
MIELOMA MÚLTIPLO – A MELHOR COMBINAÇÃO PARA O TRATAMENTO INICIAL DO PACIENTE ELEGÍVEL PARA O TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS É COM TRÊS OU QUATRO FÁRMACOS DE CLASSES TERAPÊUTICAS DIFERENTES?

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: setembro de 2020.

Autoria: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular.

Participantes: Angelo Maiolino, Vânia Tietsche de Moraes Hungria, Roberto J. P. Magalhaes, Gracia Aparecida Martinez, Edvan de Queiroz Crusóé, Walter Moisés Tobias Braga, Danielle Leão Cordeiro de Farias, Rosane Isabel Bittencourt, Jorge Vaz Pinto Neto, Glaciano Nogueira Ribeiro.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo, Guilherme Tavares e Luca Tristão.

Objetivo

O objetivo desta diretriz é determinar qual a melhor combinação para o tratamento inicial do paciente elegível para o transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (TACTH), definindo os benefícios e danos de cada combinação analisada.

Método

Esta diretriz é sustentada por meio de revisão sistemática que procura responder à seguinte dúvida clínica: “Qual a melhor combinação para o tratamento inicial do paciente elegível para o transplante? Três ou quatro fármacos de classes terapêuticas diferentes?”

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

- 1- Pacientes adultos com diagnóstico de Mieloma Múltiplo (MM)
- 2- Pacientes elegíveis para o transplante autólogo de células tronco hematopoéticas
- 3- Estudos que realizam o tratamento inicial do paciente (pré-transplante) usando a comparação entre três fármacos de classes terapêuticas diferentes e quatro fármacos de classes terapêuticas diferentes
- 4- Ensaios Clínicos Randomizados (ECR)
- 5- Sem limite de tempo
- 6- Sem limite de idioma
- 7- Texto completo disponível

A busca da evidência será realizada nas bases de informação científica virtual: Medline e EMBASE. Utilizando as seguintes estratégias de busca:

Medline: (multiple myeloma) AND (Lenalidomide OR Thalidomide OR Cyclophosphamide OR Daratumumab) AND ((transplantation OR transplant) AND autologous))

EMBASE: ('multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' OR (multiple AND ('myeloma'/exp OR myeloma))) AND ('daratumumab'/exp OR daratumumab) AND [embase]/lim AND ('transplantation'/exp OR transplantation OR 'transplant'/exp OR transplant) AND autologous

Dos estudos foram extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, número absoluto de eventos, tempo de seguimento.

Os riscos de vieses dos ensaios clínicos randomizados incluídos foram analisados segundo os seguintes critérios: questão focal, randomização, alocação vendada, duplo cegamento, perdas menores que 20%, análise por intenção de tratamento, características prognósticas, presença do desfecho que importa, tempo para o desfecho, método de medida do desfecho, cálculo amostral, interrupção precoce e JADAD (escala com variação de 0 a 5 pontos, que leva em consideração a randomização, duplo cegamento e perdas).

As medidas utilizadas para expressar benefício e dano variaram de acordo com os desfechos e expressos por meio de variáveis contínuas (média e desvio padrão) ou por variáveis categóricas (número absoluto de eventos). Em medidas contínuas os resultados serão de diferença de médias e desvio padrão, e em medidas categóricas serão de diferenças de riscos e número necessários para tratar ou para produzir dano, considerando-se o número de pacientes. O nível de confiança utilizado foi de 95%.

Os resultados dos estudos incluídos poderão ser agregados e meta-analisados por meio do software RevMan 5.3¹.

Além disso, a qualidade da evidência será graduada em alta, moderada, baixa ou muito baixa pelo instrumento GRADE², levando-se em consideração o risco de vieses, a presença de inconsistência, imprecisão ou evidência indireta na meta-análise dos desfechos, e da presença de viés de publicação.

Resultados

Na consulta às bases de informação científica Medline e EMBASE foi recuperado respectivamente 1.336 e 258 artigos, dos quais após serem eliminadas as duplicatas e atender aos critérios de elegibilidade foram selecionados 17 para terem acessados seus textos completos. Destes últimos foram selecionados três ECR³⁻⁵ para sustentar as recomendações.

Os principais motivos de exclusão foram: coortes retrospectivos, estudos de manutenção, ECR fase II, ECR fase III comparando com e sem transplante, ECR fase III comparando outros regimes de tratamento inicial, carta ao editor, e revisão sistemática com meta-análise.

Então, pacientes com MM (n= 2.294) elegíveis ao TACTH foram alocados em 2 grupos de tratamento inicial (três ou quatro fármacos de classes terapêuticas diferentes) sendo analisados cinco desfechos principais: resposta após indução; resposta após transplante, divididas em:

resposta parcial muito boa (VGPR), resposta completa (CR), resposta parcial (PR), resposta total (OR), sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS) e toxicidade (Tabela 1).

Resposta Após Indução (Tabela 2)

Não há diferença entre as duas formas ou dois grupos de tratamento quando seus resultados são agregados (meta-analisados), em relação aos desfechos de resposta pós indução (OR, PR, CR e VGPR)³⁻⁵ (Forest Plot 1 a 4). Qualidade da evidência variou de baixa a muito baixa na dependência do desfecho analisado (Anexo GRADE MM PICO 2 resposta indução).

Resposta Após Transplante (Tabela 3)

Não há diferença entre as duas formas ou dois grupos de tratamento quando seus resultados são agregados (meta-analisados), em relação aos desfechos de resposta pós transplante (OR, PR, CR e VGPR)³⁻⁵ (Forest Plot 5 a 8). Qualidade da evidência variou de muito baixa a moderada na dependência do desfecho analisado (Anexo GRADE MM PICO 2 resposta Tx).

Sobrevida e Toxicidade (Tabela 4)

Não há diferença entre as duas formas ou dois grupos de tratamento quando seus resultados são agregados (meta-analisados), em relação aos desfechos de sobrevida, sobrevida livre de progressão e de toxicidade (OS, PFS e eventos adversos graves)³⁻⁵ (Forest Plot 9 a 11). Qualidade da evidência variou de baixa a muito baixa na dependência do desfecho analisado (Anexo GRADE MM PICO 2 sobrevida e toxicidade).

Síntese da Evidência

No tratamento inicial do paciente elegível para o transplante as combinações de três ou quatro fármacos de classes terapêuticas diferentes não apresentam diferença com relação às respostas após a indução ou após o transplante (resposta total, completa, parcial ou parcial muito boa), e também não são diferentes em relação à sobrevida global ou livre de progressão e à toxicidade.

Referências

1. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
2. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
3. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2019; 394: 29-38.
4. Ludwig H, Viterbo L, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, et al. Randomized Phase II Study of Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone With or Without Cyclophosphamide As Induction Therapy in Previously Untreated Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31: 247-55.
5. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2011; 97: 442-50.

Anexos

Tabela 1 – Descrição dos Estudos Incluídos

ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	DESFECHO	TEMPO
Moreau P 2019	Pacientes com MM (n= 1.085)	D-VTD (n= 543)	VTD (n= 542)	VGPR, CR, PR, OR, NR, OS, PFS, toxicidade	18.8 meses (0-32.2)
Ludwig H 2013	Pacientes com MM (n= 98)	VTDC (n= 49)	VTD (n= 49)	VGPR, CR, PR, OR, NR, OS, PFS, toxicidade	33 meses (28.2-39.7)
Morgan GJ 2012	Pacientes com MM (n= 1.111)	CVAD (n= 556)	CTD (n= 555)	VGPR, CR, PR, OR, NR, OS, PFS, toxicidade	47 meses (0-74)
LEGENDA	D-VTD (Daratumumabe, Bortezomibe, Talidomida, Dexametasona); VTD (Bortezomibe, Talidomida, Dexametasona); VTDC (VTD, Ciclofosfamida); CVAD (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona); CTD (Ciclofosfamida, Talidomida, Dexametasona)				

Tabela 2 – Resposta Após Indução (dados)

ESTUDOS	VGPR		CR		PR		OR	
	I (n/N)	C (n/N)	I (n/N)	C (n/N)	I (n/N)	C (n/N)	I (n/N)	C (n/N)
Ludwig H 2013	12/49	9/49	21/49	25/49	13/49	15/49	46/49	49/49
Moreau P 2019	453/543	423/542	211/543	141/542	50/543	64/542	503/543	487/542
Morgan GJ 2012	108/556	168/555	45/556	72/555	243/556	218/555	396/556	458/555
LEGENDA	Intervenção: regimes de 4 fármacos (I); Comparação: regimes de 3 fármacos (C)							

Tabela 3 – Resposta Após Transplante

ESTUDO	VGPR		CR		PR		OR	
	I (n/N)	C (n/N)	I (n/N)	C (n/N)	I (n/N)	C (n/N)	I (n/N)	C (n/N)
Ludwig H 2013	2/39	2/46	30/39	39/46	7/39	5/46	32/39	41/46
Morreu 2019	242/543	282/542	54/543	31/542	50/543	64/542	503/543	487/542
Morgan GJ 2012	95/379	88/370	141/379	186/370	105/379	66/370	341/379	339/370
LEGENDA	Intervenção: regimes de 4 fármacos (I); Comparação: regimes de 3 fármacos (C)							

Tabela 4 – Sobrevida livre de progressão, global e toxicidade

ESTUDOS	PFS		OS		TOXICIDADE	
	I (n/N)	C (n/N)	I (n/N)	C (n/N)	I (n/N)	C (n/N)
Ludwig H 2013	25/49	32/49	46/49	45/49	20/49	11/49
Moreau P 2019	346/543	319/542	439/453	391/423	118/453	105/423
Morgan GJ 2012	142/556	149/555	282/556	301/555	76/556	25/555
LEGENDA	Intervenção: regimes de 4 fármacos (I); Comparação: regimes de 3 fármacos (C)					