatorizados com ≥ 10 doentes por braço de tratamento

Tabela 3 - Critérios de inclusão dos estudos (fonte: referência 3).

5.7.8. Foi realizada uma meta-análise em rede Bayesiana tradicional, através de modelo de efeitos fixos.

5.7.9. Não foi possível avaliar a inconsistência da prova direta e indireta pois não se observaram loops na rede de evidência.

5.7.10. Foram identificadas 8.647 referências, sendo que 25 estudos cumpriam os critérios de inclusão e exclusão.

5.7.11. A revisão sistemática da literatura identificou 8.647 citações, tendo após o processo de seleção sido incluídos 25 estudos para análise qualitativa. Após exclusão dos estudos não relevantes para o processo de avaliação, foram incluídos seis estudos na análise quantitativa. Estes estudos incluíam cinco intervenções diferentes, das quais três intervenções eram relevantes para o processo de avaliação: lenalidomida + bortezomib + dexametasona (RVd), melfalano + prednisona + talidomida (MPT) e bortezomib + melfalano + prednisona (VMP).

5.7.12. O fluxo de estudos através do processo de seleção da revisão sistemática está representado na Figura 1.

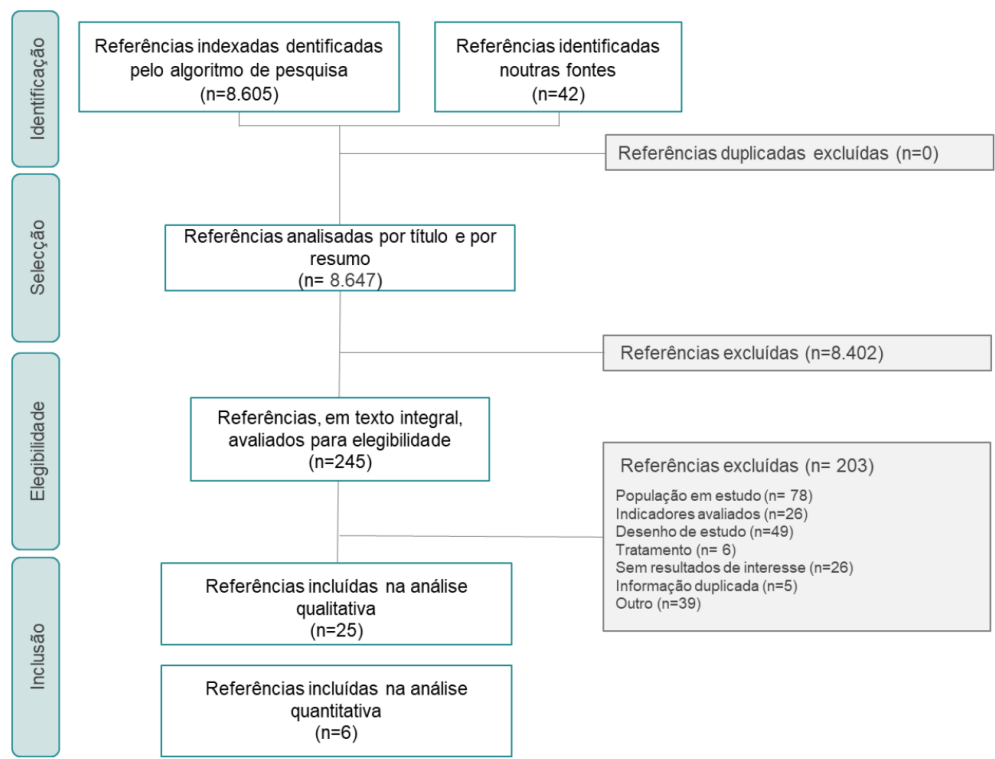


Figura 1 - Fluxograma de pesquisa da RS (fonte: referência 3).

5.7.13. A revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre RVd e comparadores de interesse. O TAIM submeteu uma revisão sistemática e meta-análise em rede já publicada (última atualização Julho de 2019) que comparou de forma indireta RVd com MPT (estudos SWOG e FIRST que apresentavam um comparador comum [Rd]) e comparou também de forma indireta RVd com VMP, mas necessitou de três estudos para fazer a ligação: o estudo SWOG permitiu comparar RVd com Rd, o estudo FIRST permitiu comparar Rd com MPT, os estudos IFM 01/01, IFM-99-06 e MM-03 permitiram comparar MPT com MP, e o estudo VISTA permitiu comparar MP com VMP.

Características dos estudos incluídos nas comparações indiretas

5.7.14. Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos seis estudos incluídos nas comparações indiretas.

5.7.15. O estudo SWOG5 foi um estudo aleatorizado, de fase 3, aberto, que incluiu 525 doentes, com idade igual ou superior a 18 anos, com mieloma múltiplo diagnosticado de novo, que foram aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem (regime VRd) 8 ciclos de 21 dias de bortezomib 1,3 mg/m² endovenoso nos dias 1, 4, 8 e 11 de cada ciclo e lenalidomida 25 mg por dia nos dias 1 a 14 de cada ciclo e dexametasona 20 mg nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 11, e 12 (n= 264) ou para receberem (regime Rd) 6 ciclos de 28 dias de lenalidomida 25 mg por dia nos dias 1 a 14 de cada ciclo e dexametasona 40 mg nos dias 1, 8, 15 e 22 (n= 261). De notar, que durante um período, bortezomib foi administrado em ‘doses máximas’ duas vezes por semana por via endovenosa. O regime aprovado de bortezomib é administrado via injeção subcutânea (1,3 mg/m² de área de superfície corporal), duas vezes por semana, nos dias 1, 4, 8 e 11 de cada ciclo de 21 dias. O regime aprovado de lenalidomida é até à progressão da doença. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar os critérios CRAB (C= cálcio elevado; R= insuficiência renal; A= anemia; B= lesões ósseas) e doença mensurável avaliada pelas cadeias leves livres. Nos critérios de inclusão incluídos no relatório publicado, não existe qualquer outra informação relevante, mas na secção ‘Background’ incluída no resumo inicial existe referência a ‘doentes que não estavam programados para transplante autólogo de medula ósseo imediato. A medida de eficácia primária foi a sobrevivência livre de progressão. As medidas de eficácia secundária incluíram sobrevivência global e taxa de resposta global (resposta parcial ou melhor). Do total, 242/264 doentes (83,3%) alocados ao grupo VRd e 229/261 doentes (87,7%) no grupo Rd eram analisáveis para eficácia. Não é reportada a idade média dos doentes incluídos no estudo, mas os doentes com mais de 65 anos representavam apenas 43% dos doentes, tendo os doentes do grupo Rd idade superior (Rd: 48% idade >65 anos; VRd: 38% idade >65 anos). Do total, 47% dos doentes no grupo Rd e 37% no grupo VRd eram do sexo feminino, e 34% no grupo Rd e 32% no grupo VRd apresentavam estadio III do *International Staging System* (beta2-microglobulina ≥5,5 mg/L e alterações cromossómicas de alto risco por FISH ou LDH elevada). Do total, 16% no grupo Rd e 12% no grupo VRd apresentavam estado funcional ECOG de 2 ou superior. Na altura da análise de sobrevivência global, tinham morrido 76/242 doentes (31,4%) no grupo VRd e 100/229 doentes no grupo Rd (43,7%). A mediana de sobrevivência global era de 75 meses

(IC95% 65 a NE) no grupo VRd e de 64 meses (IC95% 56 a NE) no grupo Rd ($p= 0,025$). A sobrevivência livre de progressão era de 43 meses (IC95% 39 a 52) no grupo VRd e de 30 meses (IC95% 25 a 39) no grupo Rd ($p= 0,0037$). Observou-se uma resposta global em 81,5% dos doentes no grupo VRd e em 71,5% dos doentes no grupo Rd ($p= 0,02$).

5.7.16. O estudo FIRST6 foi um estudo aleatorizado, de fase 3, aberto, que incluiu 1623 doentes, com idade superior a 65 anos, ou doentes mais novos que não eram elegíveis para tratamento de alta dose, com mieloma múltiplo sintomático e mensurável, que foram aleatorizados, na relação de 1:1:1, para receberem 12 ciclos de 42 dias de melfalano 0,25 mg/Kg nos dias 1 a 4 de cada ciclo, prednisona 2 mg/Kg nos dias 1 a 4 de cada ciclo e talidomida na dose de 200 mg diário por via oral, ao deitar, durante 72 semanas ($n= 547$), lenalidomida 25 mg por dia nos dias 1 a 21 de cada ciclo e dexametasona 40 mg nos dias 1, 8, 15, e 22, em ciclos de 28 dias, até à progressão da doença ($n= 535$) ou lenalidomida 25 mg por dia nos dias 1 a 21 de cada ciclo e dexametasona 40 mg nos dias 1, 8, 15, e 22, 18 ciclos de 28 dias (72 semanas) ($n= 541$). O regime aprovado de lenalidomida é até à progressão da doença. A medida de eficácia primária foi a sobrevivência livre de progressão. As medidas de eficácia secundária incluíram sobrevivência global e taxa de resposta global (resposta parcial ou melhor), tempo até à resposta, duração da resposta, tempo até à falência de tratamento, tempo até à terapêutica de segunda linha para mieloma e qualidade de vida. A idade mediana foi de 73 anos, e 48% no grupo MPT e 45% no grupo lenalidomida eram do sexo feminino. Cinquenta e nove por cento dos doentes no grupo MPT e 60% no grupo lenalidomida apresentavam estadio I ou II do *International Staging System*, e 41% no grupo MPT e 40% no grupo lenalidomida apresentavam estadio III do *International Staging System* (beta2-microglobulina $\geq 5,5$ mg/L e alterações cromossómicas de alto risco por FISH ou LDH elevada). Do total, 22% no grupo MPT e 26% no grupo lenalidomida tinham um mieloma IgA, e 20% no grupo MPT e 22% no lenalidomida apresentavam estado funcional ECOG de 2 ou superior. Na altura da análise interina de sobrevivência global, tinham morrido 173 doentes no grupo lenalidomida (32,3%) e 209 doentes no grupo MPT (38,2%). A sobrevivência global a 4 anos era de 59% no grupo lenalidomida e 51% no grupo MPT ($p= NS$). A sobrevivência livre de progressão era 25,5 meses no grupo lenalidomida e de 21,2 meses no grupo MPT (razão de probabilidades: 0,72; IC95% 0,61 a 0,85; $p< 0,001$). Observou-se uma resposta global em 75% dos doentes no grupo lenalidomida e em 62% dos doentes no grupo MPT ($p<0,001$).

5.7.17. O estudo IFM 01/017 foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 72 semanas, que incluiu 232 doentes, com 75 ou mais anos, com mieloma múltiplo diagnosticado de novo em estadio II ou estadio III (Hb<8,5 g/dL, cálcio>12,0 mg/dL, >3 lesões líticas ósseas, IgG>7 g/dL ou IgA>5 g/dL, cadeias leves na urina >12 g/dia) dos critérios de Durie-Salmon, que foram aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem doze ciclos de 6 semanas de melfalano 0,2 mg/Kg nos dias 1 a 4 de cada ciclo, prednisona 2 mg/Kg nos dias 1 a 4 de cada ciclo e talidomida 100 mg diário ao deitar durante 72 semanas (n= 113), ou doze ciclos de 6 semanas de melfalano 0,2 mg/Kg nos dias 1 a 4 de cada ciclo, prednisona 2 mg/Kg nos dias 1 a 4 de cada ciclo e placebo durante 72 semanas (n= 116). Esta dose de talidomida não coincide com a dose aprovada que é de 200 mg por dia por via oral. A medida de eficácia primária foi a sobrevivência global. As medidas de eficácia secundária foram a taxa de resposta e sobrevivência livre de progressão. Os doentes tinham uma mediana de 78,5 anos de idade, com 36% tendo mais de 80 anos. Do total, 28% no grupo talidomida e 30% no grupo controlo tinham um mieloma IgA. Apresentavam lesões ósseas líticas 78% dos doentes no grupo talidomida e 82% no grupo controlo. Vinte e cinco por cento dos doentes nos dois grupos apresentavam estadio I do *International Staging System* (beta2-microglobulina <3,5 mg/L, albumina sérica ≥3,5 g/dL, alterações cromossómicas com risco padrão, LDH normal), 40% no grupo talidomida e 45% no grupo controlo apresentavam estadio II do *International Staging System*, e 35% no grupo talidomida e 30% no grupo controlo apresentavam estadio III do *International Staging System* (beta2-microglobulina ≥5,5 mg/L e alterações cromossómicas de alto risco por FISH ou LDH elevada). Do total, 11% dos doentes no grupo talidomida e 15% no grupo controlo apresentavam depuração de creatinina inferior ou igual a 30 mL/min. Observou-se progressão em 72 doentes (64%) no grupo talidomida e em 84 doentes (72%) no grupo controlo. Após um período de seguimento mediano de 47,5 meses, 58 doentes (51%) no grupo talidomida e 76 doentes (65,5%) no grupo controlo tinham morrido (p= 0,03). A sobrevivência global mediana foi de 44,0 meses (IC95% 33,4 a 58,7) no grupo talidomida e de 29,1 meses (IC95% 26,4 a 34,9) no grupo controlo (razão de probabilidades: 0,68; p= 0,028). A sobrevivência livre de progressão foi de 24,1 meses (IC95% 19,4 a 29,0) no grupo talidomida e de 18,5 meses (IC95% 14,6 a 21,3) no grupo controlo (razão de probabilidades: 0,62; p= 0,001).

5.7.18. O estudo IFM-99-068 foi um estudo aleatorizado, aberto, que incluiu 447 doentes, com idades entre 65 e 75 anos, com mieloma múltiplo diagnosticado de novo em estadio II ou estadio

III (Hb<8,5 g/dL, cálcio>12,0 mg/dL, >3 lesões líticas ósseas, IgG>7 g/dL ou IgA>5 g/dL, cadeias leves na urina >12 g/dia) dos critérios de Durie-Salmon, que foram aleatorizados, para receberem doze ciclos de 6 semanas de melfalano 0,25 mg/Kg nos dias 1 a 4 de cada ciclo, prednisona 2 mg/Kg nos dias 1 a 4 de cada ciclo e talidomida numa dose não excedendo 400 mg diário por via oral, ao deitar, durante 72 semanas (n= 125), doze ciclos de 6 semanas de melfalano 0,25 mg/Kg nos dias 1 a 4 de cada ciclo, prednisona 2 mg/Kg nos dias 1 a 4 de cada ciclo e placebo durante 72 semanas (n= 196), ou melfalano 100 mg/m² e transplantação de células hematopoiéticas (n= 126). Esta dose de talidomida não coincide com a dose aprovada que é de 200 mg por dia por via oral. Todos os doentes que receberam melfalano 100 mg/m² receberam também dois cursos debulking de vincristina, doxorubicina e dexametasoma (VAD) com 4 semanas de intervalo. A medida de eficácia primária foi a sobrevivência global. Este estudo não deveria ter sido incluído uma vez que a população do estudo não coincide com a população de interesse (doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior). As medidas de eficácia secundária incluíram a resposta ao tratamento: resposta completa, resposta parcial, resposta parcial muito boa, e progressão da doença. Quarenta e um por cento dos doentes tinham mais de 70 anos de idade, 47% eram do sexo feminino, e 79% apresentavam lesões líticas. Trinta e dois por cento dos doentes apresentavam estadio I do *International Staging System* (beta2-microglobulina <3,5 mg/L, albumina sérica ≥3,5 g/dL, alterações cromossómicas com risco padrão, LDH normal), 38% no grupo talidomida e 37% no grupo controlo apresentavam estadio II do *International Staging System*, e 29% no grupo talidomida e 30% no grupo controlo apresentavam estadio III do *International Staging System* (beta2-microglobulina ≥5,5 mg/L e alterações cromossómicas de alto risco por FISH ou LDH elevada). Por grupo controlo deve entender-se o grupo MP. Do total, 20% no grupo talidomida e 22% no grupo controlo tinham um mieloma IgA. Do total, 9% dos doentes no grupo talidomida e 7% no grupo controlo apresentavam creatinina superior ou igual a 2 mg/dL. Após um período de seguimento mediano de 51,5 meses, 62 doentes (49,6%) no grupo talidomida e 128 doentes (65,3%) no grupo controlo tinham morrido. A sobrevivência global mediana foi de 51,6 meses (IC95% 26,6 a NA) no grupo talidomida e de 33,2 meses (IC95% 13,8 a 54,8) no grupo controlo (razão de probabilidades: 0,59; IC95% 0,46 a 0,81; p= 0,0006). A sobrevivência livre de progressão foi de 27,5 meses no grupo talidomida e de 17,8 meses no grupo controlo (razão de probabilidades: 0,51; IC95% 0,39 a 0,66; p< 0,0001).

5.7.19. O estudo MM-039 foi um estudo aleatorizado, de fase 2, aberto, que incluiu 135 doentes, com idade superior a 65 anos, ou doentes mais novos que não eram elegíveis para tratamento de alta dose, com mieloma múltiplo diagnosticado de novo em estadio II ou estadio III do *International Staging System* e um estado funcional ECOG 3 ou inferior, que foram aleatorizados, para receberem 6 a 12 ciclos de 28 dias de melfalano 0,25 mg/Kg nos dias 1 a 4 de cada ciclo, prednisona 60 mg/m² nos dias 1 a 4 de cada ciclo e talidomida numa dose não excedendo 100 mg diário por via oral, ao deitar, durante 48 semanas (n= 70) ou 6 a 12 ciclos de 28 dias de melfalano 0,25 mg/Kg nos dias 1 a 4 de cada ciclo, prednisona 60 mg/m² nos dias 1 a 4 de cada ciclo e placebo durante 48 semanas (n= 65). Esta dose de talidomida não coincide com a dose aprovada que é de 200 mg por dia por via oral. Os doentes foram aleatorizados centralmente. No caso de se observar resposta após 6 ciclos de quimioterapia, o tratamento era continuado até um máximo total de 12 ciclos. A medida de eficácia primária foi a taxa de resposta. Este estudo não deveria ter sido incluído uma vez que a população do estudo não coincide com a população de interesse (doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior). As medidas de eficácia secundária incluíram sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão. A idade mediana foi de 79 anos no grupo controlo e de 76 anos no grupo talidomida, e 52% no grupo controlo e 55% no grupo talidomida eram do sexo feminino. Trinta e quatro por cento dos doentes no grupo talidomida e 22% no grupo controlo apresentavam estadio I do *International Staging System* (beta2-microglobulina <3,5 mg/L, albumina sérica ≥3,5 g/dL, alterações cromossómicas com risco padrão, LDH normal), 42% no grupo talidomida e 39% no grupo controlo apresentavam estadio II do *International Staging System*, e 22% no grupo talidomida e 30% no grupo controlo apresentavam estadio III do *International Staging System* (beta2-microglobulina ≥5,5 mg/L e alterações cromossómicas de alto risco por FISH ou LDH elevada). Por grupo controlo deve entender-se o grupo MP. Do total, 19% no grupo talidomida e 24% no grupo controlo tinham um mieloma IgA, e 83% no grupo talidomida e 85% no controlo apresentavam estado funcional ECOG de 0 a 2. Após um período de seguimento mediano de 30 meses, 49 doentes (76,6%) no grupo talidomida e 31 doentes (57,4%) no grupo controlo tinham morrido. No final do período de observação de 30 meses não se observava diferença estatisticamente significativa entre grupos na sobrevivência global (p= 0,07), observando-se uma diferença na sobrevivência livre de progressão (p= 0,02). Observou-se uma resposta completa em 20% dos doentes no grupo talidomida e 7% dos doentes no grupo

controlo ($p=0,047$), e progressão da doença em 8% dos doentes no grupo talidomida e 32% dos doentes no grupo controlo ($p=0,001$).

5.7.20. O estudo VISTA10 foi um estudo aleatorizado, de fase 3, aberto, com a duração de 54 semanas, que incluiu 682 doentes, com 65 ou mais anos de idade, com mieloma múltiplo recém diagnosticado, não previamente tratado, que não eram candidatos a transplantação de medula óssea, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem nove ciclos de 6 semanas de melfalano (na dose de 9 mg/m² de superfície corporal) e prednisona (na dose de 60 mg/m²) nos dias 1 a 4 de cada ciclo ($n=338$), ou para receberem nove ciclos de 6 semanas de melfalano (na dose de 9 mg/m² de superfície corporal) e prednisona (na dose de 60 mg/m²) nos dias 1 a 4 de cada ciclo, em combinação com bortezomib na dose de 1,3 mg/m² ($n=344$), em bolus endovenoso, nos dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32 durante os ciclos 1 a 4, e nos dias 1, 8, 22, e 29 durante os ciclos 5 a 9. A medida de eficácia primária foi o tempo até à progressão da doença. As medidas de eficácia secundária incluíram a taxa de resposta completa, a duração da resposta, o tempo até ao tratamento subsequente do mieloma, e sobrevivência global. Os doentes tinham uma mediana de 71 anos de idade. Do total, 64% no grupo bortezomib e 62% no grupo controlo tinham um mieloma IgG, 24% no grupo bortezomib e 26% no grupo controlo tinham um mieloma IgA e 8% em cada um dos grupos de tratamento tinha um mieloma de cadeias leves. Apresentavam lesões ósseas líticas 65% dos doentes no grupo bortezomib e 66% no grupo controlo. Dezanove por cento dos doentes nos dois grupos apresentavam estadio I do *International Staging System* (beta2-microglobulina <3,5 mg/L, albumina sérica ≥3,5 g/dL, alterações cromossómicas com risco padrão, LDH normal), 47% nos dois grupos apresentavam estadio II do *International Staging System*, e 35% no grupo bortezomib e 34% no grupo controlo apresentavam estadio III do *International Staging System* (beta2-microglobulina ≥5,5 mg/L e alterações cromossómicas de alto risco por FISH ou LDH elevada). Do total, 46% dos doentes nos dois grupos apresentavam depuração de creatinina superior a 60 mL/min, e 48% no grupo bortezomib e 50% no grupo controlo apresentavam depuração de creatinina entre 30 e 60 mL/min. O tempo mediano até à progressão foi de 24,0 meses no grupo bortezomib e 16,6 meses no grupo controlo (razão de probabilidades 0,48; $p<0,001$). O benefício no tempo até à progressão com bortezomib foi independente de idade, sexo, raça, nível de beta2-microglobulina, nível de albumina, região geográfica, estadio clínico (*International Staging System*), ou função renal. Após uma mediana de seguimento de 16,3 meses, 45 doentes (13%)

no grupo bortezomib e 76 doentes (22%) no grupo controlo tinham morrido (razão de probabilidades 0,61; $p=0,008$).

Análise e comentários relacionados com os estudos incluídos na rede de evidência

5.7.21. Como referido anteriormente, a revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre RVd e comparadores de interesse. O TAIM submeteu uma revisão sistemática e meta-análise em rede já publicada (última atualização Julho de 2019) que comparou de forma indireta RVd com MPT (estudos SWOG e FIRST que apresentavam um comparador comum [Rd]). A rede de evidência está representada na Figura 2.

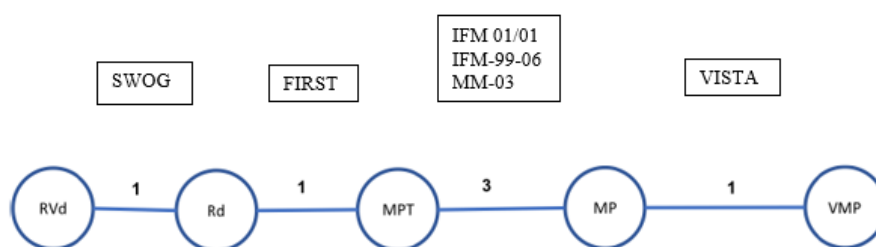


Figura 2 – Rede de evidência

Comparação lenalidomida + bortezomib + dexametasona (RVd) vs melfalano + prednisolona + talidomida (MPT)

5.7.22. Esta comparação incluiu dois estudos: um estudo comparando RVd vs Rd (SWOG) e um estudo comparando Rd vs MPT (FIRST).

5.7.23. **Desenho do estudo:** os doentes alocados ao braço RVd do estudo SWOG não receberam o regime aprovado. Neste estudo os doentes foram aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem (regime VRd) 8 ciclos de 21 dias de bortezomib 1,3 mg/m² endovenoso nos dias 1, 4, 8 e 11 de cada ciclo e lenalidomida 25 mg por dia nos dias 1 a 14 de cada ciclo e dexametasona 20 mg nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 11, e 12 (n= 264) ou para receberem (regime Rd) 6 ciclos de 28 dias de lenalidomida 25 mg por dia nos dias 1 a 14 de cada ciclo e dexametasona 40 mg nos dias 1,

8, 15 e 22 (n= 261). De notar, que durante um período, bortezomib foi administrado em ‘doses máximas’ duas vezes por semana por via endovenosa. O regime aprovado de bortezomib é administrado via injeção subcutânea (1,3 mg/m² de área de superfície corporal), duas vezes por semana, nos dias 1, 4, 8 e 11 de cada ciclo de 21 dias.

5.7.24. Critérios de inclusão/exclusão: O estudo FIRST incluiu doentes com idade superior a 65 anos, ou doentes mais novos que não eram elegíveis para tratamento de alta dose, com mieloma múltiplo sintomático e mensurável. Contudo, a população incluída no estudo SWOG não corresponde à população de interesse, uma vez que incluiu doentes com idade igual ou superior a 18 anos, com mieloma múltiplo diagnosticado de novo. Nos critérios de inclusão incluídos no relatório publicado, não existe qualquer outra informação relevante, mas na secção ‘Background’ incluída no resumo inicial existe referência a ‘doentes que não estavam programados para transplante autólogo de medula óssea imediato. De salientar que nas características basais se refere que havia intenção de transplantar em 69% dos doentes. Assim, este estudo não é relevante para a presente avaliação, e as comparações indiretas entre RVd (estudo SWOG) e MPT (estudo FIRST) não são informativas para a tomada de decisão.

5.7.25. Características basais: observaram-se diferenças significativas nas características basais das populações incluídas nos estudos SWOG e FIRST. Os doentes do estudo SWOG eram significativamente mais novos, apresentavam melhor estado funcional ECOG, e menor proporção de doentes com um perfil citogenético de risco. Contudo, a principal diferença é que, no estudo SWOG, existia intenção de fazer transplantação de medula óssea em 69% dos doentes o que está de acordo com as características da população incluída no estudo. Esta população não corresponde à população de interesse, pelo que este estudo não é informativo para a tomada de decisão. Estes dados estão resumidos na Tabela 4.

	Estudo SWOG		Estudo FIRST	
Fármaco	VRd	Rd	Rd	MPT
Idade mediana (anos)	63	63	73	73
Idade >65 anos, %	36,5	42,3	94	95
Sexo feminino, %	37	47	45	48
Raça branca /asiática	NR	NR	89/7	90/8
Estado Funcional ECOG 0 1 2 >1	NR	NR	29	29
	NR	NR	48	50
	NR	NR	22	20
	12	16	22	20
Estádios de International Staging System, % I ou II III	68	66	60	59
	32	34	40	41
Sub-tipo de mieloma (IgG/IgA), %	NR	NR	62/26	64/22
Perfil citogenético de alto risco, %	11,4	13,8	17	19
História de lesões ósseas, %	100¥	100¥	71	72
Insuficiência renal, %	5*	5*	8**	10**
Intenção de transplantar, %	69	68	NR	NR

*Creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/dL; ** depuração de creatinina < 30 mL/min

Tabela 4 - Comparação RvD vs MPT – Características basais

5.7.26. **Definições de medidas de resultado:** os dois estudos utilizaram em regra definições semelhantes das medidas de resultado.

5.7.27. **Eficácia:** uma vez que o estudo SWOG, que permitia a comparação indireta entre RVd e MPT, não inclui a população de interesse, os resultados dessa comparação não são relevantes para a presente avaliação.

Comparação RVd vs VMP

5.7.28. Como referido anteriormente, a revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre RVd e comparadores de interesse. O TAIM submeteu uma revisão sistemática e meta-análise em rede já publicada (última atualização Julho de 2019) que comparou de forma indireta RVd com VMP, mas necessitou de três estudos para fazer a ligação: o estudo SWOG permitiu comparar RVd com Rd, o estudo FIRST permitiu comparar Rd com MPT, os estudos IFM 01/01, IFM-99-06 e MM-03 permitiram comparar MPT com MP, e o estudo VISTA permitiu comparar MP com VMP.

5.7.29. **Desenho do estudo:** os doentes alocados ao braço RVd do estudo SWOG não receberam o regime aprovado. Neste estudo os doentes foram aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem (regime VRd) 8 ciclos de 21 dias de bortezomib 1,3 mg/m² endovenoso nos dias 1, 4, 8 e 11 de cada ciclo e lenalidomida 25 mg por dia nos dias 1 a 14 de cada ciclo e dexametasona 20 mg nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 11, e 12 (n= 264) ou para receberem (regime Rd) 6 ciclos de 28 dias de lenalidomida 25 mg por dia nos dias 1 a 14 de cada ciclo e dexametasona 40 mg nos dias 1, 8, 15 e 22 (n= 261). De notar, que durante um período, bortezomib foi administrado em ‘doses máximas’ duas vezes por semana por via endovenosa. O regime aprovado de bortezomib é administrado via injeção subcutânea (1,3 mg/m² de área de superfície corporal), duas vezes por semana, nos dias 1, 4, 8 e 11 de cada ciclo de 21 dias. Adicionalmente, os doentes incluídos nos estudos IFM 01/01, IFM-99-06 e MM-03 não receberam o regime/dose de talidomida que está

aprovado. No estudo IFM 01/01 os doentes receberam talidomida 100 mg diário ao deitar durante 72 semanas, no estudo IFM-99-06 os doentes receberam talidomida numa dose não excedendo 400 mg diário por via oral, ao deitar, durante 72 semanas, e no estudo MM-03 os doentes receberam talidomida numa dose não excedendo 100 mg diário por via oral, ao deitar, durante 48 semanas. Esta dose de talidomida não coincide com a dose aprovada que é de 200 mg por dia por via oral.

5.7.30. **CrITÉrios de inclusão/exclusão:** a população incluída no estudo SWOG não corresponde à população de interesse, uma vez que incluiu doentes com idade igual ou superior a 18 anos, com mieloma múltiplo diagnosticado de novo. Nos crITÉrios de inclusão incluídos no relatório publicado, não existe qualquer outra informação relevante, mas na secção ‘Background’ incluída no resumo inicial existe referência a ‘doentes que não estavam programados para transplante autólogo de medula ósseo imediato. De salientar que nas características basais se refere que havia intenção de transplantar em 69% dos doentes. Assim, este estudo não é relevante para a presente avaliação, e as comparações indiretas entre RVd (estudo SWOG) e VMP não são informativas para a tomada de decisão.

5.7.31. **Características basais:** observaram-se diferenças significativas nas características basais entre as populações incluídas nos estudos SWOG e as incluídas nos estudos comparadores, nomeadamente a nível da idade. Os doentes do estudo SWOG eram significativamente mais novos, que os doentes incluídos nos outros estudos. Contudo, a principal diferença é que, no estudo SWOG, existia intenção de fazer transplantação de medula óssea em 69% dos doentes o que está de acordo com as características da população incluída no estudo. Esta população não corresponde à população de interesse, pelo que este estudo no  informativo para a tomada de deciso. Estes dados esto resumidos na Tabela 5.

	Estudo SWOG		Estudo FIRST		IFM 01/01		IFM-99-06		MM-03		VISTA	
Fármaco	VRd	Rd	Rd	MPT	MPT	MP	MPT	MP	MPT	MP	MP	VMP
Idade mediana (anos)	63	63	73	73	78,5	78,5	NR	NR	76	79	71	71
Idade >65 anos, %	36,5	42,3	94	95	NR	NR	100 [¥]	100 [¥]	100	100	97	96
Sexo feminino, %	37	47	45	48	62	47	50	44	55	52	51	49
Raça branca /asiática	NR	NR	89/7	90/8	NR/NR	NR/NR	NR/NR	NR/NR	NR/NR	NR/NR	87/11	88/10
Estado Funcional ECOG 0 1 2 >1	NR	NR	29	29	NR	NR	NR	NR	83	85 NR NR	NR	NR
	NR	NR	48	50	NR	NR	NR	NR			NR	NR
	NR	NR	22	20	NR	NR	NR	NR			NR	NR
	12	16	22	20	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Estádios de International Staging System, % I ou II III	68	66	60	59	65	70	72	71	76	61	66	66
	32	34	40	41	35	30	29	30	22	30	34	35
Sub-tipo de mieloma (IgG/IgA), %	NR	NR	62/26	64/22	NR/28	NR/30	NR/20	NR/22	63/24	73/8	62/26	64/24
Perfil citogenético de alto risco, %	11,4	13,8	17	19	NR	NR	NR	NR	NR	NR	5,9	7,5
História de lesões ósseas, %	100	100	71	72	78	82	76	79	NR	NR	66	65
Insuficiência renal, %	5*	5*	8**	10**	11**	15**	9*	7*	NR	NR	5**	6**
Intenção de transplantar, %	69	68	NR	NR	0	0	0	0	0	0	0	0

*Creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/dL; ** depuração de creatinina < 30 mL/min; [¥] o estudo podia incluir doentes com menos de 65 anos desde que não fossem elegíveis para transplante, mas o numero destes doentes não é reportado

Tabela 5: Comparação RVd vs VMP – Características basais

5.7.32. **Definições de medidas de resultado:** os seis estudos incluídos na comparação indireta utilizaram em regra definições semelhantes das medidas de resultado.

5.8.33. **Eficácia:** uma vez que o estudo SWOG, que permitia a comparação indireta entre RVd e MPT, não inclui a população de interesse, os resultados dessa comparação não são relevantes para a presente avaliação.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

- 6.1. A evidência submetida não é informativa para a tomada de decisão, pelo que não se descreve o efeito do tratamento por medida de resultado.

7. Qualidade da evidência submetida

- 7.1. A evidência submetida não é informativa para a tomada de decisão, pelo que a qualidade da evidência não foi avaliada.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

- 8.1. Foi analisado o benefício adicional da lenalidomida na indicação “em terapêutica combinada com bortezemib e dexametasona para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior.”
- 8.2. Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I. P. previam a avaliação do benefício adicional de lenalidomida em terapêutica combinada com bortezemib e dexametasona em duas subpopulações: doentes adultos com mieloma múltiplo sem tratamento anterior com citogenética de baixo risco não elegíveis para transplante, em que a intervenção era lenalidomida em terapêutica combinada com bortezemib e dexametasona, e os comparadores eram os regimes VMP e MPT; e doentes adultos com mieloma múltiplo sem tratamento anterior com citogenética de alto risco não elegíveis para transplante, em que a intervenção era lenalidomida em terapêutica combinada com bortezemib e dexametasona, e os comparadores eram os regimes VMP e MPT.
- 8.3. O TAIM submeteu uma revisão sistemática (RS) com meta-análise em rede (NMA) publicada (Ramamamy *et al.* 2020²) que teve por objetivo a eficácia e segurança do tratamento dos doentes com mieloma múltiplo não elegíveis para transplante, sem tratamento prévio.
- 8.4. A revisão sistemática da literatura identificou 8.647 citações, tendo após o processo de seleção sido incluídos 25 estudos para análise qualitativa. Após exclusão dos estudos não relevantes para o processo de avaliação, foram incluídos seis estudos na análise quantitativa. Estes estudos incluíam cinco intervenções diferentes, das quais três intervenções eram relevantes para o processo de avaliação: lenalidomida + bortezomib + dexametasona (RVd), melfalano + prednisona + talidomida (MPT) e bortezomib + melfalano + prednisona (VMP).
- 8.5. A revisão sistemática não identificou nenhum estudo de comparação direta entre os comparadores de interesse, pelo que foram realizadas comparações indiretas utilizando meta-análise em rede. Não foi possível avaliar o efeito do tratamento para diferentes

citogenéticas de risco por os estudos não reportarem o efeito de tratamento separadamente para os doentes com citogenética de alto e baixo risco.

- 8.6. A comparação lenalidomida em combinação com bortezomib + dexametasona (RVd) vs talidomida em combinação com melfalano + prednisolona (MPT) incluiu dois estudos: um estudo comparando RVd vs Rd (SWOG) e um estudo comparando Rd vs MPT (FIRST). Contudo, a população incluída no estudo SWOG não corresponde à população de interesse, uma vez que incluiu doentes com idade igual ou superior a 18 anos, com mieloma múltiplo diagnosticado de novo. Nos critérios de inclusão incluídos no relatório publicado, não existe qualquer outra informação relevante, mas na secção 'Background', incluída no resumo inicial, existe referência a 'doentes que não estavam programados para transplante autólogo de medula ósseo imediato'. De salientar que nas características basais se refere que havia intenção de transplantar em 69% dos doentes. Assim, este estudo não é relevante para a presente avaliação, e as comparações indiretas entre RVd (estudo SWOG) e MPT (estudo FIRST) não são informativas para a tomada de decisão. Acresce que os doentes alocados ao braço RVd do estudo SWOG não receberam o regime aprovado. Neste estudo os doentes alocados ao braço regime VRd receberam 8 ciclos de 21 dias de bortezomib 1,3 mg/m² endovenoso nos dias 1, 4, 8 e 11 de cada ciclo e lenalidomida 25 mg por dia nos dias 1 a 14 de cada ciclo e dexametasona 20 mg nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 11, e 12. De notar, que durante um período grande do estudo, bortezomib foi administrado em 'doses máximas' duas vezes por semana por via endovenosa, conforme era prática na altura. De salientar que o regime aprovado de bortezomib é administração via injeção subcutânea (1,3 mg/m² de área de superfície corporal), duas vezes por semana, nos dias 1, 4, 8 e 11 de cada ciclo de 21 dias.
- 8.7. A comparação lenalidomida em combinação com bortezomib+dexametasona (RVd) vs bortezomib em combinação com melfalano+prednisona (VMP) comparou de forma indireta RVd com VMP, mas necessitou de três estudos para fazer a ligação: o estudo SWOG permitiu comparar RVd com Rd, o estudo FIRST permitiu comparar Rd com MPT, os estudos IFM 01/01, IFM-99-06 e MM-03 permitiram comparar MPT com MP, e o estudo VISTA permitiu comparar MP com VMP. Contudo, e como referido anteriormente, a população incluída no estudo SWOG não corresponde à população de interesse, uma vez que se trata de uma população relativamente jovem, que não estava programada para transplante autólogo de medula ósseo imediato, mas em que havia intenção de transplantar em 69% dos doentes.

Acresce que alguns dos estudos que foram utilizados para fazer a ligação de rede (IFM 01/01, IFM-99-06 e MM-03), os doentes não receberam o regime/dose de talidomida que está aprovado. No estudo IFM 01/01 os doentes receberam talidomida 100 mg diário ao deitar durante 72 semanas, no estudo IFM-99-06 os doentes receberam talidomida numa dose não excedendo 400 mg diário por via oral, ao deitar, durante 72 semanas, e no estudo MM-03 os doentes receberam talidomida numa dose não excedendo 100 mg diário por via oral, ao deitar, durante 48 semanas. Esta dose de talidomida não coincide com a dose aprovada que é de 200 mg por dia por via oral.

- 8.8. Assim, a meta-análise em rede de Ramasamy *et al.* (2020) não é informativa para responder ao problema de decisão.

9. Valor terapêutico acrescentado

9.1. Foi avaliado o benefício adicional da lenalidomida na indicação “em terapêutica combinada com bortezomib e dexametasona é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior.

9.2. Recomenda-se que lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona não seja financiada nesta indicação.

9.3. Esta recomendação é feita por não ter sido possível comparar o regime em avaliação com os comparadores de interesse, dado que a evidência submetida pelo TAIM foi considerada não informativa para a tomada de decisão.

10. Conclusões

10.1. Foi avaliado o benefício adicional da lenalidomida na indicação “em terapêutica combinada com bortezemib e dexametasona é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior.

10.2. Recomenda-se que lenalidomida em combinação com bortezemib e dexametasona não seja financiada nesta indicação.

10.3. Esta recomendação é feita por não ter sido possível comparar o regime em avaliação com os comparadores de interesse, dado que a evidência submetida pelo TAIM foi considerada não informativa para a tomada de decisão.

11. Referências bibliográficas

- 11.1. 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. *The Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):519–27;
- 11.2. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(1):153–61;
- 11.3. EXIGO. Análise de interação entre elegibilidade para transplante e efeito do tratamento no ensaio SWOG S0777 submetida pelo titular de AIM;
- 11.4. Ramasamy, K., et al., Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma*, 2020. 61(3): p. 668-679;
- 11.5. Durie BGM 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 randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 519-527;
- 11.6. Benboubker L et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371: 906-917;
- 11.7. Hulin C et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3664-3670;
- 11.8. Facon T et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial. *Lancet* 2007; 370: 1209-1218.