

Brasília, DF | Abril de 2024

Relatório de Recomendação

PROTÓCOLOS & DIRETRIZES

Relatório preliminar

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Mieloma Múltiplo

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Apresentação

A proposta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Mieloma Múltiplo tem como finalidade fornecer recomendações do Ministério da Saúde para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pessoas com mieloma múltiplo. Esta é uma demanda proveniente da decisão de incorporação do carfilzomibe para o tratamento de pacientes com Mieloma Múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, conforme Portaria SECTICS/MS nº 65, de 13 de novembro de 2023.

Este PCDT abordará os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subseqüentes para garantir a sua atualização constante.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 128ª Reunião da Conitec, realizada em 12 de abril de 2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS MIELOMA MÚLTIPLO

1. INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de plasmócitos provenientes da medula óssea que, de acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020, foi responsável por 176.404 novos casos e 117.077 óbitos¹. A incidência mundial, neste mesmo ano, foi de 1,8 casos/100 mil habitantes com taxa de mortalidade mundial de 1,1 óbitos/100 mil habitantes. Na América do Sul, a incidência foi de 2,0 casos/100 mil habitantes e a taxa de mortalidade foi de 1,5 óbitos a cada 100 mil habitantes¹. No Brasil, dados do Painel Oncologia Brasil mostram que, entre 2013 e 2019, foram diagnosticados cerca de 2.600 casos de MM, anualmente, estimando-se 1,24 casos/100 mil habitantes².

Os principais fatores de risco para MM são idade, sexo masculino, etnia e histórico familiar. Em relação à idade, apenas 15% dos diagnósticos são realizados em pessoas com menos de 55 anos, enquanto mais de 60% dos diagnósticos acontecem em adultos com mais de 65 anos. A incidência de MM é 1,5 vezes maior em homens do que em mulheres; 2 vezes maior em pessoas afro-americanas do que em caucasianas, enquanto asiáticos e nascidos nas ilhas do Pacífico Sul apresentam riscos menores. Também existe forte associação de risco entre parentes de primeiro grau, especialmente em homens e afro-americanos^{3,4}. No Brasil, dados do Observatório de Oncologia apontam uma mediana de idade destes pacientes de 63 anos, com variação de 18 a 100 anos⁵.

Algumas condições clínicas também estão associadas ao maior risco de desenvolver MM, tais como a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), o plasmocitoma solitário e o MM latente. Indivíduos com GMSI, com mais de 1,5 g/dL de proteína M e razão alterada de dosagem de cadeias kappa/lambda leves livres séricas, apresentam risco aumentado entre 20% e 30% de desenvolverem MM ativo em 20 anos^{6,7}. O plasmocitoma solitário, em especial o plasmocitoma ósseo, apresenta risco maior que o plasmocitoma extramedular na evolução para o MM (35% e 7%, respectivamente, em dois anos)⁷. Já o MM latente apresenta um risco de progressão entre 70 e 80% em dois anos, com taxas decrescentes em função do tempo⁷.

O MM é classicamente descrito como síndrome "CRAB", acrônimo, do inglês, que resume as principais manifestações clínicas da doença: hipercalcemia (*Calcium elevation*), insuficiência renal (*Renal failure*), anemia (*Anemia*) e doença óssea (*Bone disease*). A doença é caracterizada pela proliferação descontrolada de plasmócitos, que pode causar sinais e sintomas localizados, de acordo com o sítio de proliferação (principalmente ossos), e sistêmicos, que ocorrem pelo excesso dessas células na

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

corrente sanguínea. Cerca de 73% dos pacientes apresentam anemia ao diagnóstico, que está associada à fadiga em 32% dos casos. Outras manifestações observadas são dores ósseas (58%), perda de peso (28%), parestesia (5%) e febre (0,7%)⁸.

Por apresentar grande carga de sintomas, o MM pode comprometer a qualidade de vida e a capacidade funcional dos pacientes, desde os estágios iniciais da doença, até os mais avançados. Os pacientes relatam alterações em todos os domínios relacionados à qualidade de vida, como aspectos emocionais, capacidade física (mobilidade, lazer, passatempo e atividade sexual), aspectos cognitivos e sociais (rede de apoio familiar; institucional e financeiro)^{9,10}. As principais queixas físicas incluem formigamento nas mãos e nos pés, dores osteomusculares e tontura¹⁰, além de ansiedade, depressão e fadiga que requerem atenção dos profissionais de saúde¹¹.

A atenção à saúde do paciente com MM no Sistema Único de Saúde (SUS) envolve diferentes níveis de complexidade, desde a identificação precoce de sinais e sintomas que levam à suspeita clínica, preferencialmente na Atenção Primária, até a confirmação diagnóstica em um centro de referência em oncologia, acompanhada do planejamento do tratamento¹². De acordo com a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS¹³, a atenção ao paciente oncológico, incluindo os pacientes com MM, deve ser realizada de forma multiprofissional e envolve diferentes especialidades como ortopedia, fisioterapia, nefrologia, enfermagem, odontologia, psicologia, fisioterapia, cuidados paliativos, radiologia, além de serviços de procedimentos diagnósticos especializados.

A apresentação clínica inicial do paciente com MM pode variar, cabendo aos profissionais da Atenção Primária o encaminhamento à Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou ao Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) a partir das características epidemiológicas, da avaliação clínica e dos exames complementares¹³. Em alguns casos, pacientes com sintomas agudos ou subagudos podem procurar a Rede de Urgência e Emergência, principalmente por fraturas, dores osteomusculares, infecções, fraqueza e perda de peso¹⁴. Diante da suspeita clínica, estes pacientes devem ter seu encaminhamento assegurado e, se necessário, serem transferidos ao hospital geral de referência¹³.

O fluxo de atendimento e encaminhamento do paciente com suspeita de MM pode variar nas diversas regiões do país, de acordo com suas especificidades regionais e dimensionamento das ofertas de serviços em saúde, a fim de otimizar tanto a celeridade do encaminhamento quanto a utilização dos recursos disponíveis¹⁵. O painel mínimo sugerido, visando sensibilidade e celeridade do processo de encaminhamento, inclui hemograma e eletroforese de proteínas, a fim de documentar os sinais de anemia e pico monoclonal¹⁶.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do Mieloma Múltiplo, com o objetivo de orientar o que é válido e não válido técnico-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

cientificamente, com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade, para orientar condutas e protocolos assistenciais

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹⁷, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)¹⁸. O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto). Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 3.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C90.0 - Mieloma múltiplo

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Diagnóstico clínico

A avaliação do paciente com suspeita de MM inclui a história clínica completa com investigação dos sintomas iniciais, os quais dependem das lesões de órgãos-alvo. Dor óssea (doença óssea), anemia, infecções (disfunção leucocitária) e alteração da função renal são sinais e sintomas comuns. Ainda, sintomas constitucionais e neurológicos também devem ser investigados¹².

A doença óssea pode se apresentar como dores osteomusculares, fraturas de fragilidade e sintomas neurológicos por lesões vertebrais. A alteração da função renal, causada pelo excesso de proteína-M e pela hipercalcemia, pode ocasionar oligúria e outros sintomas inespecíficos como náusea, fraqueza e sonolência. A disfunção de linfócitos B pode cursar com quadros infecciosos recorrentes. Já a síndrome de hiperviscosidade pode provocar sintomas relacionados à diminuição do fluxo sanguíneo para o sistema nervoso central e eventos tromboembólicos com consequentes tontura, confusão mental, ou sintomas específicos relacionados a um possível acidente vascular cerebral¹⁹.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A história clínica deve incluir antecedentes como infecção, doença crônica, exposição a substâncias carcinogênicas (solventes, herbicidas, inseticidas) e radiação, bem como imunossupressão e histórico familiar de MM¹².

Os achados de exame físico no MM são inespecíficos e se relacionam também à lesão de órgão alvo. Sinais como palidez cutânea e taquicardia podem ser provenientes da anemia. A doença óssea pode cursar com alterações musculoesqueléticas, dificuldades na marcha, alteração da mobilidade e sinais de fratura. A avaliação neurológica permite identificar lesão vertebral acometendo o sistema nervoso periférico motor, sensorial ou central. Outros achados incluem hepatomegalia, esplenomegalia e linfonomegalia⁸. Escores como *International Myeloma Working Group* (IMWG) e o modelo *Fried* para avaliação de fragilidade²⁰, podem ser utilizados para mensurar a fragilidade clínica.

4.2. Diagnóstico laboratorial, citogenético e radiológico

A investigação inicial de pacientes com suspeita de MM inclui exames de sangue, urina, aspirado de medula óssea e de imagem, com objetivo de identificar lesões de órgão-alvo (hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões ósseas), presença de proteína monoclonal tumoral (sérica e urinária) e infiltração plasmocitária na medula-óssea^{12,21}. A triagem inicial dos pacientes deve considerar o hemograma completo (contagem celular e esfregaço), níveis séricos de ureia e creatinina, cálcio, eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias, dosagem sérica de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE), dosagem de cadeias leves (kappa e lambda) livres, albumina e desidrogenase láctica (DHL)^{12,21}.

Se a suspeita diagnóstica de MM for apoiada pela investigação inicial, devem ser realizados exames complementares, que incluem: beta-2 microglobulina, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), eletroforese de proteínas e imunofixação na urina de 24 horas (se não realizada na investigação inicial), proteinúria de 24h, mielograma, (biópsia de medula óssea) e imunofenotipagem (citogenética convencional ou, preferencialmente, teste citogenético por Hibridização in Situ por Fluorescência - FISH) no aspirado da medula óssea.

A avaliação citogenética é obrigatória para o diagnóstico. A técnica FISH está disponível para identificação das alterações moleculares e avaliação do prognóstico dos pacientes com MM recém-diagnosticado. O painel mínimo de investigação permite avaliar a presença de alterações moleculares de importância prognóstica como t(4;14), del17p13, t(14;16) e, quando disponível, deve-se realizar o painel ampliado para identificação das alterações de amplificação do 1q, t(11;14).

Na confirmação do diagnóstico do MM, exames adicionais devem ser realizados para auxiliar o planejamento terapêutico. Estes exames incluem tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio, d-dímero, bilirrubina total (BT) e frações, fosfatase alcalina, aminotransferases/transaminases, gama-glutamil transferase, ácido úrico e glicemia¹². Se o nível de proteína-M estiver elevado (maior que 5 g/dL) ou o paciente

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

apresentar sintomas sugestivos de hiperviscosidade, recomenda-se a dosagem da viscosidade sérica. Quando a dosagem da viscosidade sérica não estiver disponível, deve-se realizar o exame do fundo do olho simples ou retinografia fluorescente, por ser um método diagnóstico sensível para hiperviscosidade com repercussão clínica quando hemorragias retinianas, papiledema, distensão e dilatação de vasos (forma de salsicha) são detectados²². A avaliação laboratorial renal e hepática são necessárias para ajuste das doses de medicamentos e controle dos eventos adversos do tratamento¹².

Ao diagnóstico, a avaliação esquelética é obrigatória para o estadiamento do MM e deve ser repetida quando houver suspeita de progressão da doença. Os exames recomendados incluem ressonância nuclear magnética (RNM) e tomografia computadorizada (TC) de baixa dose de corpo inteiro²³. A TC deve incluir avaliação do tórax, coluna, pelve e outras áreas esqueléticas relacionadas àquelas em que o paciente apresenta sintomas e a RNM de corpo inteiro é obrigatória no caso da TC de corpo inteiro negativa²¹.

Na suspeita de recidiva, recomenda-se repetir os exames laboratoriais iniciais incluindo hemograma completo (contagem celular e esfregaço), níveis séricos de ureia e creatinina, cálcio, eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias, dosagem sérica de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE), dosagem de cadeias kappa/lambda leves livres séricas monoclonais, albumina e desidrogenase láctica (DHL)²¹. O mielograma é opcional, entretanto, recomenda-se a avaliação citogenética por FISH para investigação das alterações moleculares. A TC de corpo inteiro é recomendada para avaliação dos pacientes com suspeita de recidiva.

4.3. Critérios diagnósticos

A atualização dos critérios diagnósticos publicados em 2014 pela IMWG (*International Myeloma Working Group*) incluiu, além das lesões de órgão alvo classicamente utilizadas (CRAB), três biomarcadores de malignidade (aspirado de medula óssea, cadeias leves livres e lesões focais à ressonância magnética) que são avaliados a partir da biópsia de medula óssea, dosagem de cadeias kappa/lambda leves livres séricas e lesões focais. O acréscimo destes três eventos definidores de doença aumenta a sensibilidade do diagnóstico e possibilita a identificação precoce e o início oportuno do tratamento, antes que lesões de órgão alvo potencialmente graves se estabeleçam²⁴. De acordo com a nova classificação, o diagnóstico do MM será confirmado com a presença de lesão de órgão alvo conforme critérios CRAB ou pela presença de, pelo menos, um evento definidor de doença²⁴ (Quadro 1).

Quadro 1. Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo.

CRAB	Parâmetro diagnóstico
Hipercalemia	Nível de cálcio sérico 0,25 mmol/L (1 mg/dL) ou mais acima do limite superior de normalidade ou maior que 2,75 mmol/L (11 mg/dL)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CRAB	Parâmetro diagnóstico
Insuficiência renal	Clearance de creatinina menor que 40 mL/min ou creatinina sérica maior que 177 mmol/L (2 mg/dL)
Anemia	Nível de hemoglobina 2 g/dL ou mais abaixo do limite da normalidade ou hemoglobina menor que 10 g/dL
Lesões ósseas	Uma ou mais lesões osteolíticas na análise por imagem do esqueleto
Biomarcadores	Parâmetro diagnóstico
Análise da medula óssea	Presença de 60% ou mais de células clonais na avaliação medular
Cadeias kappa/lambda livres séricas	Razão entre níveis séricos de cadeias leves envolvidas e não envolvidas maior ou igual a 100, desde que o nível sérico de cadeias leves envolvidas seja de, pelo menos, 100 mg/L
Lesões focais à ressonância magnética	Mais de uma lesão focal à RNM de, pelo menos, 5 mm de tamanho

Nota: *Na presença de menos de 10% de células plasmáticas clonais em medula óssea, são necessárias duas lesões para o diagnóstico diferencial com plasmocitoma solitário com acometimento medular mínimo.

Legenda: CRAB: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e doença óssea.

Fonte: Rajkumar, 2016²⁴.

4.4. Estratificação de risco e estadiamento

O estadiamento e a estratificação do risco prognóstico dos pacientes com MM podem ser realizados por meio da versão revisada do Sistema de Estadiamento Internacional Revisado (R-ISS). Os pacientes são classificados, de acordo com alterações específicas encontradas no teste de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), como alto risco, risco padrão e baixo risco²⁵.

A R-ISS destaca três alterações genéticas das células neoplásicas - t(4;14), t(14;16) e deleção 17p13 - que cursam com pior sobrevida global em cinco anos e pior sobrevida livre de progressão^{26,27}. As menores taxas de sobrevida associadas ao alto risco citogenético têm gerado esforços para identificação de tratamentos e associações de medicamentos que possam melhorar o prognóstico destes pacientes^{27,28}.

Pacientes classificados como alto risco têm sobrevida global de 24,5 meses versus 50,5 meses para pacientes com risco padrão. As informações citogenéticas podem ainda ser utilizadas na tomada de decisão sobre início do tratamento, momento do transplante e esquema terapêutico a ser utilizado^{8,25} (Quadro 2).

Quadro 2. Estratificação de risco prognóstico, conforme o Estadiamento Internacional Revisado para pacientes com mieloma múltiplo e relação com sobrevida global em cinco anos e sobrevida livre de progressão.

R-ISS	Critérios	Sobrevida global estimada em 5 anos (%)	Sobrevida livre de progressão (meses)
I	$\beta 2$ -microglobulina < 3,5mg/L Albumina sérica \geq 3,5g/dL Ausência de marcadores citogenéticos LDH dentro dos limites de normalidade	82	66
II	Sem critérios de estágio I ou III	62	42
III	$\beta 2$ -microglobulina \geq 5,5mg/L Presença de t(4;14), t(14;16) ou del17p13 LDH acima do limite superior	40	29

Legenda: LDH – Lactato desidrogenase

Fonte: Adaptado de Palumbo et al. 2015²⁵.

4.5. Diagnóstico diferencial

Por ser uma doença proliferativa de plasmócitos, o diagnóstico diferencial do MM deve avaliar outras doenças proliferativas que envolvam essas células, tais como: GMSI não-IgM, GMSI IgM, GMSI de cadeias leves, MM latente, plasmocitoma solitário, plasmocitoma solitário com acometimento medular mínimo, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidose de cadeia leve (primária) e Síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, alterações dermatológicas). No Quadro 3 estão descritos os principais critérios para o diagnóstico diferencial de outras doenças²⁹.

Quadro 3. Critérios diagnósticos para doenças de células plasmáticas.

Diagnóstico diferencial	Critérios diagnósticos
Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado não-IgM	Todos os critérios abaixo devem ser atendidos: (1) Proteína monoclonal sérica (não-IgM) menor que 3 g/dL (2) Plasmócitos clonais na medula óssea menores que 10% (3) Ausência de evidência de outra doença proliferativa de células B (4) Ausência de lesão de órgão ou tecido alvo relacionado ao mieloma ou critérios CRAB que

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

12

Diagnóstico diferencial	Critérios diagnósticos
	possam ser atribuídos à outra doença proliferativa de células plasmáticas
Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado IgM	<p>Todos os critérios abaixo devem ser atendidos:</p> <p>(1) Proteína monoclonal sérica (IgM) menor que 3 g/dL</p> <p>(2) Infiltração linfoplasmocitária de medula óssea menor que 10%</p> <p>(3) Ausência de evidência de outra doença proliferativa de células B</p> <p>(4) Ausência de sintomas constitucionais, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, anemia ou hiperviscosidade que possam ser atribuídas a outra doença proliferativa de células plasmáticas</p>
Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado de cadeias leves	<p>Todos os critérios abaixo devem ser atendidos:</p> <p>(1) Razão anormal de cadeias leves (menor que 0,25 ou maior que 1,65)</p> <p>(2) Níveis aumentados da cadeia leve envolvida (cadeia leve livre kappa aumentada em pacientes com razão maior que 1,65 e cadeia leve livre lambda aumentada em pacientes com razão menor que 0,26)</p> <p>(3) Ausência de expressão de imunoglobulinas de cadeia pesada à imunofixação</p> <p>(4) Ausência de lesão de órgão ou tecido alvo relacionado ao mieloma ou critérios CRAB que possam ser atribuídos a uma doença proliferativa de células plasmáticas</p> <p>(5) Proteína monoclonal urinária abaixo de 500 mg/24 horas</p>
Mieloma múltiplo latente	<p>Todos os critérios abaixo devem ser atendidos:</p> <p>(1) Proteína monoclonal sérica igual ou maior que 3 g/dL ou proteína monoclonal urinária igual ou maior que 500 mg/24 horas, ou 10 a 60% de plasmócitos monoclonais na medula óssea</p> <p>(2) Ausência de eventos definidores de mieloma ou amiloidose</p>
Plasmocitoma solitário	<p>Todos os critérios abaixo devem ser atendidos:</p> <p>(1) Lesão óssea ou de tecido mole única documentada em biópsia sem evidência de células plasmáticas clonais</p> <p>(2) Medula óssea normal sem evidências de plasmócitos clonais</p> <p>(3) Avaliação esquelética normal à radiografia convencional e ausência de lesão espinhal e pélvica à RNM ou TC, exceto pela lesão única primária</p> <p>(4) Ausência de lesão de órgão ou tecido alvo relacionado ao mieloma ou critérios CRAB que possam ser atribuídos à outra doença proliferativa de células linfoplasmocíticas</p>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diagnóstico diferencial	Critérios diagnósticos
Plasmocitoma solitário com acometimento medular mínimo	<p>Todos os critérios abaixo devem ser atendidos:</p> <p>(1) Lesão óssea ou de tecido mole única documentada em biópsia sem evidência de plasmócitos clonais</p> <p>(2) Plasmócitos clonais na medula óssea menor que 10%</p> <p>(3) Avaliação esquelética normal à radiografia convencional e ausência de lesão espinhal e pélvica à RNM ou TC, exceto pela lesão única primária</p> <p>(4) Ausência de lesão de órgão ou tecido alvo relacionado ao mieloma ou critérios CRAB que possam ser atribuídos à outra doença proliferativa de células linfoplasmocíticas</p>
Leucemia de células plasmáticas	<p>(1) Plasmócitos clonais circulantes em sangue periférico maiores que 2.000/μL ($2 \times 10^9/\text{L}$) ou 20% de leucócitos.</p> <p>(2) Presença de proteína monoclonal, infiltração de medula óssea ou lesão de órgão ou tecido alvo relacionado ao mieloma ou critérios CRAB complementam o diagnóstico, mas não são necessários.</p>
Macroglobulinemia de Waldenström	<p>Ambos os critérios abaixo devem ser atendidos:</p> <p>(1) Gamopatia monoclonal IgM</p> <p>(2) Infiltração linfoplasmocitária na medula maior ou igual a 10%</p> <p>Outros possíveis achados:</p> <p>(1) Infiltrado linfoplasmocitário com expressão imunofenotípica típica</p> <p>(2) Anemia, hepatoesplenomegalia e sintomas sistêmicos tipicamente presente</p>
Amiloidose de cadeias amiloides leves (primária)	<p>Todos os critérios abaixo devem ser atendidos:</p> <p>(1) Presença de síndromes sistêmicas relacionadas à proteína amiloide (e.g., acometimento dos sistemas nervoso periférico, renal, hepático, cardíaco ou gastrointestinal) que podem ser atribuídos a uma doença proliferativa de células plasmáticas monoclonais.</p> <p>(2) Marcação positiva de amiloide por vermelho Congo em qualquer tecido (e.g., aspirado adiposo, medula óssea ou biópsia de órgãos) ou a presença de fibrilas amiloides à microscopia eletrônica.</p> <p>(3) Evidência de que a proteína amiloide está relacionada a cadeias leves, determinada pela avaliação direta da proteína amiloide com análise proteômica por espectrometria ou microscopia imunoeletrônica.</p>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

14

Diagnóstico diferencial	Critérios diagnósticos
	(4) Evidência de doença proliferativa de células plasmáticas monoclonal (e.g., presença de proteína monoclonal sérica ou urinária, razão anormal de cadeias leves séricas ou células plasmáticas clonais na medula óssea)
<p>Síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, alterações dermatológicas)</p>	<p>Ambos os critérios abaixo devem ser atendidos: (1) Polineuropatia (2) Doença proliferativa de plasmócitos monoclonais.</p> <p>Ao menos um dos seguintes critérios maiores deve ser atendido: (1) Lesões osteoescleróticas ou mistas (esclerótica e lítica) com tamanho maior ou igual a 0,8 cm em sua maior extensão. (2) Doença de Castleman (hiperplasia linfonodal gigante, hiperplasia linfonodal angiofolicular) (3) Níveis de fator de crescimento endotelial vascular elevados em, ao menos, três a quatro vezes o limite superior de normalidade.</p> <p>Ao menos um dos seguintes critérios menores deve ser atendido: (1) Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia ou linfadenopatia) (2) Sobrecarga de volume extravascular (edema periférico, ascite ou derrame pleural) (3) Endocrinopatia (exceto diabetes melito ou hipotireoidismo) (4) Alterações dermatológicas (hiperpigmentação, hipertricose, acrocianose, pletora, hemangioma, telangiectasia) (5) Papiledema (6) Trombocitose ou policitemia.</p>

Legenda: CRAB: acrônimo para hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e doença óssea.

Fonte: Traduzido e adaptado de Michels, 2017²⁹.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos todos os pacientes com diagnóstico de MM com idade igual ou superior a 19 anos.

A indicação de TCTH autólogo de medula óssea deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no Sistema Nacional de Transplantes (SNT)³⁰.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Adicionalmente, para o uso de talidomida, serão incluídos os seguintes pacientes:

- Pacientes do sexo masculino;
- Mulheres em idade não reprodutiva;
- Mulheres em idade reprodutiva que estejam usando dois ou mais métodos contraceptivos por pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e com teste de gravidez negativo pré-início de tratamento. Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos pelo menos até 1 mês após o término do tratamento;
- Pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, recidivado ou refratário à quimioterapia, sendo que o tratamento somente pode continuar após 03 (três) meses se houver comprovação laboratorial da remissão da doença.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não estão contemplados pacientes com diagnóstico de plasmocitoma solitário, mieloma osteoesclerótico ou leucemia de células plasmáticas.

Serão excluídos pacientes que apresentem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento preconizado ou procedimento preconizados neste Protocolo.

Para o uso de talidomida, serão excluídos pacientes que apresentem algum dos seguintes critérios:

- pacientes com neuropatia periférica grau II ou maior;
- mulheres em idade reprodutiva que não estejam usando pelo menos dois métodos contraceptivos ou que estejam grávidas ou que tenham intenção de engravidar;
- pacientes que não concordem ou não assinem o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

1.1. Tratamento não medicamentoso

1.1.1. Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)

O TCTH autólogo é o padrão ouro no tratamento do paciente com MM e a avaliação da sua indicação deve ser considerada precocemente no planejamento terapêutico^{12,31}. A elegibilidade ao procedimento é regulada pela Política Nacional de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Transplantes e inclui pacientes com idade inferior a 75 anos, níveis de bilirrubina direta até 2,0 mg/dL e creatinina sérica até 2,5 mg/dL, exceto se o paciente estiver em terapia renal substitutiva crônica e estável; capacidade funcional 0, 1 ou 2 pela escala Zubrod, exceto se comprometida principalmente por dor óssea, e, função cardíaca preservada, conforme classe funcional I ou II da *New York Heart Association*^{12,30}. O TCTH alogênico não é recomendado, mas pode ser considerado para pacientes de alto risco³².

Um segundo TCTH autólogo não é rotineiramente recomendado, mas pode ser considerado para pacientes que não alcançaram, no mínimo, resposta parcial muito boa após o primeiro transplante; para pacientes com alto risco citogenético ou para pacientes que recaíram 18 meses após o primeiro TCTH^{12,21}.

1.2. Tratamento medicamentoso

Os tratamentos preconizados neste Protocolo são baseados na literatura científica atual que demonstra impacto na história natural da doença, nas tecnologias com indicação relacionada ao câncer de mama aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com o objetivo principal de reduzir a mortalidade pelo mieloma múltiplo e nas recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Este PCDT abordará os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

1.1.1. Pacientes elegíveis ao TCTH

O objetivo terapêutico para os pacientes com MM elegíveis ao TCTH é a indução de máxima resposta, sem toxicidade limitante³¹. As etapas consistem em terapia de indução, coleta de células-tronco hematopoiéticas, condicionamento com quimioterapia em alta dose, TCTH autólogo e terapia de manutenção^{12,21,32}.

1.1.1.1. Terapia de indução

O melhor tratamento disponível deverá ser utilizado para indução, priorizando-se o uso de terapia tripla que inclua, pelo menos, inibidor de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

proteassoma e corticoide²¹. Especificamente em relação ao inibidor de proteassoma, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 43/2020, o bortezomibe foi incorporado no âmbito do SUS para uso em combinação com outros medicamentos no tratamento de pacientes com MM, recém-diagnosticado, elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas³⁰. Outros medicamentos disponíveis para a terapia de indução são agentes alquilantes (ciclofosfamida e cisplatina), antraciclinas (doxorubicina e doxorubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido) e alcaloides da vinca (vincristina)¹². O número de ciclos de indução para os pacientes elegíveis ao TCTH não está definido, mas deve ser de, pelo menos, 3 ou 4 ciclos^{12,32}.

Os esquemas de quimioterapia de indução estão descritos no Quadro 4.

Quadro 4. Esquemas terapêuticos para quimioterapia de indução em pacientes com mieloma múltiplo.

Possíveis esquemas
VTD - Bortezomibe + Talidomida + Dexametasona
VCD - Bortezomibe + Ciclofosfamida + Dexametasona
VTD-PACE – Dexametasona + Talidomida + Cisplatina + Doxorubicina + Ciclofosfamida + Etoposideo + Bortezomibe

Legenda: Os esquemas estão descritos no Apêndice 2.
Fonte: Elaboração própria.

1.1.1.2. Condicionamento pré-TCTH

O esquema de condicionamento pré-TCTH recomendado é melfalana 200 mg/m² em dose única, a ser administrada no dia -1 ou -2, conforme protocolo institucional. A infusão das células tronco é realizada posteriormente no dia 0^{12,21,32-35}.

Pacientes com insuficiência renal podem realizar o condicionamento com dose reduzida de melfalano (100 a 140 mg/m²)³⁶.

Os esquemas de quimioterapia de condicionamento pré-TCTH estão descritos no Quadro 5.

Quadro 5. Esquemas terapêuticos para quimioterapia de condicionante em pacientes com mieloma múltiplo elegíveis ao TCTH.

Possíveis esquemas
Melfalano

Legenda: Os esquemas estão descritos no Apêndice 2.
Fonte: Elaboração própria.

1.1.1.3. Consolidação

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A terapia de consolidação é definida como esquema terapêutico fixo, administrado após o transplante, com finalidade de aumentar a resposta terapêutica¹². Recomenda-se a realização de dois a quatro ciclos do mesmo esquema utilizado na terapia de indução, com exceção do VTD-PACE. No entanto, a consolidação não deve ser considerada rotineiramente. A indicação desta etapa do tratamento deve ser individualizada^{21,32}.

Uma opção possível é a realização de TCTH duplo cerca de 2 a 3 meses após o primeiro, conforme critérios da instituição.

1.1.1.4. Manutenção

Os pacientes submetidos ao TCTH podem receber a terapia de manutenção, que consiste na administração prolongada de medicamentos com baixa toxicidade na tentativa de prevenir a progressão da doença³⁷. O objetivo da manutenção é aumentar o tempo de remissão da doença com boa qualidade de vida. Os imunomoduladores são indicados para terapia de manutenção. A talidomida é o imunomodulador disponível no âmbito do SUS, mas os eventos adversos associados a este medicamento podem limitar a duração do tratamento e não há estudos que demonstrem aumento da sobrevida global¹².

Considerando os riscos de teratogenia, conforme as orientações do Anexo V da Resolução da Diretoria Colegiada nº 11, de 22 de março de 2011, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, para a prescrição, por conseguinte, dispensação de talidomida, é obrigatório o consentimento do paciente. Além disso, só poderão utilizar o medicamento pacientes do sexo masculino ou do sexo feminino em idade não reprodutiva e pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva que estejam utilizando dois ou mais métodos contraceptivos, dos quais no mínimo um método de barreira, há pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e com a apresentação de dois testes de gravidez negativos, feitos com método sensível. No entanto, o uso desses métodos é desnecessário no caso de mulheres que tenham sido submetidas a procedimento de esterilização. Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos durante o uso do medicamento e, pelo menos, até 1 mês após o término do tratamento. A talidomida é proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar ou que estejam amamentando.

Além da teratogenicidade, outro efeito adverso do uso da talidomida é a neuropatia periférica, a qual deve ser monitorada pois, quanto mais precoce o seu diagnóstico, maiores são as chances de reversão do quadro. Em caso de neuropatia periférica grau I (parestesia, fraqueza ou perda de reflexos sem perda de função), deve-se considerar redução da dose. Já em caso de neuropatia periférica grau II ou maior (interferindo com a função), o uso de talidomida deve ser suspenso.

O principal efeito adverso da talidomida é a teratogenicidade, sendo particularmente sensível o período da 5ª a 8ª semana de concepção. Uma única dose de 100mg neste período é suficiente para produzir malformações.

Os eventos adversos mais comuns com o uso de talidomida são: cardiovasculares (edema, hipotensão), neurológicos (fadiga, sonolência, tonteira, neuropatia periférica, confusão, ansiedade, agitação, febre, cefaleia), dermatológicos (rash cutâneo, descamação, pele seca, acne), endócrinos (hipercalcemia), gastrointestinais (constipação, náuseas, anorexia, alteração do peso, diarreia), hematológicos (leucopenia, neutropenia, anemia, linfadenopatia), hepáticos (aumento de transaminases e bilirrubinas), neuromusculares (fraqueza, tremor, mialgia, parestesia, artralgia), renais (hematúria), respiratórios (dispneia) e diaforese. Menos comumente, ocorre: edema facial, insônia, vertigem, dor, dermatite, prurido, alteração ungueal, dislipidemia, xerostomia, flatulência, dor dentaria, impotência sexual, disfunção hepática, rigidez de nuca, dor cervical ou lombar, albuminúria.

A talidomida aumenta o efeito sedativo dos barbitúricos, álcool, clorpromazina e reserpina e reduz os efeitos clínicos produzidos pela histamina, serotonina, acetilcolina e prostaglandinas. A maior parte dos eventos adversos que causam a interrupção de uso da talidomida são reversíveis com a sua suspensão. A neuropatia periférica pode deixar sequelas, e deve-se estar atento a esta complicação, pois quanto mais precoce o seu diagnóstico, maiores são as chances de reversão do quadro. Em caso de neuropatia periférica grau I (parestesia, fraqueza ou perda de reflexos sem perda de função), deve-se considerar redução da dose; em caso de neuropatia periférica grau II ou maior (interferindo com a função), o medicamento deve ser suspenso.

A utilização de lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes submetidos ao TCTH autólogo foi avaliada pela Conitec. Na síntese de evidências para atualização deste documento, a estimativa de efeito da comparação indireta entre lenalidomida e talidomida não mostrou diferença entre as duas tecnologias para o desfecho sobrevida global [*Hazard Ratio* (HR) de 0,58; Intervalo de Confiança de 95%: (IC95%) de 0,30 a 1,11]. Em relação à sobrevida livre de progressão, o resultado da meta-análise foi favorável à lenalidomida, indicando que esta é 36% superior à talidomida (HR de 0,64; IC95% de 0,48 a 0,86). Quanto aos efeitos indesejáveis, não houve diferença na ocorrência de eventos adversos graus 3 e 4 entre a lenalidomida e a talidomida [Risco Relativo (RR) de 0,75; IC95% de 0,20 a 2,86]. Quanto aos eventos adversos neurológicos, incluindo a neuropatia periférica, a estimativa de efeito indireta também se apresentou inconclusiva quanto à superioridade da lenalidomida (RR de 0,33; IC95% de 0,73 a 3,11). O medicamento foi avaliado pela Conitec para esta indicação, entretanto, após recomendação desfavorável à incorporação, o medicamento não foi incorporado ao SUS para esta indicação, conforme Portaria SCTIE/MS nº 21/2022³⁸.

Os esquemas de manutenção estão descritos no **Quadro 6**.

Quadro 6. Esquemas terapêuticos para manutenção em pacientes com mieloma múltiplo.

Possíveis esquemas
Talidomida

Legenda: Os esquemas estão descritos no Apêndice 2.

Fonte: Elaboração própria.

1.1.2. Pacientes inelegíveis ao TCTH

Pacientes inelegíveis ao TCTH podem iniciar terapia de indução completa com imunomoduladores e inibidores de proteassoma³¹. O bortezomibe pode ser utilizado, uma vez que foi incorporado no âmbito do SUS para uso em combinação com outros medicamentos no tratamento de pacientes com MM, recém-diagnosticado, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, de acordo com a Portaria SCTIE/MS nº 45/2020³⁹. Conforme a tolerância destes pacientes, a dose de talidomida pode ser modificada, a fim de minimizar eventos associados à toxicidade, uma vez que o medicamento deve ser mantido até a progressão da doença^{12,40}.

A utilização de lenalidomida para pacientes inelegíveis ao TCTH já foi avaliada pela CONITEC. A combinação de bortezomibe, lenalidomida e dexametasona apresenta bons resultados em relação à sobrevida global e livre de progressão. Na síntese de evidências elaborada para esta atualização, em relação aos efeitos desejáveis, a comparação entre os esquemas RDc (lenalidomida e dexametasona) e TDc (talidomida e dexametasona), em relação à sobrevida global, foi avaliada por três revisões sistemáticas, que mostraram uma superioridade para o esquema de RDc quando comparado ao TDc (HR de 0,32; IC95% de 0,20 a 0,52), (HR de 0,44; IC95% de 0,20 a 0,97) e (HR de 0,36; IC95% de 0,23 a 0,55). A comparação da sobrevida global entre os esquemas MPR-R (melfalana, prednisona e lenalidomida com manutenção de lenalidomida) e MPT-T (melfalana, prednisona e talidomida com manutenção de talidomida) também foi avaliada pelas mesmas revisões sistemáticas e em nenhuma delas houve diferença entre os dois esquemas (HR de 1,08; IC95% de 0,90 a 1,30), (HR de 0,89; IC95% de 0,66 a 1,21) e (HR de 0,91; IC95% de 0,75 a 1,10)⁴¹. Considerando os eventos adversos avaliados, pacientes tratados com MPR-R apresentaram menor risco de EA graves do que aqueles tratados com MPT-T (RR de 0,79; IC95% de 0,67 a 0,93). Pacientes tratados com RDc apresentaram menor risco de EA neurológicos graus 3 e 4 do que aqueles tratados com TDc (RR de 0,02; IC95% de 0,004 a 0,12). Ademais, pacientes tratados com MPR-R apresentaram menor risco de polineuropatia graus 3 e 4 do que aqueles tratados com MPT-T (RR de 0,13; IC95% de 0,05 a 0,32). Não houve diferença entre os esquemas RDc versus TDc e MPR-R versus MPT-T (RR de 0,29; IC95% de 0,05 a 1,65) e (RR de 0,79; IC95% de 0,50 a 1,24), respectivamente, em relação à taxa de suspensão do tratamento. O medicamento foi avaliado para esta indicação pela Conitec, entretanto, após recomendação desfavorável à incorporação, o

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

21

medicamento não foi incorporado ao SUS para esta indicação, conforme Portaria SCTIE/MS nº 16/2022⁴¹.

Os esquemas de quimioterapia para pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH estão descritos no **Quadro 7**.

Quadro 7. Esquemas terapêuticos para pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH.

Possíveis esquemas
VCD – Bortezomibe + Ciclofosfamida + Dexametasona ^a
MPT – Melfalano + Prednisona + Talidomida ^a
VMP – Bortezomibe + Melfalano + Prednisona
VTD – Bortezomibe + Talidomida + Dexametasona
CTD – Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona
Vd – Bortezomibe + Dexametasona ^b

Legenda: Os esquemas estão descritos no Apêndice 2.

^a Esquemas preferenciais. ^b Esquema preferencial para grupos específicos, como idosos ou que apresentem comorbidades.

Fonte: Elaboração própria.

1.1.3. Pacientes refratários ou em recidiva

Apesar dos avanços terapêuticos nos últimos anos, o MM permanece uma doença incurável e quase todos os casos se tornam refratários aos tratamentos padrão⁴². O objetivo terapêutico para os pacientes com MM recidivado ou refratário é controlar a progressão da doença, com eventos adversos aceitáveis, e manter a qualidade de vida do paciente pelo maior tempo possível⁴³.

A recidiva pode ser classificada como clínica ou como bioquímica isolada. Pacientes com recidiva clínica são sintomáticos e apresentam piora da lesão de órgão alvo, como evolução das lesões ósseas ou surgimento de novas lesões, plasmocitomas, anemia, insuficiência renal ou hipercalemia⁴⁴. Nestes casos, recomenda-se que a terapia de resgate seja iniciada imediatamente³².

Já a recidiva bioquímica isolada se apresenta com aumento assintomático dos níveis séricos do componente monoclonal^{45,46}. A observação cuidadosa é apropriada para pacientes com recidiva lentamente progressiva, requerendo monitoramento dos sintomas e da função dos órgãos e avaliação frequente dos níveis de paraproteína do mieloma. Entretanto, o tratamento pode ser considerado naqueles pacientes com alto risco citogenético, doença extramedular, recidiva após transplante ou terapia inicial ou evidência de rápido aumento nos seguintes marcadores de MM^{12,32} :

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

a) Duplicação da componente M em duas medidas consecutivas, separadas por até dois meses;

b) Aumento nos níveis absolutos da proteína M sérica maior ou igual a 1 g/dL;

c) Aumento da proteína M urinária maior ou igual a 500 mg/24h; ou

d) Aumento dos níveis da cadeia leve livre envolvida maior ou igual a 20 mg/dL e uma razão de dosagem de cadeias kappa/lambda leves livres séricas anormal em duas medidas consecutivas separadas por até dois meses.

O tratamento deve ser individualizado e a escolha deve considerar fatores relacionados ao paciente, como idade, comorbidades (neuropatia, insuficiência renal), *performance status* e preferências do paciente; relacionados à doença, como a sua natureza (comportamento indolente ou agressivo), duração da resposta aos tratamentos prévios, risco citogenético e características da recidiva; e relacionados ao tratamento, como os medicamentos já utilizados anteriormente e a resposta do paciente a eles, bem como as reações adversas apresentadas, número de tratamentos, via de administração e a disponibilidade do medicamento^{32,47}.

Os diferentes tipos de tratamentos do MM recidivado ou refratário incluem novo TCTH autólogo, repetição do uso de medicamentos anti-mieloma já utilizados anteriormente ou uso de outros medicamentos não utilizados na primeira linha^{12,21,47}. Até o momento, não há um consenso sobre qual é a melhor sequência e combinação de medicamentos a ser utilizada por estes pacientes⁴⁷. No entanto, na primeira recidiva, esquemas com três medicamentos, envolvendo aqueles não utilizados na terapia prévia, são recomendados^{12,32,48}. Os esquemas podem incluir inibidores de proteassoma (bortezomibe ou carfilzomibe), agentes alquilantes (ciclofosfamida e cisplatina), corticosteroides (dexametasona), antraciclinas (doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido) e alcaloides da vinca (vincristina).

O bortezomibe e o carfilzomibe estão disponíveis no âmbito do SUS para o tratamento de pacientes com MM recidivados ou refratários, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 44/2020⁴⁹ e a Portaria SECTICS/MS nº 65/2023⁵⁰.

A utilização de daratumumabe para pacientes com MM recidivado ou refratário foi avaliada pela CONITEC em 2022 e 2023. Nas duas ocasiões, houve recomendação desfavorável à incorporação, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 18/2022⁵¹ e a Portaria SECTICS/MS nº 59/2023⁵².

Os esquemas de quimioterapia para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou com recidiva estão descritos no **Quadro 8**.

Quadro 8. Esquemas terapêuticos para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratários ou com recidiva.

Possíveis esquemas

Kd – Carfilzomibe (duas vezes por semana) + Dexametasona
--

Possíveis esquemas

Kd - Carfilzomibe (uma vez por semana) + Dexametasona

VCD - Bortezomibe + Ciclofosfamida + Dexametasona

Vd - Bortezomibe + Dexametasona

MPT - Melfalano + Prednisona + Talidomida

CTD - Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona

VMP - Bortezomibe + Melfalano + Prednisona

VTD - Bortezomibe + Talidomida + Dexametasona

VTD-PACE - Dexametasona + Talidomida + Cisplatina + Doxorrubicina +
Ciclofosfamida + Etoposídeo + Bortezomibe

DCEP - Dexametasona + Ciclofosfamida + Etoposídeo + Prednisona

CED - Ciclofosfamida + Etoposídeo + Dexametasona

Legenda: Os esquemas estão descritos no Apêndice 2.

Fonte: Elaboração própria.

Ainda, outra opção para estes pacientes é a realização de novo TCTH. O fluxo de diagnóstico e tratamento do Mieloma Múltiplo está descrito na **Figura 1**.

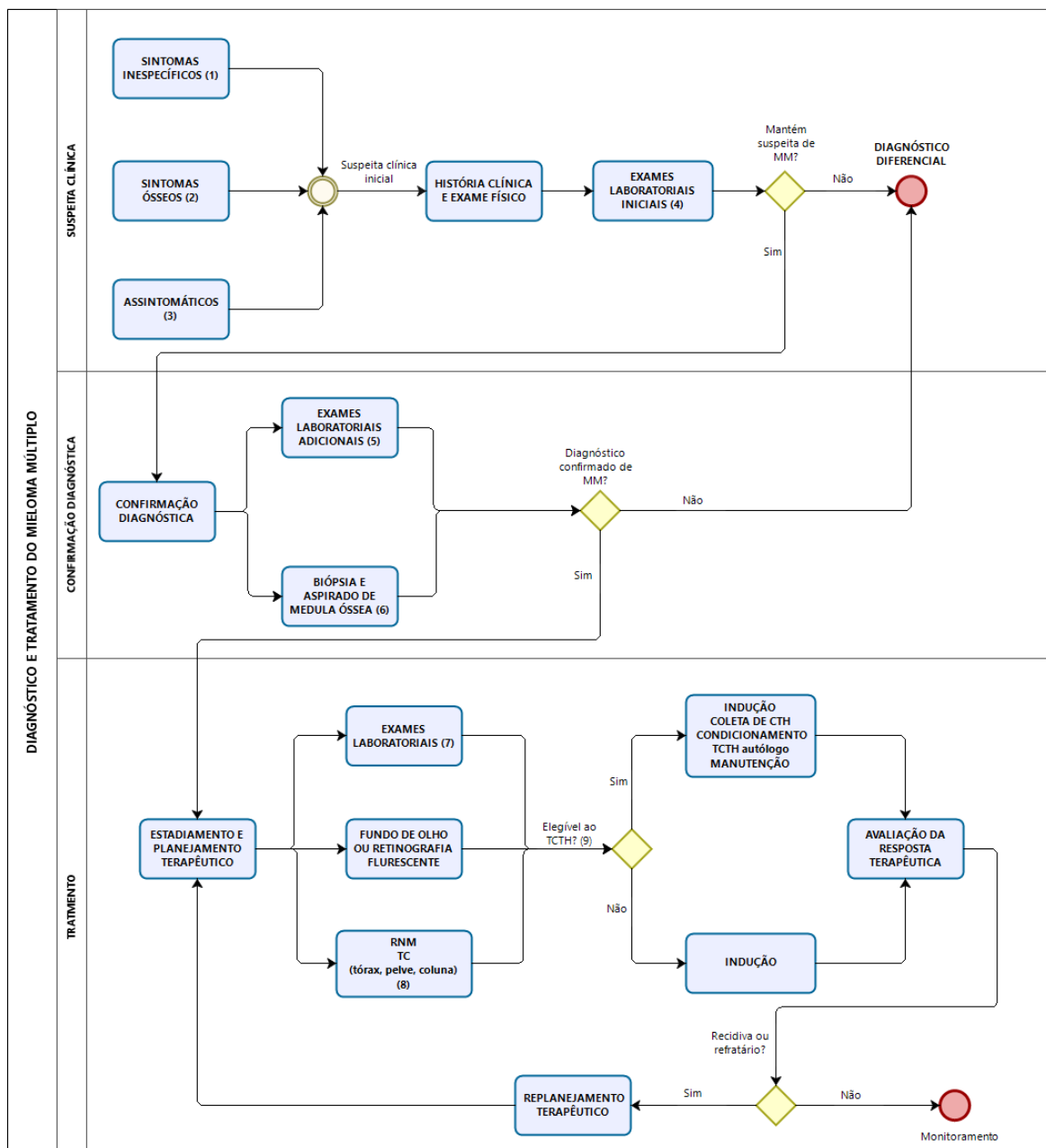


Figura 1. Fluxo de diagnóstico e tratamento do Mieloma Múltiplo.

Legenda:

1. Fadiga, perda de peso, infecções recorrentes, dispneia, náusea, vômito, sangramento, compressão medular.
2. Dor óssea, lesão osteolítica, fratura patológica
3. Alterações laboratoriais, hipercalcemia, falência renal, proteínas totais elevadas, proteinemia monoclonal.
4. Hemograma, ureia, creatinina, eletrólitos, proteínas totais, albumina, cálcio, urina, eletroforese sérica e urinária com imunofixação, dosagem de imunoglobulinas, dosagem de cadeias kappa/lambda leves livres séricas, lactato desidrogenase
5. Beta-2 microglobulina, proteína-C reativa, velocidade de hemossedimentação, proteinúria de 24 horas.
6. Mielograma e imunofenotipagem por FISH

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

7. Tempo de atividade de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio, d-dímero, bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, transaminases, gama-glutamil transferase, ácido úrico, glicemia, viscosidade sérica (se proteína-M > 5 g/dL).
8. Ressonância magnética nuclear, tomografia computadorizada incluindo coluna, tórax e pelve
9. Idade igual ou inferior a 75 anos, bilirrubina total até 2 mg/dL, creatinina sérica até 2,5 mg/dL, capacidade funcional 0, 1 ou 2 (Escala Zubrod), função cardíaca preservada (NYHA classe funcional I ou II)

1.1.4. Medicamentos e esquemas de administração

Diversos medicamentos são utilizados para o tratamento do MM e as opções terapêuticas foram ampliadas nos últimos anos. O **Quadro 9** resume os principais medicamentos e doses recomendadas para composição dos esquemas terapêuticos¹². As doses, frequências de utilização e dias de administração dos medicamentos deverão ser avaliadas conforme o protocolo institucional.

Quadro 9. Medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, tratados pelo Sistema Único de Saúde*.

Agentes	Via de administração	Dose	Frequência
Imunomoduladores			
Talidomida ^a	Oral	50-200 mg	1 x ao dia**
Inibidores de proteassoma			
Bortezomibe ^b	Intravenoso Subcutâneo	1,3 mg/m ²	2 x semana ou 1 x semana
Carfilzomibe ^g	Intravenoso	Inicial: 20 mg/m ² Subsequentes: 27 a 56 mg/m ² ou 70 mg/m ²	2 x semana ou 1 x semana
Alquilantes			
Ciclofosfamida ^{c,d}	Oral	300 mg/m ²	1 x semana
	Intravenoso	400 mg/m ²	1 x dia**
Melfalana ^e	Oral	9 mg/m ²	1 x ao dia**
	Intravenoso	200 mg/m ²	Dose única para condicionamento pré- TCTH

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

26

Agentes	Via de administração	Dose	Frequência
Cisplatina ^d	Intravenoso	10 mg/m ²	1 x dia**
Esteroides			
Dexametasona ^f	Oral	40 mg	1 x dia **
Prednisona ^e	Oral	60 mg/m ²	1 x ao dia**
Antraciclinas			
Doxorrubicina ^f	Intravenoso	9 mg/m ²	1 x dia**
Inibidores da topoisomerase			
Etoposido ^d	Intravenoso	40 mg/m ²	1 x dia**
Alcaloides da vinca			
Vincristina ^f	Intravenoso	0,4 mg	1 x dia**

Nota: * As doses e frequências de utilização dos medicamentos listados deverão ser avaliadas conforme o protocolo institucional. Os ajustes das doses conforme idade, exames laboratoriais ou toxicidade **não** estão descritos neste Quadro.

** A dose diária é de 100 mg, por via oral, nos primeiros 14 dias e, não havendo intolerância, pode-se aumentar para 200 mg continuamente até progressão da doença. Havendo intolerância, manter a dose de 100 mg ao dia. Usar continuamente até progressão de doença ou até o paciente não tolerar mais o uso do medicamento.

Atenção aos dias de administração dos medicamentos propostos nos protocolos de tratamento específicos.

Fonte: a. Brasil 2015¹², Rosiñol et al. 2012⁵³; b. VELCADE, 2017⁵⁴; c. Reeder et al. 2014⁵⁵; d. Park et al. 2014⁵⁶; e. San Miguel et al. 2008⁵⁷; f. Anderson et al. 1995⁵⁸; g. Dimopoulos et al. 2017⁵⁹.

1.1.5. Prevenção e tratamento das lesões ósseas

A doença óssea é uma das principais manifestações clínicas do MM, ocorre em consequência da destruição óssea e pode se manifestar como lesões osteolíticas ou osteopenia, causando dor intensa, fraturas, compressão da medula espinhal e hipercalcemia^{45,60}. A destruição óssea ocorre pelo aumento da atividade osteoclástica (reabsorção óssea) por meio de fatores ativadores dos osteoclastos que são produzidos pelas células tumorais e não tumorais na medula óssea⁴⁵.

A prevenção de fratura patológica é importante no paciente com MM, por meio da terapia profilática com a administração de inibidores da osteólise (bisfosfonatos). O uso de bisfosfonatos é recomendado em todos os pacientes, independente do diagnóstico de doença óssea, embora os benefícios de seu uso em

pacientes sem doença óssea diagnosticada pelo RM de corpo inteiro, sejam questionáveis²¹.

O ácido zoledrônico é o bisfosfonato mais indicado para pacientes recém diagnosticados com MM sem acometimento ósseo⁶¹ e a dose de 4 mg deve ser administrada por via intravenosa, uma vez ao mês^{12,62}. Uma vez que ele tenha sido utilizado por, pelo menos, 12 meses e que a resposta clínica obtida tenha sido parcial, muito boa ou completa, pode-se considerar reduzir a frequência do tratamento (a cada três meses, a cada seis meses ou anualmente) ou suspendê-lo⁶¹. O tempo máximo de uso do medicamento é de 24 meses. No entanto, apenas pacientes que não alcançaram resposta parcial após tratamento inicial do MM podem utilizar por tempo superior. Na recidiva, o ácido zoledrônico pode ser reiniciado²¹. Quando o ácido zoledrônico não estiver disponível ou quando for contraindicado, o pamidronato, outro bisfosfonato, pode ser utilizado⁶¹. A dose recomendada do pamidronato é de 90 mg, uma vez por mês, por via intravenosa, diluída em 500 mL de solução de infusão livre de cálcio e administrada em quatro horas^{12,63}.

Todos os pacientes com MM acometidos por doença óssea no momento do diagnóstico devem ser tratados com bisfosfonatos (ácido zoledrônico ou pamidronato), de acordo com o esquema de administração preconizado nesta Diretriz⁶¹.

A suplementação oral com vitamina D (400 UI/dia, via oral) e cálcio (500 mg/dia, via oral) é mandatória para evitar hipocalcemia induzida por bisfosfonatos. Em pacientes que apresentem hipercalcemia, a suplementação deve ser iniciada, após a normalização de cálcio sérico^{12,21,61,62}. Pacientes com insuficiência renal e que tenham recebido suplementação de cálcio devem ser monitorados⁶¹.

Os bisfosfonatos são potencialmente nefrotóxicos^{21,60}. Deve-se monitorar, mensalmente, o clearance de creatinina e os níveis de eletrólitos séricos nos pacientes que usam pamidronato ou outro bisfosfonato. A dosagem da albumina urinária deve ser feita, também mensalmente, quando o pamidronato estiver sendo utilizado⁵⁸. Ajustes de dose, a depender do clearance de creatinina, podem ser necessários e devem ser feitos de acordo com a bula do medicamento registrada na ANVISA. Pacientes com clearance de creatinina inferior a 30 mL/min não devem utilizar bisfosfonatos^{21,60}.

Os pacientes devem ser aconselhados quanto ao reconhecimento e relato de eventos adversos aos medicamentos⁶¹. Nesse sentido, a equipe multiprofissional, destacando os farmacêuticos e enfermeiros, desempenha papel importante.

A avaliação por ortopedista deve ser solicitada em caso de fratura iminente ou atual de ossos longos, de compressão óssea da medula espinhal ou de instabilidade da coluna vertebral¹², situações em que procedimentos cirúrgicos ortopédicos podem ser recomendados²¹. A indicação de procedimento cirúrgico deve ocorrer em decisão conjunta com o hematologista, ortopedista ou neurocirurgião, para determinar quando o tratamento do MM pode ser reiniciado com segurança¹². A cifoplastia com balão pode ser considerada para fraturas de compressão vertebral sintomáticas^{21,61}. Ademais, baixas doses de radiação (até 30 Gy) podem ser usadas para palição da dor não controlada, fratura patológica iminente ou compressão de coluna espinhal iminente por MM²¹.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

28

1.1.6. Prevenção e tratamento da insuficiência renal

A insuficiência renal é uma complicação comum e grave do MM, considerada emergência médica e fator de mau prognóstico. Estima-se que ela afete de 20% a 30% dos pacientes no momento do diagnóstico, podendo atingir até 50% dos pacientes durante o curso da doença e levar até 12% dos pacientes a necessitar de terapia renal substitutiva^{21,64,65}.

As causas da insuficiência renal no paciente com MM incluem dano tubular causado pela excreção de imunoglobulinas de cadeias leves e, conseqüentemente, nefropatia obstrutiva (também conhecida como "rim do mieloma"). Esta insuficiência também pode estar associada a outras causas, como hipercalemia, sepse, desidratação, uso de medicamentos nefrotóxicos e contraste endovenoso^{66,67}. Por isso, devem ser adotadas medidas para prevenção da insuficiência renal: monitoramento da ingesta hídrica e promoção do uso racional de medicamentos potencialmente nefrotóxicos (aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores da enzima conversora de angiotensina, anfotericina B, diuréticos de alça, bisfosfonatos e contraste iodado venoso). Também deve ser realizado um acompanhamento rigoroso da função renal (creatinina sérica, ureia, sódio, potássio, cálcio, taxa de filtração glomerular, exame de urina de 24 horas) e das concentrações de cadeia leve^{12,64,66-68}.

Além das medidas preventivas, o paciente deve ser acompanhado por nefrologista, caso a função renal não seja restabelecida até 48 horas após as intervenções iniciais. Deve haver uma comunicação clara entre o médico assistente e nefrologista para otimizar o resultado terapêutico¹². A biópsia renal é desejável para ajudar na decisão terapêutica, mas não é essencial^{12,64}. A plasmaférese ou hemofiltração tem sido sugerida para remoção física das cadeias leves, entretanto, seu papel permanece controverso^{12,64,69,70}.

A hidratação adequada é essencial e deve ser assegurada em todos os pacientes com MM e insuficiência renal⁶⁸. A administração de soluções salinas hipotônicas pode ser mais vantajosa do que as soluções fisiológicas, já que a formação de cilindros na alça de Henle é favorecida quando a concentração de cloreto de sódio está acima de 80 mmol/L¹².

O tratamento do paciente com MM e insuficiência renal deve ser iniciado o mais precocemente possível, preferencialmente com esquemas de tratamento que incluem bortezomibe, associado a altas doses de dexametasona durante o primeiro mês. Não há informações sobre esquemas específicos para pacientes em terapia renal substitutiva. A talidomida é efetiva em pacientes com MM com insuficiência renal e pode ser administrada sem alteração de dose. Para os pacientes que recebem altas doses de quimioterapia como condicionamento para o TCTH, a dose de melfalana deve ser restrita a 100 a 140 mg/m²²¹.

1.1.7. Profilaxia e controle das infecções

As infecções relacionadas à imunossupressão (da doença e seu tratamento) são importante causa de morbimortalidade em pacientes com MM, de modo que todas as medidas para as evitar devem ser instituídas⁷¹

Os pacientes com MM que apresentam alto risco de desenvolver infecções graves podem receber profilaxia antimicrobiana segundo protocolos institucionais. Contudo, sua indicação deve ser individualizada de acordo com o histórico de infecções, idade, atividade da doença, tipo e duração dos tratamentos prévios, nível de imunossupressão e comorbidades. Portanto, a profilaxia antimicrobiana não deve ser recomendada como rotina e deve ter indicação individualizada^{12,72}.

Os pacientes tratados com inibidores de proteassoma (bortezomibe), altas doses de corticoide ou altas doses de melfalana seguida de TCTH autólogo deverão receber profilaxia com aciclovir, a fim de reduzir o risco de reativação do vírus varicela zoster^{71,72}.

Quando o paciente com mieloma apresentar hipogamaglobulinemia e sofrer infecções graves ou recorrentes, pode-se considerar a reposição de imunoglobulinas. No entanto, a profilaxia de infecções não é recomendada rotineiramente¹².

1.1.8. Vacinação

Os pacientes devem ser vacinados o mais cedo possível⁷¹. Recomenda-se que os pacientes que iniciarão o tratamento do MM devam ser vacinados, pelo menos, 14 dias antes do início do tratamento, antes da mobilização e coleta de células-tronco; quando o paciente atingir a melhor resposta à terapia; três a seis meses após a conclusão da quimioterapia ou TCTH autólogo, e; seis a 12 meses após o TCTH alogênico^{12,71}. A vacinação entre os ciclos de quimioterapia não é recomendada, devido à provável redução da sua eficácia¹².

As vacinas recomendadas para pacientes com neoplasias submetidos à quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia e pessoas que convivem com esses pacientes estão descritas no Quadro 10⁷³. Preferencialmente, o paciente com MM deverá receber vacinas inativadas, enquanto as vacinas vivas podem ser consideradas para pacientes com GMSI ou MM assintomático (latente), bem como nos demais pacientes que se encontrarem em remissão da doença, três a seis meses após o término da quimioterapia^{12,71}.

Para os pacientes submetidos ao TCTH, o esquema vacinal deverá ser planejado, de acordo com o Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE)⁷³.

Quadro 10. Vacinas recomendadas para pacientes com MM, cuidadores e familiares, conforme as recomendações do Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, para pacientes submetidos à quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia^a.

Vacinas	Pacientes		Convivente ^d
	Antes do tratamento	Durante o tratamento	
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	Não	Não	
Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DPT)/ Vacina adsorvida difteria e tétano adulto (dT)/ Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular adulto) (dTpa)	Sim	Sim	
Vacina poliomielite 1, 3 atenuada oral (VOP)	Não	Não	Não
Vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada, injetável (VIP)	Sim	Sim	Sim
Vacina hepatite B (HB)	Sim	Sim	
Vacina tríplice viral	Sim ^c	Não	Sim ^b
Vacina Varicela (VZ)	Sim ^c , se suscetível	Não	Sim, se suscetível
Vacina Febre Amarela (FA)	Sim ^c	Não	
Vacina influenza inativada (INF)	Sim	Sim	Sim
Vacina hepatite A (HA)	Sim	Sim	
Vacina meningocócica C conjugada (Meningo C) (2 doses)	Sim	Sim	
HPV (3 doses)	Sim (9 a 26 anos)	Sim (9 a 26 anos)	

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

31

Vacinas	Pacientes		Convivente ^d
	Antes do tratamento	Durante o tratamento	
Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) (PCV13) ou Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos) (PCV23)	Sim	Sim	

Notas: a. Seguir sempre que possível, os intervalos do calendário vacinal de rotina do Programa Nacional de Imunizações. b. De acordo com as normas de vacinação de rotina do Programa Nacional de Imunizações. c. Se não houver doenças que contraindicam o uso de vacinas vivas. d. Além das vacinas aqui recomendadas, aqueles que convivem com estes pacientes deverão receber as vacinas do calendário normal de vacinação do Programa Nacional de Imunizações, conforme idade. A vacinação contra rotavírus e tuberculose, devido à faixa etária restrita, dificilmente serão aplicáveis a estes indivíduos, mas não estão contraindicadas para os conviventes domiciliares de pacientes imunossuprimidos.
Fonte: Adaptado de BRASIL, 2019⁷³.

1.1.9. Avaliação da resposta terapêutica

A monitorização do tratamento inclui a dosagem de proteína-M, avaliação esquelética e biópsia de medula óssea para avaliação da resposta completa. Os critérios de resposta, de acordo com as diretrizes anteriores e as recomendações do IMWG^{12,46}, estão descritos no Quadro 11.

Quadro 11. Critérios de resposta ao tratamento

Resposta	Critérios
Resposta completa	Imunofixação sérica e urinária negativas Desaparecimento de plasmocitoma de tecidos moles Até 5% de plasmócitos na Medula Óssea (MO)
Resposta completa estrita	Critérios de resposta completa atendidos Relação de cadeias kappa/lambda leves livres séricas normal Ausência de plasmócitos clonais na MO por imuno-histoquímica
Resposta parcial muito boa	Componente-M sérico e urinário detectável por imunofixação, mas não por eletroforese de proteínas Redução igual ou maior que 90% da proteína-M sérica Redução da proteína-M urinária para menos de 100 mg/24h
Resposta parcial	Redução igual ou maior que 50% na proteína-M sérica Redução igual ou maior que 90% na proteína-M urinária ou para menos de 200 mg/24h OU Redução igual ou maior que 50% da diferença entre cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas, quando não for possível obter o critério de redução de proteína-M OU

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Resposta	Critérios
	Redução igual ou maior que 50% dos plasmócitos da MO (se basal for igual ou maior que 30%) e redução igual ou maior que 50% no tamanho de plasmocitomas de tecidos moles identificados previamente
Resposta mínima	Redução de 25% a 49% na proteína-M sérica Redução de 50 a 89% na proteína-M urinária Redução de 50% do tamanho de plasmocitoma de tecidos moles, se identificados previamente
Doença progressiva	Qualquer um dos critérios abaixo: A) Aumento de 25% do menor valor de resposta confirmado em, pelo menos, um dos critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína- M Sérica (Aumento absoluto de proteína-M sérica igual ou maior que 0,5 g/dL); • Proteína-M sérica (Aumento igual ou maior que 1g/dL, se o menor componente M era igual ou maior que 5g/dL); • Proteína-M urinária (Aumento absoluto de proteína-M urinária igual ou maior que 200 mg/24h); • Em pacientes sem níveis mensuráveis de proteína-M sérica ou urinária, a diferença entre cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas deve ter aumento absoluto igual ou maior que 10mg/dL • Em pacientes sem níveis mensuráveis de proteína-M sérica ou urinária e sem níveis mensuráveis da relação de cadeias kappa/lambda leves livres séricas, deve haver aumento absoluto de plasmócitos na medula óssea igual ou maior que 10%, independente do nível basal. B) Aparecimento de nova lesão ou aumento de igual ou maior que 50% na lesão de maior diâmetro; C) Aumento igual ou maior que 50% nos plasmócitos circulantes (mínimo de 200 células/microL)
Recaída após resposta completa	Reaparecimento de proteína-M sérica ou urinária por eletroforese ou imunofixação Aparecimento de plasmócitos na MO igual ou maior que 5% OU Qualquer outro sinal de progressão: novo plasmocitoma, lesão óssea lítica ou hipercalemia
Recaída clínica	Desenvolvimento de novos plasmocitomas ou lesões ósseas Aumento do tamanho dos plasmocitomas existentes ou das lesões ósseas (igual ou maior que 50% ou 1 cm) Hipercalemia (igual ou maior que 11 mg/dL) Diminuição da hemoglobina igual ou maior que 2 g/dL, não relacionada à terapia ou outras condições não relacionadas ao mieloma Aumento de 2 mg/dL na creatinina sérica inicial que seja atribuído ao mieloma Hiperviscosidade relacionada à paraproteína sérica

Nota: Todas as categorias de resposta ou recaída devem ter duas avaliações consecutivas feitas a qualquer momento antes da sua classificação final (resposta,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

33

progressão de doença, recaída) ou início de nova terapia. Avaliações de medula óssea não precisam ser confirmadas.

Fonte: Kumar, 2016⁴⁶.

1.2. Critérios de interrupção

Durante a quimioterapia, a cada ciclo, o paciente deve ser avaliado com relação aos sintomas e sinais clínicos de toxicidade e deve ser submetido a exames laboratoriais, conforme protocolo de tratamento selecionado. Os critérios mínimos de monitoramento e interrupção da terapia devem seguir os protocolos institucionais estabelecidos.

O tratamento com talidomida deve ser mantido enquanto houver ação terapêutica sem intolerância ao medicamento.

Relatório preliminar

2. MONITORAMENTO

1.1. Avaliação da resposta terapêutica e seguimento

O acompanhamento da resposta ao tratamento deve ser feito pela dosagem da proteína-M, com frequência mensal no primeiro ano e bimensal a partir do segundo ano. Orienta-se a realização da eletroforese de proteínas séricas e urinárias, dosagem de cadeias leves (kappa e lambda) livres, ureia, creatinina e dosagem sérica de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE)^{12,21}.

A avaliação da medula óssea é obrigatória apenas para identificar se houve resposta completa ao tratamento. A investigação de alterações moleculares, por meio do FISH ou citogenética convencional, bem como a RNM ou TC de corpo inteiro não são necessárias para avaliação da resposta terapêutica, podendo ser realizadas na presença de queixas clínicas^{12,21}.

Além da avaliação odontológica e clínica, contemplando fragilidade clínica, controle adequado de doenças crônicas e comorbidades, o paciente deve ter acompanhamento psicológico, familiar e social, disponibilizados no âmbito da Atenção Primária. Após o diagnóstico e durante o tratamento, o cuidado do paciente com MM na Atenção Primária deve continuar, de forma paralela, coordenada e síncrona ao acompanhamento especializado. Neste sentido, cabe aos profissionais envolvidos, em todos os níveis da atenção, salientar a importância da continuidade do acompanhamento na Atenção Primária. Além do tratamento de sintomas, doenças crônicas e comorbidades, a equipe de saúde da Atenção Primária tem papel fundamental na detecção precoce de complicações da doença e do tratamento, principalmente infecções e eventos adversos do tratamento⁷⁴. A utilização do sistema de referência e contrarreferência e os contatos formais entre as equipes responsáveis pela Atenção Primária e especializada devem ser encorajados¹³.

1.2. Avaliação odontológica

A administração de bisfosfonatos ao paciente com MM pode causar eventos adversos secundários, em especial a osteonecrose da mandíbula⁶⁰. Antes de iniciar a terapia com bisfosfonatos, orienta-se que os pacientes sejam encaminhados para avaliação odontológica, tanto para detecção de possível doença periodontal e infecções ativas, como para receberem orientação sobre higiene bucal.

Sugere-se avaliação odontológica anual, se houver sinais e sintomas de acometimento dental e antes do início do tratamento com bisfosfonato a fim de reduzir a incidência de osteonecrose de mandíbula^{61,75}. Como a extração dentária é um fator de risco para osteonecrose da mandíbula, não se recomenda a sua realização ou a de outros procedimentos invasivos (como implante dentário ou procedimento cirúrgico na mandíbula) durante o tratamento com bisfosfonatos. Se estes procedimentos forem necessários, recomenda-se suspender o uso de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

bisfosfonatos 90 dias antes da sua realização. O tratamento com bisfosfonato só deverá ser reiniciado após o procedimento dentário^{61,76}. Se o paciente desenvolver osteonecrose da mandíbula, o uso de bisfosfonatos deve ser interrompido e, após a recuperação da osteonecrose, pode-se retornar ao uso do medicamento²¹.

1.3. Talidomida

Em relação à talidomida, deve-se realizar, a cada três meses, hemograma com contagem de plaquetas e dosagem sérica de fosfatase alcalina e enzimas hepáticas. Além disso, mulheres em idade fértil devem ser monitoradas quanto à possibilidade de gravidez. O aumento de enzimas hepáticas pode ocorrer em raros casos e, quando for superior a duas vezes o limite superior de referência, a talidomida deve ser suspensa até a normalização do exame. Também deve-se suspender a talidomida nos casos em que houver surgimento de sintomas e sinais compatíveis com neuropatia periférica. Pacientes vivendo com HIV devem submeter-se a monitoramento da quantificação viral a cada 3 meses, pois pode haver um aumento dos níveis de RNA_m do vírus HIV devido ao uso de talidomida. O uso de talidomida causa sonolência e, portanto, os pacientes devem ser orientados a não operar máquinas ou dirigir carro. O efeito sedativo da talidomida é aumentado quando a talidomida é associada a barbitúricos, clorpromazina e reserpina. Devido à possibilidade de interação medicamentosa com talidomida, devem ser cuidadosamente monitorados pacientes em tratamento com os seguintes medicamentos: agentes quimioterápicos neurotóxicos, como cisplatina, etoposídeo, alcaloides da vinca ou taxanos; antirretrovirais conhecidos associados à neuropatia periférica, como estavudina e didanosina; tuberculostáticos como isoniazida, etambutol e etionamida; bortezomibe, cloranfenicol, dapsona, fenitoína, hidralazina, lítio, metronidazol, nitrofurantoína e óxido nítrico. O uso de corticoides sistêmicos, como dexametasona, implica na necessidade de monitorar o risco de eventos tromboembólicos. Indiretamente, antibióticos, principalmente a rifampicina, podem interagir com os anticoncepcionais hormonais alterando os níveis plasmáticos regulares e diminuindo a eficácia dos contraceptivos hormonais recomendado durante o uso da talidomida para evitar efeitos teratogênicos no caso de gravidez associado ao uso de talidomida⁷⁷.

2. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas, dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Casos de mieloma múltiplo devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, estadiar, tratar e

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

acompanhar os pacientes. Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle de eventos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e a garantia do atendimento das pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Entre tais ações incluem-se a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES), a autorização prévia dos procedimentos, o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos) e a verificação dos percentuais da frequência dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem ascendente – primeira maior do que a segunda e segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotado no hospital, a regulação do acesso assistencial, a qualidade da autorização, a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses), a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod), a compatibilidade da cobrança com os serviços executados, a abrangência e a integralidade assistenciais e o grau de satisfação dos doentes.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. A exceção é feita ao mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo; do nilotinibe e do dasatinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica; do rituximabe para a poliquimioterapia do linfoma foliolar e do linfoma difuso de grandes células B; e dos trastuzumabe e pertuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama, que são adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos hospitais habilitados em oncologia no SUS, por meio das secretarias estaduais de saúde. Os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada.

A indicação de TCTH deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses,

Próteses e Materiais Especiais do SUS, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no Sistema Nacional de Transplantes (SNT).

Para a autorização do TCTH alogênico não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoiéticos – REREME/INCA/MS, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

Os receptores submetidos a TCTH originários dos próprios hospitais transplantadores neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados; e os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário, com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

A talidomida é um medicamento adquirido pelo Ministério da Saúde e dispensado por farmacêutico nas Unidades Públicas Dispensadoras de Talidomida credenciadas pela autoridade sanitária competente, conforme os artigos nº 11 e nº 30 da RDC nº 11/2011 da Anvisa⁷⁷. Destaca-se que, segundo os artigos nº 14 e nº 15 desta mesma RDC, os pacientes deverão ser cadastrados pela Área de Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde, e o Ministério da Saúde manterá o Cadastro Nacional de Usuários do Medicamento à Base de Talidomida. Informações complementares estão disponíveis no endereço eletrônico <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/cesaf>.

Todos os demais requisitos estabelecidos na RDC nº11/2011 da Anvisa devem ser seguidos pelos médicos e demais profissionais da saúde envolvidos no atendimento ao paciente. Para prescrever a talidomida, o médico deve ser cadastrado pela autoridade sanitária local e utilizar a Notificação de Receita de Talidomida (Anexo VI da RDC nº. 11/2011 da Anvisa), obtida junto a essa autoridade. Conforme o artigo nº. 27 da referida RDC, a talidomida para pacientes internados em estabelecimentos hospitalares deve ser prescrita em receita ou outro documento equivalente, subscrita em papel privativo do estabelecimento, acompanhada do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento assinado pelo médico e pelo paciente ou seu responsável, em caso de impedimento do paciente.

3. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso de talidomida quando preconizado neste Protocolo, consoante às normas sanitárias vigentes⁷⁴.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Durante o uso da talidomida, é obrigatória, a cada consulta, a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e eventos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento para o usuário da Talidomida, de acordo com o modelo constante nos anexos V-A e V-B da RDC nº 11/2011 da Anvisa.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin [Internet]. maio de 2021;71(3):209–49. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS: Departamento de Informática do SUS. [Internet]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCO_LOGIABR.def
3. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol [Internet]. dezembro de 2016;43(6):676–81. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093775416300951>
4. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Medical Sciences [Internet]. janeiro de 2021;9(1):3. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3271/9/1/3>
5. Melo N. Epidemiologia do Mieloma Múltiplo e distúrbios relacionados no Brasil [Internet]. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/epidemiologia-do-mieloma-multiplo-e-disturbios-relacionados-no-brasil/>
6. Kyle RA, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia [Internet]. janeiro de 2009;23(1):3–9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/leu2008291>
7. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. Lancet Oncol [Internet]. junho de 2019;20(6):e302–12. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519303092>
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Mayo Clin Proc [Internet]. janeiro de 2003;78(1):21–33. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611618272>
9. Molassiotis A, Wilson B, Blair S, Howe T, Cavet J. Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. Psychooncology [Internet]. janeiro de 2011;20(1):88–97. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pon.1710>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

39

10. Mols F, Oerlemans S, Vos AH, Koster A, Verelst S, Sonneveld P, et al. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the <sc>PROFILES</sc> registry. Eur J Haematol [Internet]. outubro de 2012;89(4):311-9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0609.2012.01831.x>
11. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. BMC Cancer [Internet]. dezembro de 2016;16(1):427. Disponível em: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2410-2>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 7 de ago. 2015. [Internet]. 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0708_06_08_2015.html
13. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria de Consolidação no 02, de 3 de outubro de 2017. Anexo IX - Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC) [Internet]. 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html#ANEXOIX
14. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M V, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. julho de 2017;28:iv52-61. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419421455>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 140, de 27 de fevereiro de 2014. [Internet]. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140_27_02_2014.html
16. Prefeitura de São Paulo. Secretaria Municipal de Saúde. Protocolo Clínico de Regulação de Acesso para Tratamento de Alta Complexidade em Oncologia. Volume II. 2019; Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/02/970214/protocolo-v-2-atendimento-paciente-oncologico.pdf>
17. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de diretrizes clínicas. [Internet]. 2ª ed. Brasília; 2020. 144 p.-144 p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/Diretrizes-Metodologicas-Elaboracao-de-Diretrizes-Clinicas-2020.pdf>
18. GRADE Guidance Group. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation. [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
19. Snowden JA, Greenfield DM, Bird JM, Boland E, Bowcock S, Fisher A, et al. Guidelines for screening and management of late and long-term consequences of myeloma and its treatment. Br J Haematol [Internet]. março de 2017;176(6):888-907. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14514>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

40

20. Murillo A, Cronin AM, Laubach JP, Hshieh TT, Tanasijevic AM, Richardson PG, et al. Performance of the International Myeloma Working Group myeloma frailty score among patients 75 and older. *J Geriatr Oncol* [Internet]. maio de 2019;10(3):486–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879406818303436>
21. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* [Internet]. março de 2021;32(3):309–22. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420431692>
22. Fung S, Selva D, Leibovitch I, Hsuan J, Crompton J. Ophthalmic Manifestations of Multiple Myeloma. *Ophthalmologica* [Internet]. 2005;219(1):43–8. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/81782>
23. Messiou C, Kaiser M. Whole-Body Imaging in Multiple Myeloma. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. novembro de 2018;26(4):509–25. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064968918300461>
24. Rajkumar VS. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [Internet]. maio de 2016;(36):e418–23. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_159009
25. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. setembro de 2015;33(26):2863–9. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.61.2267>
26. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, et al. Chromosomal Abnormalities Are Major Prognostic Factors in Elderly Patients With Multiple Myeloma: The Intergroupe Francophone du Myélome Experience. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. agosto de 2013;31(22):2806–9. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.46.2598>
27. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* [Internet]. junho de 2016;127(24):2955–62. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/127/24/2955/35445/Treatment-of-multiple-myeloma-with-highrisk>
28. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J* [Internet]. agosto de 2020;10(8):82. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-020-00348-5>
29. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. março de 2017;95(6):373–83. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28318212>
30. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 43 de 25 de setembro de 2020. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo, não previamente tratados, elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hem [Internet].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-43-de-25-de-setembro-de-2020-279711981>
31. Medical Scientific Advisory Group to Myeloma Australia. Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma [Internet]. 2019. Disponível em: https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2019/10/myeloma_clinical_practice_guideline_oct19.pdf
32. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar M V, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology [Internet]. maio de 2019;37(14):1228–63. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.02096>
33. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, Falcone AP, Liberati AM, Grasso M, et al. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. Blood [Internet]. março de 2010;115(10):1873–9. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/115/10/1873/26830/Melphalan-200-mgm2-versus-melphalan-100-mgm2-in>
34. Kardduss-Urueta A, Gale RP, Gutierrez-Aguirre CH, Herrera-Rojas MA, Murrieta-Álvarez I, Perez-Fontalvo R, et al. Freezing the graft is not necessary for autotransplants for plasma cell myeloma and lymphomas. Bone Marrow Transplant [Internet]. abril de 2018;53(4):457–60. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41409-017-0047-7>
35. Sarmiento M, Ramírez P, Parody R, Salas MQ, Beffermann N, Jara V, et al. Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy. Bone Marrow Transplant [Internet]. agosto de 2018;53(8):960–6. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41409-018-0117-5>
36. Maiolino A, Hallack Neto AE, Magalhães R, Crusoé E, Nunes RFM, Hungria VT de M, et al. HSCT FOR MONOCLONAL GAMMOPATHIES: MULTIPLE MYELOMA AND AMYLOIDOSIS. JBMTCT [Internet]. março de 2021;2(1):54–60. Disponível em: <https://www.jbmtct.com.br/seer/index.php/jbmtct/article/view/64>
37. Rajkumar VS. Use of autologous hematopoietic cell transplantation [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-use-of-autologous-hematopoietic-cell-transplantation?search=mieloma> múltiplo manutenção&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H13.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS no 21, de 11 de março de 2022. Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do SUS, a lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes adultos com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas [Internet]. 2022. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2022/20220314_Portaria_21.pdf
39. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 45 de 25 de setembro de 2020. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante aut [Internet]. 2020.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

42

- Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-45-de-25-de-setembro-de-2020-279712043>
40. FUNED. Talidomida: comprimido. [Internet]. Belo Horizonte; 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112090031>
 41. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS no 16, de 11 de março de 2022 Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do SUS, a lenalidomida para pacientes adultos com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. [Internet]. 2022. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2022/20220314_Portaria_16.pdf
 42. Jeryczynski G, Bolomsky A, Agis H, Krauth MT. Stratification for RRMM and Risk-Adapted Therapy: Sequencing of Therapies in RRMM. *Cancers (Basel)* [Internet]. novembro de 2021;13(23):5886. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/23/5886>
 43. Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Leukemia* [Internet]. outubro de 2019;33(10):2343–57. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-019-0561-2>
 44. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* [Internet]. setembro de 2006;20(9):1467–73. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/2404284>
 45. Hungria VTM. Tratamento do Mieloma Múltiplo recidivado. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. março de 2007;29(1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000100011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 46. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. agosto de 2016;17(8):e328–46. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516302066>
 47. Durer C, Durer S, Lee S, Chakraborty R, Malik MN, Rafae A, et al. Treatment of relapsed multiple myeloma: Evidence-based recommendations. *Blood Rev* [Internet]. janeiro de 2020;39:100616. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X19300402>
 48. Rajkumar VS. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* [Internet]. maio de 2020;95(5):548–67. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25791>
 49. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 44 de 25 de setembro de 2020. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo previamente tratados, conforme estabelecido pelo Ministério [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-44-de-25-de-setembro-de-2020-279712041>
 50. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 65 de 09 de novembro de 2023. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o carfilzomibe para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- ou refratário que receberam uma terapia prévia, conforme. 2023; Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-sectics/ms-n-65-de-9-de-novembro-de-2023-522542858>
51. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS no 18, de 11 de março de 2022 Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do SUS, o daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. 2022; Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2022/20220314_Portaria_18.pdf
 52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência tecnologia, inovação e complexo da saúde. Portaria SECTICS/MS nº 59 de 18 de outubro de 2023. Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário que receberam uma única terapia prévia. 2023.
 53. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood [Internet]. agosto de 2012;120(8):1589–96. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/120/8/1589/30806/Superiority-of-bortezomib-thalidomide-and>
 54. Janssen-Cilag. Velcade: pó liofilizado. São José dos Campos; 2017.
 55. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Mikhael JR, Chen C, Trudel S, et al. Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Br J Haematol [Internet]. novembro de 2014;167(4):563–5. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13004>
 56. Park S, Lee SJ, Jung CW, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, et al. DCEP for relapsed or refractory multiple myeloma after therapy with novel agents. Ann Hematol [Internet]. janeiro de 2014;93(1):99–105. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-013-1952-5>
 57. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine [Internet]. agosto de 2008;359(9):906–17. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0801479>
 58. Anderson H, Scarffe JH, Ranson M, Young R, Wieringa GS, Morgenstern GR, et al. VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma. Br J Cancer [Internet]. fevereiro de 1995;71(2):326–30. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/bjc199565>
 59. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. outubro de 2017;18(10):1327–37. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517305788>

60. Panaroni C, Yee AJ, Raje NS. Myeloma and Bone Disease. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. outubro de 2017;15(5):483–98. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11914-017-0397-5>
61. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* [Internet]. março de 2021;22(3):e119–30. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204520305593>
62. Eurofarma. Ácido Zoledrônico [Internet]. São Paulo; 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ácido zoledrônico>
63. Eurofarma. Pamidronato dissódico: pó liofilizado para solução injetável. 2021; Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=pamidron>
64. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica* [Internet]. outubro de 2015;100(10):1254–66. Disponível em: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2014.117176>
65. Courant M, Orazio S, Monnereau A, Preterre J, Combe C, Rigother C. Incidence, prognostic impact and clinical outcomes of renal impairment in patients with multiple myeloma: a population-based registry. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. fevereiro de 2021;36(3):482–90. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/36/3/482/5643867>
66. Maiolino A, Magalhães RJP. Mieloma Múltiplo e insuficiência renal. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. março de 2007;29(1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000100016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
67. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney Disease and Multiple Myeloma. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. novembro de 2013;8(11):2007–17. Disponível em: <https://journals.lww.com/01277230-201311000-00023>
68. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* [Internet]. agosto de 2008;22(8):1485–93. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/leu2008131>
69. Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, Boren S, Johnson D, Misra M. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: A systematic review. *Hemodialysis International* [Internet]. outubro de 2010;14(4):355–63. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1542-4758.2010.00481.x>
70. Premuzic V, Batinic J, Roncevic P, Basic-Jukic N, Nemet D, Jelakovic B. Role of Plasmapheresis in the Management of Acute Kidney Injury in Patients With Multiple Myeloma: Should We Abandon It? *Therapeutic Apheresis and Dialysis* [Internet]. fevereiro de 2018;22(1):79–86. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1744-9987.12606>
71. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, San-Miguel J, Cavo M, Pawlyn C, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the

- European Myeloma Network. Leukemia [Internet]. janeiro de 2021;35(1):31–44. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-01016-0>
72. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Leukemia [Internet]. maio de 2014;28(5):981–92. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/leu2013293>
73. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. [Internet]. 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf
74. Beltrão T de A, Ramalho MN de A, Barros MBSC, Silva FMC da, Oliveira SH dos S. Acompanhamento de pessoas com câncer por enfermeiros da atenção primária. Rev Cubana Enferm [Internet]. 2019;35(4). Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192019000400006
75. Bacci C, Cerrato A, Dotto V, Zambello R, Barilà G, Liço A, et al. The Importance of Alliance between Hematologists and Dentists: A Retrospective Study on the Development of Bisphosphonates Osteonecrosis of the Jaws (Bronj) in Multiple Myeloma Patients. Dent J (Basel) [Internet]. janeiro de 2021;9(2):11. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2304-6767/9/2/11>
76. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma–Related Bone Disease. Journal of Clinical Oncology [Internet]. junho de 2013;31(18):2347–57. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.47.7901>
77. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha [Internet]. 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0011_22_03_2011.html

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

TALIDOMIDA

Eu, _____
(nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de talidomida, indicada para o tratamento de mieloma múltiplo.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- O uso de talidomida pode aumentar os valores de hemoglobina, reduzir os sintomas de anemia e reduzir a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- A talidomida é classificada na gestação como categoria X pelo FDA.
- O principal evento adverso da talidomida é a teratogenicidade. Outros eventos adversos mais comuns são cardiovasculares (edema, hipotensão ortostática), neurológicos (fadiga, sonolência, tontura, neuropatia periférica, confusão, ansiedade, agitação, febre, cefaleia), dermatológicos (rash cutâneo, descamação, síndrome de Stevens-Johnson, pele seca, acne), endócrinos (hipercalcemia), gastrointestinais (constipação, náuseas, anorexia, alteração do peso, diarreia), hematológicos, principalmente nos doentes de AIDS (leucopenia, neutropenia, anemia, linfadenopatia), hepáticos (aumento de transaminases e bilirrubinas), neuromusculares (fraqueza, tremor, mialgia, parestesia, artralgia), renais (hematúria), respiratórios (dispneia), diaforese (sudorese excessiva) e complicações tromboembólicas, incluindo trombose venosa profunda e trombose pulmonar. Menos comumente, ocorre edema facial, insônia, vertigem, dor, dermatite, prurido, alteração ungueal, dislipidemia, xerostomia, flatulência, dor dentária, impotência sexual, disfunção hepática, rigidez de nuca, dor cervical ou lombar, albuminúria. A neuropatia periférica pode deixar sequelas, e deve-se estar atento a esta complicação, pois quanto mais precoce o seu diagnóstico, maiores são as chances de reversão do quadro. Em caso de neuropatia periférica grau I (parestesia, fraqueza ou perda de reflexos sem perda de função), deve-se considerar redução da dose; em caso de neuropatia periférica grau II ou maior (interferindo com a função), a talidomida deve ser suspensa.
- A talidomida pode causar neuropatia periférica que pode ser irreversível, gravar a neuropatia periférica pré-existente. Consultas e exames durante o tratamento são necessários.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

47

- Esse medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() Talidomida

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
----- Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
----- Assinatura e carimbo do médico Data:-----			

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Mieloma Múltiplo após a incorporação no SUS do carfilzomibe para pacientes refratários ou recidivados que receberam terapia prévia - versão 2024

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O objetivo da elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Mieloma Múltiplo foi incluir o carfilzomibe como opção terapêutica para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, incorporado ao SUS conforme a Portaria SECTICS/MS nº 65, de 09 de novembro de 2023 e Relatório de Recomendação nº 847/2023^{1,2}.

Ainda, atende a demanda oriunda da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde para alteração do formato, a partir das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Mieloma Múltiplo, publicadas por meio da Portaria Conjunta SECTICS/SAES/MS nº 27, de 11 de dezembro de 2023³.

Este PCDT aborda os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Mieloma Múltiplo foi apresentada na 113ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diretrizes Terapêuticas, realizada em 19 de março de 2024. A reunião contou com a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES); Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), Secretaria de Saúde Indígena (SESAI) e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). A proposta foi aprovada para avaliação pela Conitec.

4. Busca da evidência e recomendações

Considerando a versão das DDT do Mieloma Múltiplo publicadas por meio da Portaria Conjunta SECTICS-SAES/MS nº 27, de 05 de dezembro de 2023, esta atualização rápida teve foco na inclusão de o carfilzomibe para tratamento de pacientes com Mieloma Múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia no âmbito do SUS. As evidências e pergunta de pesquisa avaliada no momento da incorporação do carfilzomibe, incluído nesta atualização, encontram-se no Relatório de Recomendação nº 847/2023, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatrioderecomendacao847Carfilzomibe.pdf>.

Concomitantemente, foram incluídas orientações sobre os esquemas quimioterápicos a serem preconizados pelo Sistema Único de Saúde. Para identificá-los, foi realizado um levantamento do tratamento medicamentoso (quimioterapia) preconizado em três diretrizes clínicas e em três protocolos de unidades prestadoras de serviço ao SUS, quais sejam:

- Diretrizes da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) 2022;
- Diretrizes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2021;
- Diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2022;
- Hospital de Amor (Barretos);
- Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Após o levantamento dos medicamentos preconizados por cada diretriz e seus critérios de uso, os dados foram apresentados a um painel de especialistas convidados, a fim de auxiliar a discussão.

A reunião para discussão ocorreu, em caráter virtual, no dia 13 de março de 2024. Não foram considerados medicamentos que não possuíam registro válido pela Anvisa, que não foram avaliados pela Conitec para a indicação ou que, após avaliação pela Conitec, receberam recomendação desfavorável à sua incorporação ao SUS. Por fim, as informações oriundas da discussão com o painel de especialistas foram incluídas.

Questão: Deve-se utilizar carfilzomibe em combinação com dexametasona comparado aos esquemas terapêuticos usuais em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam terapia prévia?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS de carfilzomibe combinado com dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo, recidivado ou refratário, que já utilizaram terapia prévia, conforme Relatório de Recomendação nº 847, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatrioderecomendacao847Carfilzomibe.pdf> (certeza da evidência moderada, recomendação forte).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos com mieloma múltiplo, recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia.

Intervenção: Carfilzomibe em combinação com dexametasona

Comparador: Bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalana, vincristina, talidomida.

Desfechos:

Desfechos primários: sobrevida global, sobrevida livre de progressão.

Desfechos secundários: taxa de resposta global, eventos adversos (qualquer grau ou grave), qualidade de vida relacionada à saúde.

Tipos de estudo: Revisão sistemática com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECRs)

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 847 da Conitec². Foi realizada uma busca adicional em 8 de janeiro de 2024, com a finalidade de identificar estudos publicados entre 2022 e 2024, considerando que o relatório de recomendação incluiu publicações até 2022. As buscas foram realizadas nas bases de dados Embase®, Medline (via Pubmed), Cochrane Library, CRD e LILACS, utilizando a mesma estratégia de busca descrita no relatório de recomendação². O Quadro 1 descreve as estratégias e resultados identificados.

Quadro 1: Bases de dados, estratégias de busca e resultados recuperados.

Bases de dados	Estratégia de busca	Registros
Medline (via Pubmed)	<p>#1 "Multiple Myeloma" [MESH] OR "Multiple Myeloma" OR "Multiple Myelomas" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomatoses" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Kahler Disease" OR "Disease, Kahler" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-Multiples" 64200</p> <p>#2 "carfilzomib" [Supplementary Concept] OR "(2S)-N-((1S)-1-benzyl-2-(((1S)-3-methyl-1-(((2R)-2-methyloxiran-2-yl)carbonyl)butyl)amino)-2-oxoethyl)-4-methyl-2-(((2S)-2-((morpholin-4-ylacetyl)amino)-4-phenylbutanoyl)amino)pentanamide" OR "PR-171" OR "PR171" OR "Kyprolis" 791</p> <p>#3 #1 AND #2 617</p> <p>#4 (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design" [mh:noexp]) OR ("comparative study" [pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies" [Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))))) 11.600.490</p> <p>#5 #3 AND #4 383</p> <p>#6 #5 Filters: from 2022-2024 46</p>	46

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Bases de dados	Estratégia de busca	Registros
EMBASE	<p>#1 'multiple myeloma'/exp OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'multiple myeloma' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma, multiple' OR 'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma' 114.817</p> <p>#2 'carfilzomib'/exp OR 'alpha [2 (morpholinoacetyl)amino] 4 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcarbonyl) butyl] phenylalaninamide' OR 'carfilzomib' OR 'kyprolis' OR 'n [1 benzyl 2 [[3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [[2 (morpholinoacetyl)amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide' OR 'pr 171' OR 'pr171' 7.613</p> <p>#3 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' 1.665.563</p> <p>#4 #1 AND #2 5.760</p> <p>#5 #3 AND #4 917</p> <p>#6 #5 AND (2022:py OR 2023:py OR 2024:py) 170</p>	170
The Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees</p> <p>#2 ("Plasma Cell Myeloma" OR "Myeloma-Multiples" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Disease, Kahler" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Multiple Myelomas" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Myelomatoses" OR "Kahler Disease" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomas, Plasma Cel")</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 "carfilzomib" OR "PR-171" OR "PR171" OR "Kyprolis"</p> <p>Custom Range: 01/01/2022 to 08/01/2024</p>	0 (Cochrane Reviews)

Bases de dados	Estratégia de busca	Registros
CRD	Multiple Myeloma carfilzomib OR Kyprolis Record date: 01/01/2022 to 08/01/2024	0
LILACS	#1 "Mieloma Múltiplo" OR "Multiple Myeloma" OR "Mieloma Múltiplo" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Disease, Kahler" OR "Kahler Disease" OR "Multiple Myelomas" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myeloma-Multiples" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma- Cell" OR "Myelomatoses" OR "Myelomatosis" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas" #2 "carfilzomibe" OR "carfilzomib" OR "PR-171" OR "PR171" OR "Kyprolis" #3 #1 AND #2 1.005 #4 Intervalo do ano de publicação: 2022-2024 190	190
TOTAL		406

Após a etapa da busca nas bases de dados, a exclusão das duplicatas foi realizada por meio do aplicativo SR-Accelerator®⁴ e a seleção dos estudos foi realizada por meio do *software* Rayyan®⁵. As etapas de seleção por títulos e resumos, bem como, leitura na íntegra, foram realizadas de forma independente por dois pesquisadores. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por consenso.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

a. Tipos de participantes:

Pacientes adultos com mieloma múltiplo, recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia.

b. Tipo de intervenção:

Carfilzomibe associado a dexametasona, previsto em bula.

c. Tipo de comparador:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

54

Esquemas terapêuticos usuais, que incluam Bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalana, vincristina, talidomida.

d. Desfechos:

Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta global, eventos adversos (qualquer grau e graves) e qualidade de vida relacionada à saúde.

e. Tipos de estudos:

Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

f. Idioma e data de publicação:

Sem restrição de idioma, publicados entre 2022 e 2024.

Resultados da busca

Para os pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, após busca por estudos de acordo com os critérios de elegibilidade, 11 relatos⁶⁻¹⁶ e um ensaio clínico (ENDEAVOR) foram incluídos. Nenhum ECR adicional foi encontrado além do mencionado no relatório de incorporação do carfilzomibe². O fluxograma de seleção dos estudos e os estudos excluídos estão descritos na Figura 1 e Quadro 2.

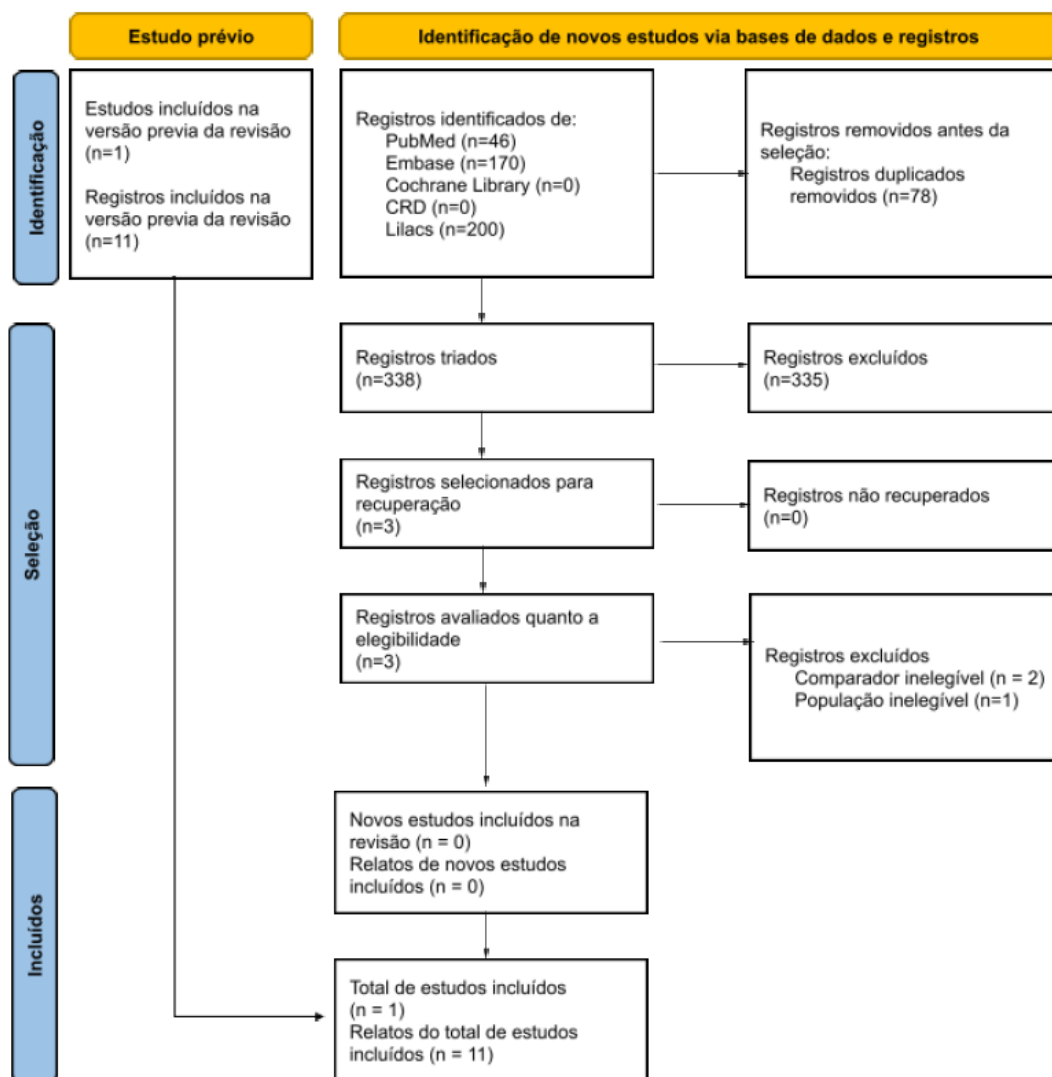


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos.

Quadro 2. Estudos excluídos e motivos de exclusão na seleção dos estudos.

Autor ano	Título	Motivo de exclusão
Georgoulis et al., 2022	Efficacy and safety of carfilzomib for the treatment of multiple myeloma: An overview of systematic reviews	População inelegível
Chen et al., 2023	Comparative efficacy of novel-drugs combined therapeutic regimens on relapsed/refractory multiple myeloma: a network meta-analysis	Comparador inelegível
Minakata et al., 2023	Relapsed and refractory multiple myeloma: A systematic review and network meta-analysis of the efficacy of novel therapies	Comparador inelegível

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise e apresentação dos resultados

As Tabelas 1 e 2 apresentam a caracterização do ensaio clínico ENDEAVOR⁶⁻
¹⁶, incluindo as análises de subgrupo publicadas.

Tabela 1. Caracterização do ensaio clínico (n=1)

Autor ano	Estudo	País	População	Intervenção / Comparador	Posologia	Desfechos	Financiamento
Dimopoulos et al., 2016 ⁶ Dimopoulos et al., 2017 ⁷	ENDEAVOR (NCT01568866)	27 países (198 centros)	Pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário a tratamentos anteriores	Carfilzomibe + dexametasona (n=464)	Carfilzomibe endovenoso (20 mg/m ² nos dias 1 e 2 do ciclo 1; 56 mg/m ² posteriormente) nos dias 1, 2, 8, 9, 15, e 16 e dexametasona (20 mg oral ou endovenoso) nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, e 23, ciclos de 28 dias.	Primário: sobrevida livre de progressão Secundários: sobrevida global, taxa de resposta global, duração da resposta, eventos adversos	Onyx Pharmaceuticals
				Bortezomibe + dexametasona (n=465)	Bortezomibe (1,3 mg/m ² ; endovenoso ou subcutâneo) nos dias 1, 4, 8, e 11, e dexametasona (20 mg oral ou endovenoso) nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9,		

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Autor ano	Estudo	País	População	Intervenção / Comparador	Posologia	Desfechos	Financiamento
					11, e 12 , ciclos de 21 dias).		

Tabela 2. Caracterização das análises de subgrupo do ensaio clínico ENDEAVOR (n=9)

Autor ano	Objetivos	Participantes	Seguimento	Desfechos
Chng et al., 2017 ⁸	Análise de subgrupo com base no risco citogenético	929	24 meses	Sobrevida livre de progressão, resposta global, resposta completa, resposta parcial e duração da resposta
Ludwig et al., 2017 ⁹	Análise de subgrupo de acordo com a faixa etária dos pacientes (<65 anos, 65-75 anos, >75anos)	929	24 meses	Sobrevida livre de progressão
Moreau et al., 2017 ¹⁰	Análise de subgrupo de acordo com o número de linhas de tratamento anteriores (1 vs 2) e tratamento anterior (uso de bortezomibe e lenalidomida)	929	24 meses	Sobrevida livre de progressão, melhor resposta global, resposta global e duração da resposta
Goldschmidt et al., 2018 ¹¹	Análise secundária para comparar os resultados de acordo com a via de administração do bortezomibe (subcutâneo vs intravenoso)	929	24 meses	Sobrevida livre de progressão
Mateos et al., 2018 ¹²	Análise post hoc dos estudos ENDEAVOR e ASPIRE para avaliar a eficácia do carfilzomibe com base no tempo até a recaída	929 (ENDEAVOR)	24 meses	Sobrevida livre de progressão, taxa de resposta global

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Autor ano	Objetivos	Participantes	Seguimento	Desfechos
	- precoce ou tardia - após a última terapia.			
Dimopoulos et al., 2019 ¹³	Análise post hoc do subgrupo de pacientes com base na função renal (níveis de clearance de creatinina)	929	Variou de acordo com o desfecho avaliado	Sobrevida livre de progressão, sobrevida global e duração da resposta
Dimopoulos et al., 2019a ¹⁴	Análise de subgrupo quanto a segurança e eficácia do carfilzomibe em pacientes asiáticos dos estudos ENDEAVOR e ARROW.	113 (ENDEAVOR)	48 meses	Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, resposta global, resposta completa, melhor resposta parcial e eventos adversos
Ludwig et al., 2019 ¹⁵	Avaliação dos resultados de qualidade de vida	929	18 meses (72 semanas)	Qualidade de vida
Orlowski et al., 2019 ¹⁶	Análise interina, após três anos de acompanhamento pós-comercialização	929	54 meses	sobrevida livre de progressão, resposta global, duração da resposta, neuropatia grau 2 e segurança

Sobrevida global (SG)

Houve benefício do carfilzomibe frente ao bortezomibe quanto ao desfecho de SG (HR de 0,791; IC 95% de 0,648 a 0,964). O tempo mediano de SG no grupo que recebeu carfilzomibe foi de 47,6 meses (42,5 - não alcançado) e no grupo que recebeu bortezomibe foi de 40,0 meses (32,6 a 42,3)⁷.

Sobrevida livre de progressão (SLP)

No estudo ENDEAVOR, os pacientes que receberam carfilzomibe apresentaram maior SLP quando comparados aos pacientes que receberam bortezomibe (HR de 0,53; IC 95% de 0,44 a 0,65). A mediana de SLP foi de 18,7 meses no grupo que recebeu carfilzomibe (IC 95% de 15,6 a não estimável) e de 9,4 meses no grupo que recebeu bortezomibe (IC 95% de 8,4 a 10,4 meses)⁶.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quatro publicações avaliaram este desfecho para os subgrupos de pacientes conforme o risco citogenético, faixa etária, número de linhas de tratamentos anteriores, uso prévio de bortezomibe e função renal. A Tabela 3 apresenta os resultados para estes subgrupos com manutenção do benefício do carfilzomibe frente ao bortezomibe.

Tabela 3. Sobrevida livre de progressão reportada no estudo ENDEAVOR para diferentes subgrupos de pacientes

Autor, ano	Subgrupo	Resultados
Chng et a., 2017 ⁸	Risco citogenético	[risco padrão] HR de 0,439 (IC 95% de 0,333 a 0,578) [alto risco] HR de 0,646 (IC 95% de 0,453 a 0,921)
Ludwig et al., 2017 ⁹	Faixas etárias	<65 anos] HR de 0,581 (IC 95% de 0,436 a 0,774) [65-75 anos] HR de 0,528 (IC 95% de 0,382 a 0,728) > 75 anos] HR de 0,383 (IC 95% de 0,227 a 0,647)
Moreau et al., 2017 ¹⁰	número de linhas de tratamento anteriores	[1 linha] HR de 0,447 (IC 95% de 0,330 a 0,606) [2 ou mais linhas] HR de 0,604 (IC 95% de 0,466 a 0,783)
	uso prévio de bortezomibe	[com bortezomibe] HR de 0,56 (IC 95% de 0,44 a 0,73) [sem bortezomibe] HR de 0,48 (IC 95% de 0,35 a 0,66)
Dimopoulos et al., 2019 ¹³	função renal, conforme o Clearance de creatinina em mL/min	[≥ 15 a 50] HR de 0,49 (IC 95% de 0,320 a 0,757) [50 a 80] HR de 0,48 (IC 95% de 0,351 a 0,652) [≥ 80] HR de 0,60 (IC 95% de 0,434 a 0,827)

Legenda: HR - hazard ratio; IC - intervalo de confiança

Taxa de resposta global (ORR)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

No estudo ENDEAVOR, 357 (77%) participantes que receberam carfilzomibe e 293 (63%) participantes que receberam bortezomibe atingiram resposta parcial ou superior com Odds Ratio (OR) de 2,03 (IC 95% de 1,52 a 2,72)⁶.

Qualidade de vida (QV)

O desfecho da QV foi avaliado por intenção de tratar, com avaliações no baseline e a cada 12 semanas, até a semana 72 e na visita após tratamento (progressão da doença ou entrada em outra linha de tratamento). Os dados faltantes foram menores no grupo tratado com carfilzomibe (12% vs 16%). O número de respondentes variou de 41 a 407 no grupo do carfilzomibe, e de 11 a 392 no grupo tratado com bortezomibe¹⁵.

A QV foi avaliada utilizando diferentes ferramentas: EORTCQLQ-C30, QLQ-MY20 e FACT/GOG-Ntx. A Tabela 4 apresenta os resultados reportados para cada escala utilizada.

Tabela 4. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde no estudo ENDEAVOR.

Instrumentos	Dimensões	Estimativas	Direção do efeito
EORTC QLQ-C30	GHS/QoL - Estado de saúde global	DM 3,51 (IC 95% de 1,97 a 5,06; p< 0,0001)	A favor do carfilzomibe
	Fadiga	DM -1,89 (IC 95% de -3,69 a -0,10; p=0,0387)	A favor do carfilzomibe
	Náusea/Vômito	DM -0,62 (IC 95% de -1,43 a 0,19; p=0,1362)	Sem diferença
	Dor	DM -2,35 (IC 95% de -4,30 a -0,39; p=0,0186)	A favor do carfilzomibe
	EA do tratamento	DM -2,33 (IC 95% de -3,33 a -1,3; p<0,0001)	A favor do carfilzomibe
	Sintomas da doença	DM -0,18 (IC 95% de -1,45 a 1,09; p=0,7842)	Sem diferença
FACT/GOG-Ntx	Neurotoxicidade	DM 0,84 (IC de 95% 0,40 a 1,28, p=0,0002)	A favor do carfilzomibe

Fonte: Ludwig et al., 2019.

Legenda: DM (diferença de média); EA (eventos adversos); EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*); FACT/GOG-NTX (*Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity*), QLQ-C30 (*Quality of Life Questionnaire - Core*).

Eventos adversos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Não houve diferença entre os pacientes que receberam carfilzomibe e bortezomibe quanto à ocorrência de EA (RR de 0,99; IC 95% de 0,98 a 1,01). Os EA mais comuns foram anemia, diarreia, pirexia, dispneia, fadiga e hipertensão⁷.

Já em relação aos EAG, o grupo que recebeu carfilzomibe teve uma incidência maior que o grupo que recebeu bortezomibe (RR de 1,14; IC 95% de 1,06 a 1,23). Os EAG mais comuns no grupo do carfilzomibe foram hipertensão, diminuição da contagem de leucócitos, pirexia, insuficiência cardíaca e infecções do trato urinário⁷.

Risco de viés

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* – ROB 2.0¹⁷. Quanto aos desfechos de SLP, SG e ORR, o estudo ENDEAVOR foi considerado como baixo risco de viés. Já para o desfecho de ocorrência de EA, o estudo foi considerado como alto risco de viés, devido ao viés de mensuração dos desfechos pela falta de cegamento. Já o desfecho de qualidade de vida foi avaliado como alto risco de viés, devido ao risco de viés de mensuração e viés de relato com uso de múltiplas escalas de avaliação de qualidade de vida (Figura 2).

Desfecho	Análise	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Sobrevida livre de progressão	Intenção de tratar	+	+	+	+	+	+	+
Sobrevida global	Intenção de tratar	+	+	+	+	+	+	!
Taxa de resposta objetiva	Intenção de tratar	+	+	+	+	+	+	-
Qualidade de vida	Intenção de tratar	+	+	+	-	-	-	
Eventos adversos	Por protocolo	+	+	+	-	+	-	

D1	Processo de randomização
D2	Desvio da intervenção pretendida
D3	Dados faltantes
D4	Mensuração dos desfechos
D5	Relato seletivo

Figura 2. Avaliação do risco de viés de acordo com o desfecho avaliado.

Justificativa para a recomendação:

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 122ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 13 de setembro 2023, deliberaram favoravelmente à incorporação do carfilzomibe, devido à necessidade de opção terapêutica mais eficaz para os pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário tratados previamente. A CONITEC considerou a gravidade e custos envolvidos no tratamento das recidivas da doença².

Considerações gerais e para implementação:

O carfilzomibe para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário tratados previamente foi incorporado no SUS pela Portaria Conjunta SECTICS/SAES/MS nº 27, de 05 de dezembro de 2023².

Perfil de evidências:

A certeza do conjunto final da evidência foi avaliada pela ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)¹⁸. A certeza da evidência variou de muito baixa a alta e a descrição dos critérios de avaliação estão descritos na tabela abaixo. A avaliação da imprecisão considerou como limiar de significância clínica para os desfechos de SG e SLP o valor de HR 0,65 proposto pela ESMO¹⁹(Tabela 5).

Relatório preliminar

Tabela 5. Avaliação da certeza da evidência do uso de carfilzomibe associado a dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário quanto aos desfechos críticos

Certeza da evidência							No. de p a c i e n t e s		Efeito	Certeza
No. dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	carfilzomibe e dexametasona	bortezomibe e dexametasona	Relativo (95% CI)	
Sobrevida global										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	464 participantes	465 participantes	HR 0,791 (0,648 para 0,964)	⊕⊕⊕○ Moderada
Sobrevida livre de progressão										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	464 participantes	465 participantes	HR 0,53 (0,44 para 0,65)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Eventos adversos

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	457/463 (98,7%)	451/456 (98,9%)	RR 0,99 (0,98 para 1,01)	⊕⊕○○ Baixa
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---------------

Eventos adversos graves

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	377/463 (81,4%)	324/456 (71,1%)	RR 1,14 (1,06 para 1,23)	⊕⊕⊕○ Moderada
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	------------------

Qualidade de vida (avaliado com: EORTC QLC-C30, FACT-GOG/Ntx)

1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^d	não grave	não grave	muito grave ^e	nenhum	<p>EORTC QLC-C30: DM positivas indicam melhor QV para o domínio GHS/QoL e negativas indicam sintomas menos severos nas subescalas de sintomas. FACT-GOG/Ntx: DM positivas indicam menos sintomas neurotóxicos. EORTC QLC-C30 - GHS/QoL Estado de saúde global DM 3,51 (IC de 95% 1,97 a 5,06, p< 0,0001) - a favor carfilzomibe EORTC QLC-C30 Fadiga DM -1,89 (IC de 95% -3,69 a -0,10, p=0,0387) - a favor do carfilzomibe EORTC QLC-C30</p>		⊕○○○ Muito baixa
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	---	--	---------------------

							<p>Náusea/Vômito DM -0,62 (IC de 95% - 1,43 a 0,19, p=0,1362) - sem diferença EORTC QLC-C30 Dor DM -2,35 (IC de 95% -4,30 a -0,39, p=0,0186) - a favor do carfilzomibe EORTC QLC-C30 EA do tratamento DM -2,33 (IC de 95% -3,33 a -1,33, p<0,0001) - a favor do carfilzomibe FACT/GOG-Ntx Neurotoxicidade DM 0,84 (IC de 95% 0,40 a 1,28, p=0,0002) - a favor do carfilzomibe.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

Legenda: DM (diferença de média); EA (eventos adversos) EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*); FACT/GOG-NTX (*Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity*), QLQ-C30 (*Quality of Life Questionnaire – Core*); HR (*Hazard ratio*); RR (risco relativo).

Explicações:

- a. O intervalo de confiança passa pelo limiar de significância clínica proposto pela ESMO (HR 0,65)¹⁹
- b. O estudo ENDEAVOR foi classificado como alto risco de viés para os desfechos relacionados à segurança devido à falta de cegamento do estudo⁷.
- c. O intervalo de confiança passa pelo efeito nulo
- d. O estudo ENDEAVOR utilizou diferentes escalas para avaliação da qualidade de vida, sendo uma delas direcionada para o principal evento adverso relacionado ao bortezomibe (grupo comparador). As diferenças de média foram ajustadas (transformação de dados).
- e. Rebaixado em dois níveis, considerando que o tamanho ótimo da informação (amostral mínimo de 400 participantes) não foi atingido na maioria das avaliações, com perdas maiores no grupo comparador⁹.

Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

O Quadro 3 apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso de carfilzomibe e dexametasona para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário tratado previamente baseando-se no relatório de recomendação nº 847 de 2023².

Quadro 3. Processo de tomada de decisão referente ao uso de carfilzomibe para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado tratados previamente

Item da EtD	Julgamento	Justificativa
Benefícios	Grande	O aumento da SLP entre os pacientes que receberam carfilzomibe foi considerado grande.
Riscos	Moderado	O risco de EA grau 3 ou superior é maior nos pacientes que recebem carfilzomibe, porém a ocorrência de neuropatia periférica é menor quando comparado ao bortezomibe.
Balanco dos riscos e benefícios	Favorece intervenção ^a	O balanço é favorável à intervenção.
Certeza da evidência	Moderada	Julgamento baseado na avaliação da certeza da evidência dos desfechos críticos de SG e SLP.
Recursos requeridos	Custos altos	O medicamento foi incorporado no SUS com impacto orçamentário previsto de R\$188 milhões em 5 anos
Custo efetividade	Favorece intervenção ^a	A razão de custo-efetividade calculada foi de R\$116.595,00 com horizonte temporal de 30 anos.

Fonte: Autoria própria.

5. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência tecnologia, inovação e complexo da saúde. PORTARIA SECTICS/MS Nº 65: Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o carfilzomibe para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. 2023.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Inovação e Complexo da Saúde. T. Relatório de Recomendação nº 847 - Carfilzomibe para o tratamento

- de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatrioderecomendacao847Carfilzomibe.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria no 27 de 05 de dezembro de 2023. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-27.pdf>
 4. Clark J, Glasziou P, Del Mar C, Bannach-Brown A, Stehlik P, Scott AM. A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study. *J Clin Epidemiol*. maio de 2020;121:81–90.
 5. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. dezembro de 2016;5(1):210. Disponível em: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
 6. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* [Internet]. janeiro de 2016;17(1):27–38. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515004647>
 7. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. outubro de 2017;18(10):1327–37. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517305788>
 8. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, et al. Carfilzomib–dexamethasone vs bortezomib–dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* [Internet]. junho de 2017;31(6):1368–74. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/leu2016390>
 9. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng WJ, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. *Leuk Lymphoma* [Internet]. outubro de 2017;58(10):2501–4. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2017.1298755>
 10. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* [Internet]. janeiro de 2017;31(1):115–22. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/leu2016186>
 11. Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, Chng WJ, Joshua D, et al. Carfilzomib–dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib

- in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. *Leuk Lymphoma* [Internet]. junho de 2018;59(6):1364–74. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2017.1376743>
12. Mateos M, Goldschmidt H, San-Miguel J, Mikhael J, DeCosta L, Zhou L, et al. Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol* [Internet]. abril de 2018;36(2):463–70. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2499>
 13. Dimopoulos M, Siegel D, White DJ, Boccia R, Iskander KS, Yang Z, et al. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR. *Blood* [Internet]. janeiro de 2019;133(2):147–55. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/133/2/147/39567/Carfilzomib-vs-bortezomib-in-patients-with>
 14. Dimopoulos MA, Moreau P, Iida S, Huang SY, Takezako N, Chng WJ, et al. Outcomes for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. Trials. *Int J Hematol* [Internet]. outubro de 2019;110(4):466–73. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s12185-019-02704-z>
 15. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos MV, Kaiser M, Hajek R, et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* [Internet]. fevereiro de 2019;9(3):23. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-019-0181-0>
 16. Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. agosto de 2019;19(8):522–530.e1. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S215226501930028X>
 17. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Assessing risk of bias in a randomized trial. Em: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. version 62. 2021.
 18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. abril de 2008;336(7650):924–6. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
 19. Kiesewetter B, Cherny NI, Boissel N, Cerisoli F, Dafni U, de Vries EGE, et al. EHA evaluation of the ESMO—Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 (ESMO-MCBS v1.1) for haematological malignancies. *ESMO Open*. 2020;5(1):e000611.

Atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas- versão 2023

1. Escopo e finalidade das Diretrizes

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Mieloma Múltiplo (MM) contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto das DDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados. O processo de atualização deste documento baseou-se na versão das DDT do Mieloma Múltiplo publicada por meio da Portaria SAS/MS nº 708, de 6 de agosto de 2015¹.

O público-alvo destas DDT é composto por profissionais da saúde envolvidos no atendimento de pacientes com MM. Os pacientes adultos com idade maior ou igual a 19 anos e diagnóstico de MM são a população-alvo destas recomendações.

A atualização desse documento foi iniciada em 17 de março de 2021, com a realização da reunião de escopo, no qual as perguntas de pesquisa que direcionaram a atualização destas Diretrizes foram elaboradas. As reuniões de recomendação, com a presença dos especialistas, foram realizadas nos dias 7, 15 e 20 de dezembro de 2021.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O grupo desenvolvedor destas Diretrizes foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos da especialidade de oncologia.

Os participantes das reuniões de elaboração do referido PCDT estão descritos no **Quadro A**.

Quadro A. Participantes das reuniões virtuais.

Participante
Angelo Maiolino
Annemeri Livinalli
Ávila Teixeira Vidal*
Brígida Dias Fernandes*

Bruno Kosa Lino Duarte
Carlos Roberto Silveira Correa**
Cinara Stein**
Cynthia Carolina Duarte Andrade*
Dandara Baçã de Jesus Lima***
Daniela Fernanda dos Santos Alves**
Debora Dalmas Gräf**
Denis Komoda**
Diego Ramon de Sousa Marinho***
Eduardo David Gomes de Sousa***
Emanuelle Correa Peres***
Fabiana Nascimento de Araújo***
Fernando Vieira Pericole de Souza
Flávia de Oliveira Motta Maia**
Joslaine de Oliveira Nunes*
Karlyse Claudino Belli**
Leo Sekine
Loraine Melissa Dal-Ri***
Lucas Oliveira Cantadori
Maicon Falavigna**
Maria Inez Pordeus Gadelha***
Marília Berlofa Visacri**
Mário Jorge Sobreira da Silva***
Marta da Cunha Lobo Souto Maior*
Mayra Carvalho Ribeiro**
Rogério de Sousa Oliveira
Suyanne Camille Caldeira Monteiro***
Tiago Cepas Lobo
Vânia Tietsche de Moraes Hungria
Verônica Colpani**
Wallace Breno Barbosa***

*Membros do Comitê Gestor.

**Metodologistas.

***Colaboradores de Áreas técnicas do Ministério da Saúde.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

Quadro B. Questionário de conflitos de interesse diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	() Sim () Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	() Sim () Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	() Sim () Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	() Sim () Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	() Sim () Não
f) Algum outro benefício financeiro	() Sim () Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	() Sim () Não
b) Organização governamental ou não-governamental	() Sim () Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	() Sim () Não
d) Partido político	() Sim

	() Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	() Sim () Não
f) Outro grupo de interesse	() Sim () Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	() Sim () Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	() Sim () Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	() Sim () Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	() Sim () Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	() Sim () Não

O resumo dos conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador está no **Quadro C.**

Quadro C. Declaração de conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador do PCDT.

Participante	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	
Angelo Maiolino	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Annemeri Livinalli	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	Declarar e participar
Bruno Kosa Lino Duarte	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	Declarar e participar
Carlos Roberto Silveira Correa	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Cinara Stein		Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Daniela Fernanda dos Santos Alves	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Debora Dalmas Gräf	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Denis Komoda	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Fernando Vieira Pericole de Souza	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	Declarar e participar
Flávia de Oliveira Motta Maia	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Karlyse Claudino Belli		Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Leo Sekini	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Lucas Oliveira Cantadori	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino e reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	Declarar e participar

Participante	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	
Maicon Falavigna	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar participar e
Marília Berlofa Visacri	-	Declarou participar como médico perito em julgamento de paciente com diagnóstico de paciente com Anemia Aplástica	Declarar participar e
Mayra Carvalho Ribeiro	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar participar e
Mario Jorge Sobreira da Silva	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino e participar de comitê sociedade ou grupo de trabalho.	Declarar participar e
Rogério de Sousa Oliveira	5b e 8	Declarou ser paciente e presidente fundador da Associação Brasileira de Mieloma Múltiplo	Declarar participar e
Tiago Cepas Lobo	1c, 1e, 5b, 5e	Declarou trabalhar em organização não governamental que já recebeu recursos de empresas privadas para: promover pesquisas sobre a jornada do paciente com MM; realizar campanhas de informação sobre a doença; levantar dados do DataSUS para planejamento de ações; e realizar eventos na área da oncologia.	Declarar participar e
Vania Tietsche de Moraes Hungria	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino e reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	Declarar participar e
Verônica Colpani	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar participar e

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização das DDT de MM foi apresentada na 98ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 19 de abril de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). As DDT foram aprovadas para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 108ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

4. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento dessas DDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)².

Foram elencadas e priorizadas sete dúvidas clínicas pelo painel de especialistas e, para cada dúvida, foi elaborada uma pergunta de pesquisa, conforme acrônimo PICO. Para cada uma das perguntas de pesquisa, foi realizada a busca estruturada nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via Pubmed e via OVID, Excerpta medica database (EMBASE), Cochrane Library e Literatura latino-americana em ciências da saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual de Saúde. Também foram realizadas buscas em repositórios de diretrizes clínicas para identificar possíveis atualizações em relação às boas práticas no cuidado aos pacientes com MM.

A seleção dos artigos foi realizada por dois pesquisadores conforme critérios de elegibilidade pré-estabelecidos para cada pergunta. De forma geral, foram selecionadas revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA), que posteriormente foram atualizadas pelo grupo elaborador. Na ausência de RS de qualidade, foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECR).

As RSs foram avaliadas com a utilização da ferramenta AMSTAR 2.0 (*AMeSurement Tool to Assess Systematic Reviews*)³ e os ECRs foram avaliados por meio da ferramenta RoB 2 (*A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials*)⁴. A avaliação de estudos de acurácia diagnóstica foi realizada com uso da ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2))⁵. A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores por meio de ficha de extração padronizada e desenvolvida pelo grupo elaborador. Os resultados foram apresentados por meio de estimativas de *risk difference* (RD), risco relativo (RR), *Odds*

Ratio (OR) e *hazard ratio* (HR), com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado nas meta-análises.

Após a avaliação dos resultados, foi utilizado o sistema GRADE² para avaliação da certeza da evidência. A interpretação dos níveis de evidência de acordo com o GRADE é apresentada no Quadro A⁶.

Quadro A. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE.

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há um importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

5. Desenvolvimento da recomendação

Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou condicional, de acordo com o sistema GRADE (Quadro B)⁶.

Quadro B. Implicações da força da recomendação para profissionais, pacientes e gestores em saúde.

Público-alvo	Forte	Condicional
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo considerável número não aceitaria essa recomendação.
Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Para a elaboração das recomendações, foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, incluindo nível de evidências, custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e demais barreiras para implementação. De acordo com o sistema GRADE, a recomendação pode ser a favor ou contra a intervenção proposta, bem como pode ser forte (quando o painel de especialistas está bastante confiante que os benefícios superam os riscos) ou condicional/fraca (quando a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao benefício e risco). Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou outros esclarecimentos, foram documentadas ao longo do texto. Dessa forma, a direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante a reunião e obtidas por meio de consenso.

Na sequência, são apresentadas para cada uma das questões clínicas, os métodos e resultados das buscas, as recomendações do painel, recomendações de outras diretrizes, um resumo das evidências e as tabelas de perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE.

6. Recomendações

Para cada uma das questões clínicas foram apresentadas as perguntas de pesquisa, recomendações do painel dos especialistas, métodos, resultados das

buscas, resumo das evidências, tabelas do perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE e tabela para tomada de decisão.

QUESTÃO 1: Deve-se utilizar a citogenética por Hibridização *In Situ* por Fluorescência (FISH) versus citogenética convencional para detectar as alterações t(4:14), del(17p13) e t(14:16) em pacientes com mieloma múltiplo?

Recomendação 1: Sugerimos a utilização da hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) para identificação das alterações moleculares para avaliação do prognóstico dos pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado e nos pacientes com recidiva, condicionada a decisão de ampliação do uso da tecnologia (qualidade da evidência muito baixa, recomendação condicional).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos, com diagnóstico de MM

Intervenção: Citogenética por Hibridização *In Situ* por Fluorescência (FISH) (molecular) para detecção de alterações citogenéticas de alto risco (t4:14, t14:16 e del17p3)

Comparador: Citogenética convencional

Desfechos: Sensibilidade, Especificidade, Razão de verossimilhança, Verdadeiro negativo (VN), Verdadeiro positivo (VP), Falso negativo (FN), Falso positivo (FP)

Métodos e resultados da busca:

Para tomada de decisão, foram consideradas as evidências incluídas nas DDT de MM¹ e foi estruturada e realizada uma busca sistematizada da literatura por RS atualizadas, de adequada qualidade metodológica. As buscas foram realizadas nas bases de dados Embase®, Medline (via Pubmed), Cochrane Library e LILACS. Para a elaboração das estratégias de busca, foram utilizados termos provenientes dos tesouros Mesh (Medline), Emtree® (Embase®) e DeCS (LILACS), além de termos livres provenientes de estudos indexados sobre o tema. As buscas foram realizadas em 25 de junho de 2021 e não houve restrição em relação ao período de indexação. As bases de dados utilizadas, as estratégias de busca detalhadas e o número de documentos recuperados estão presentes no Quadro C.

Quadro C. Bases de dados, estratégias de busca e resultados recuperados.

Bases de dados	Estratégia de busca	Res ultados
Medline (via PubMed)	(((Multiple Myeloma[MeSH Terms]) OR (Multiple Myelomas OR Myelomas, Multiple OR Myeloma, Multiple OR Myeloma, Plasma-Cell OR Myeloma, Plasma Cell OR Myelomas, Plasma-Cell OR Plasma-Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myelomas OR Myelomatosis OR Myelomatoses OR Plasma Cell Myeloma OR Cell Myeloma, Plasma OR Cell Myelomas, Plasma OR Myelomas, Plasma Cell OR Plasma Cell Myelomas OR Kahler Disease OR Disease, Kahler OR Myeloma-Multiple OR Myeloma Multiple OR Myeloma-Multiples)) AND ((In Situ Hybridization, Fluorescence[MeSH Terms]) OR (Hybridization in Situ, Fluorescent OR FISH Technique OR FISH Techniques OR Technique, FISH OR Techniques, FISH OR Fluorescent in Situ Hybridization OR FISH Technic OR FISH Technics OR Technic, FISH OR Technics, FISH OR Hybridization in Situ, Fluorescence OR In Situ Hybridization, Fluorescent))) AND (((sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp] OR differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])))	544
Embase	#1 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' (94,560) #2 'fluorescence in situ hybridization' (78,811) #3 'systematic review' (381,788) #4 'meta analysis' (321,879) #5 #1 AND #2 (2,149) #6 #3 OR #4 (531,851) #7 #5 AND #6 (23) #8 'diagnostic procedure' (106,348) #9 'diagnostic method' (13,687) #10 'diagnostic techniques' (12,181) #11 'diagnostic techniques and procedures' (611) #12 'diagnosis' (5,951,800) #13 'diagnostic tool' (42,960) #14 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 (5,997,208) #15 #5 AND #14 (1,024) #16 #7 OR #15 (1,038)	1038
Cochrane Library	("Multiple Myeloma" OR "Myeloma, Plasma-Cell") AND ("In Situ Hybridization, Fluorescence") in All Text	14

Bases de dados	Estratégia de busca	Res ultados
LILACS	("Multiple Myeloma" OR "Mieloma Múltiple" OR "Mieloma múltiplo") AND ("In Situ Hybridization, Fluorescence" OR "Hibridização in Situ Fluorescente")	111
TOTAL		1.70 7

Após a etapa da busca nas bases de dados, a exclusão das duplicatas e seleção dos estudos foram realizadas por meio do *software* Rayyan®. As etapas de seleção por títulos e resumos, bem como, após leitura na íntegra, foram realizadas de forma independente por dois pesquisadores. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por consenso.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

a. População:

Adultos, com diagnóstico de MM e idade igual ou superior a 19 anos. Não houve restrição quanto ao estadiamento da doença ou momento de realização do teste (diagnóstico ou seguimento).

b. Intervenção:

Avaliação de amostras de medula óssea ou sangue periférico de pacientes com MM, por meio do teste FISH, e que utilizaram sondas para identificação de alterações cromossômicas t(4;14), del(17p13) e t(14;16).

c. Comparador:

Citogenética convencional.

d. Desfechos:

Avaliações de sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança, verdadeiro negativo (VN), verdadeiro positivo (VP), falso negativo (FN) e falso positivo (FP).

e. Tipos de estudos:

RSs de estudos de acurácia, ECRs e não randomizados, bem como estudos observacionais.

f. Idioma e data de publicação:

Sem restrição

Resultados da busca

A busca nas bases de dados resultou na identificação de 1.707 relatos, dos quais 433 foram excluídos por serem duplicatas. Foram triados 1.274 títulos e resumos, dos quais 35 foram selecionados para leitura do texto completo. Destes, 12 relatos, publicados como resumos em eventos científicos, foram excluídos por não apresentarem artigos completos, mesmo após o contato com os autores correspondentes. Para avaliação da elegibilidade, 23 relatos foram avaliados na íntegra. Ao final, 13 relatos de 11 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade⁷⁻¹⁷ (Figura A).

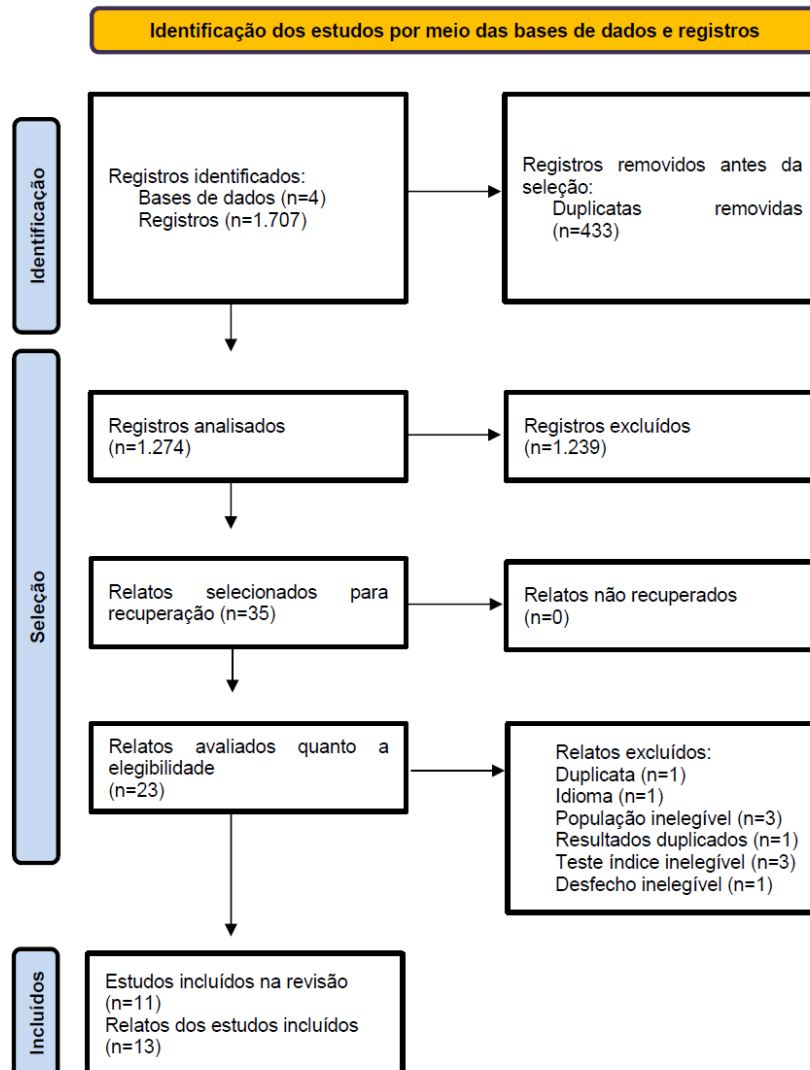


Figura A. Fluxograma de seleção de artigos

Análise e apresentação dos resultados:

Não foi possível calcular a sensibilidade e a especificidade dos testes pela ausência de padrão-ouro com o qual os dois exames - citogenética convencional e FISH - pudessem ser comparados. Pela ausência de especificidade, também não foi

possível calcular a razão de verossimilhança e os valores preditivos. Os testes diagnósticos foram comparados de forma descritiva e por meta-análise.

Não foi possível mensurar os desfechos elencados na pergunta de pesquisa porque o comparador disponível no Brasil, citogenética convencional, possui sensibilidade e especificidade inferiores ao teste índice (FISH)¹⁸. Como desfechos substitutos, foram calculadas as medidas de efeito, com diferenças de risco (RD) com IC95%, que foram combinados por meio da meta-análise e foram apresentados por meio dos gráficos de floresta. A diferença de risco descreve a diferença de risco real dos eventos observados em cada um dos grupos.

Resumo das evidências:

Os estudos incluídos analisaram amostras de 781 pacientes com MM. Destes, 653 foram avaliadas pelo método FISH e 719 pela citogenética convencional. A t(4;14) foi detectada em 11,3% (58/518) das amostras por FISH e 0,17% (1/607) por citogenética convencional. Os resultados da meta-análise mostraram que o FISH aumentou em 12% a detecção da t(4;14) quando comparado a citogenética convencional (RD: 0,12 IIC 95%: 0,06-0,19); $p < 0,0001$; $I^2 = 52\%$) (Figura B).

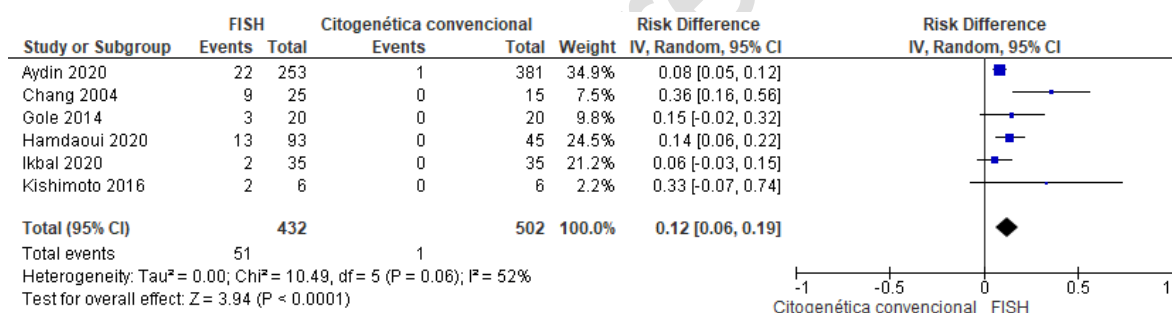


Figura B. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da translocação (4;14) pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional. Legenda: FISH: Hibridização *In Situ* por Fluorescência.

Em relação à del(17p13), esta foi detectada em 12,2% (80/653) das amostras por FISH e 1,6% (10/607) por citogenética convencional. O FISH aumentou em 12% a detecção da del(17p13) em comparação à citogenética convencional (RD: 0,12 IIC 95%: 0,04-0,20); $p < 0,0001$; $I^2 = 77\%$) (Figura C).

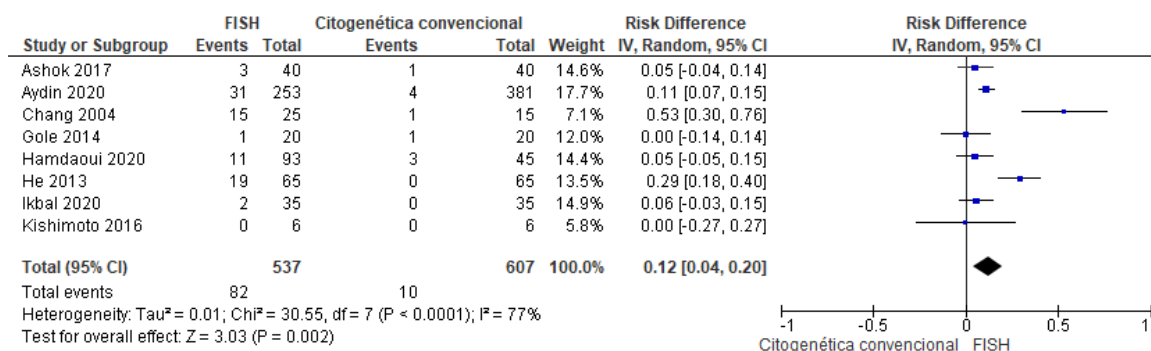


Figura C. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da deleção 17p13 pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional.
Legenda: FISH: Hibridização *In Situ* por Fluorescência.

A t(14;16) foi detectada em 0,42% (2/478) das amostras por FISH e 0,17% (1/607) por citogenética convencional. Não houve diferença entre o FISH e a citogenética convencional para detecção da t(14;16) (RD: 0,00 [IC 95%: -0,01-0,02]; p = 0,41; I²: 0%) (Figura D).

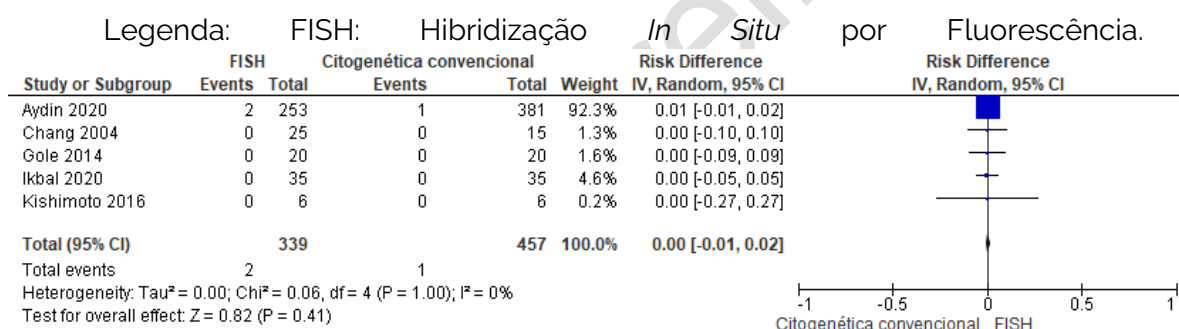


Figura D. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da translocação (14;16) pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional.

As Figuras E e F apresentam, respectivamente, o risco de viés avaliado pela ferramenta QUADAS-2 e as questões de aplicabilidade para cada um dos 11 estudos incluídos^{7,8,17,9-16}. A maioria dos estudos apresentou risco de viés incerto, exceto para o domínio Fluxo e Temporalidade, em que apenas dois estudos não apresentaram baixo risco de viés.

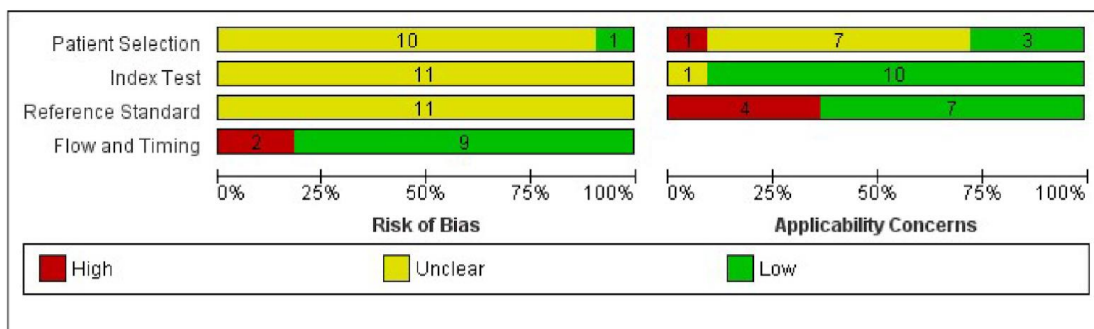


Figura E. Percentuais de risco de viés e aplicabilidade dos estudos incluídos, de acordo com os domínios do QUADAS-2.

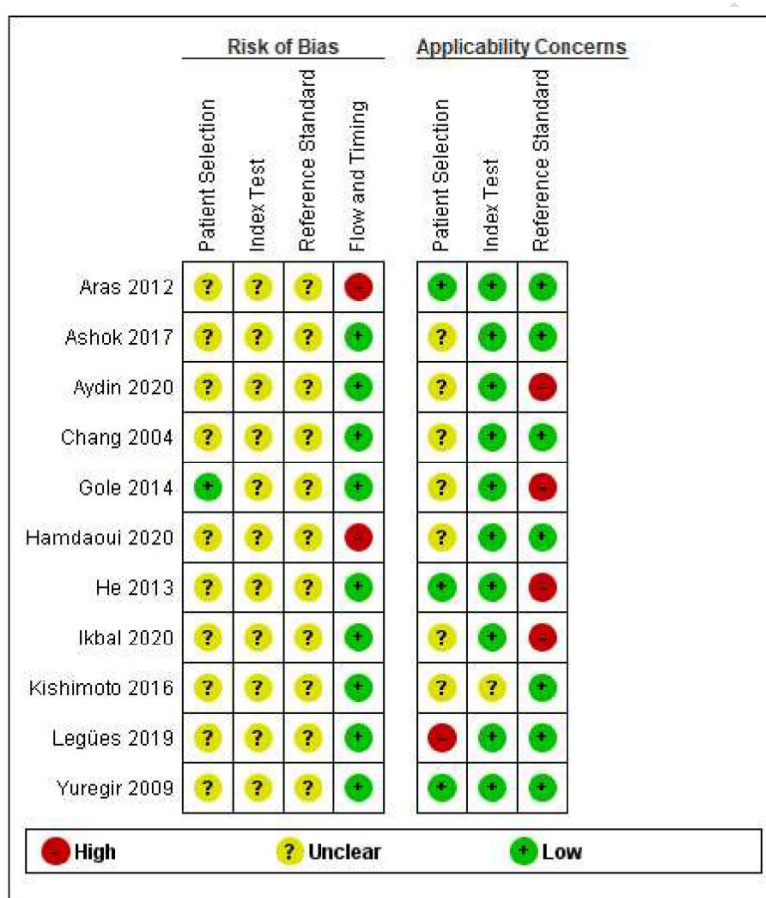


Figura F. Resumo do risco de viés e aplicabilidade dos testes nos estudos incluídos, de acordo com o domínio do QUADAS-2.

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que o FISH deve ser priorizado para avaliação prognóstica do paciente com MM em relação à citogenética convencional,

a qual apresenta limitações técnicas para identificação das alterações moleculares em amostras de medula óssea de pacientes com mieloma múltiplo.

Considerações gerais e para implementação:

O teste FISH já está disponível no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para o diagnóstico de outras doenças. No Brasil, os laboratórios de referência para doenças raras possuem a infraestrutura necessária para a realização dos exames e seria necessária a ampliação do uso do exame por meio do SUS. Do ponto de vista da implementação, a capacitação de recursos humanos é um fator de extrema importância, uma vez que a maioria destes laboratórios, atualmente, não possui pessoal capacitado especificamente para analisar amostras de pacientes com mieloma múltiplo. O FISH deve ser realizado como parte dos exames diagnósticos necessários para o estadiamento citogenético e a tomada de decisão quanto à estratégia terapêutica a ser empregada diante da classificação de risco dos pacientes com mieloma múltiplo. Sugere-se que seja realizado o painel mínimo para detecção das alterações moleculares $t(4;14)$, $del(17p13)$, $t(14;16)$, com possibilidade de realizar o painel ampliado para identificação das alterações amplificação do 1q, $t(11;14)$.

Perfil de evidências:

O perfil de evidências, de acordo com o sistema GRADE, sobre o uso do FISH para detecção de alterações moleculares de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo foi avaliado por dois pesquisadores e as discordâncias foram consensuadas com a participação de um terceiro pesquisador. Os resultados para os desfechos detecção da $t(4;14)$, $del(17p13)$, e $t(14;16)$ estão apresentados na Tabela A.

Tabela A. Avaliação da certeza de evidência do uso do FISH para detecção de alterações citogenéticas de alto risco, comparado a citogenética convencional.

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados		
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)
							Com citogenética convencional	Com FISH	
Detecção translocação (4;14)									
934 (6 estudos observacionais)	muito grave ^a	não grave ^b	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	1/502 (0.2%)	51/432 (11.8%)	Diferença de risco 0.12 (0.06 para 0.19)
Detecção deleção (17p13)									
1144 (8 estudos observacionais)	muito grave ^a	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	10/607 (1.6%)	82/537 (15.3%)	Diferença de risco 0.12 (0.04 para 0.20)
Detecção da translocação (14;16)									
796 (5 estudos observacionais)	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	1/457 (0.2%)	2/339 (0.6%)	Diferença de risco 0.00 (-0.01 para 0.02)

Legenda: IC: Intervalo de confiança

Explicações:

a. Risco de viés, avaliado pela ferramenta QUADAS-2, apresentou risco muito grave.

b. A qualidade da evidência não foi rebaixada por inconsistência, pois todas as medidas favorecem o teste-índice.

c. Os intervalos de confiança não se sobrepõem e o $I^2 = 77\%$.

Referências: Aras et al. 2012⁷, Ashok et al. 2017⁸, Aydin et al. 2020¹⁰, Chang et al. 2004¹¹, Gole et al. 2014¹², Hamdaoui et al. 2020¹³, He et al. 2013¹⁴, Ikbal et al. 2020¹⁵, Kishimoto et al. 2016¹⁶, Legües et al. 2019¹⁷, Yu et al. 2020¹⁹, Yuregir et al. 2009⁹.

Relatório preliminar

Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table- EtD*):

O Quadro D apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso do FISH para a detecção de alterações citogenéticas de alto risco, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas e na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador.

Quadro D. Processo de tomada de decisão referente ao uso de FISH para detecção das alterações citogenéticas de alto risco (t4:14, t14:16 e del17p3).

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios	Grande	Todos os membros do painel julgaram que os efeitos desejáveis são substanciais, e que o FISH é o método de escolha para identificação de alterações citogenéticas em pacientes com mieloma múltiplo.
Riscos	Trivial	Todos os membros do painel julgaram que o risco para realização do exame é trivial.
Balço dos riscos e benefícios	Favorece intervenção	a Os membros julgam que o balanço é favorável à intervenção.
Certeza da evidência	Muito baixa	-
Custos	Economia moderada	-
Viabilidade de implementação	Provavelmente sim	Tecnologia disponível no SUS para pacientes com doenças raras, mas que pode ser ampliada para pacientes com mieloma múltiplo.
Outras considerações	O painel sugere a realização de um painel mínimo de investigação das alterações citogenéticas, que incluem a pesquisa da t(4;14), del17p13, t(14;16), com possibilidade de realizar o painel ampliado para identificação da amplificação do 1q, t(11;14).	

Fonte: Autoria própria.

QUESTÃO 2: Deve-se utilizar bortezomibe associado aos esquemas terapêuticos usuais em vez dos esquemas terapêuticos usuais na terapia de indução de pacientes com mieloma múltiplo elegíveis ao TCTH?

89

Recomendação 2: Recomendamos o uso de combinações baseadas em bortezomibe para pacientes com mieloma múltiplo, recém-diagnosticado, elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (qualidade da evidência alta, recomendação forte).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos, com MM, elegíveis ao TCTH

Intervenção: Bortezomibe + esquema terapêutico usual

Comparador: Esquema terapêutico usual

Desfechos: Sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), eventos adversos (EA)

Métodos e resultados da busca

A seleção das evidências foi realizada em duas etapas:

Etapa 1: foram selecionadas revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA) que avaliam o efeito do bortezomibe em pacientes com MM elegíveis ao TCTH.

Etapa 2: foi realizada a seleção dos ECRs, publicados a partir da RS selecionada para atualização.

Na **Etapa 1**, as buscas foram realizadas nas bases de dados Embase®, Medline (via Pubmed), Cochrane Library e LILACS. Para a elaboração das estratégias de busca, foram utilizados termos provenientes dos tesouros Mesh (Medline), Emtree® (Embase®) e DeCS (LILACS), além de termos livres provenientes de estudos indexados sobre o tema. As buscas foram realizadas em 26 de maio de 2021 e não houve restrição em relação ao período de indexação (Quadro E).

Quadro E. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas sobre o uso bortezomibe em pacientes com mieloma múltiplo elegíveis ao TCTH.

Bases de dados	Estratégia de busca	Res ultados
Medline (via Pubmed)	(((("Multiple Myeloma"[Mesh Terms] OR "Multiple Myelomas" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomatoses" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Kahler Disease" OR "Disease, Kahler" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-Multiples"))) AND ("Bortezomib"[Mesh] OR "LDP-341" OR "LDP 341" OR "LDP341" OR "PS 341" OR "341, PS" OR "PS-341" OR "PS341" OR "Velcade") AND (((systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[tiab] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[tiab] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR Network Meta-Analysis[tiab] OR Network Meta-Analyses [tiab]) NOT comment[pt] NOT (protocoll[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR systematic review[pt] OR meta-analysis[pt])	58
EMBASE	#1. 'multiple myeloma' (94,023) #2. 'bortezomib' (33,825) #3. 'velcade' (3,593) #4. 'systematic review' (374,884) #5. 'meta analysis' (317,590) #6. #2 OR #3 (33,862) #7. #1 AND #6 (18,674) #8. #4 OR #5 (523,876) #9. #7 AND #8 (547)	547
The Cochrane Library	("Multiple Myeloma" OR "Myeloma, Plasma-Cell") AND ("Bortezomib" OR "Velcade") All text	6
LILACS	("Multiple Myeloma" OR "Mieloma Múltiple" OR "Mieloma Múltiplo") AND ("Bortezomib" OR "Bortezomibe" OR "Velcade")	37
TOTAL		648

Após a busca nas bases de dados, a exclusão das duplicatas e seleção dos estudos foram realizadas por meio do *software* Rayyan®. A seleção por títulos e resumos, bem como após leitura na íntegra foram realizadas de forma independente por dois pesquisadores. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por consenso.

Revisões sistemáticas selecionadas

Para os pacientes elegíveis ao TCTH, após a busca na literatura por estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade, cinco RSMAs de ECRs foram selecionadas²⁰⁻²⁴ (Figura G). Os motivos de exclusão das demais RSs são apresentados no Quadro F.

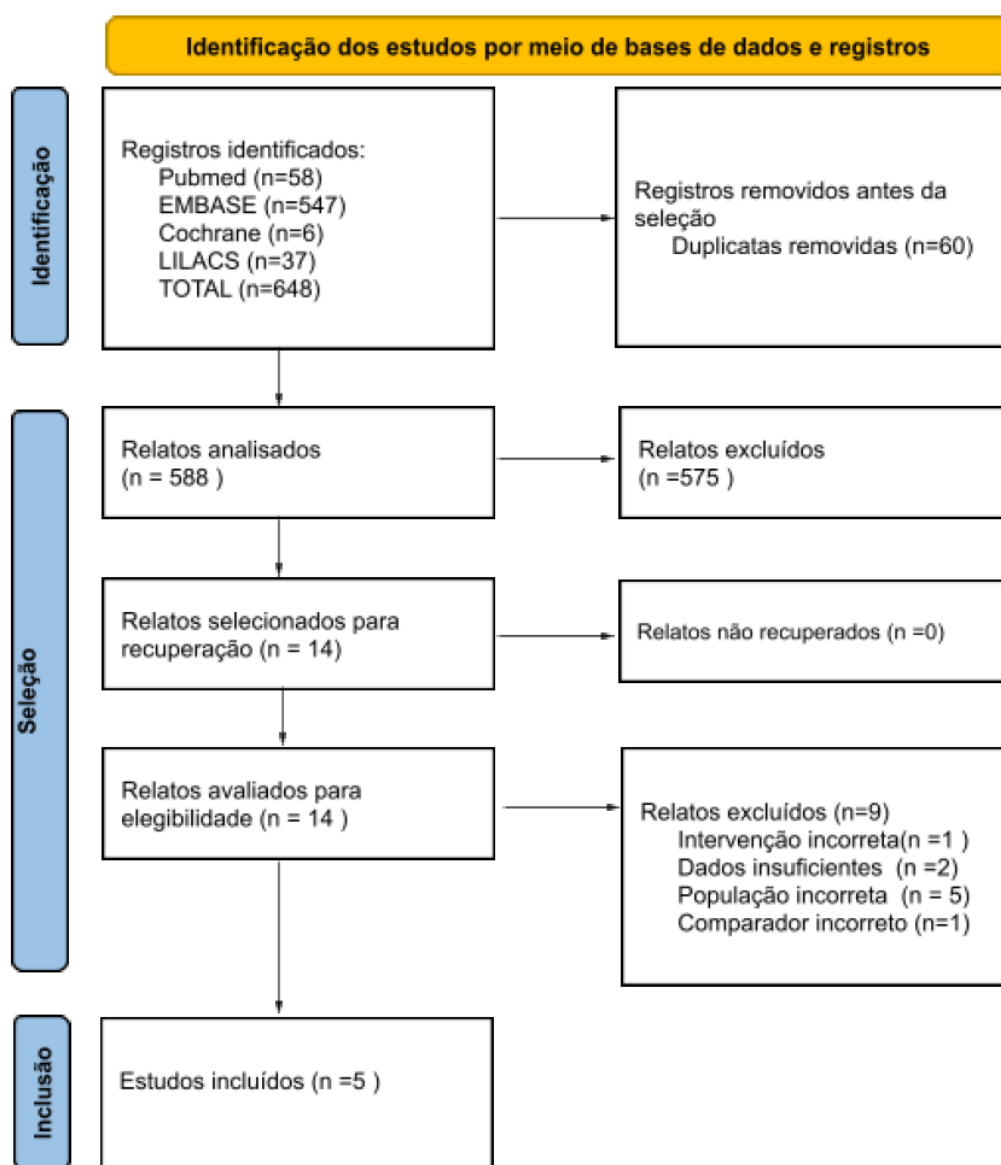


Figura G. Fluxograma de seleção das revisões sistemáticas incluídas

Quadro F. Estudos excluídos e motivos de exclusão na busca e seleção de revisões sistemáticas.

Autor ano	Título	Motivo de exclusão
Kumar et al. 2010	Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review	População inelegível
Peru et al. 2015	Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria	População inelegível
Wang et al. 2012	(Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials	População inelegível
Wang et al. 2016	Efficacy and Safety of Novel Agent-Based Therapies for Multiple Myeloma: A Meta-Analysis	População inelegível
Zou et al. 2014	Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma	População inelegível
Kouroukis et al. 2014	Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations	Intervenção ou comparador inelegíveis
Li et al. 2019	Characteristics and risk factors of bortezomib induced peripheral neuropathy: A systematic review of phase III trials	Intervenção ou comparador inelegíveis
Kuhr et al. 2014	First-Line Therapy for Patients With Multiple Myeloma: Direct and Indirect Comparison of Treatment Regimens on the Existing Market	Estudos primários incluídos em revisão sistemática mais recente
Zou et al. 2013	Continuous treatment with new agents for newly diagnosed multiple myeloma	Estudos primários incluídos em revisão sistemática mais recente

Avaliação da qualidade metodológica e caracterização das RS

A avaliação da qualidade metodológica das RS foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR 2.0 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*)³. A

revisão de Scott *et al.* (2016) ²⁰ não apresentou nenhuma falha crítica (Quadro G) e, por este motivo, foi selecionada para atualização.

Quadro G. Caracterização e avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados, selecionadas na Etapa 1.

Autor e ano	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Número de falhas críticas (AMSTAR 2.0)
Scott <i>et al.</i> 2016	Pacientes com MM com diagnóstico recente (elegíveis ou inelegíveis ao TCTH) ou refratários	Esquemas terapêuticos com bortezomibe	Esquemas terapêuticos sem bortezomibe	SLP, SG, TRG, TRC, TRP, EA, morte relacionada ao tratamento, QV	0
Nooka <i>et al.</i> 2013	Pacientes com MM com diagnóstico recente elegíveis ao TCTH	Esquemas terapêuticos com bortezomibe	Esquemas terapêuticos sem bortezomibe	TRC, TRPMB, TRG, SG, SLP, EA	5
Sekine <i>et al.</i> 2019	Pacientes com MM com diagnóstico recente elegíveis ao TCTH	Múltiplos esquemas terapêuticos	Múltiplos esquemas terapêuticos	SG, SLP, SLE, TRC, TRG, EA	3
Zeng <i>et al.</i> 2013	Pacientes com MM com diagnóstico recente não tratados previamente	Esquemas terapêuticos com bortezomibe	Esquemas terapêuticos sem bortezomibe ou placebo	SG, TTP, SLP, TRC, TRG, EA	2
Zeng <i>et al.</i> 2017	Pacientes com MM com diagnóstico recente	Múltiplos esquemas terapêuticos	Múltiplos esquemas terapêuticos	TRG, SG, SLP	4

Autor e ano	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Número de falhas críticas (AMSTAR 2.0)
	elegíveis ao TCTH				

Legenda: EA (evento adverso), MM (mieloma múltiplo), SG (sobrevida global), SLP (sobrevida livre de progressão), SLE (Sobrevida Livre de Eventos), TCTH (transplante de células tronco hematopoiéticas), TRC (taxa de resposta completa), TRG (taxa de resposta global), TRP (taxa de resposta parcial), TRPMB (taxa de resposta parcial muito boa), TTP (tempo até progressão).

Na **Etapa 2**, foi realizada atualização da estratégia de busca do estudo de Scott *et al.* (2016) ²⁰ nas bases de dados Medline (via Ovid), Embase e Cochrane no dia 26 de outubro de 2021 (Quadro H). Com a utilização do filtro de data, as potenciais publicações posteriores a 27 de janeiro de 2016 foram recuperadas.

Quadro H. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de ensaios clínicos randomizados do uso de bortezomibe para pacientes com mieloma múltiplo elegíveis ao TCTH.

Bases de dados	de	Estratégia de busca	Res ultados
Medline OVID)	(via	#1 exp MULTIPLE MYELOMA/(43741) #2 myelom\$.kf,ot,tw.(61910) #3 exp PLASMACYTOMA/(8715) #4 plasm?cytom\$.kf,ot,tw.(7501) #5 plasmoytom\$.kf,ot,tw.(389) #6 plasm\$ cell myelom\$.kf,ot,tw.(747) #7 myelomatosis.kf,ot,tw.(754) #8 Leukemia, Plasma Cell/(1030) #9 (plasma\$ adj3 neoplas\$).kf,ot,tw.(1801) #10 kahler.kf,ot,tw.(250) #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10(76892) #12 (proteasom\$ adj2 inhibitor\$).kf,ot,tw.(9724) #13 bortezomib\$.kf,ot,nm,tw.(8659) #14 proscript\$.kf,ot,nm,tw.(255) #15 (PS-341 or PS341).kf,ot,nm,tw.(410) #16 (LDP-341 or LDP341 or MLN-341 or MLN341 or MG-341 or MG341).kf,ot,nm,tw.(14) #17 velcad\$.kf,ot,tw.(502)	269

Bases dados	de	Estratégia de busca	Res ultados
		#18 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17(15733) #19 #11 and #18(5686) #20 randomized controlled trial.pt.(546325) #21 controlled clinical trial.pt.(94441) #22 randomi?.ab,ed.(29) #23 placebo.ab.(202138) #24 clinical trials as topic.sh.(197755) #25 randomly.ab.(312341) #26 trial.ti.(216744) #27 #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26(1099368) #28 humans.sh.(19783026) #29 #27 and #28(987544) #30 #19 and #29(718) #31 limit 30 to yr="2016 -Current"(268)	
EMBASE		#27. #11 AND #18 AND #25 AND [2016-2021]/py (1,227) #26. #11 AND #18 AND #25 (2,436) #25. #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 (42,391) #24. 'ldp 341'/exp OR 'ldp341'/exp OR 'mln 341'/exp OR 'mln341'/exp OR 'mg 341'/exp OR 'mg341'/exp (34,278) #23. 'ps 341'/exp OR 'ps341'/exp (34,278) #22. velcad* (3,656) #21. 'velcade'/exp (34,278) #20. 'bortezomib'/exp (34,278) #19. 'proteasome'/exp AND inhibitor (10,425) # 18. #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 (154,240) #17. plasma* NEAR/3 neoplas* (3,744) #16. 'plasma'/exp AND 'cell'/exp AND 'leukemia'/exp (1,335) #15. plasm* AND 'cell'/exp AND myelom* (19,264) #14. 'plasmacytoma'/exp (13,733) #13. myelom* (143,741) #12. multiple AND 'myeloma'/exp (91,406) #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 (1,985,288) #10. randomized AND controlled AND trial (972,796) #9. volunteer* (285,666) #8. allocat* (189,829) #7. assign* (435,751) #6. single AND 'blind'/exp AND 'procedure'/exp (2,544) #5. double AND 'blind'/exp AND 'procedure'/exp (807)	1229

Bases de dados	de	Estratégia de busca	Res ultados
		#4. 'placebo'/exp (380,062) #3. crossover AND 'procedure'/exp (112,636) #2. factorial AND design (21,836) #1. 'randomization'/exp (92,330)	
The Cochrane Library (CENTRAL)		#1 [Multiple Myeloma] exp (1687) #2 myelom* (6715) #3 [Plasmacytoma] expl (87) #4 plasm*cytom* (312) #5 plasmozitom* (8) #6 plam* cell myelom* (1) #7 myelomatosis (40) #8 [Leukemia, Plasma Cell] expl (3) #9 plasma* near/3 neoplas* (711) #10 kahler* (329) #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 (7223) #12 proteasom* near/2 inhibitor* (610) #13 bortezomib* (2183) #14 proscript* (17) #15 PS-341* or PS341* (38) #16 LDP-341* or LDP341* or MLN-341* or MLN341* or MG-341* or MG341* (3) #17 velcad* (287) #18 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 (2496) #19 #11 and #18 (1958) #20 #19 with Publication Year from 2016 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Oct 2021, in Trials (1097)	1097
TOTAL			5 2.59

Após a busca nas bases de dados, a exclusão das duplicatas e seleção dos estudos foram realizadas por meio do *software* Rayyan®. A seleção por títulos e resumos, bem como após leitura na íntegra foram realizadas de forma independente por dois pesquisadores. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por consenso.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

. Tipos de participantes:

- Pacientes adultos com MM elegíveis ao TCTH
- b. Tipo de intervenção:
Bortezomibe associado aos esquemas terapêuticos usuais, previstos em bula
 - c. Tipo de comparador:
Esquemas terapêuticos usuais
 - d. Desfechos:
SG, SLP, EA
 - e. Tipos de estudos:
ECRs
 - f. Idioma e data de publicação:
Sem restrição

Resultados da busca

Para os pacientes com MM elegíveis ao TCTH, não houve inclusão de novos ECRs além dos três ECRs já incluídos por Scott *et al.* (2016)²⁰, que atenderam aos critérios de elegibilidade desta RS. Foram incluídos apenas relatos com dados de seguimento de um ECR já contemplado na RS original (Figura H). Os motivos de exclusão dos demais ECRs estão descritos no Quadro I.

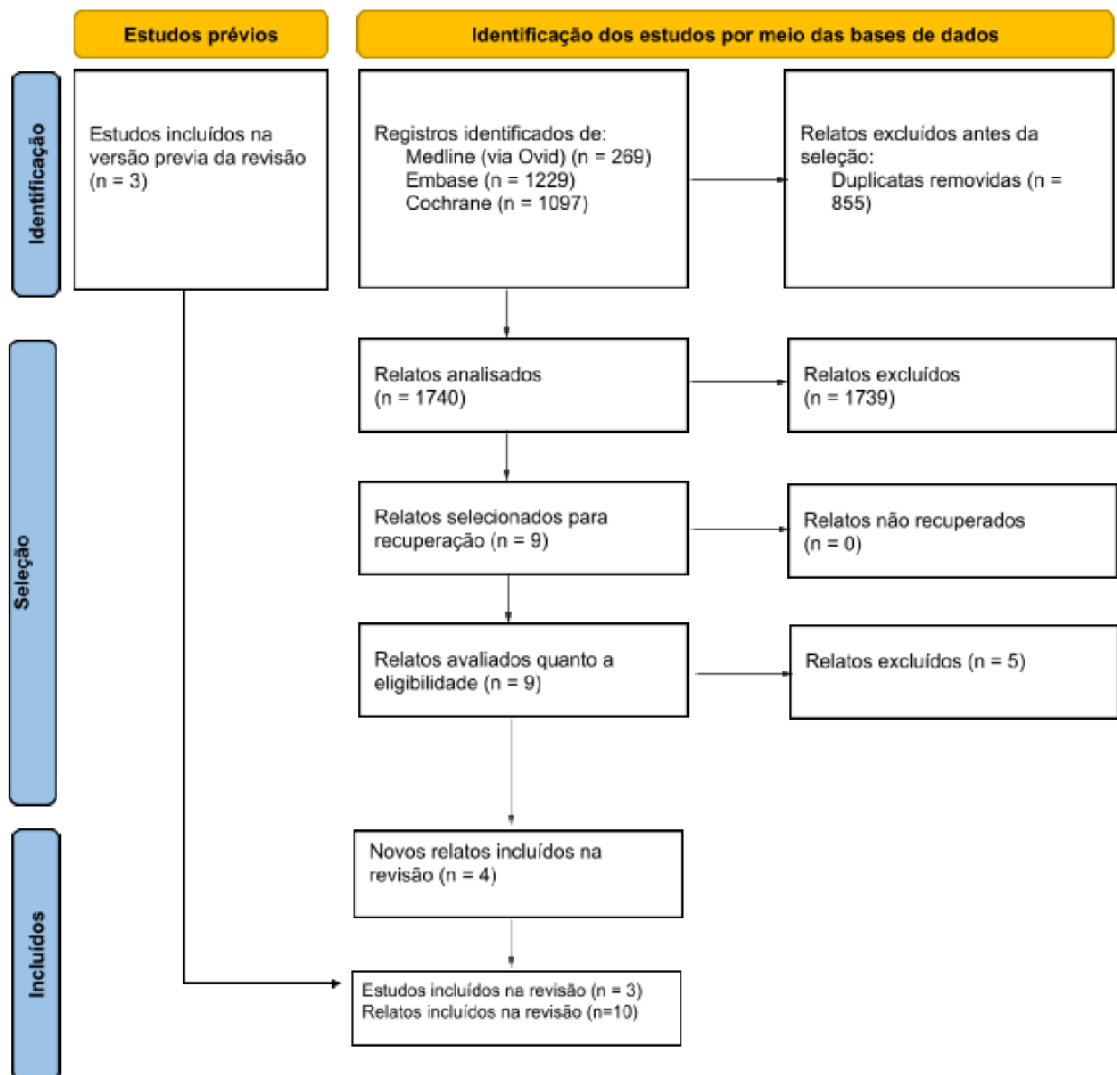


Figura H. Fluxograma de seleção de ensaios clínicos randomizados para atualização da revisão sistemática publicada por Scott et al. 2016.

Quadro I. Motivos de exclusão dos demais ensaios clínicos (n = 5).

Autor ano	Título	Motivo de exclusão
Goldschmidt et al. 2018	Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial	Intervenção inelegível
Rosiñol et al. 2017	Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial	Intervenção inelegível
Roussel et al. 2017	Bortezomib and high-dose melphalan Vs. High-dose melphalan as conditioning regimen before	Intervenção inelegível

Autor ano	Título	Motivo de exclusão
	autologous stem cell transplantation in de novo multiple myeloma patients: A phase 3 study of the intergroupe francophone du myelome (IFM 2014-02)	
Scheid et al. 2019	Bortezomib-Based Induction and Maintenance Overcomes the Negative Prognostic Impact of Renal Impairment and del17p in Transplant-Eligible Myeloma Patients: Long Term Results from the Phase III HOVON-65/GMMG-HD4 Study after Median 137 Months Follow up	Intervenção inelegível
El-Ghammaz et al. 2016	Bortezomib-based induction improves progression-free survival of myeloma patients harboring 17p deletion and/or t(4;14) and overcomes their adverse prognosis	População inelegível

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés apresentada por Scott et al. (2016)²⁰ foi realizada por meio da ferramenta *RoB 1.0*²⁵. O julgamento do risco de viés foi avaliado pelos pesquisadores e adotado nesta revisão. O agrupamento dos dados foi realizado utilizando o modelo de efeitos aleatórios e as medidas sumárias foram apresentadas utilizando Peto *Odds Ratio* (Peto OR), *Odds Ratio* (OR) e HR, com os respectivos IC95%. Os resultados foram apresentados por meio de gráficos de floresta.

Resumo das Evidências:

Três ECRs incluídos na RS de Scott et al. (2016)²⁰ incluem esquemas terapêuticos contemplados em bula (Tabela B). Nos resultados, foram incluídos apenas a análise dos estudos GEM05MENOS65²⁶, GIMEMA-MMY-3006²⁷⁻³⁴ e IFM 2005-01³⁵.

Tabela B. Caracterização dos ensaios clínicos randomizados (n = 3).

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
GEM05MENOS65	Rosiñol 2012	ECR fase III	Pacientes com MM recém diagnosticados sintomáticos não tratados.	Esquema = VTD: V 1,3 mg/m ² nos dias 1, 4, 8, e 11 + T até dose diária de 200mg, com dose escalonada de 50mg dia 1 a 14, seguido de T 100mg dias 15 a 28 + D 40mg VO dias 1-4, dias 9-12 em 6 ciclos de 4 semanas. Duração da indução de 24 semanas. N = 130 Homens, N (%) = 72 (55) Idade em anos, mediana = 56 ISS, N (%) = NR	Esquema = TD (T até dose diária de 200mg, com dose escalonada de 50mg dias 1 a 14, seguido de T 100mg dias 15 a 28 + D 40mg VO dias 1-4, dias 9-12 em 6 ciclos de 4 semanas). Duração da indução de 24 semanas. N = 127 Homens, N (%) = 68 (54) Idade em anos, mediana = 56 ISS, N (%) = NR Alterações genéticas de alto risco, N (%) = 22 (18)	SLP, EA SG,	PETHEMA Foundation, Janssen-Cilag e Pharmion

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
				Alterações genéticas de alto risco, N (%) = 24 (18)			
GIMEMA-MMY-3006	Cavo 2010 Cavo 2012a Cavo 2012b Cavo 2013 Brioli 2016 Tacchetti 2018 Tacchetti 2019 Tacchetti 2020	ECR fase III	Pacientes com MM sintomáticos elegíveis ao TCTH	Indução: 3 ciclos de 21 dias de VTD (V 1,3 mg/m ² EV dias 1, 4, 8, e 11 +T 100 mg/ dia nas primeiras duas semanas, seguida de 200 mg/dia posteriormente + D 320 mg por ciclo) Consolidação: 2 ciclos de 35 dias de VTD (V 1,3 mg/m ² EV dias 1, 8, 15, e 22 +T 100 mg/ dia + D 320 mg por ciclo) N = 236 Homens, N (%) = 137 (58) Idade em anos, mediana	Indução: 3 ciclos de 21 dias de TD (T 100 mg/ dia nas primeiras duas semanas, seguida de 200 mg/dia posteriormente + D320 mg por ciclo) Consolidação: 2 ciclos de 35 dias de TD (T 100 mg/ dia + D 320 mg por ciclo) N = 238 Homens, N (%) = 136 (57) Idade em anos, mediana (intervalo)= 57 (51 a 62) ISS, N (%) = I:107 (45) II: 92 (39) III: 39 (16)	SLP, EA SG,	Seràgnoli Institute of Hematology na Universidade de Bologna, Janssen

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
				(intervalo)= 58 (52 a 62) ISS, N (%) = I:107 (45) II: 91 (39) III: 38 (16) Alterações genéticas de alto risco, N (%) = del(13q): 103/218 (47) t(4;14) e/ou del(17p): 53/218 (24)	Alterações genéticas de alto risco, N (%) = del(13q): 103/223 (46) t(4;14) e/ou del(17p): 57/2226 (26)		
IFM 2005-01	Harousseau 2010	ECR fase III	Pacientes com MM sintomáticos e não tratados menores de 65 anos	VD: 4 ciclos de 3 semanas (V 1,3 mg/m ² EV dias 1,4,8 e 11 + D 40mg D1-4(todos os ciclos) e dias 9-12 (ciclos 1 e 2). N = 240 Homens, N (%) = 139 (57,9) Idade em anos, mediana	VAD: 4 ciclos de 4 semanas (vincristina 0.4 mg/d + doxorubicina 9mg/m ² /d em infusão contínua D1-4 +D 40mg VO dias 1-4 (todos os ciclos) e dias 9-12 e D17-20 (ciclos 1 e 2) N = 242 Homens, N (%) = 127 (52,5)	SLP, EA SG,	Nantes University Hospital

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
				(intervalo) = 57,2(NR) ISS, N (%) = I: 102 (42,5) II: 81 (33,8) III: 52 (21,7) Indeterminado: 5 (2,1) Alterações genéticas de alto risco, N (%) = del (13): 101 (42,1) t(4;14) e/ou del(17p): 40 (16,7)	= Idade em anos, mediana (intervalo)= 57,1 (NR) ISS, N (%) = I: 97/242 (40,1) II: 82/242 (33,9) III: 54/242 (22,3) Indeterminado: 9/242 (3,7) Alterações genéticas de alto risco, N (%) = del (13): 103 (42,6) t(4;14) e/ou del(17p): 29 (12)		

Legenda: D (dexametasona), EA (evento adverso), ECR (ensaio clínico randomizado), ISS (Sistema Internacional de Estadiamento), EV (intravenoso), MM (mieloma múltiplo), N (número de participantes), NR (não relatado), SG (sobrevida global), SLP (sobrevida livre de progressão), T (talidomida), TCTH (transplante de células-tronco hematopoiéticas), TRC (taxa de resposta completa), V (bortezomibe), VO (via oral). *Dentre os desfechos de interesse para a presente revisão.

Para o desfecho **SG**, não foi possível demonstrar benefício dos esquemas terapêuticos com bortezomibe (Peto OR = 0,76, IC95% 0,46 a 1,26), pois a mediana de sobrevida não foi alcançada em dois estudos - GEM05MENOS65²⁶ e IFM 2005-01³⁵ (Figura I). O estudo GIMEMA-MMY-3006 possui análise da SG após 124 meses de acompanhamento, com benefício do bortezomibe em comparação aos esquemas terapêuticos sem bortezomibe (com bortezomibe= 60% vs sem bortezomibe: 46%; HR = 0,68, IC95% 0,51 a 0,90)²⁷⁻³⁴.

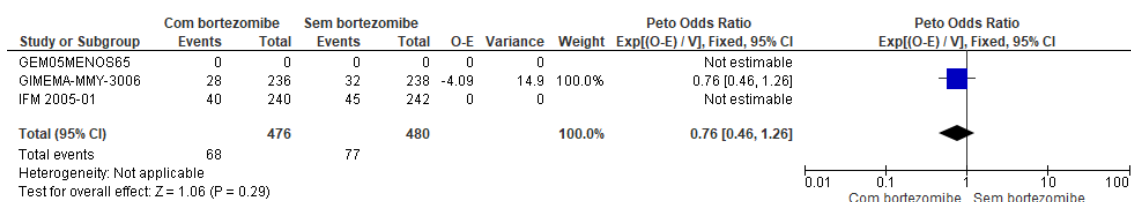


Figura I. Gráfico de floresta para as razões de chance de Peto para SG para pacientes em uso de esquemas baseados em bortezomibe quando comparado a esquemas sem bortezomibe.

Para **SLP**, houve benefício dos esquemas terapêuticos com bortezomibe em relação aos esquemas sem o medicamento (Peto OR = 0,71, IC95% 0,59 a 0,86, I² = 17%) (Figura J).

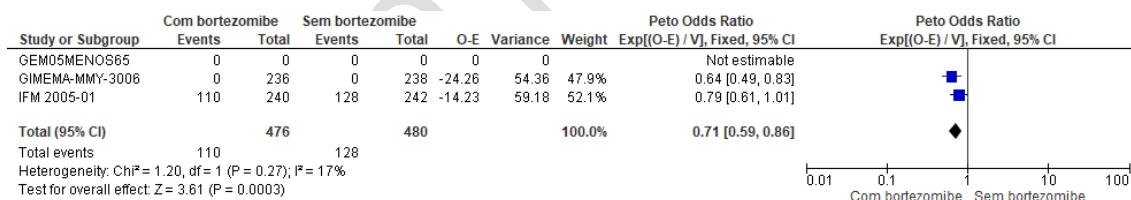


Figura J. Gráfico de floresta para sobrevida livre de progressão para pacientes em uso de esquemas baseados em bortezomibe quando comparado a esquemas sem bortezomibe.

Não houve diferença entre os esquemas com e sem bortezomibe na incidência de **EA graus 3 e 4** (OR = 1,92, IC 95%=1,00 a 3,71, I² = 87%) (Figura K). Quanto à **neuropatia periférica**, houve maior chance de ocorrência deste evento em pacientes que receberam esquemas terapêuticos associados a bortezomibe (OR = 2,68, IC 95%=1,61 a 4,48, I² = 35%) (Figura L). Já em relação à **suspensão por EA**, não houve diferença entre os esquemas com e sem bortezomibe (OR=1,54; IC 95% = 1,02 a 2,33; I² = 0%) (Figura M).

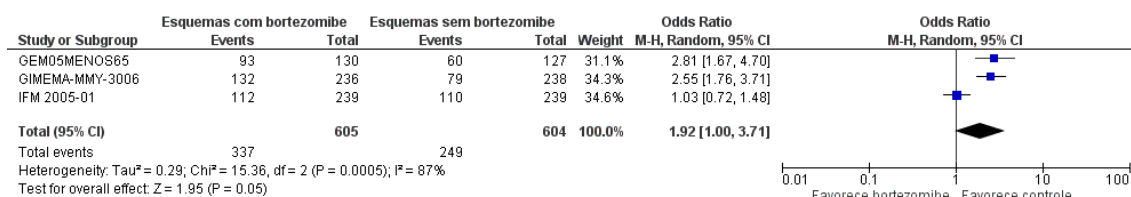


Figura K. Gráfico de floresta para a ocorrência de eventos adversos graus 3 e 4 em pacientes em uso de esquemas baseados em bortezomibe quando comparado a esquemas sem bortezomibe.

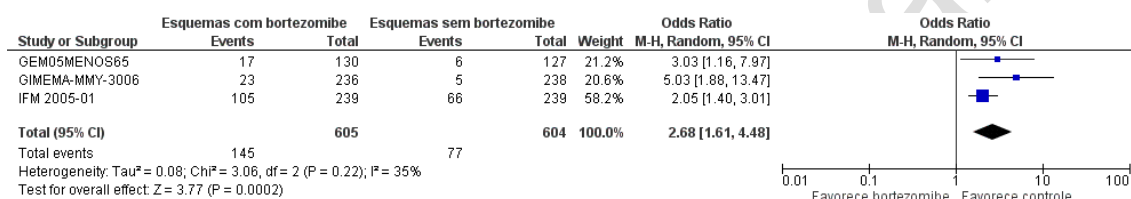


Figura L. Gráfico de floresta para a ocorrência de neuropatia periférica em pacientes em uso de esquemas baseados em bortezomibe quando comparado a esquemas sem bortezomibe.

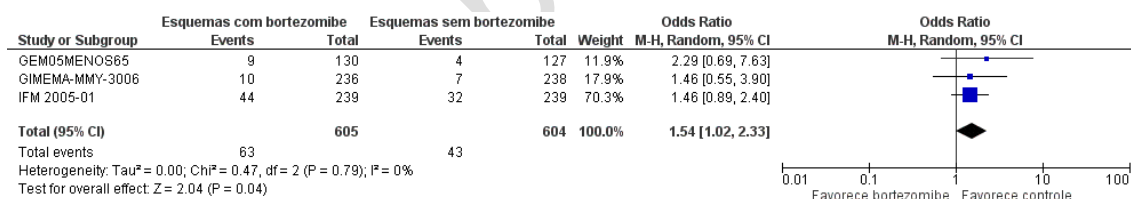


Figura M. Gráfico de floresta para a suspensão por eventos adversos em pacientes em uso de esquemas baseados em bortezomibe quando comparado a esquemas sem bortezomibe.

A avaliação do risco de viés está descrita na Figura N. Os três estudos foram avaliados com alto risco de viés quanto à falta de cegamento dos participantes e profissionais envolvidos. O estudo GEM05MENOS65²⁶ foi avaliado com algumas preocupações quanto ao relato seletivo de desfechos, devido ao relato de apenas alguns EA.

	1	2	3	4	5	6	7	
GEM05MENOS65	+	+	●	+	+	?	?	+
GIMEMA-MMY-3006	+	+	●	+	+	+	?	?
IFM 2005-01	+	+	●	+	+	+	?	?

+ Baixo risco de viés
 ? Algumas preocupações
 ● Alto risco de viés

Figura N. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados selecionados avaliado pela ferramenta RoB.

Fonte: Traduzido de Scott *et al.* (2016).

LEGENDA: 1: Geração de sequência aleatória, 2: Sigilo de alocação, 3: Cegamento dos participantes e profissionais, 4: Cegamento dos avaliadores dos desfechos, 5: Desfechos incompletos, 6: Relato seletivo dos desfechos, 7: Outros vieses.

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que os efeitos desejáveis são grandes e que os efeitos indesejáveis podem estar superestimados, pois os estudos clínicos contemplados não refletem a posologia e a via de administração utilizadas na prática clínica atual (administração semanal por via subcutânea).

Considerações gerais e para implementação:

O bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com MM, elegíveis ao TCTH, não tratados previamente, no âmbito do Sistema Único de Saúde, foi incorporado por meio da Portaria SCTIE/MS nº 43, publicada em 28 de setembro de 2020.

Perfil de evidências:

A Tabela C apresenta os resultados das meta-análises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos SG, SLP, EA graus 3 e 4, suspensão por EA e neuropatia periférica.

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Esquemas com bortezomibe	Esquemas sem bortezomibe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sobrevida Global (Seguimento: mediana de 124 meses)

1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	236 participantes	238 participantes	HR 0.68 (0.51 para 0.90)		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	-------------------	------------------------------------	--	--------------	---------

Sobrevida Livre de Progressão (Seguimento: mediana 36 meses)

3	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	110/476 (23.1%)	128/480 (26.7%)	Peto OR 0.71 (0.59 para 0.86)		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------------	--------------------	---	--	--------------	---------

Eventos adversos graus 3 e 4 (Seguimento: mediana de 32, 2 a 36 meses)

3	ECR	grave ^{a,b}	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	337/605 (55.7%)	249/604 (41.2%)	OR 1,92 (1.00 para 3.71)	162 mais por 1.000 (de 0 menos para 310 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPOR TANTE
---	-----	----------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	--------------------	--------------------	------------------------------------	---	---------------	-------------

Suspensão por Evento Adverso (Seguimento: mediana de 32, 2 a 36 meses)

3	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	63/605 (10.4%)	43/604 (7.1%)	OR 1.54 (1.02 para 2.33)	34 mais por 1.000 (de 1 mais para 80 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPOR TANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-------------------	---------------	------------------------------------	--	------------------	-------------

Neuropatia periférica (Seguimento: mediana de 32, 2 a 36 meses)

3	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	145/605 (24.0%)	77/604 (12.7%)	OR 2.68 (1.61 para 4.48)	154 mais por 1.000 (de 63 mais para 268 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPOR TANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------------	-------------------	--	--	------------------	----------------

Tabela C. Avaliação da certeza da evidência do uso de esquemas terapêuticos com bortezomibe para pacientes com mieloma múltiplo elegíveis ao TCTH

Legenda: ECR: ensaios clínicos randomizados; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*.

Explicações:

a. A falta de cegamento dos avaliadores pode comprometer a avaliação deste desfecho. Apenas 1 ECR descreve a reavaliação externa e centralizada da classificação dos eventos adversos (GIMEMA-MMY-3006).

b. No estudo GEM05MENOS65 há suspeita de relato seletivo dos eventos adversos relatados.

c. Os intervalos de confiança não se sobrepõem e o $I^2=87\%$.

d. O intervalo de confiança passa pelo efeito nulo.

Referências: Brioli et al. 2016³¹, Cavo et al. 2010²⁷, Cavo et al. 2012a²⁸, Cavo et al. 2012b²⁹, Cavo et al. 2013³⁰, Harousseau et al. 2010³⁵, Rosiñol et al. 2012²⁶, Tacchetti et al. 2018³², Tacchetti et al. 2019³³, Tacchetti et al. 2020³⁴.

Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

O Quadro J apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso de bortezomibe para a terapia de indução de pacientes com MM elegíveis ao TCTH, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador, informações das DDT do MM¹ e bula do bortezomibe³⁶, aprovado para uso no Brasil.

Quadro J. Processo de tomada de decisão referente ao uso de esquemas terapêuticos com bortezomibe para tratamento de indução de pacientes com mieloma múltiplo elegíveis ao TCTH.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios	Grande	A maioria dos painelistas julgou que os efeitos desejáveis são substanciais, com aumento da SLP.
Riscos	Moderado	O painel considerou que os efeitos indesejáveis podem estar superestimados, pois os ECRs contemplados não refletem a posologia e via de administração de bortezomibe utilizadas na prática clínica atual (administração semanal, por via subcutânea).
Balço dos riscos e benefícios	Favorece intervenção	a Os membros julgam que o balanço é favorável à intervenção.
Certeza da evidência	Alta	Julgamento baseado na avaliação da certeza da evidência dos desfechos críticos de SG e SLP.
Recursos requeridos	Custos e economia negligenciáveis	e Foi considerado que o medicamento já foi incorporado no SUS.
Custo efetividade	Favorece intervenção	a -
Outras considerações	Não foram reportadas outras considerações.	

Fonte: Autoria própria.

QUESTÃO 3: Deve-se utilizar bortezomibe associado aos esquemas terapêuticos usuais em vez dos esquemas terapêuticos usuais isolados na terapia de indução de pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH?

110

Recomendação 3: Recomendamos o uso de combinações baseadas em bortezomibe para pacientes com mieloma múltiplo, recém-diagnosticado, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos, com MM, inelegíveis ao TCTH

Intervenção: Bortezomibe + esquema terapêutico usual

Comparador: Esquemas terapêuticos usuais previstos em bula e disponíveis no SUS.

Desfechos: SG, qualidade de vida e/ou outros desfechos relatados pelos pacientes (*patient related outcomes - PRO*), SLP, taxa de resposta completa (TRC), EA.

Métodos e resultados da busca

A seleção das evidências foi realizada em duas etapas:

Etapa 1: foram selecionadas RSMA que avaliam o efeito do uso de bortezomibe isolado ou associado aos esquemas terapêuticos usuais versus esquemas terapêuticos usuais nos pacientes com MM inelegíveis ao TCTH.

Etapa 2: foi realizada a seleção dos ECR, publicados a partir da RS selecionada para atualização.

Na **Etapa 1**, foram utilizadas as mesmas estratégias de busca realizadas para a questão 2, e foram apresentadas no Quadro E. Após a busca nas bases de dados, a exclusão das duplicatas e seleção dos estudos foram realizadas por meio do *software* Rayyan®. A seleção por títulos e resumos, bem como após leitura na íntegra foram realizadas de forma independente por dois pesquisadores. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por consenso.

Revisões sistemáticas selecionadas

Para os pacientes inelegíveis ao TCTH, após a busca na literatura por estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade, quatro RSMA de ECR foram selecionadas^{20,37-39} (Figura O). Os motivos de exclusão das demais RSs são apresentados no Quadro K, organizados por motivo de exclusão.

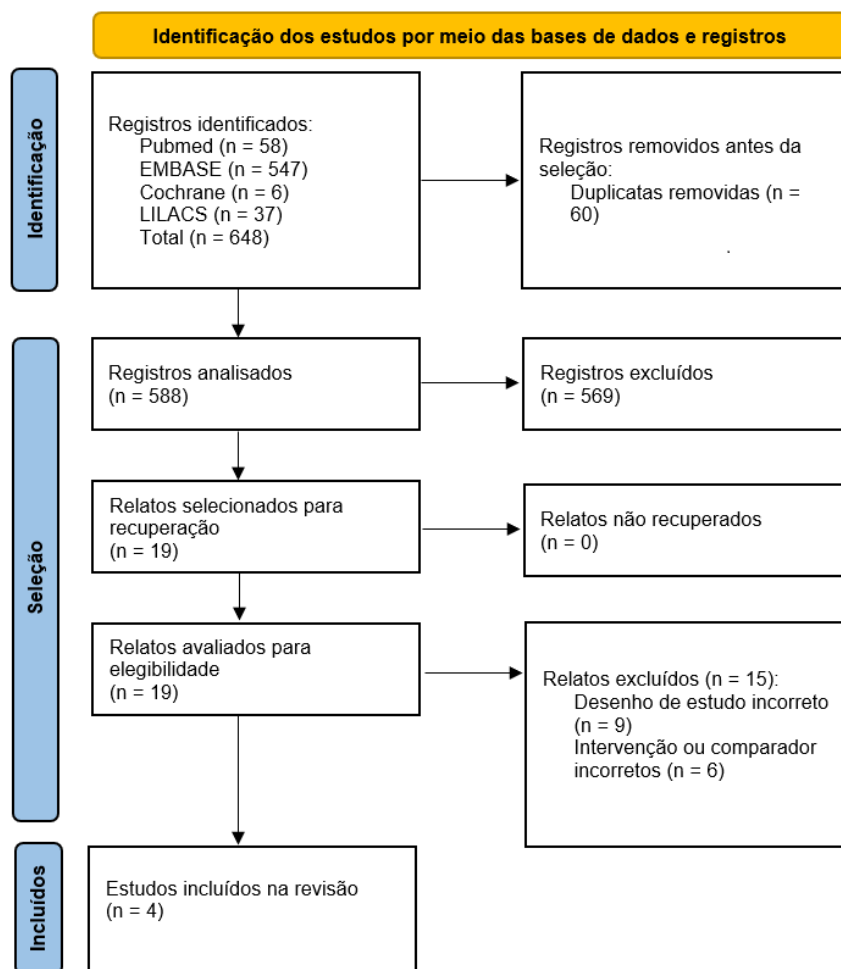


Figura O. Fluxograma de seleção dos estudos (revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados).

Quadro K. Motivos de exclusão das demais revisões sistemáticas (n = 15).

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Abdullah <i>et al.</i> 2020	Treatment Options for Newly Diagnosed Frail and Transplant-Ineligible Patients with Multiple Myeloma: A Systematic Review	Desenho do estudo inelegível
Burchberger <i>et al.</i> 2015	Treatment Strategies for Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparison.	Desenho do estudo inelegível
Burchberger <i>et al.</i> 2016	Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Multiple Myeloma in Elderly Patients:: A Network Meta-Analysis.	Desenho do estudo inelegível

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Jansen <i>et al.</i> 2010	Complete Response and Survival Outcomes with Bortezomib-Melphalan-Prednisone: An Indirect Comparison Thalidomide-Based Regimen for the Front Line Treatment of Multiple Myeloma.	Desenho do estudo inelegível
Kuhr <i>et al.</i> 2016	First-line therapy for non-transplant eligible patients with multiple myeloma: direct and adjusted indirect comparison of treatment regimens on the existing market in Germany.	Desenho do estudo inelegível
Mateos <i>et al.</i> 2020	The effects of different schedules of bortezomib, melphalan, and prednisone for patients with newly diagnosed multiple myeloma who are transplant ineligible: a matching-adjusted indirect comparison.	Desenho do estudo inelegível
Rafae <i>et al.</i> 2020	Maintenance Therapy in Newly Diagnosed and Transplant Ineligible Multiple Myeloma Patients: A Meta-Analysis.	Desenho do estudo inelegível
Siddiqui <i>et al.</i> 2019	Three Drug Regimens for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Transplant-Ineligible Elderly Patients - a Systematic Review.	Desenho do estudo inelegível
Wang <i>et al.</i> 2014	Bortezomib-Containing Regimens for Multiple Myeloma Maintenance Therapy: a Meta-Analysis.	Desenho do estudo inelegível
Abdullah <i>et al.</i> 2019	Advancements in Treatment for Newly Diagnosed Frail and Elderly Myeloma Patients: A Systematic Review.	Intervenção ou comparador inelegíveis
Atkins <i>et al.</i> 2013	Efficacy Of Bortezomib-Based Regimens With Or Without An Immunomodulatory Agent In Older Adults With Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Intervenção ou comparador inelegíveis
Balitsky <i>et al.</i> 202	Maintenance therapy in transplant ineligible adults with newly-diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.	Intervenção ou comparador inelegíveis
Rodriguez <i>et al.</i> 2009	First line therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis (hemo-oncolgroup study).	Intervenção ou comparador inelegíveis

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Rodriguez <i>et al.</i> 2012	Tratamiento de primera línea para pacientes con mieloma múltiple no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras : revisión sistemática y meta-análisis (estudio del Hemo-ONCOLGroup).	Intervenção ou comparador inelegíveis
Satta <i>et al.</i> 2015	Bayesian Network Meta-Analysis (NMA): Safety of Bortezomib, Thalidomide or Lenalidomide Containing Regimens for Transplant Ineligible Multiple Myeloma (MM) Patients.	Intervenção ou comparador inelegíveis

Avaliação da qualidade metodológica e caracterização das revisões sistemáticas

A avaliação da qualidade metodológica das RS foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR 2.0³. As revisões de Scott *et al.* 2016²⁰ e Piechotta *et al.* 2019³⁸ não apresentaram nenhuma falha crítica, enquanto as revisões de Blommenstein *et al.* 2019³⁷ e Sekine *et al.* 2019³⁹ apresentaram 4 e 2 falhas críticas, respectivamente (Quadro L). Assim, optou-se pela atualização do estudo de Scott *et al.* 2016²⁰, que apresenta os resultados por meio de meta-análise direta.

Quadro L. Avaliação da qualidade metodológica e caracterização das revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (n = 4).

Autor, ano	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Número de falhas críticas (AMSTAR 2.0)
Blommenstein <i>et al.</i> 2019	Pacientes adultos com MM recém-diagnosticados inelegíveis ao TCTH.	Múltiplos esquemas terapêuticos avaliados em rede	Dexametasona	SLP	4
Piechotta <i>et al.</i> 2019	Pacientes adultos com MM recém-diagnosticados inelegíveis ao TCTH	Múltiplos esquemas terapêuticos avaliados em rede	Múltiplos esquemas terapêuticos avaliados em rede	SG SLP EA graus 3 e 4	0

Autor, ano	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Número de falhas críticas (AMSTAR 2.0)
				QV	
Scott <i>et al.</i> 2016	Pacientes com MM com diagnóstico recente (elegíveis ou inelegíveis ao TCTH) ou refratários	Esquemas terapêuticos com bortezomibe	Esquemas terapêuticos sem bortezomibe	SG SLP Taxa de resposta QV EA Morte relacionada ao tratamento TRG TRC TRP TTP Intervalo sem tratamento	0
Sekine <i>et al.</i> 2019	Pacientes adultos com MM recém-diagnosticados inelegíveis ao TCTH	Múltiplos esquemas terapêuticos	Múltiplos esquemas terapêuticos	SG SLP TRC TRG Toxicidade SLE Tempo até o próximo	2

Autor, ano	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Número de falhas críticas (AMSTAR 2.0)
				tratamento	

Legenda: EA (evento adverso), MM (mieloma múltiplo), SG (sobrevida global), SLP (sobrevida livre de progressão), SLE (Sobrevida Livre de Eventos), TCTH (transplante de células-tronco hematopoiéticas), TRC (taxa de resposta completa), TRG (taxa de resposta global), TRP (taxa de resposta parcial), TTP (tempo até progressão).

Na **Etapa 2**, foi realizada atualização da estratégia de busca do estudo de Scott *et al.* 2016²⁰ nas bases de dados Medline (via Ovid), Embase e Cochrane no dia 26 de outubro de 2021, conforme descrito anteriormente, para a questão 2 (Quadro E). Com a utilização do filtro de data, as potenciais publicações posteriores a 27 de janeiro de 2016 foram recuperadas.

Após a busca nas bases de dados, a exclusão das duplicatas e seleção dos estudos foram realizadas por meio do *software* Rayyan®. A seleção por títulos e resumos, bem como após leitura na íntegra, foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por consenso.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

a. Tipos de participantes:

Pacientes adultos com MM inelegíveis ao TCTH.

b. Tipo de intervenção:

Bortezomibe associado aos esquemas terapêuticos usuais, previstos em bula, disponíveis no SUS.

c. Tipo de comparador:

Esquemas terapêuticos usuais disponíveis no SUS.

d. Desfechos:

SG, SLP, TRC, EA grave, neuropatia periférica grau 3 e 4, suspensão devido à EA e qualidade de vida.

e. Tipos de estudos:

ECR.

f. Idioma e data de publicação:

Sem restrição.

Resultados da busca

Para os pacientes com MM inelegíveis ao TCTH, não houve inclusão de novos ECRs além daqueles incluídos pela RS publicada por Scott et al. 2016²⁰. Entre os ECR utilizados no estudo de Scott et al. 2016, somente o ECR VISTA (bortezomibe, melfalana e prednisona vs. melfalana e prednisona, 9 ciclos a cada 6 semanas)⁴⁰ inclui o esquema terapêutico com bortezomibe previsto em bula (Figura P).

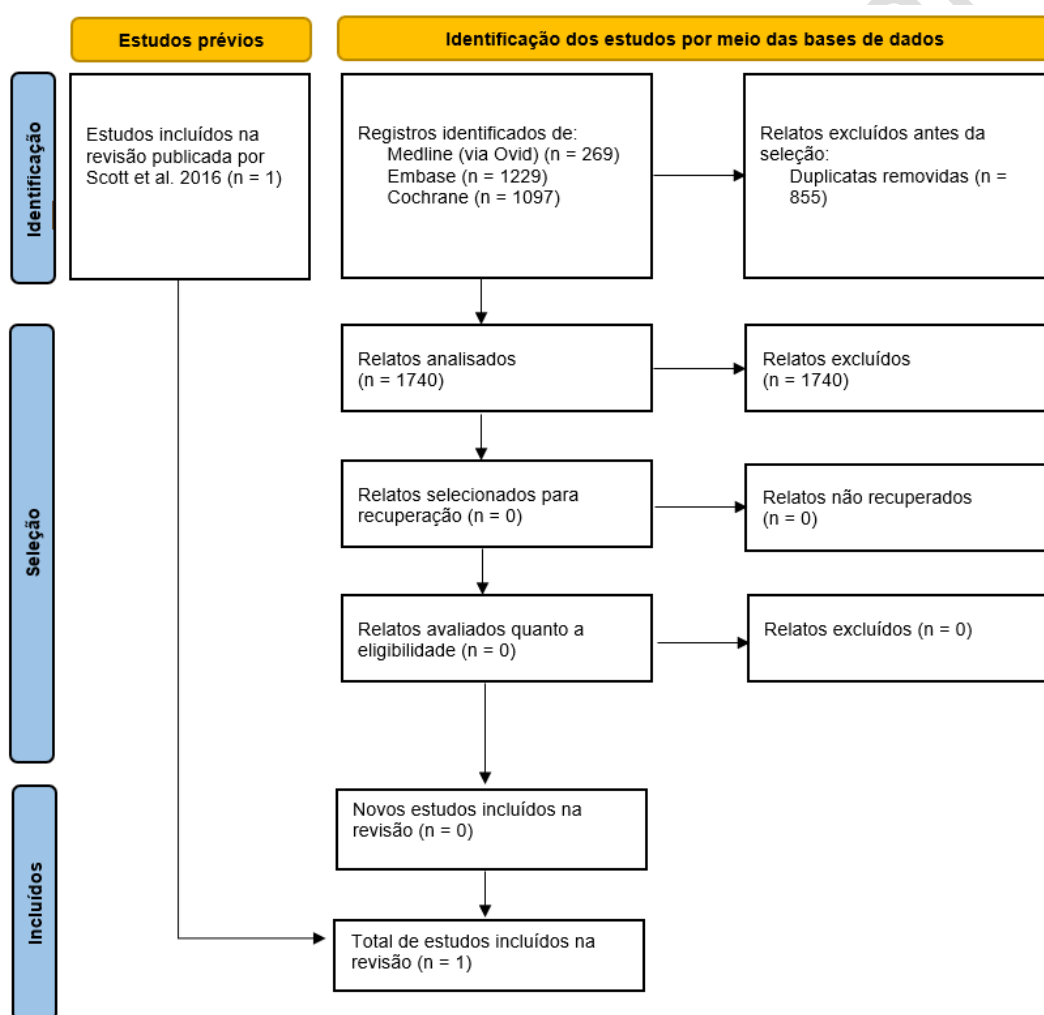


Figura P. Fluxograma de seleção dos estudos (ensaios clínicos randomizados).

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés do estudo VISTA⁴⁰ foi realizada previamente por Scott et al. 2016²⁰, utilizando a ferramenta RoB 1.0²⁵. Os julgamentos do risco de viés

foram avaliados e adotados nesta diretriz. Os resultados foram apresentados por desfecho, com estimativas do Peto OR e OR, com respectivos IC95%.

Resumo das evidências:

O ECR VISTA⁴⁰, incluído na RS de Scott *et al.* (2016)²⁰, incluiu esquema terapêutico previsto em bula e foi avaliado para tomada de decisão. As características deste estudo foram apresentadas na Tabela D. O estudo apresentou alto risco de viés para o domínio "cegamento do paciente e dos profissionais", pois se trata de um ECR aberto; baixo risco de viés para os domínios "geração da sequência de randomização", "cegamento de avaliadores de desfecho" (SG e outros desfechos), "desfechos incompletos" e "relato de desfecho seletivo" e; risco de viés não claro para os domínios "ocultação da alocação" e "outras fontes de vieses".

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que os efeitos desejáveis são grandes e que os efeitos indesejáveis podem estar superestimados, pois os estudos clínicos contemplados não refletem a posologia e a via de administração utilizadas na prática clínica atual (administração semanal por via subcutânea).

Considerações gerais e para implementação:

O bortezomibe foi incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde para o tratamento de pacientes adultos com MM, inelegíveis ao TCTH, não tratados previamente, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 45, publicada em 28 de setembro de 2020.

Perfil de evidências:

A Tabela E apresenta os resultados da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos SG, SLP, resposta completa, neuropatia periférica graus 3 e 4, EA graus 3 e 4 e suspensão por EA.

Tabela D. Caracterização do ensaio clínico randomizado (n = 1).

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
VISTA	San Miguel <i>et al.</i> 2008	ECR fase III	Pacientes com MM recém diagnosticados inelegíveis ao TCTH	VMP (M 9 mg/m ² /d e P 60 mg/m ² d1-4 + V 1,3 mg/m ² /d d1, d4, d8, d11, d22, d25,	MP (M 9 mg/m ² /d e P 60 mg/m ² d1-4) N = 121	SG Peto OR: 0,70 (IC95% 0,57 a 0,85) SLP	Millennium Pharmaceuticals

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
				d29, d32 nos ciclos 1 ao 4 e d1, d8, d22, d29 nos ciclos 5 a 9 - 9 ciclos de 6 semanas) N = 344 Homens, N (%) = 175 (51) Idade em anos, mediana (intervalo)= 71 (57 a 90) ISS, N (%) = I: 64 (19) II: 161 (47) III: 119 (35) Alterações genéticas de alto risco, N (%) = NR	Homens, N (%) = 166 (49) Idade em anos, mediana (intervalo) = 71 (48 a 91) ISS, N (%) = I: 23 (19) II: 57 (47) III: 41 (34) Alterações genéticas de alto risco, N (%) = NR	Peto OR: 0,56 (IC95% 0,44 a 0,71) RC OR 11,54 (IC95% 6,20 a 21,48) Neuropatia periférica graus 3 e 4 OR 101,31 (IC95% 6,21 a 1652,18) Eventos adversos graus 3 e 4 OR 1,78 (IC95% 1,24 a 2,55) Suspensão por EA OR 1,05 (IC95% 0,69 a 1,69)	

Legenda: ECR (ensaio clínico randomizado), MM (mieloma múltiplo), V (bortezomibe), M (melfalana), P (prednisona), TCTH (transplante de células-tronco hematopoiéticas), NR (não reportado), ISS (Sistema Internacional de Estadiamento), N (número de participantes), SG (sobrevida global), SLP (SLP), RC (resposta completa), EA (eventos adversos), TTP (tempo até progressão), IC (Intervalo de Confiança), OR (Odds Ratio).

Tabela E. Avaliação da certeza da evidência do uso de esquemas terapêuticos com bortezomibe para pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH

AVALIAÇÃO							Nº de pacientes		Efeito	Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Esquemas com bortezomibe	Esquemas sem bortezomibe	Relativo (95% CI)		
Sobrevida Global (Seguimento: mediana de 16,3 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	176/344 (51,2%)	211/338 (62,4%)	Peto OR 0.70 (0.57 para 0.85)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Sobrevida Livre de Progressão (Seguimento: mediana de 16,3 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	111/344 (32,3%)	172/338 (50,9%)	Peto OR 0.56 (0.44 para 0.71)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Resposta completa (Seguimento: mediana de 16,3 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a, b}	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	102/337 (30,3%)	12/331 (3,6%)	OR 11.54 (6.20 para 21.48)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Neuropatia periférica graus 3 e 4 (Seguimento: mediana 16,3 meses)											

AVALIAÇÃO							Nº de pacientes		Efeito	Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Esquemas com bortezomibe	Esquemas sem bortezomibe	Relativo (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a _b	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	44/340 (12.9%)	0/337 (0.0%)	OR 101.31 (6.21 para 1652.18)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos graus 3 e 4 (Seguimento: mediana 16,3 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a _b	não grave	não grave	não grave	nenhum	277/340 (81.5%)	240/337 (71.2%)	OR 1.78 (1.24 para 2.55)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Suspensão por eventos adversos (Seguimento: mediana 16,3 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a _b	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	50/344 (14.5%)	47/338 (13.9%)	OR 1.05 (0.69 para 1.69)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

Legenda: OR (odds ratio)

Explicações:

a. Não é possível afirmar que houve sigilo na alocação dos participantes.

b. Não houve cegamento, ensaio clínico randomizado aberto.

c. Intervalo de confiança amplo.

d. Intervalo de confiança amplo, rebaixado dois graus de evidência.

e. Intervalo de confiança passa pelo efeito nulo.

Referências: San Miguel et al. 2008⁴⁰

Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table- EtD*):

O Quadro M apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso de bortezomibe para o tratamento de pacientes com MM inelegíveis ao TCTH, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador, informações das DDT do MM¹ e bula do bortezomibe³⁶, aprovado para uso no Brasil.

Quadro M. Processo de tomada de decisão referente ao uso de esquemas terapêuticos com bortezomibe para tratamento de indução de pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCTH.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios	Grande	A maioria dos painelistas julgou que os efeitos desejáveis são substanciais, com aumento da SLP e SG.
Riscos	Moderado	O painel considerou que os efeitos indesejáveis podem estar superestimados, pois os ECRs contemplados não refletem a posologia e via de administração de bortezomibe utilizadas na prática clínica atual (administração semanal, por via subcutânea)
Balço dos riscos e benefícios	Favorece intervenção	a Os membros julgam que o balanço é favorável à intervenção
Certeza da evidência	Moderada	Julgamento baseado na avaliação da certeza da evidência dos desfechos críticos de SG e SLP
Recursos requeridos	Custos economia negligenciáveis	e Foi considerado que o medicamento já foi incorporado no SUS
Custo efetividade	Favorece intervenção	a -
Outras considerações	Não foram reportadas outras considerações.	

Fonte: Autoria própria.

QUESTÃO 4: Deve-se utilizar bortezomibe isolado ou associado aos esquemas usuais *versus* esquemas terapêuticos usuais isolados como terapia de segunda linha em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário?

122

Recomendação 4: Recomendamos a utilização de bortezomibe para pacientes com mieloma múltiplo recidivados ou refratários (qualidade de evidência alta, recomendação forte).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos, com MM, recidivado ou refratário.

Intervenção: Bortezomibe isolado ou associado aos esquemas terapêuticos usuais previstos em bula e disponíveis no SUS.

Comparador: Esquemas terapêuticos usuais previstos em bula e disponíveis no SUS.

Desfechos: SG, SLP, TRC, EA graus 3 e 4, neuropatia periférica graus 3 e 4, suspensão devido a EA, qualidade de vida e/ou outros desfechos relatados pelos pacientes (*patient related outcomes - PRO*).

Métodos e resultados da busca:

A seleção das evidências foi realizada em duas etapas:

Etapa 1: foram selecionadas RSMA de ECR que avaliaram o efeito de bortezomibe isolado ou associado aos esquemas terapêuticos usuais *versus* esquemas terapêuticos usuais isolados nos pacientes com MM recidivado ou refratário.

Etapa 2: foi realizada a seleção dos ECR, publicados a partir da RS selecionada para atualização.

Na **Etapa 1**, foram utilizadas as mesmas estratégias de busca realizadas para a questão 2, conforme Quadro 5. Após a busca nas bases de dados, a exclusão das duplicatas e a seleção dos estudos foram realizadas por meio do *software* Rayyan®. A seleção por títulos e resumos, e após leitura na íntegra, foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por consenso.

Revisões sistemáticas selecionadas

Para os pacientes inelegíveis com doença refratária ou recidiva, após a busca na literatura por estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade, quatro RSMA de ECR foram selecionadas^{20,41-43} (Figura Q). Os motivos de exclusão das demais RS estão presentes no Quadro N, organizados por motivo de exclusão.

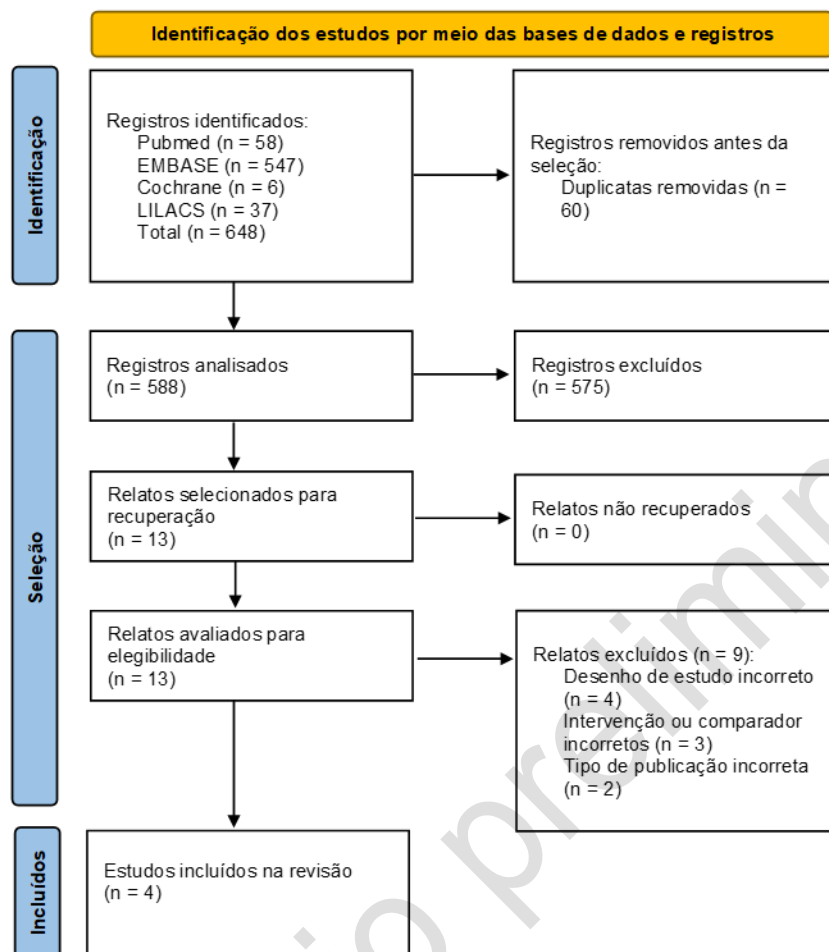


Figura Q. Fluxograma de seleção dos estudos (revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados).

Quadro N. Estudos excluídos e motivos de exclusão na busca e seleção de revisões sistemáticas (n = 9).

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Kouroukis <i>et al.</i> 2014	Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations.	Desenho do estudo inelegível
Knopf <i>et al.</i> 2014	Meta-analysis of the efficacy and safety of bortezomib re-treatment in patients with multiple myeloma.	Desenho do estudo inelegível
Sparano <i>et al.</i> 2018	Patient-reported outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review.	Desenho do estudo inelegível
Teh <i>et al.</i> 2016	Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across	Desenho do estudo inelegível

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
	treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.	
Sun <i>et al.</i> 2017	Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials.	Intervenção ou comparador inelegíveis
van Beurden-Tan <i>et al.</i> 2017	Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.	Intervenção ou comparador inelegíveis
Maiese <i>et al.</i> 2018	Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis.	Intervenção ou comparador inelegíveis
Scott <i>et al.</i> 2015	Bortezomib for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis.	Tipo de publicação
Ruggeri <i>et al.</i> 2015	Estimating the Relative Effectiveness of Treatments in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma through a Systematic Review and Network Meta-Analysis.	Tipo de publicação

Avaliação da qualidade metodológica e caracterização das revisões sistemáticas

A avaliação da qualidade metodológica das RS foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR 2.0³. A revisão de Scott *et al.* (2016)²⁰ não apresentou nenhuma falha crítica, enquanto as demais revisões apresentaram entre três e dez falhas críticas⁴¹⁻⁴³ (Quadro O). Portanto, a RS de Scott *et al.* (2016)²⁰ foi selecionada para atualização. O Quadro O apresenta as características das quatro RS.

Quadro O. Avaliação da qualidade metodológica e caracterização das revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (n = 4).

Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Tipo de estudo incluído	Número de falhas críticas (AMSTAR 2)
Botta <i>et al.</i> 2017	RS com MA em rede	Pacientes com MM em recidiva ou refratários	Esquemas terapêuticos não convencionais/novos	Esquemas terapêuticos convencionais/padrão (esquemas terapêuticos baseados em bortezomibe ou esquemas terapêuticos	SG, SLP, TRG, TRPMB, TRC, EA	ECR	4

Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Tipo de estudo incluído	Número de falhas críticas (AMSTAR 2)
				baseados em imunomodulador)			
Luo <i>et al.</i> 2018	RS com MA em rede	Pacientes com MM em recidiva ou refratários	Múltiplos esquemas terapêuticos	Múltiplos esquemas terapêuticos	SG, SLP, TTP, taxa de não resposta	ECR	10
Schmitz <i>et al.</i> 2018	RS com MA em rede	Pacientes com MM em recidiva ou refratários	Múltiplos esquemas terapêuticos	Múltiplos esquemas terapêuticos	SG, SLP, TTP	ECR e outros tipos. Entretanto, apresenta meta-análise só de ECR.	3
Scott <i>et al.</i> 2016	RS com MA	Pacientes com MM com diagnóstico recente (elegíveis ou inelegíveis ao TCTH) ou refratários	Esquemas terapêuticos com bortezomibe	Esquemas terapêuticos sem bortezomibe	SLP, SG, TRG, TRC, TRP, EA, morte relacionada ao tratamento, QV	ECR	0

Legenda: EA (evento adverso), ECR (ensaio clínico randomizado), MA (meta-análise), MM (mieloma múltiplo), QV (qualidade de vida), RS (revisão sistemática), SG (sobrevida global), SLP (sobrevida livre de progressão), TCTH (transplante de células tronco hematopoiéticas), TRC (taxa de resposta completa), TRG (taxa de resposta global), TRP (taxa de resposta parcial), TRPMB (taxa de resposta parcial muito boa), TTP (tempo até progressão).

Na **Etapa 2**, foi atualizada a estratégia de busca do estudo de Scott *et al.* (2016)²⁰ nas bases de dados Medline (via Ovid), Embase e Cochrane no dia 26 de outubro de 2021, conforme descrito anteriormente, para a questão 2 (Quadro E). Com a utilização do filtro de data, as potenciais publicações posteriores a 27 de janeiro de 2016 foram recuperadas.

Após a busca nas bases de dados, a exclusão das duplicatas e seleção dos estudos foram realizadas por meio do *software* Rayyan®. A seleção por títulos e resumos, bem como após leitura na íntegra, foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por consenso.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes:

Pacientes adultos, com MM, recidivado ou refratário.

(b) Tipo de intervenção:

Bortezomibe em monoterapia, conforme previsto em bula.

(c) Tipo de comparador:

Esquemas terapêuticos usuais disponíveis no SUS.

(d) Desfechos:

SG, SLP, TRC, EA graus 3 e 4, neuropatia periférica graus 3 e 4, suspensão devido a EA e qualidade de vida.

(e) Tipos de estudo:

ECRs.

(f) Idioma e data de publicação:

Sem restrição.

Resultados da busca

Como a bula do bortezomibe para pacientes em recidiva ou doença refratária prevê seu uso em monoterapia, apenas o estudo APEX⁴⁴ atende aos critérios de elegibilidade e foi incluído pela revisão publicada por Scott et al. (2016)²⁰.

A atualização da RS não identificou nenhum ECR adicional (Figura R). O único estudo avaliado na íntegra foi excluído, pois o braço intervenção consistiu de bortezomibe associado à dexametasona⁴⁵ (Tabela F).

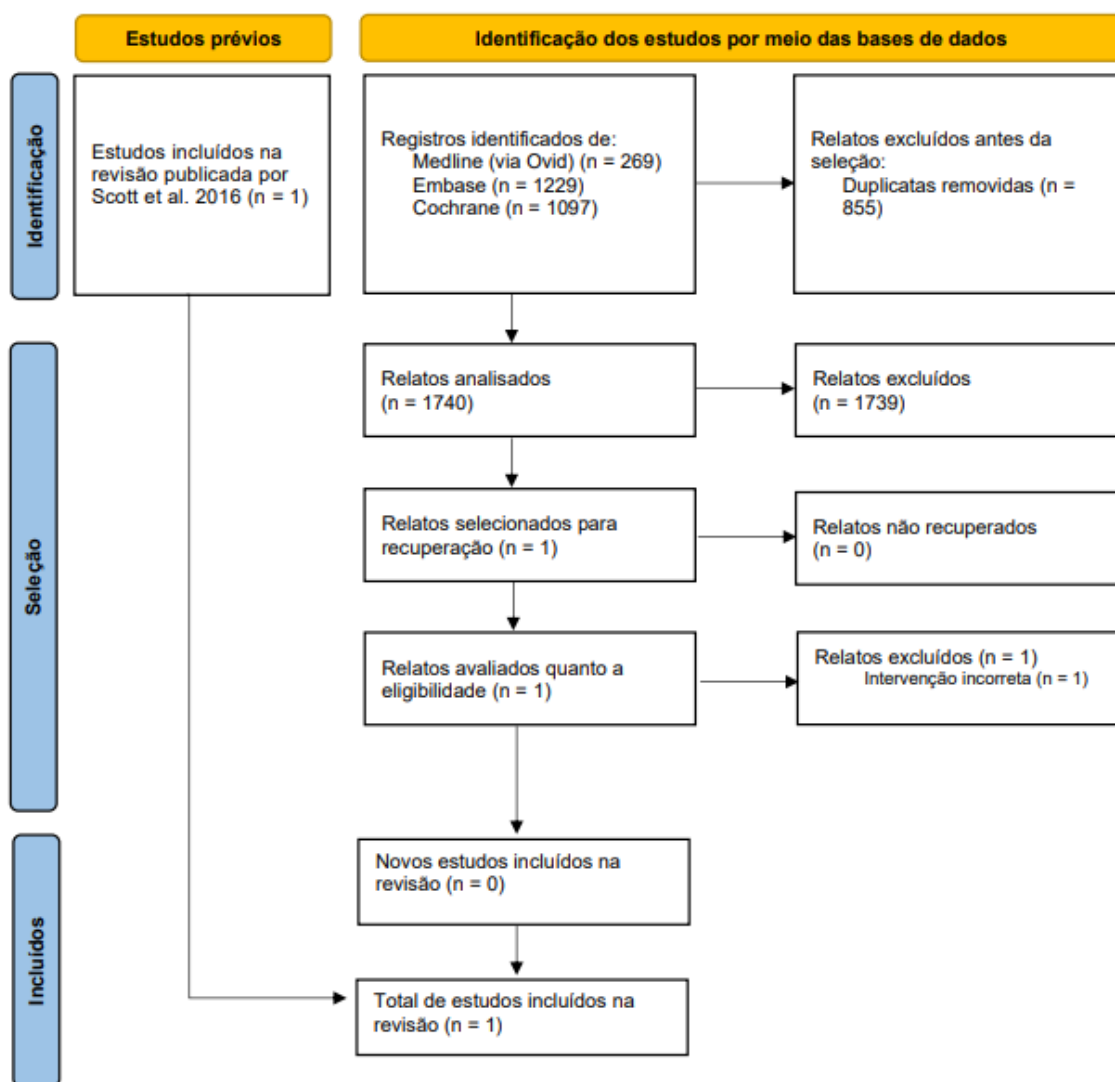


Figura R. Fluxograma de seleção dos estudos (ensaios clínicos randomizados).

Tabela F. Caracterização do ensaio clínico randomizado (n = 1).

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
	Richardson <i>et al.</i> 2005	ECR fase III, multicêntrico, aberto	Pacientes com MM com progressão da doença após um a três tratamentos	V (V 1,3 mg/m ² IV nos dias 1, 4, 8, 11 dos ciclos 1 a 8 (ciclo a cada 28 dias) e nos dias 1, 8, 15, 22 dos ciclos 9 a 11	D (D 40 mg VO nos dias 1-4, 9-12, 17-20 dos ciclos 1 ao 4 (ciclo a cada 35 dias) e dias 1-4 dos ciclos 5 ao 9 (ciclo a	SG Peto OR: 0,49 (IC95% 0,35 a 0,69) SLP Peto OR: 0,44 (IC95% 0,29 a 0,66)	Millennium Pharmaceuticals

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
			prévios, não tratados previamente com bortezomibe	(ciclo a cada 35 dias). N = 333 Homens, N (%) = 188 (56) Idade em anos, mediana (intervalo) = 62 (48-74) ISS, N (%) = NR Alterações genéticas de alto risco, N (%) = NR	cada 28 dias). N = 336 Homens, N (%) = 200 (60) Idade em anos, mediana (intervalo) = 61 (47-73) ISS, N (%) = NR Alterações genéticas de alto risco, N (%) = NR	<p>TRC OR: 14,53 (IC95% 3,42 a 61,65)</p> <p>EA graus 3 e 4 OR: 2,02 (IC95% 1,45 a 2,82)</p> <p>NP graus 3 e 4 OR: 14,07 (IC95% 3,31 a 59,76)</p> <p>DEA OR: 1,42 (IC95% 1,02 a 1,96)</p> <p>QV Diferença significativa nos escores de QV avaliados pelas ferramentas EORTC QLQ-C30 e FACT/GOG-NTX (p < 0.05), melhor QV nos pacientes tratados com bortezomibe</p>	

Legenda: D (dexametasona), DEA (suspensão devido a eventos adversos), EA (evento adverso), ECR (ensaio clínico randomizado), ISS (Sistema Internacional de Estadiamento), IV (intravenoso), MM (mieloma múltiplo), N (número de participantes), NP (neuropatia periférica), NR (não relatado), QV (qualidade de vida), SG (sobrevida global), SLP (sobrevida livre de progressão), TRC (taxa de resposta completa), V

(bortezomibe),

VO

(via

oral).

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés do estudo APEX⁴⁴ foi realizada previamente por Scott *et al.* (2016)²⁰ utilizando a ferramenta RoB 1.0²⁵. Os julgamentos do risco de viés foram avaliados e adotados nesta diretriz. Os resultados foram apresentados por desfecho, com estimativas do Peto OR e OR, com respectivos IC95%.

Resumo das evidências:

O ECR APEX⁴⁴, incluído na RS de Scott *et al.* (2016)²⁰, incluiu esquema terapêutico previsto em bula e foi avaliado para tomada de decisão. Os resultados deste estudo foram apresentados de acordo com os desfechos avaliados (Tabela 6). O risco de viés do estudo APEX foi alto para o domínio "cegamento do paciente e dos profissionais" pois se trata de um ECR aberto; baixo, para os domínios "geração da sequência de randomização", "cegamento de avaliadores de desfecho" (SG e outros desfechos), "desfechos incompletos" e "relato de desfecho seletivo"; e foi não claro para os domínios "ocultação da alocação" e "outras fontes de vieses".

Para o desfecho **SG** em 12 meses, o estudo APEX mostrou uma superioridade para o bortezomibe em relação à dexametasona (Peto OR 0,49, IC95% 0,35 a 0,69).

Para **SLP** em 12 meses, o estudo APEX mostrou uma superioridade para o bortezomibe em relação à dexametasona (Peto OR 0,44, IC95% 0,29 a 0,66).

Para o desfecho **resposta completa**, o estudo APEX mostrou uma superioridade para o bortezomibe em relação à dexametasona (OR = 14,53, IC95% 3,42 a 61,65).

Para o desfecho **EA graus 3 e 4**, o estudo APEX mostrou que pacientes em uso de bortezomibe têm uma maior chance de desenvolver EA graus 3 e 4 do que aqueles tratados com dexametasona (OR = 2,02, IC95% 1,45 a 2,82).

Para **neuropatia periférica graus 3 e 4**, os pacientes em uso de bortezomibe têm uma maior chance de apresentar neuropatia periférica graus 3 e 4 em relação àqueles tratados com dexametasona (OR = 14,07, IC95% = 3,31 a 59,76).

Para o **desfecho suspensão devido a EA**, o estudo APEX mostrou que pacientes em uso de bortezomibe têm uma maior chance de suspensão de tratamento do que aqueles tratados com dexametasona (OR 1,42, IC95% 1,02 a 1,96).

O estudo APEX apresentou resultados de qualidade de vida relacionada à saúde que foi mensurada usando os instrumentos *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core (QLQ-C30)* e *Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX)*. Os questionários foram aplicados antes do início do tratamento e a cada seis semanas até completar 42 semanas. Os pacientes que receberam bortezomibe apresentaram pontuações médias de saúde global do EORTC QLQ-C30 significativamente superior do que aqueles que receberam dexametasona, além de melhores pontuações nos domínios de saúde física, de função, cognição, funcionamento emocional, menor dispneia e sintomas relacionados ao sono. Além disso, também apresentaram melhores pontuações no questionário FACT/GOG-NTX. Estes resultados mostram que o bortezomibe está associado com uma qualidade de vida melhor comparado à dexametasona, corroborando os melhores resultados clínicos vistos com o uso de bortezomibe⁴⁶.

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que os efeitos desejáveis são grandes e que os efeitos indesejáveis podem estar superestimados, pois o estudo clínico contemplado não reflete a posologia e a via de administração utilizadas na prática clínica atual (administração semanal por via subcutânea).

Considerações gerais e para implementação:

O bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com MM, com doença refratária ou em recidiva, previamente tratados, no âmbito do Sistema Único de Saúde, foi incorporado por meio da Portaria SCTIE/MS nº 44, publicada em 28 de setembro de 2020⁴⁷.

Perfil de evidências:

A Tabela G apresenta a avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos SG, SLP, TRC, EA graus 3 e 4, neuropatia periférica graus 3 e 4, suspensão do tratamento devido a EA e qualidade de vida relacionada à saúde.

Tabela G. Certeza da evidência (GRADE) para os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta completa, eventos adversos graus 3 e 4, neuropatia periférica graus 3 e 4, suspensão do tratamento devido a eventos adversos e qualidade de vida relacionada à saúde (estudo APEX, bortezomibe *versus* dexametasona).

Avaliação da certeza							No. de p a c i e n t e s		Efeito	Certeza geral da evidência	Importância
No. do s e s t u d o s	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistê ncia	Evidênci a indireta	Imprecisão	Outras consideraçõ es	Esquema COM bortezomibe	Esquema SEM bortezomibe	Relativo (IC 95%)		
Sobrevida Global (seguimento: 12 meses)											
1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	66/333 (19.8%)	114/336 (33.9%)	Peto OR 0.49 (0.35 para 0.69)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida Livre de Progressão (seguimento: 12 meses)											
1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	263/333 (79.0%)	302/336 (89.9%)	Peto OR 0.44 (0.29 para 0.66)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Taxa de Resposta Completa (seguimento: mediana 22 meses)											
1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	27/315 (8.6%)	2/312 (0.6%)	OR 14.53 (3.42 para 61.65)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Eventos Adversos Graus 3 e 4 (seguimento: mediana 8,3 meses)											

Avaliação da certeza							No. de p a c i e n t e s		Efeito	Certeza geral da evidência	Importância
No. do s e s t u d o s	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistê ncia	Evidênci a indireta	Imprecisão	Outras consideraçõ es	Esquema COM bortezomibe	Esquema SEM bortezomibe	Relativo (IC 95%)		
1	Ensaio clínico randomizado	grave _{b,c}	não grave	não grave	não grave	nenhum	248/331 (74.9%)	198/332 (59.6%)	OR 2.02 (1.45 para 2.82)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Neuropatia Periférica Graus 3 e 4 (seguimento: mediana 8,3 meses)											
1	Ensaio clínico randomizado	grave _{b,c}	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	26/331 (7.9%)	2/332 (0.6%)	OR 14.07 (3.31 para 59.76)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Suspensão do tratamento devido a Eventos Adversos (seguimento: mediana 8,3 meses)											
1	Ensaio clínico randomizado	grave _{b,c}	não grave	não grave	não grave	nenhum	121/331 (36.6%)	96/332 (28.9%)	OR 1.42 (1.02 para 1.96)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Qualidade de Vida relacionada à Saúde (seguimento: 42 semanas)											
1	Ensaio s clínicos randomizado s	grave _{b,c}	não grave	não grave	não grave	nenhum	A qualidade de vida relacionada à saúde foi mensurada usando os instrumentos <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire - Core (QLQ-C30)</i> e <i>Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX)</i> . Os		⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE	

Avaliação da certeza							No. de p a c i e n t e s		Efeito	Certeza geral da evidência	Importância
No. do s es t u do s	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistê ncia	Evidênci a indireta	Imprecisão	Outras consideraçõ es	Esquema COM bortezomibe	Esquema SEM bortezomibe	Relativo (IC 95%)		
							questionários foram aplicados antes do início do tratamento e a cada seis semanas até completar 42 semanas. Os pacientes que receberam bortezomibe apresentaram pontuações médias de saúde global do EORTC QLQ-C30 significativamente superior do que aqueles que receberam dexametasona, além de melhores pontuações nos domínios de saúde física, de função, cognição, funcionamento emocional, menor dispneia e sintomas relacionados ao sono. Ademais, também apresentaram melhores pontuações no questionário FACT/GOG-NTX. Estes resultados mostram que o bortezomibe está associado com uma qualidade de vida melhor comparado à dexametasona, corroborando os melhores resultados clínicos vistos com o uso de bortezomibe.				

Legenda: EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*); FACT/GOG-NTX (*Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity*), QLQ-C30 (*Quality of Life Questionnaire – Core*); OR (*odds ratio*).

Explicações:

- a. Intervalo de confiança amplo, rebaixado dois graus de evidência
- b. Não é possível afirmar que houve sigilo na alocação dos participantes
- c. Não houve cegamento, ensaio clínico randomizado aberto

Referências: Richardson et al. 2005⁴⁴, Lee et al. 2008⁴⁶

Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

O Quadro P apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso de bortezomibe em monoterapia para o tratamento MM recidivado ou refratário baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Quadro P. Processo de tomada de decisão referente ao uso de bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios	Grande	A maioria dos painelistas julgou que os efeitos desejáveis são substanciais, com aumento da SLP, SG e da TRC.
Riscos	Grande	Os efeitos indesejáveis podem estar superestimados, pois os estudos clínicos contemplados não refletem a posologia e a via de administração utilizadas na prática clínica atual - administração semanal, por via subcutânea.
Balanco dos riscos e benefícios	Favorece a intervenção	O painel entende que o balanço é favorável à intervenção.
Certeza da evidência	Alta	Atualmente, o bortezomibe é utilizado em combinação com outros medicamentos. A avaliação considerou o estudo pivotal, com a utilização do bortezomibe por via intravenosa.
Custos	Moderado	-
Outras considerações	Preferencialmente, devem ser utilizados esquemas terapêuticos baseados em bortezomibe em combinação com outros medicamentos.	

Fonte: Autoria própria.

QUESTÃO 5: Devemos utilizar lenalidomida versus talidomida para pacientes com mieloma múltiplo, durante a manutenção?

Recomendação 5: Por não ter sido incorporada no âmbito do SUS para o tratamento de MM, esta diretriz não preconiza o uso desta tecnologia. Entretanto,

por se tratar de uma dúvida clínica, foi realizada a síntese e a avaliação crítica das evidências.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos com MM, submetidos ao TCTH, em terapia de manutenção

Intervenção: Lenalidomida

Comparador: Talidomida

Desfechos: SG, SLP, EA, EA grau 3 e 4 (alterações hematológicas, cardiovasculares, gastrointestinais, musculoesqueléticas, neurológicas, do sistema reprodutivo, pele e subcutâneo, infecções), EA neurológicos, Suspensão devido a EA.

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foram utilizadas as referências de cinco ECRs e síntese de evidências apresentadas no Relatório de Recomendação nº 700/2022⁴⁸, relativo à proposta de incorporação da lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com MM submetidos ao TCTH.

A seleção das evidências foi realizada em duas etapas:

Etapa 1: foram selecionadas RSMA de ECR que avaliaram o efeito da lenalidomida comparada à talidomida em pacientes com MM, elegíveis ao TCTH, em terapia de manutenção.

Etapa 2: foi realizada a seleção dos ECR, publicados a partir da RS publicada por Gay et al. 2018⁴⁹, selecionada para atualização.

Nas duas etapas, após a busca nas bases de dados, a exclusão das duplicatas e seleção dos estudos foram realizadas por meio do *software* Rayyan®. A seleção por títulos e resumos, bem como após leitura na íntegra, foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por consenso.

Na **etapa 1**, a avaliação da qualidade metodológica das RS foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR 2.0³. As duas RS selecionadas^{49,50}, foram avaliadas quanto à qualidade metodológica com a ferramenta AMSTAR 2.0³ e os ECR incluídos foram mapeados. Apesar das duas RS possuírem falhas metodológicas em domínios críticos, a RS publicada por Gay et al. 2018⁴⁹ foi selecionada para atualização devido à amplitude e a reprodutibilidade da busca realizada.

Na **etapa 2**, a busca realizada não identificou ECR adicionais, mantendo os cinco ECR incluídos na RS publicada por Gay et al. 2018⁴⁹, denominados MYELOMA IX^{51,52}, CALGB 100104⁵³⁻⁵⁵, IFM 2005-02^{55,56}, RV-MM-PI-209^{55,57} e MYELOMA XI⁵⁸. Foram identificadas duas novas publicações dos estudos incluídos na RS, republicação dos dados do estudo CALGB 100104⁵⁹ e do MYELOMA XI⁶⁰, totalizando cinco ECR (MYELOMA IX, CALGB 100104, IFM 2005-02, RV-MM-PI-209, MYELOMA XI) e 10 publicações⁵¹⁻⁶⁰. Os ECR foram avaliados quanto ao risco de viés, com a ferramenta RoB 2.0⁴. Todos os ECR foram classificados como baixo risco de viés para os desfechos SG, SLP, EA graus 3 e 4 e EA neurológicos. A comparação entre lenalidomida e talidomida foi realizada considerando apenas evidência indireta, sendo placebo/observação o comparador comum. A descrição detalhada dos métodos e resultados da busca está disponível no Relatório de Recomendação nº 700, de fevereiro de 2022⁴⁸.

Resumo das evidências:

Para a **SG**, a estimativa de efeito da comparação indireta entre lenalidomida e talidomida (HR: 0,58; IC95%: 0,30 a 1,11) não mostrou diferença entre as duas tecnologias para o desfecho SG (Figura S). Segundo o ranqueamento realizado para este desfecho (Quadro Q), a lenalidomida foi considerada o tratamento com maior benefício para SG, seguida da talidomida.

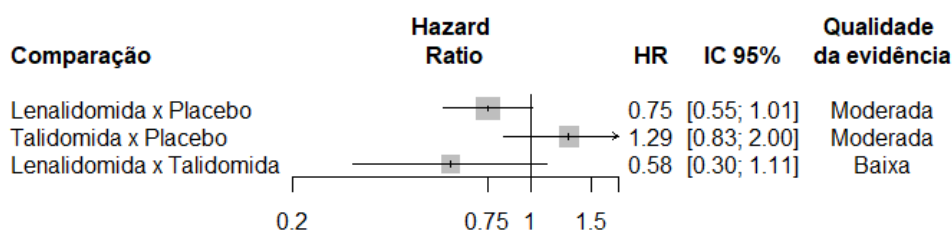


Figura S. Gráfico de floresta referente ao desfecho da sobrevida global.

Nota: Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo e da análise em rede na comparação de lenalidomida e talidomida.

Quadro Q. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida global, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.

Ran k	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Lenalidomida	0,96

2	Talidomida	0,42
3	Placebo	0,12

Em relação à **SLP**, o resultado da meta-análise foi favorável à lenalidomida, indicando que esta é 36% superior à talidomida (HR: 0,64; IC95%: 0,48 a 0,86), com qualidade da evidência moderada (Figura T). Em relação à SLP, o ranqueamento (Quadro R) também mostrou superioridade da lenalidomida em relação à talidomida.

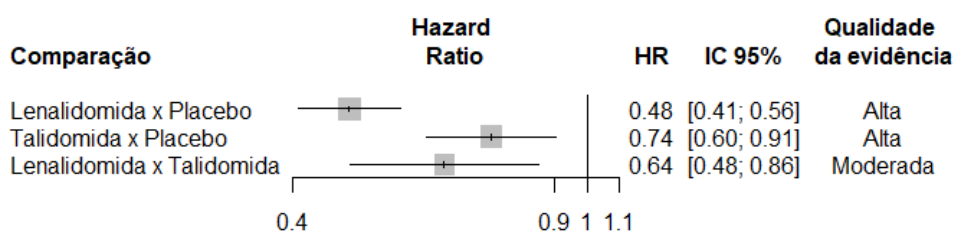


Figura T. Gráfico de floresta referentes ao desfecho da sobrevida livre de progressão.

Nota: Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo e da análise em rede na comparação de lenalidomida e talidomida.

Quadro R. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho sobrevida livre de progressão, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.

Rank	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Lenalidomida	0,99
2	Talidomida	0,49
3	Placebo	0,00

A Figura U mostra que não houve diferença na ocorrência de EA graus 3 e 4 entre a lenalidomida e a talidomida (RR: 0,75; IC95%: 0,20 a 2,86). Quanto à avaliação do ranqueamento da rede, houve superioridade de lenalidomida, seguida de talidomida (Quadro S).

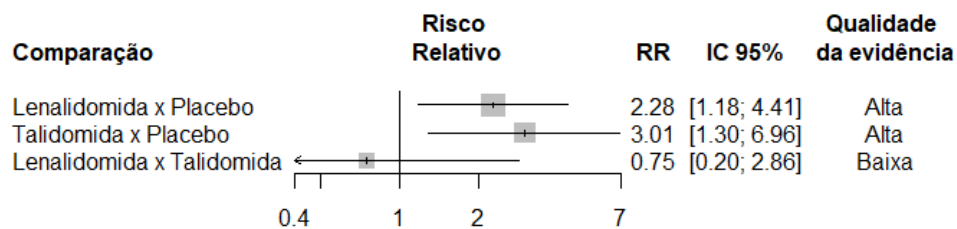


Figura U. Gráfico de floresta referentes ao desfecho de eventos adversos graus 3 e 4.

Nota: Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo e da análise em rede na comparação de lenalidomida e talidomida.

Quadro S. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho eventos adversos graus 3 e 4, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.

Rank	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Placebo	0,99
2	Lenalidomida	0,50
3	Talidomida	0,00

Quanto aos **EA neurológicos**, incluindo a neuropatia periférica, a estimativa de efeito indireta também se apresentou inconclusiva quanto à superioridade da lenalidomida (RR: 0,33; IC95%: 0,73 a 3,11) (Figura V).

Por fim, em relação aos EA neurológicos, o ranqueamento (Quadro T) evidenciou superioridade da lenalidomida em relação à talidomida.

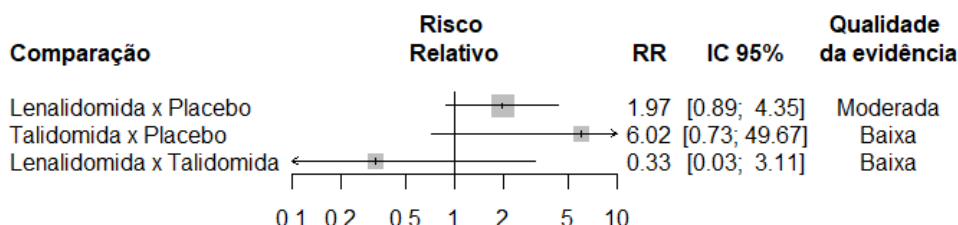


Figura V. Gráfico de floresta referentes ao desfecho de eventos adversos neurológicos. Nota: Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo e da análise em rede na comparação de lenalidomida e talidomida.

Quadro T. Ranqueamento dos tratamentos quanto ao desfecho de eventos neurológicos, de acordo com as estimativas obtidas na meta-análise em rede.

Ran k	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Placebo	0,95
2	Lenalidomid a	0,44
3	Talidomida	0,11

Não foi possível realizar meta-análise em rede que comparasse a lenalidomida e a talidomida quanto à Suspensão por EA. O único estudo encontrado contendo a talidomida em um dos braços, MYELOMA IX^{51,52}, utilizou desenho fatorial dividido em duas fases. Na primeira fase, os pacientes foram randomizados entre terapia de indução intensiva (com TCTH) e terapia de indução não-intensiva (sem TCTH). Na segunda fase, ambos os grupos foram randomizados para receber manutenção ou não com talidomida. Assim, a taxa de Suspensão apresentada pelo estudo (52,2%) não diz respeito somente aos pacientes em terapia de manutenção pós TCTH^{51,52}.

Em consenso do *International Myeloma Working Group* (IMWG) sobre terapia de manutenção no MM⁶¹, foi apresentada uma tabela descritiva com seis ECRs que avaliaram a taxa de Suspensão devido a EA, em que a talidomida pós-TCTH configurava em um dos braços da comparação. Na referida revisão, a taxa de Suspensão da talidomida variou entre 30 e 80%, incluindo a taxa apresentada pelo estudo MYELOMA IX^{51,52}. Este mesmo consenso apresentou também uma tabela descritiva com três ECR que utilizaram a lenalidomida em um dos braços e a taxa de Suspensão por EA no grupo de pacientes que receberam lenalidomida variou entre 12 e 21%⁶¹.

A recomendação da Conitec foi desfavorável à incorporação da lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com MM submetidos ao TCTH⁴⁸.

Perfil de evidências:

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada a partir dos dados obtidos na meta-análise em rede deste parecer para os desfechos SG, SLP, EA graus 3 e 4 e EA neurológicos. A Tabela H contém as estimativas e avaliação da qualidade das evidências diretas, indiretas e da rede, e as justificativas para cada avaliação. A

certeza da evidência foi considerada moderada para o desfecho SLP e, para os desfechos SG, EA graus 3 e 4 e EA neurológicos foi julgada baixa.

Relatório preliminar

Tabela H. Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre lenalidomida e talidomida para os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graus 3 e 4, eventos adversos neurológicos.

Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta				Estimativa indireta				Estimativa da meta-análise em rede				Justificativa
		Efeito relativo			GRADE	Efeito relativo			GRADE	Efeito relativo			GRADE	
		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		
Sobrevida Global														
Lenalidomida	Placebo	HR 0,75	0,55	1,01	Moderada	NA	NA	NA	NA	HR 0,75	0,55	1,01	Moderada	Imprecisão
Talidomida	Placebo	HR 1,29	0,83	1,99	Moderada	NA	NA	NA	NA	HR 1,29	0,72	2,31	Moderada	Imprecisão
Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	HR 0,58	0,30	1,11	Baixa	HR 0,58	0,30	1,11	Baixa	Imprecisão e intransitividade
Sobrevida livre de progressão														
Lenalidomida	Placebo	HR 0,47	0,41	0,55	Alta	NA	NA	NA	NA	HR 0,47	0,40	0,54	Alta	
Talidomida	Placebo	HR 0,74	0,6	0,9	Alta	NA	NA	NA	NA	HR 0,74	0,57	0,95	Alta	
Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	HR 0,64	0,48	0,86	Moderada	HR 0,64	0,48	0,86	Moderada	Intransitividade
Eventos adversos graus 3 e 4														
Lenalidomida	Placebo	RR 2,28	1,18	4,41	Alta	NA	NA	NA	NA	RR 2,27	1,21	4,26	Alta	
Talidomida	Placebo	RR 3,01	1,3	6,96	Alta	NA	NA	NA	NA	RR 3,01	0,93	9,78	Moderada	Imprecisão
Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	RR 0,75	0,20	2,86	Baixa	RR 0,75	0,20	2,86	Baixa	Imprecisão e intransitividade
Eventos adversos neurológicos														

Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta				Estimativa indireta				Estimativa da meta-análise em rede				Justificativa
		Efeito relativo			GRADE	Efeito relativo			GRADE	Efeito relativo			GRADE	
		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		
Lenalidomida	Placebo	RR 1,97	0,89	4,35	Moderada	NA	NA	NA	NA	RR 1,97	0,89	4,35	Moderada	Imprecisão
Talidomida	Placebo	RR 6,02	0,73	49,67	Baixa	NA	NA	NA	NA	RR 6,02	0,73	49,67	Baixa	Imprecisão
Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	RR 0,33	0,03	3,11	Baixa	RR 0,33	0,03	3,11	Baixa	Imprecisão e intransitividade

Legenda: IC - intervalo de confiança; NA - não avaliado; HR - hazard ratio; RR: risco relativo.

Notas: a. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível, pois o intervalo de confiança da medida passa pelo efeito nulo. b. A certeza da evidência foi rebaixada um ponto devido às diferenças das populações do estudo quanto ao estadiamento da doença e protocolos de tratamento administrados antes da etapa de manutenção. c. A certeza da evidência foi rebaixada dois níveis, pois o intervalo de confiança da medida passa pelo efeito nulo e é amplo.

Referências: Attal et al. 2012⁵⁶, Jackson et al. 2017⁵⁸, Jackson et al. 2021⁶⁰, Morgan et al. 2012⁵¹, Morgan et al. 2013⁵², Holstein et al. 2017⁵³, McCarthy et al. 2012⁵⁴, McCarthy et al. 2017⁵⁵, McCarthy et al. 2018⁵⁹, Palumbo et al. 2014⁵⁷

QUESTÃO 6: Devemos utilizar esquemas com dois ou três medicamentos que incluam a lenalidomida versus esquemas terapêuticos com dois ou três medicamentos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo ineligíveis ao TCTH?

Recomendação 6: Por não ter sido incorporada no âmbito do SUS para o tratamento de MM, esta diretriz não preconiza o uso desta tecnologia. Entretanto, por se tratar de uma dúvida clínica, foi realizada a síntese e a avaliação crítica das evidências.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos, com MM e ineligíveis ao TCTH

Intervenção: Esquemas com dois ou três medicamentos que incluem lenalidomida

Comparador: Esquemas com dois ou três medicamentos que incluem talidomida

Desfechos:

Eficácia: SG, SLP, qualidade de vida e/ou outros desfechos relatados pelos pacientes (*patient related outcomes - PRO*)

Segurança: EA: EA graves, polineuropatia, eventos neurológicos, eventos hematológicos, neutropenia, anemia, trombocitopenia, tromboembolismo, eventos cardiovasculares, eventos gastrointestinais e infecções (graus 3 e 4) e Suspensão do tratamento por evento adverso.

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foram utilizadas as referências de cinco RS e síntese de evidências apresentadas no Relatório de Recomendação nº 701/2022⁶², relativo à proposta de incorporação da lenalidomida para tratamento de pacientes com MM ineligíveis ao TCTH.

Foi realizada busca estruturada nas bases MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, Epistemonikos e LILACS em 10 de agosto de 2021. A seleção dos estudos e a extração dos dados foram realizadas por dois pesquisadores independentes. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por meio do consenso. A estratégia de busca localizou 758 publicações e, ao final, foram selecionadas sete RS^{37-39,63-66} que satisfizeram a pergunta de pesquisa, por meio de meta-análise em rede (indireta). A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada com a ferramenta AMSTAR-2³. Os resultados foram

sintetizados numa *Overview* das RS selecionadas. A descrição detalhada dos métodos e resultados da busca estão no Relatório de Recomendação nº 701/2022⁶².

Resumo das evidências:

Os resultados foram divididos em duas comparações principais: esquemas de dois medicamentos, RDc (lenalidomida e dexametasona até progressão da doença) *versus* TDc (talidomida e dexametasona até progressão da doença), e esquemas de três medicamentos, MPR-R (melfalana, prednisona e lenalidomida, seguido de manutenção com lenalidomida) *versus* MPT-T (melfalana, prednisona e talidomida, seguido de manutenção com talidomida). A síntese dos resultados foi baseada em cinco RSs^{37-39,64,65}, as quais incluíram os esquemas descritos acima. A avaliação da qualidade metodológica das RS apontou entre duas e cinco falhas metodológicas nas RS. A revisão publicada por Piechotta et al. 2019³⁸ foi a única que não apresentou falhas críticas.

RDc versus TDc (Tabela I)

Para **SG**, três RS^{38,39,64} mostraram superioridade para o esquema RDc quando comparado ao TDc.

Para **SLP**, houve divergência entre os resultados, uma RS³⁸ não apresentou diferença entre os esquemas, enquanto outras duas RS^{39,64} mostraram superioridade ao esquema RDc quando comparado ao TDc.

Na análise da **Suspensão por EA** (DEA), uma RS³⁸ mostrou que não houve diferença entre os dois esquemas; outra RS³⁹ mostrou que pacientes tratados com RDc apresentam menor risco para **EA neurológicos**.

MPR-R versus MPT-T (Tabela J)

Os esquemas MPR-R e MPT-T foram comparados em relação à **SG** e **SLP** por três^{38,39,64} e cinco RS^{37-39,64,65}, respectivamente. Em nenhuma delas houve diferença entre os dois esquemas. Duas RS^{38,39} apresentaram resultados de EA cujos achados apontaram que pacientes tratados com MPR-R apresentam menor risco para EA graves, como polineuropatia.

Tabela I. Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos neurológicos e Suspensão por eventos adversos na comparação RDc versus TDc em pacientes ineligíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Autor, ano	SG		SLP		EA Graves		EA Neurológicos		Suspensão por EA	
	HR	IC95 %	HR	IC95 %	RR	IC95 %	RR	IC95%	RR	IC95 %
Liu et al. 2017	0,32	0,20 a 0,52	0,32	0,13 a 0,76	-	-	-	-	-	-
Sekine et al. 2019	0,36	0,23 a 0,55	0,41	0,30 a 0,55	-	-	0,02	0,00 a 0,12	-	-
Piechotta et al. 2019	0,44	0,20 a 0,94	0,63	0,33 a 1,21	-	-	-	-	0,29	0,05 a 1,65

Tabela J. Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves, eventos adversos neurológicos e Suspensão por eventos adversos na comparação MPR-R versus MPT-T em pacientes inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Autor, ano	SG		SLP		EA Graves		EA Neurológicos		Suspensão por EA	
	HR	IC95 %	HR	IC95 %	RR	IC95 %	RR	IC95%	RR	IC95 %
Liu et al. 2017	1,08	0,90 a 1,30	0,81	0,58 a 1,12	-	-	-	-	-	-
Sekine et al. 2019	0,91	0,75 a 1,10	0,95	0,81 a 1,09	-	-	-	-	-	-
Piechotta et al. 2019	0,89	0,66 a 1,21	0,90	0,70 a 1,15	0,79	0,67 a 0,93	0,13	0,05 a 0,32	0,79	0,50 a 1,24
Blommestein et al. 2019	-	-	0,83	0,63 a 1,10	-	-	-	-	-	-
Gil-Guerra et al. 2020	-	-	0,96	0,83 a 1,11	-	-	-	-	-	-

Perfil de evidências:

Para avaliação da qualidade da evidência, foram utilizados os resultados publicados por Piechotta et al. 2019³⁸, cujo estudo apresenta melhor qualidade metodológica, conforme descrito acima.

RDc versus TDc

A Tabela K apresenta os resultados da certeza da evidência (GRADE) da comparação entre RDc versus TDc para os desfechos SG, SLP, Suspensão por EA. Para SG, a certeza da evidência foi considerada baixa e, para os desfechos, SLP e Suspensão por EA, a qualidade da evidência foi julgada como muito baixa.

MPR-R versus MPT-T

A Tabela L apresenta os resultados da avaliação da certeza da evidência (GRADE) da comparação entre MPR-R versus MPT-T para os desfechos SG, SLP, EA graves e Suspensão por EA. Na SG, SLP e Suspensão por EA, a certeza da evidência foi considerada baixa e, para o desfecho EA graves, a certeza da evidência foi considerada moderada.

Relatório preliminar

Tabela K. Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre lenalidomida e dexametasona (RDc) versus talidomida e dexametasona (TDc) quanto aos desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, Suspensão por eventos adversos*.

#	Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta		Estimativa indireta		Estimativa meta-análise da rede		Justificativa
			Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	
Sobrevida Global									
1	RDc	MPR-R	HR 0,98 [0,59-1,64]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a
2	MPR-R	MPT-T	HR 0,95 [0,67-1,33]	Baixa	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a Risco de viés ^b
3	MPT-T	MPc	HR 0,92 [0,66-1,32]	Baixa	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a Risco de viés ^c
4	MPc	TDc	HR 0,65 [0,38-1,11]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a
5	RDc	TDc	NA	NA	HR 0,44 [0,20-0,97]	Baixa	HR 0,44 [0,20-0,97]	Baixa	Risco de viés ^{b,c} Intransitividade ^d
Sobrevida livre de progressão									
1	RDc	MPR-R	HR 1,24 [0,83-1,86]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a
2	MPR-R	MPT-T	HR 1,0 [0,76-1,32]	Baixa	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a Risco de viés ^b

#	Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta		Estimativa indireta		Estimativa meta-análise da rede		Justificativa
			Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	
3	MPT-T	MPc	HR 0,84 [0,63-1,11]	Baixa	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a Risco de viés ^c
4	MPc	TDc	HR 0,77 [0,49-1,21]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a
5	RDc	TDc	NA	NA	HR 0,63 [0,33-1,21]	Muito baixa	HR 0,63 [0,33-1,21]	Muito baixa	Imprecisão ^a Risco de viés ^{b,c} Intransitividade ^d
Suspensão por evento adverso									
1	RDc	MPR-R	RR 2,11 [1,20-3,70]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Risco de viés ^f
2	MPR-R	MPT-T	RR 0,85 [0,52-1,39]	Baixa	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a Risco de viés ^g
3	MPT-T	MPc	RR 3,45 [2,08-5,56]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Risco de viés ^c
4	MPc	TDc	RR 0,76 [0,16-3,45]	Baixa	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a Risco de viés ^b
5	RDc	TDc	NA	NA	RR 3,44 [0,61-20]	Muito baixa	RR 3,44 [0,61-20]	Muito baixa	Imprecisão ^e Risco de viés ^{b,c} Intransitividade ^d

*A comparação de interesse está sinalizada em negrito. As demais comparações contribuem para a medida da comparação de interesse. Legenda: IC - intervalo de confiança; NA - não avaliado; HR - hazard ratio; RR: risco relativo; RDC: lenalidomida e dexametasona até progressão da doença; TDC: talidomida e dexametasona até progressão da doença; MPR-R: melfalana, prednisona e lenalidomida com manutenção de lenalidomida; MPT-T: melfalana, prednisona e talidomida com manutenção de talidomida; MP: melfalana e prednisona até progressão.

Notas:

- a. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível, pois o intervalo de confiança da medida passa pelo efeito nulo.
- b. A certeza da evidência foi rebaixada um nível, devido ao risco de viés do ensaio clínico HOVON87MM⁶⁷.
- c. A certeza da evidência foi rebaixada um nível, devido ao risco de viés do ensaio clínico HOVON 49⁶⁸.
- d. A certeza da evidência foi rebaixada um nível, devido às diferenças das populações do estudo quanto ao estadiamento da doença.
- e. A certeza da evidência foi rebaixada dois níveis por imprecisão, pois o intervalo de confiança da medida passa pelo efeito nulo e é amplo.
- f. A certeza da evidência foi rebaixada um nível, devido ao risco de viés de detecção do ensaio clínico EMN01⁶⁹.
- g. Rebaixado um nível devido ao risco de viés de detecção do estudo ECOG E1A06⁷⁰ e por viés de seleção e detecção no estudo HOVON87MM⁶⁷.

Tabela L. Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre melfalana, prednisona e lenalidomida com manutenção de lenalidomida (MPR-R) versus melfalana, prednisona e talidomida com manutenção de talidomida (MPT-T) quanto aos desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves, Suspensão por eventos adversos*.

#	Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta		Estimativa indireta		Estimativa da meta-análise em rede		Justificativa
			Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	
Sobrevida Global									
1	MPR-R	MP	HR 0,95 [0,54-1,67]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a
2	MP	MPT-T	HR 0,94 [0,57-1,56]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Imprecisão ^a
3	MPR-R	MPT-T	HR 0,95 [0,67-1,33]	Baixa	HR 0,71 [0,36-1,38]	Baixa	HR 0,89 [0,66-1,21]	Baixa	Imprecisão ^a Risco de viés ^b Intransitividade ^c
Sobrevida livre de progressão									
1	MPR-R	MP	HR 0,40 [0,25-0,64]	Alta	NA	NA	NA	NA	
2	MP	MPT-T	HR 1,61 [1,07-2,43]	Alta	NA	NA	NA	NA	
3	MPR-R	MPT-T	HR 1,0 [0,76-1,32]	Baixa	HR 0,59 [0,34-1,03]	Baixa	HR 0,90 [0,70-1,15]	Baixa	Imprecisão ^a Risco de viés ^b Intransitividade ^c
Eventos adversos graves									
1	MPR-R	MPT-T	RR 0,79 [0,67-0,93]	Moderada	NA	NA	RR 0,79 [0,67-0,93]	Moderada	Risco de viés ^d
Suspensão por evento adverso									

#	Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta		Estimativa indireta		Estimativa da meta-análise em rede		Justificativa
			Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	Estimativa de efeito [IC 95%]	GRADE	
1	MPR-R	MP	3,03 [1,28-7,14]	Alta	NA	NA	NA	NA	
2	MP	MPT-T	0,26 [0,09-0,71]	Moderada	NA	NA	NA	NA	Risco de viés ^e
3	MPR-R	MPT-T	0,85 [0,52-1,39]	Baixa	0,50 [0,15-1,69]	Muito baixa	0,79 [0,50-1,24]	Baixa	Imprecisão^a Risco de viés^f Intransitividade^c

*A comparação de interesse está sinalizada em negrito. As demais comparações contribuem para a medida da comparação de interesse. Legenda: IC - intervalo de confiança; NA - não avaliado; HR - hazard ratio; RR: risco relativo; MPR-R: melfalana, prednisona e lenalidomida com manutenção de lenalidomida; MPT-T: melfalana, prednisona e talidomida com manutenção de talidomida; MP: melfalana e prednisona. Notas:

- a. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível, pois o intervalo de confiança da medida passa pelo efeito nulo.
- b. A certeza da evidência foi rebaixada um nível, devido ao risco de viés do ensaio clínico HOVON87MM⁶⁷.
- c. A certeza da evidência foi rebaixada um nível, devido às diferenças das populações do estudo quanto ao estadiamento da doença.
- d. A certeza da evidência foi rebaixada um nível pelo risco de viés de detecção, devido a falta de cegamento do estudo ECOG E1A06⁷⁰.
- e. A certeza da evidência foi rebaixada um nível pelo risco de viés de detecção, devido à falta de cegamento do estudo GIMEMA⁷¹.
- f. Rebaixado um nível devido ao risco de viés de detecção do estudo ECOG E1A06 (16) e por viés de seleção e detecção no estudo HOVON87MM⁶⁷

QUESTÃO 7: Deve-se utilizar anticorpos monoclonais (daratumumabe) em monoterapia ou associado a outros medicamentos no paciente com mieloma múltiplo, em recidiva ou doença refratária?

Recomendação 7: Por não ter sido incorporada no âmbito do SUS para o tratamento de MM, esta diretriz não preconiza o uso desta tecnologia. Entretanto, por se tratar de uma dúvida clínica, foi realizada a síntese e a avaliação crítica das evidências.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos, com RS, em recidiva ou doença refratária

Intervenção: Anticorpos monoclonais (daratumumabe) em monoterapia ou associado a outros medicamentos

Comparador: Esquemas terapêuticos sem anticorpos monoclonais

Desfechos: SG, SLP, qualidade de vida (QV), TRC, taxa de resposta parcial muito boa (RPMB) e EA.

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a referência de um ECR e a síntese de evidências foi apresentada no Relatório de Recomendação nº 702/2022⁷², relativo à proposta de incorporação do daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Foi realizada busca estruturada nas bases MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library e manual em julho de 2021. A seleção dos estudos e a extração dos dados foram realizadas por dois pesquisadores independentes. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por meio do consenso. A estratégia de busca localizou 961 publicações e, ao final, foram selecionadas dez RS^{42,43,73-80} e um ECR - CASTOR⁸¹⁻⁸⁵ que satisfizeram a pergunta de pesquisa. A avaliação da qualidade metodológica das RS foi realizada com a ferramenta AMSTAR-2³ e do ECR foi realizada por meio da ferramenta RoB 2⁴. Os resultados foram apresentados e sintetizados, baseados apenas no estudo CASTOR, por ser o único a incluir o esquema previsto em bula⁸⁶. A descrição detalhada dos métodos e resultados da busca estão no Relatório de Recomendação nº 702/2022⁷².

Resumo das evidências:

Os resultados do estudo CASTOR⁸¹⁻⁸⁵ foi considerado para síntese de evidências e comparou o esquema daratumumabe, bortezomibe e dexametasona (DVD) versus bortezomibe e dexametasona (VD). A avaliação geral do risco de viés

foi de 'algumas preocupações' quanto ao risco de viés para os desfechos de eficácia (SLP, QV, RC e RPMB) e de 'alto risco' para o desfecho EA. O tempo de seguimento das publicações consideradas variou de 12 a 48 meses.

A **SG** não pode ser avaliada pois a mediana não foi alcançada.

Para **SLP** (16,7 vs. 7,1 meses; HR 0,31, IC95% 0,24 a 0,39), **RC** (28,2% vs. 8,9%; $p < 0,0001$) e **RPMB** (60,9% vs. 29,2%; $p < 0,0001$), houve benefício para os pacientes que receberam daratumumabe.

Em relação à **QV**, não houve diferença entre os escores de avaliados pelas ferramentas EORTC QLQ-C30 ($p=0,9163$) e EQ-5D-5L ($p=0,8072$) no início e no final do estudo.

Considerando os desfechos de segurança, daratumumabe não parece aumentar o risco de **Suspensão por EA** (7,4% para esquema com daratumumabe vs. 9,3% para esquema sem daratumumabe) ou a incidência de **EA** (98,8% vs. 95,4%).

Perfil de evidências:

Para avaliação da qualidade da evidência, foram utilizados os resultados do estudo CASTOR. Os resultados da certeza da evidência (GRADE) da comparação entre DVD versus VD para o desfecho QV e Suspensão por EA foi considerada alta. Para os desfechos SLP, a evidência foi considerada moderada (Tabela M).

Tabela M. Avaliação da qualidade da evidência para daratumumabe, bortezomibe e dexametasona comparado a bortezomibe e dexametasona para controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Avaliação de confiança							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Confiança da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com bortezomibe + dexametasona	Com daratumumabe + bortezomibe + dexametasona		Risco com bortezomibe + dexametasona	Diferença de risco com daratumumabe + bortezomibe + dexametasona
Sobrevida global - não mensurados											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Qualidade de vida relacionada à saúde (seguimento: mediana 19,4 meses)											
498 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	As ferramentas EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L mostraram que a QVRS foi mantida durante o tratamento para os pacientes de ambos os grupos que permaneceram no estudo. Não foram observadas diferenças significativas nas alterações médias dos mínimos quadrados da linha de base entre DARA+BORT+DEXA e BORT+DEXA em nenhum momento para as pontuações do estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 ou a pontuação do utilitário EQ-5D-5L. Uma diferença significativa foi observada apenas na semana 21 em favor de DARA+BORT+DEXA para a pontuação da escala visual analógica (p = 0,0185). Nenhuma diferença significativa no estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 foi observada para o tempo médio de melhora (5,0 versus 5,1 meses; HR, 0,99; IC95%, 0,76-1,29; p = 0,9163). Da mesma forma, nenhuma diferença significativa no tempo médio de melhora foi observada para o EQ-5D-5L Utility Score (7,7 versus 3,5 meses; HR, 0,82; IC95%,				

Avaliação de confiança							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Confiança da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com bortezomib e + dexametasona	Com daratumumabe + bortezomib e + dexametasona		Risco com bortezomib e + dexametasona	Diferença de risco com daratumumabe + bortezomib e + dexametasona
							0,62-1,08; p = 0,1469) ou o escore da escala visual analógica (5,0 versus 5,0 meses; HR, 1,03; IC 95%, 0,79-1,35; p = 0,8072).				

Suspensão por evento adverso (seguimento: mediana 7,4 meses)

471 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	22/237 (9,3%)	17/234 (7,3%)	não estimável	93 por 1.000	
-------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------	---------------	---------------	---------------	--------------	--

Evento adverso grave - não mensurados

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Sobrevida livre de progressão

498 (1 ECR)	não grave	não grave	grave a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕ MODERADA	247 participantes	251 participantes	HR 0.31 (0.24 para 0.39) [Progressão ou morte]	Baixo 81 por 1.000	378 mais por 1.000 (de 294 mais para 466 mais)
-------------	-----------	-----------	---------	-----------	--------	--------------	-------------------	-------------------	---	---------------------------	---

Legenda: BORT (Bortezomibe), DARA (Daratumumabe), DEXA (Dexametasona), ECR (ensaio clínico randomizado), HR (Hazard ratio)

Explicações:

a - Evidência indireta, uma vez que sobrevida livre de progressão não é desfecho validado para predição de sobrevida global no contexto do mieloma múltiplo.

Referências: Palumbo et al. 2016⁸¹, Spencer et al. 2018⁸², Mateos et al. 2020⁸³, Mateos et al. 2020a⁸⁴ e Weisel et al. 2020⁸⁵.

7. REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria nº 27 de 05 de dezembro de 2023. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. [Internet]. 2023. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-27.pdf>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Relatório de Recomendação nº 847 - Carfilzomibe para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. [Internet]. 2023. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatrioderecomendacao847Carfilzomibe.pdf>

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708 de 6 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. [Internet]. 2015. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2011/prt0708_25_10_2011.html

2. GRADE Guidance Group. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation. [Internet]. [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>

3. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21;j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>

4. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Assessing risk of bias in a randomized trial. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 62 [Internet]. 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.

5. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Oct 18;155(8):529. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>

6. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas. Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. [Internet]. Brasília; 2014. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf

7. Durak Aras B, Akay OM, Sungar G, Bademci G, Aslan V, Caferler J, et al. Conventional and molecular cytogenetic analyses in Turkish patients with multiple myeloma. *Turkish J Hematol* [Internet]. 2011 Aug 1; Available from: http://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdiret=tjh&plng=eng&un=TJH-24993

8. Ashok V, Ranganathan R, Chander S, Damodar S, Bhat S, S NK, et al. Comparison of Diagnostic Yield of a FISH Panel Against Conventional Cytogenetic Studies for Hematological Malignancies: A South Indian Referral Laboratory Analysis Of 201 Cases. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2017 Dec 29;18(12):3457–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29286619>
9. Yuregir OO, Sahin FI, Yilmaz Z, Kizilkilic E, Karakus S, Ozdogu H. Fluorescent in situ hybridization studies in multiple myeloma. *Hematology* [Internet]. 2009 Apr 18;14(2):90–4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/102453309X385250>
10. Aydin C, Ulas T, Hangul C, Yucel OK, Iltar U, Salim O, et al. Conventional Cytogenetics and Interphase Fluorescence In Situ Hybridization Results in Multiple Myeloma: A Turkey Laboratory Analysis of 381 Cases. *Indian J Hematol Blood Transfus* [Internet]. 2020 Apr 25;36(2):284–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12288-019-01215-5>
11. Chang H, Li D, Zhuang L, Nie E, Bouman D, Stewart AK, et al. Detection of Chromosome 13q Deletions and IgH Translocations in Patients with Multiple Myeloma by FISH: Comparison with Karyotype Analysis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2004 May 3;45(5):965–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428190310001638832>
12. Gole L, Lin A, Chua C, Chng WJ. Modified clg-FISH protocol for multiple myeloma in routine cytogenetic laboratory practice. *Cancer Genet* [Internet]. 2014 Jan;207(1–2):31–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210776213001683>
13. Hamdaoui H, Benlarroubia O, Ait Boujmia OK, Mossafa H, Ouldin K, Belkhatay A, et al. Cytogenetic and FISH analysis of 93 multiple myeloma Moroccan patients. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2020 Sep 23;8(9). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.1363>
14. He J, Yang L, Meng X, Wei G, Wu W, Han X, et al. A Retrospective Analysis of Cytogenetic and Clinical Characteristics in Patients With Multiple Myeloma. *Am J Med Sci* [Internet]. 2013 Feb;345(2):88–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962915307321>
15. Ikbali Atli E, Gurkan H, Onur Kirkizlar H, Atli E, Demir S, Yalcintepe S, et al. Pros and cons for fluorescent in situ hybridization, karyotyping and next generation sequencing for diagnosis and follow-up of multiple myeloma. *Balk J Med Genet* [Internet]. 2021 Mar 23;23(2):59–64. Available from: <https://www.sciendo.com/article/10.2478/bjmg-2020-0020>
16. Kishimoto RK, de Freitas SLVV, Ratis CA, Borri D, Sitnik R, Velloso EDRP. Validation of interphase fluorescence in situ hybridization (iFISH) for multiple myeloma using CD138 positive cells. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2016 Apr;38(2):113–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1516848416000086>
17. Legües ME, Morales P, Valenzuela M, Encina A, Martí MJ, Bascuñán C, et al. Características citogenéticas y detección de anormalidades de alto riesgo en

mieloma múltiple. Rev Med Chil [Internet]. 2019;147(1):61-4. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000100061&lng=en&nrm=iso&tlng=en

18. Boneva T, Brazma D, Gancheva K, Howard-Reeves J, Raynov J, Grace C, et al. Can genome array screening replace FISH as a front-line test in multiple myeloma? Genes, Chromosom Cancer [Internet]. 2014 Aug;53(8):676-92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gcc.22178>

19. Yu Y, Brown Wade N, Hwang AE, Nooka AK, Fiala MA, Mohrbacher A, et al. Variability in Cytogenetic Testing for Multiple Myeloma: A Comprehensive Analysis From Across the United States. JCO Oncol Pract [Internet]. 2020;16(10):e116g-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32469686>

20. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 Apr 20; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010816.pub2>

21. Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients. Cancer [Internet]. 2013 Dec 1;119(23):4119-28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.28325>

22. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Fonte Pithan C, Sosnoski M, Morais VD, et al. Frontline treatment for transplant-eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta-analysis. Hematol Oncol [Internet]. 2019 Feb 20;37(1):62-74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2552>

23. Zeng Z, Lin J, Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Hematol [Internet]. 2013 Jul 2;92(7):935-43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-013-1711-7>

24. Zeng Z-H, Chen J-F, Li Y-X, Zhang R, Xiao L-F, Meng X-Y. Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer Manag Res [Internet]. 2017 Jul;Volume 9:287-98. Available from: <https://www.dovepress.com/induction-regimens-for-transplant-eligible-patients-with-newly-diagnos-peer-reviewed-article-CMAR>

25. Higgins J, Altman DG, Sterne J. Assessing risk of bias in included studies. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 5.1.0. 2011.

26. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood [Internet]. 2012 Aug 23;120(8):1589-96. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/120/8/1589/30806/Superiority-of-bortezomib-thalidomide-and>

27. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3. *Lancet* [Internet]. 2010 Dec;376(9758):2075–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610614249>
28. Cavo M, Galli M, Pantani L, Di Raimondo F, Crippa C, Offidani M, et al. Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Incorporated Into Autotransplantation Is Associated with More Favorable Outcomes After Relapse in Comparison with Thalidomide-Dexamethasone Plus Autotransplantation in Multiple Myeloma. *Blood* [Internet]. 2012 Nov 16;120(21):4210–4210. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/120/21/4210/86776/BortezomibThalidomideDexamethasone-Incorporated>
29. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2012 Jul 5;120(1):9–19. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/120/1/9/30142/Bortezomibthalidomide-dexamethasone-is-superior-to>
30. Cavo M, Galli M, Pezzi A, Di Raimondo F, Crippa C, Offidani M, et al. Persistent Improvement In Clinical Outcomes With Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Vs Thalidomide-Dexamethasone Incorporated Into Double Autologous Transplantation For Multiple Myeloma: An Updated Analysis Of Phase 3 Gimema-MMY-3006 Study. *Blood* [Internet]. 2013 Nov 15;122(21):2090–2090. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/122/21/2090/11751/Persistent-Improvement-In-Clinical-Outcomes-With>
31. Brioli A, Pezzi A, Mügge L, Derudas D, Petti MC, Zannetti B., et al. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Leipzig, 14.–18. Oktober 2016: Abstracts. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2016;39(3):1–348. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/449050>
32. Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Galli M, Pantani L, Dozza L, et al. A triplet bortezomib-and immunomodulator-based therapy before and after double ASCT improves overall survival of newly diagnosed mm patients: final analysis of phase 3 gimema-MMY-3006 study [Internet]. Vol. 2, HemaSphere. 23rd Congress of the European Hematology Association Stockholm, Sweden; 2018. p. 1–1113. Available from: <https://journals.lww.com/02014419-201806001-00001>
33. Tacchetti P, Zamagni E, Patriarca F, Petrucci MT, Dozza L, Galli M, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone and double autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple mieloma: Final results of the phase 3 GIMEMA-MMY-3006 trial. *Haematologica*. 47th Congress of the Italian Society of Hematology; 2019.

34. Tacchetti P, Pantani L, Patriarca F, Petrucci MT, Zamagni E, Dozza L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone followed by double autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GIMEMA-MMY-3006): long-term follow-up analysis of a randomised phase 3, open-label study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 Dec;7(12):e861–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302620303239>
35. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Oct 20;28(30):4621–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.27.9158>
36. Janssen-Cilag. VELCADE: pó liofilizado. São José dos Campos; 2017.
37. Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. *Haematologica* [Internet]. 2019 May;104(5):1026–35. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2018.206912>
38. Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, et al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Nov 25; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013487>
39. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan C da F, Sosnoski M, Morais VD, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2019 Nov;143:102–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842818304955>
40. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Aug 28;359(9):906–17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0801479>
41. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv* [Internet]. 2017 Feb 28;1(7):455–66. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/1/7/455/16025/Network-metaanalysis-of-randomized-trials-in>
42. Luo X-W, Du X-Q, Li J-L, Liu X-P, Meng X-Y. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018 Aug;Volume 10:2817–23. Available

from: <https://www.dovepress.com/treatment-options-for-refractoryrelapsed-multiple-myeloma-an-updated-e-peer-reviewed-article-CMAR>

43. Schmitz S, Maguire Á, Morris J, Ruggeri K, Haller E, Kuhn I, et al. The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Dec 28;18(1):66. Available from: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-018-0509-7>

44. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jun 16;352(24):2487–98. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043445>

45. Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, Miyamoto K, Maruyama D, Yamamoto K, et al. Bortezomib plus dexamethasone vs thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci* [Internet]. 2018 May 17;109(5):1552–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.13550>

46. Lee SJ, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, San Miguel J-F, et al. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. *Br J Haematol* [Internet]. 2008 Sep; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2008.07378.x>

47. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº44 de 25 de setembro de 2020. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo previamente tratados, conforme estabelecido pelo Ministério [Internet]. 2020. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-44-de-25-de-setembro-de-2020-279712041>

48. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº700. Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. [Internet]. 2022. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_700_lenalidomida_elegiveis_mieloma_multiplo_.pdf

49. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1;4(10):1389. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.2961>

50. Li J-L, Fan G-Y, Liu Y-J, Zeng Z-H, Huang J-J, Yang Z-M, et al. Long-Term Efficacy of Maintenance Therapy for Multiple Myeloma: A Quantitative Synthesis of 22 Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Apr 30;9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.00430/full>

51. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* [Internet]. 2012 Jan 5;119(1):7–15. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/119/1/7/125748/The-role-of-maintenance-thalidomide-therapy-in>
52. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Cook G, et al. Long-term Follow-up of MRC Myeloma IX Trial: Survival Outcomes with Bisphosphonate and Thalidomide Treatment. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2013 Nov 1;19(21):6030–8. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-12-3211>
53. Holstein SA, Jung S-H, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2017 Sep;4(9):e431–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302617301400>
54. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1770–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114083>
55. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Oct 10;35(29):3279–89. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.72.6679>
56. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1782–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114138>
57. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Sep 4;371(10):895–905. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402888>
58. Jackson G, Davies F., Pawlyn C, Cairns D, Striha A, Hockaday A, et al. Lenalidomide Maintenance Significantly Improves Outcomes Compared to Observation Irrespective of Cytogenetic Risk: Results of the Myeloma XI Trial. *Blood* [Internet]. 2017;130(Supplement 1):436. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement1/436/72685/Lenalidomide-Maintenance-Significantly-Improves>
59. McCarthy PL, Richardson P, Suman V, Cooper M, Saunders O, Dhanasiri S, et al. Survival Analysis from the CALGB Study of Lenalidomide Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Post-Autologous Stem Cell Transplantation Adjusted for Crossover (Alliance 100104). *Blood* [Internet]. 2018

Nov 29;132(Supplement 1):4737-4737. Available from:
[https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement
1/4737/262206/Survival-Analysis-from-the-CALGB-Study-of](https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement_1/4737/262206/Survival-Analysis-from-the-CALGB-Study-of)

60. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, San-Miguel J, Cavo M, Pawlyn C, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* [Internet]. 2021 Jan 19;35(1):31-44. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-01016-0>

61. Ludwig H, Durie BGM, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2012 Mar 29;119(13):3003-15. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/119/13/3003/29610/IMWG-consensus-on-maintenance-therapy-in-multiple>

62. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação n °701. Lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. [Internet]. 2022. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20210314_Relatorio_701_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf.

63. 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* [Internet]. 2017 Jan 2;58(1):153-61. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2016.1177772>

64. Liu X, Chen J, He Y, Meng X, Li K, He C, et al. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2016 Dec;Volume 10:121-8. Available from: <https://www.dovepress.com/comparing-efficacy-and-survivals-of-initial-treatments-for-elderly-pat-peer-reviewed-article-OTT>

65. Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ. Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* [Internet]. 2020 Jul 15;105(1):56-65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13407>

66. Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, 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* [Internet]. 2020 Feb 23;61(3):668-79. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2019.1683736>

67. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist U-H, Salomo M, Bos GMJ, Levin M-D, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2016 Mar 3;127(9):1109-16. Available from:

<https://ashpublications.org/blood/article/127/9/1109/126469/Melphalan-prednisone-and-lenalidomide-versus>

68. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, et al. Phase III Study of the Value of Thalidomide Added to Melphalan Plus Prednisone in Elderly Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Jul 1;28(19):3160–6. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.26.1610>

69. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, Benevolo G, Patriarca F, Mina R, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2016 Mar 3;127(9):1102–8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/127/9/1102/126446/Triplet-vs-doublet-lenalidomidecontaining-regimens>

70. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Callander NS, Chanan-Khan AA, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2015 Sep 10;126(11):1294–301. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/126/11/1294/34394/Melphalan-prednisone-and-thalidomide-vs-melphalan>

71. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* [Internet]. 2008 Oct 15;112(8):3107–14. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/112/8/3107/114920/Oral-melphalan-prednisone-and-thalidomide-in>

72. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação n °702. Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. [Internet]. 2022. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf.

73. Arcuri LJ, Americo AD. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Hematol* [Internet]. 2021 Mar 11;100(3):725–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-021-04404-3>

74. Botta C, Martino EA, Conticello C, Mendicino F, Vigna E, Romano A, et al. Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Apr 14;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.643490/full>

75. Dhakal B, Narra RK, Giri S, Szabo A, Smunt TL, Ghose S, et al. Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Cancer* [Internet]. 2020 Jun

15;126(12):2791–801. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.32831>

76. Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, et al. A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2019 Jan 2;60(1):151–62. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2018.1466392>

77. Zheng Y, Shen H, Xu L, Feng J, Tang H, Zhang N, et al. Monoclonal Antibodies versus Histone Deacetylase Inhibitors in Combination with Bortezomib or Lenalidomide plus Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: An Indirect-Comparison Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *J Immunol Res* [Internet]. 2018 Jun 27;2018:1–20. Available from:
<https://www.hindawi.com/journals/jir/2018/7646913/>

78. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine J-G, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* [Internet]. 2018 Mar;40(3):480–494.e23. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014929181830047X>

79. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget* [Internet]. 2017 May 16;8(20):34001–17. Available from:
<https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.16987>

80. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Apr 20;35(12):1312–9. Available from:
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.71.1663>

81. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Aug 25;375(8):754–66. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606038>

82. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* [Internet]. 2018 Dec;103(12):2079–87. Available from:
<http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2018.194118>

83. Mateos M-V, Spencer A, Nooka AK, Pour L, Weisel K, Cavo M, et al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica* [Internet]. 2020 Feb;105(2):468–77. Available from:
<http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2019.217448>

84. Mateos M-V, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2020 Aug;20(8):509–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265019320105>

85. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. J Hematol Oncol [Internet]. 2020 Dec 20;13(1):115. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00948-5>

86. Janssen-Cilag. Dalinvi: Solução para diluição para infusão. São José dos Campos; 2020.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

Protocolo	Descrição
VTD	Bortezomibe - 1,3mg/m ² SC; D1, D8, D15, D22
	Talidomida - 100mg/dia VO;
	Dexametasona - 40mg/dia VO; D1-D4 Intervalo entre os ciclos: 35 dias
VCD	Bortezomibe - 1,3mg/m ² SC; D1, D8, D15, D22
	Ciclofosfamida - 50mg/dia VO uso contínuo
	Dexametasona - 20mg/dia VO; D1, D2, D8, D9, D15, D16, D22 e D23
	Repetir o ciclo a cada 28 dias.
VTD-PACE	Dexametasona - 40mg VO; 1x ao dia
	Talidomida - 50 - 100 mg VO; 1X ao dia
	Cisplatina - 10 mg/m ² EV 1x ao dia
	Doxorrubicina - 9mg/m ² EV 1x ao dia
	Ciclofosfamida - 300mg/m ² VO 1x por semana; ou 400mg/m ² IV 1x ao dia
	Etoposídeo - 40 mg/m ² EV 1x ao dia
	Bortezomibe - 1 mg/m ² IV ou SC; 1x ou 2x por semana
	Indução:
	Dias 1, 4, 8, and 11: Bortezomibe 1 mg/m ² IV ou SC
	Dia 4-7: Talidomida 50-200 mg/dia VO ao dormir + dexametasona 40 mg/dia VO
	Dia 4-7: Ciclofosfamida 400 mg/m ² infusão IV contínua diária + etoposídeo 40 mg/m ² infusão contínua IV diária + cisplatina 10 mg/m ² continuous infusão contínua IV diária + doxorrubicina 10 mg/m ² infusão contínua IV diária.
	Consolidação:
	Ciclo 1: Início em 6 semanas a 4 meses após o transplante
Dias 1, 4, 8, and 11: Bortezomibe 1 mg/m ² IV ou SC	
Dias 1-4: Talidomida 50-200mg/dia VO ao dormir + dexametasona 40mg /dia VO	
Dias 1-4: Ciclofosfamida 300 mg/m ² infusão contínua IV diária + etoposídeo 30 mg/m ² infusão contínua IV diária + cisplatina 7.5 mg/m ² infusão contínua IV diária + doxorrubicina 7.5 mg/m ² infusão contínua IV diária	
Ciclo 2: Início em 2 a 4 meses após o ciclo 1.	
Dias 1, 4, 8, and 11: Bortezomibe 1 mg/m ² IV or SC	
Dias 1-4: Talidomida 50-200mg/dia VO ao dormir + dexametasona 40mg/dia VO	
Days 4-7: Ciclofosfamida 300 mg/m ² infusão contínua IV diária + etoposídeo 30mg/m ² infusão contínua IV diária + cisplatina 7.5mg/m ² infusão contínua IV diária + doxorrubicina 7.5mg/m ² infusão contínua IV diária	

Protocolo	Descrição
Melfalano	Dose única a ser administrado no D1 e D2 na posologia de 200mg/m ² .
Talidomida	Dose única de 100 mg/m ²
MPT	Melfalano - 0,25mg/kg/dia VO; D1-D4
	Prednisona - 60 mg/m ² VO 1x ao dia
	Talidomida - 200 mg VO; 1X ao dia, contínuo
VMP	Bortezomibe - 1,3mg/m ² IV ou SC; 1x ou 2x por semana
	Melfalano - 9 mg/m ² VO 1x ao dia; 200mg/m ² IV dose única para condicionamento pré-TCTH
	Prednisona - 2mg/kg/dia VO; D1-D4
	Repetir o ciclo a cada 4 semanas.
CTD	Ciclofosfamida - 500mg VO; D1, D8; D15
	Talidomida - 200mg/dia
	Dexametasona - 40mg/ dia VO; D1-D4
Vd	Bortezomibe - 1,3mg/m ² IV ou SC; 1x ou 2x por semana
	Dexametasona - 40mg VO; 1x ao dia
Kd	Carfilzomibe - 56mg/m ² IV; D1, D2, D8, D9, D15, D16 [20mg/m ² D1 e D2 somente no ciclo 1]
	Dexametasona - 20mg VO; D1, D2, D8, D9, D15, D16
DCEP	Dexametasona - 40 mg VO; 1x ao dia
	Ciclofosfamida - 400 mg/m ² IV 1x ao dia
	Etoposídeo - 40 mg/m ² IV 1x ao dia
	Cisplatina - 10-15 mg/m ² IV 1x ao dia Repetir os ciclos a cada 4 semanas até resposta máxima, progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
CED	Ciclofosfamida - 400 mg/m ² IV 1x ao dia
	Etoposídeo - 40 mg/m ² EV 1x ao dia
	Infusão contínua nos dias 1 a 4
	Dexametasona - 40mg VO; 1x ao dia, nos dias 1 a 4 Repetir após 28 dias, por 3 a 6 ciclos.

APÊNDICE 3 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
	<p>Unificação com o Protocolo de Uso</p> <p>Alteração do formato</p>	<p>Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. [Portaria SECTICS/MS nº 65/2023; Relatório de Recomendação nº 874]</p>	<p>Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário que receberam uma única terapia prévia no Sistema Único de Saúde (SUS). [Portaria SECTICS/MS nº 59/2023; Relatório de Recomendação nº 848]</p> <p>Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam terapia prévia [Portaria SCTIE/MS nº 102/2022; Relatório de Recomendação nº 768]</p>
<p>Portaria Conjunta SAES-SECTICS/NS nº 27/2023 [Relatório de Recomendação nº 762]</p>	<p>Atualização das DDT</p>	<p>Teste citogenético por Hibridização in Situ por Fluorescência (FISH) para detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo [Portaria SCTIE/MS nº 20/2022; Relatório de Recomendação nº 699]</p> <p>Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes</p>	<p>Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas [Portaria SCTIE/MS nº 21/2022; Relatório de Recomendação nº 700]</p> <p>Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para</p>

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
		<p>adultos, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas [Portaria SCTIE/MS nº 45/2020; Relatório de Recomendação nº559]</p> <p>Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos previamente tratados [Portaria SCTIE/MS nº 44/2020; Relatório de Recomendação nº 557]</p> <p>Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos, não previamente tratados, elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas [Portaria SCTIE/MS nº 43/2020; Relatório de Recomendação nº 558]</p>	<p>o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário [Portaria SCTIE/MS nº 18/2022; Relatório de Recomendação nº 702]</p> <p>Lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. [Portaria SCTIE/MS nº 16/2022; Relatório de Recomendação nº 701]</p>
Portaria SAS/MS nº 708/2015	Primeira versão da Diretrizes	-	-
Portaria SAS/MS nº 298/2013	Protocolo de Uso de Talidomida	-	-



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE **136**
SAÚDE