
***MIELOMA MÚLTIPLO – QUAIS AS OPÇÕES DISPONÍVEIS PARA O
TRATAMENTO DOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO NÃO ELEGÍVEL
AO TMO?***

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: outubro 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 Crusoé, 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 e Fernanda Bley Cardoso.

Metodologia

Pergunta estruturada

P - Paciente com MM sem indicação de transplante

I - (Melphalan AND Prednisone) (MP), (Melphalan AND Prednisone AND **Thalidomide**) (MPT), (**Thalidomide** AND Dexamethasone) (TD), (**Cyclophosphamide** AND **Thalidomide** AND Dexamethasone) (CTD), (**Bortezomib** AND Melphalan AND Prednisone) (VMP), (**Daratumumab** AND **Bortezomib** AND Melphalan AND Prednisone) (DARA-VMP), (Lenalidomide AND Dexamethasone) (RD), (**Bortezomib** AND Lenalidomide AND Dexamethasone) (VRD), (**Daratumumab**, Lenalidomide e Dexametasona) (DLD).

O - Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, toxicidade

CrITÉRIOS de elegibilidade

Pacientes com MM sem indicação de transplante (TMO), submetidos a um dos esquemas a seguir: Melfalano + Prednisona (MP), Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT), Talidomida + Dexametasona (TD), Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD), Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (BMP), Daratumumabe + Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (DARABMP), Lenalidomida + Dexametasona (LD), Bortezomibe + Lenalidomida + Dexametasona (BLD), Daratumumabe + Lenalidomida + Dexametasona (DLD), com análise de sobrevida global ou sobrevida livre de progressão ou taxa de resposta ou toxicidade; Desenho de estudo: ensaios clínicos randomizados; sem limite de período de consulta ou de idioma; texto completo ou resumo com dados.

Busca da Evidência

As seguintes bases de informação científica foram consultadas: Medline, EMBASE. A busca cinzenta e manual também foi executada. As estratégias de busca utilizadas foram:

Medline: (Myeloma) AND (Melphalan AND Prednisone) OR (Myeloma) AND (Melphalan AND Prednisone AND **Thalidomide**) OR (Myeloma) AND (**Thalidomide** AND Dexamethasone) OR (Myeloma) AND (**Cyclophosphamide** AND **Thalidomide** AND Dexamethasone) OR (Myeloma) AND (Velcade AND Melphalan AND Prednisone) OR (Myeloma) AND (Daratumumab AND Velcade AND Melphalan AND Prednisone) OR

(Myeloma) AND (Lenalidomide AND Dexamethasone) OR (Myeloma) AND Myeloma) AND (Bortezomib AND Lenalidomide AND Dexamethasone)

EMBASE: ('myeloma'/exp OR myeloma) AND ('melphalan'/exp OR melphalan) AND ('prednisone'/exp OR prednisone) OR ('melphalan'/exp OR melphalan) AND ('prednisone'/exp OR prednisone) AND ('thalidomide'/exp OR thalidomide) OR ('thalidomide'/exp OR thalidomide) AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethasone) OR ('cyclophosphamide'/exp OR cyclophosphamide) AND ('thalidomide'/exp OR thalidomide) AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethasone) OR ('velcade'/exp OR velcade) AND ('melphalan'/ex OR melphalan) AND ('prednisone'/exp OR prednisone) OR ('daratumumab'/exp OR daratumumab) AND ('velcade'/exp OR velcade) AND ('melphalan'/exp OR melphalan) AND ('prednisone'/exp OR prednisone) OR ('lenalidomide'/exp OR lenalidomide) AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethasone) OR (('bortezomib'/exp OR bortezomib) AND ('lenalidomide'/exp OR lenalidomide) AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethasone) AND [randomized controlled trial]/lim

Seleção da Evidência

A seleção da evidência foi realizada por dois revisores independentes, inicialmente pelo título e resumo, e os trabalhos que atenderam aos critérios de elegibilidade seus textos completos foram acessados.

Extração dos dados

Os dados extraídos foram: nome do autor, ano de publicação, características da população, das intervenções e dos desfechos (sobrevida global e livre de progressão, taxa de resposta e toxicidade), e tempo de seguimento. As medidas de expressão dos desfechos foram: número absoluto de desfechos e número da população, risco absoluto, diferença de risco, nível de confiança de 95%. Quando houve expressão em média foi calculado a diferença de médias com desvio padrão.

Risco de vieses e qualidade da Evidência

Nos riscos de vieses dos ECR foram considerados os seguintes itens: randomização, alocação vendada, duplo cegamento, cegamento do avaliador, perdas, desfechos, características

prognósticas, análise por intenção de tratamento (ITT), cálculo da amostra, interrupção precoce, podendo ser classificado em não grave, grave ou muito grave. A qualidade da evidência foi classificada em muito baixa, baixa, moderada e alta.

Resultados

Nas bases de informação científica consultadas e eliminando-se as duplicatas foram recuperados trabalhos na base Medline 2920 e 272 na base EMBASE. Um total então de 3.192 estudos teve seus títulos e resumos avaliados, dos quais foram selecionados 77 e 29 incluídos para sustentar as recomendações desta Diretriz. Os motivos de exclusão foram: revisão sistemática (1), meta-análise (2), coorte retro (6), coorte PMS (2), EC fase 1 (1), EC fase 1/2 (6), 3 EC fase 2 (6), série de casos (9), não específico de não elegível (8), modelo de análise de custo (1), EC de forma de administração (1), elegível (5).

Serão expressos os seguintes grupos de intervenção e comparação:

1. Talidomida^{8,10,12,15}

- 1.1. [(Melfalano + Prednisona (MP)) versus (Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT))]^{8,10}
- 1.2. [(Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) versus (Melfalano + Prednisona (MP))]^{12,15}

2. Ciclofosfamida¹⁶

- 2.1. [(Talidomida + Dexametasona (TD) versus (Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD))]¹⁶

3. Daratumumabe^{5,11}

- 3.1. [(Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (BMP) versus (Daratumumabe + Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (DARA-BMP))]¹¹

- 3.2. [(Lenalidomida + Dexametasona (LD) versus (Daratumumabe + Lenalidomida + Dexametasona (DLD))]⁵

4. Bortezomibe

- 4.1. [(Lenalidomida + Dexametasona (LD) versus (Bortezomibe + Lenalidomida + Dexametasona (BLD))];
- 4.2. [(Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (BMP) versus (Melfalano + Prednisona (MP))];

5. Lenalinomida versus Talidomida

- 5.1. [(Melfalano + Prednisona + Lenalidomida + manutenção com Lenalidomida (MPL) versus (Melfalano + Prednisona + Talidomida + manutenção com Talidomida (MPT))]

6. Outras comparações

- 6.1. [(Lenalidomida + Dexametasona (LD)) versus (Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT))];
- 6.2. [(Talidomida + Dexametasona (TD) versus (Melfalano + Prednisona (MP))];
- 6.3. [(Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) versus (Melfalano + Prednisona (MP))];
- 6.4. [(Melfalano + Prednisona + Lenalidomida + manutenção com Lenalidomida (MPLL) versus (Melfalano + Prednisona + Lenalidomida (MPL))]

Os desfechos analisados foram: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e toxicidade.

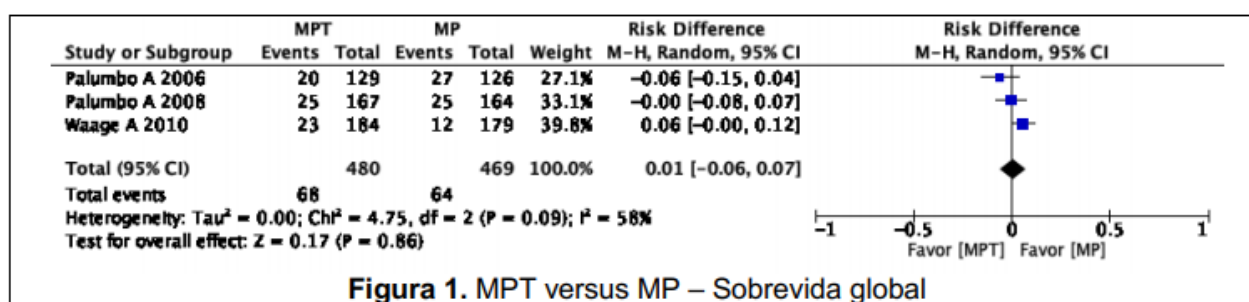
1. Talidomida^{8,10,12,15}

1.1. MPT versus MP^{8,10,12}

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) versus Melfalano + Prednisona (MP)^{8,10,12}.

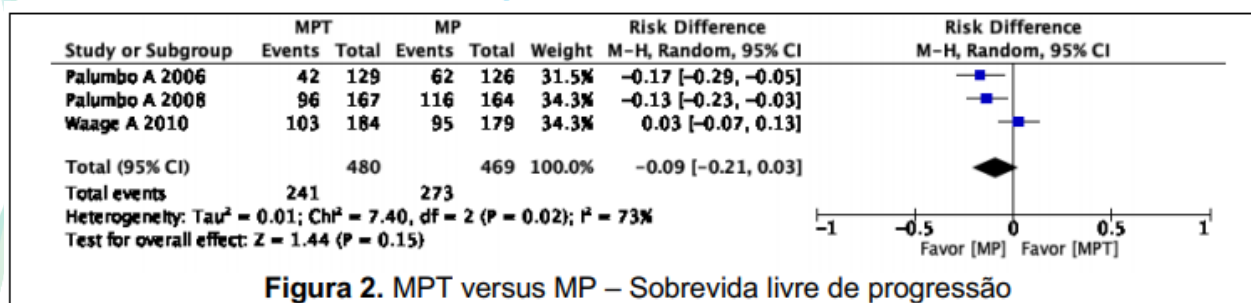
1.1.1. Sobrevida global (OS)^{8,10,12}

Para avaliação de sobrevida global foi incluído na análise um total de 949 pacientes submetidos ao tratamento com Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 480) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 469)^{8,10,12}. Foi obtido ausência de diferença na sobrevida global com o uso de MPT em comparação a MP (Figura 1). Qualidade da evidência MUITO BAIXA.



1.1.2. Sobrevida livre de progressão (PFS)^{8,10,12}

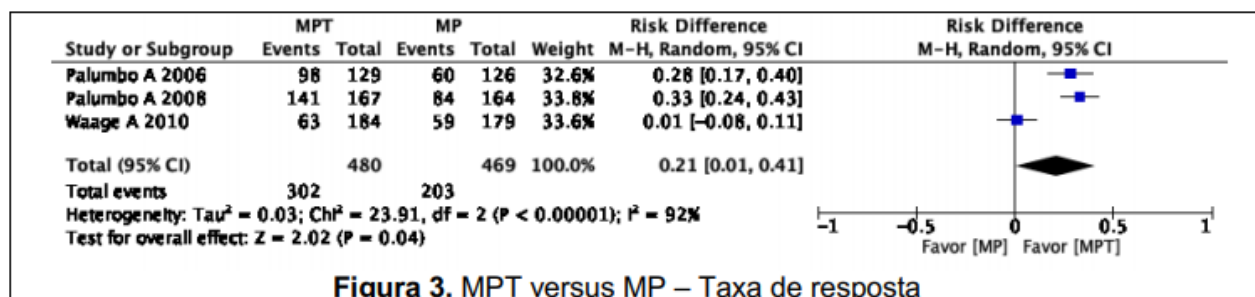
Quanto à análise de sobrevida livre de progressão foi incluído um total de 949 pacientes submetidos ao tratamento com Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 480) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 469)^{8,10,12}. Foi obtido ausência de diferença na sobrevida livre de progressão com o uso de MPT em comparação a MP (Figura 2). Qualidade da evidência MUITO BAIXA.



1.1.3. Taxa de resposta^{8,10,12}

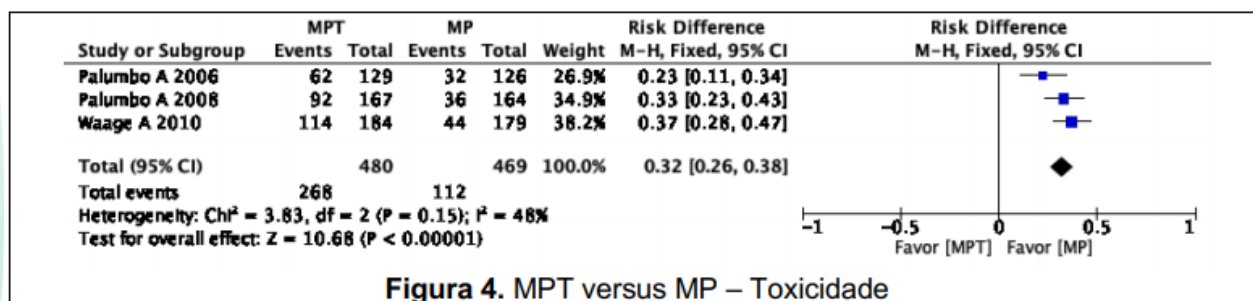
Quanto à taxa de resposta foi incluído um total de 949 pacientes submetidos ao tratamento com Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 480) comparado a Melfalano + Prednisona

(MP) (n= 469)^{8,10,12}. Foi obtido aumento na taxa de resposta com o uso de MPT de 21% (IC95% 1% a 41%) (NNT: 5) em comparação a MP (Figura 3). Qualidade da evidência MUITO BAIXA.



1.1.4. Toxicidade^{8,10,12}

Quanto à toxicidade foi incluído um total de 949 pacientes submetidos ao tratamento com Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 480) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 469)^{8,10,12}. Foi obtido aumento da toxicidade de 35% (IC95% 26% a 38%) (NNH: 3) com o uso de MPT em comparação a MP (Figura 4). Qualidade da evidência BAIXA.



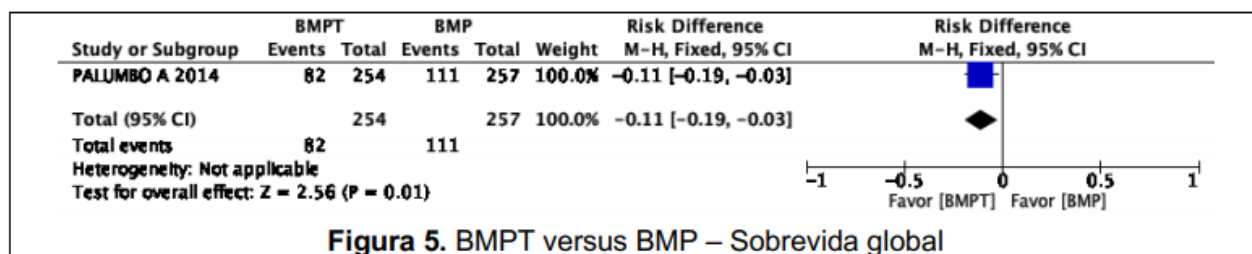
1.2. BMPT versus BMP¹⁵

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Bortezomibe + Melfalano + Prednisona + Talidomida (BMPT) versus Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (BMP)¹⁵.

1.2.1 Sobrevida global (OS)¹⁵

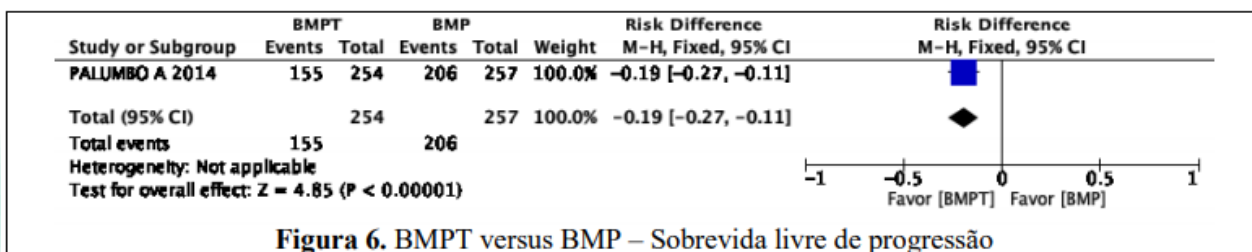
Para avaliação de sobrevida global foi incluído na análise um total de 511 pacientes submetidos ao tratamento com Bortezomibe + Melfalano + Prednisona + Talidomida (BMPT) (n= 254) comparado a Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (BMP) (n= 257)¹⁵. Foi obtido

aumento na sobrevida de 11% (IC95% 3 a 19%) (NNT: 9) com o uso de BMPT em comparação a BMP (Figura 5). Qualidade da evidência BAIXA.



1.2.2 Sobrevida livre de progressão (PFS)¹⁵

Para avaliação de sobrevida livre de progressão foi incluído na análise um total de 511 pacientes submetidos ao tratamento com Bortezomibe + Melfalano + Prednisona + Talidomida (BMPT) (n= 254) comparado a Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (BMP) (n= 257)¹⁵. Foi obtido 6, aumento na sobrevida livre de progressão de 19% (IC95% 11 a 27%) (NNT: 5) com o uso de BMPT em comparação a BMP (Figura 6). Qualidade da evidência BAIXA.



2. Ciclofosfamida¹⁶

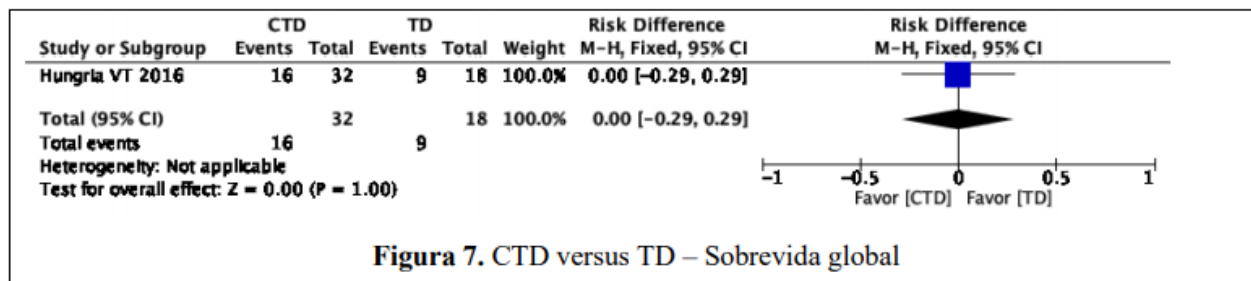
2.1. CTD versus TD¹⁶

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) versus Talidomida + Dexametasona (TD)¹⁶.

2.1.1. Sobrevida global (OS)¹⁶

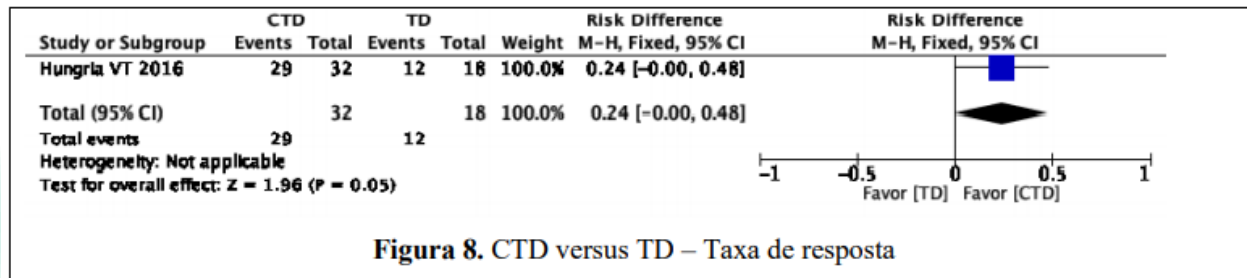
Para avaliação de sobrevida global foi incluído na análise um total de 50 pacientes submetidos ao tratamento com Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) (n= 32) comparado a Talidomida + Dexametasona (TD) (n= 18)¹⁶. Foi obtido ausência de diferença na

sobrevida global com o uso de CTD em comparação a TD (Figura 7). Qualidade da evidência BAIXA.



2.1.2. Taxa de resposta¹⁶

Para avaliação de taxa de resposta foi incluído na análise um total de 50 pacientes submetidos ao tratamento com Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) (n= 32) comparado a Talidomida + Dexametasona (TD) (n= 18)¹⁶. Foi obtido ausência de diferença na taxa de resposta com o uso de CTD em comparação a TD (Figura 8). Qualidade da evidência BAIXA.



3. Daratumumabe^{5,11}

3.1. DARA-BMP versus BMP¹¹

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Daratumumabe + Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (DARA-BMP) versus Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (BMP)¹¹.

3.1.1. Sobrevida global (OS)¹¹

Para avaliação de sobrevida global foi incluído na análise um total de 706 pacientes submetidos ao tratamento com: Daratumumabe + Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (DARA-BMP) (n= 350) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 356)¹¹. Foi obtido ausência de

diferença na sobrevida global com o uso de DARA-BMP em comparação a BMP (Figura 9). Qualidade da evidência BAIXA.

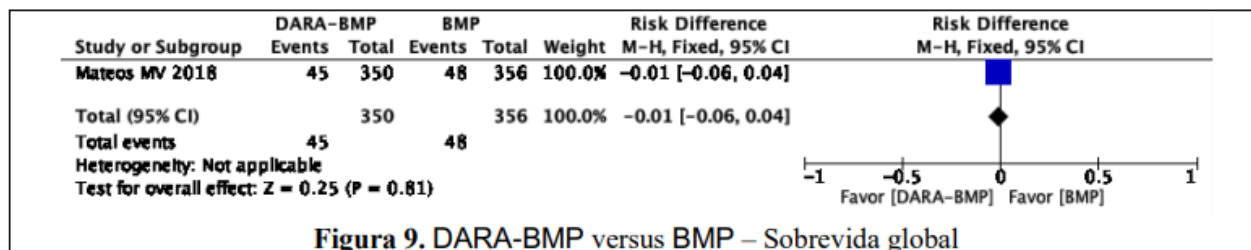


Figura 9. DARA-BMP versus BMP – Sobrevida global

3.1.2. Sobrevida livre de progressão (PFS)¹¹

Para avaliação de sobrevida livre de progressão foi incluído na análise um total de 706 pacientes submetidos ao tratamento com: Daratumumabe + Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (DARA-BMP) (n= 350) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 356)¹¹. Foi obtido aumento de sobrevida livre de progressão com o uso de DARA-BMP de 17% (IC95% 10% a 23%) (NNT: 6) em comparação a BMP (Figura 10). Qualidade da evidência MODERADA.

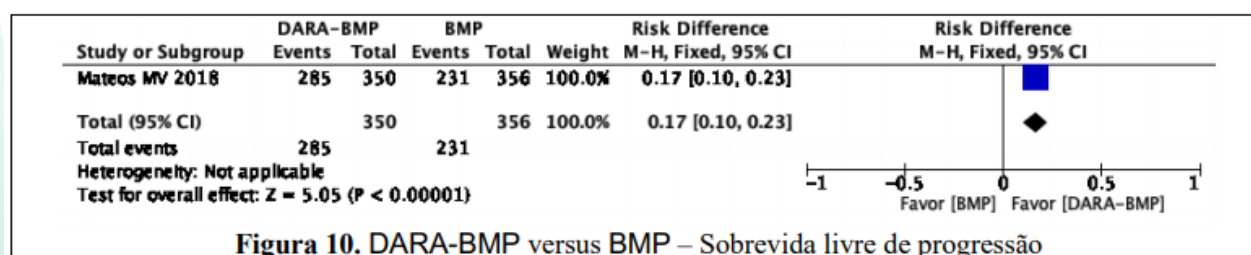


Figura 10. DARA-BMP versus BMP – Sobrevida livre de progressão

3.1.3. Taxa de resposta¹¹

Para avaliação da taxa de resposta foi incluído na análise um total de 706 pacientes submetidos ao tratamento com: Daratumumabe + Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (DARA-BMP) (n= 350) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 356)¹¹. Foi obtido aumento da taxa de resposta com o uso de DARA-BMP de 17% (IC95% 12% a 22%) (NNT: 6) em comparação a BMP (Figura 11). Qualidade da evidência MODERADA.

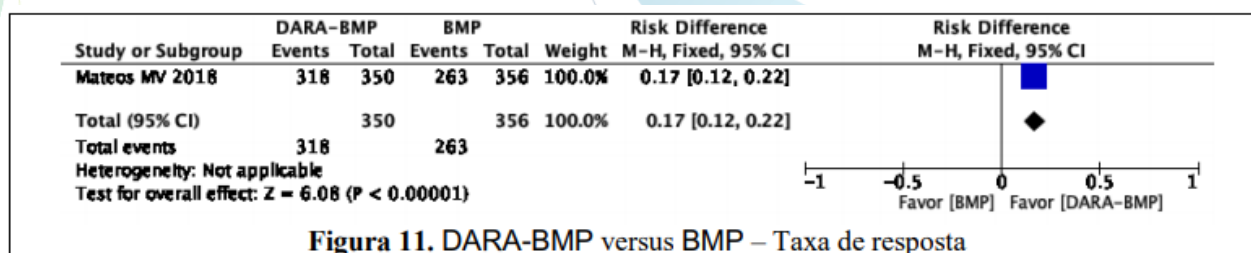
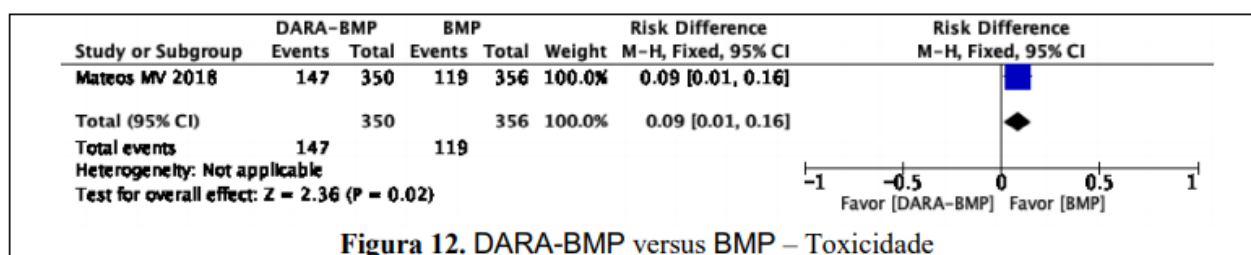


Figura 11. DARA-BMP versus BMP – Taxa de resposta

3.1.4. Toxicidade¹¹

Para avaliação da toxicidade foi incluído na análise um total de 706 pacientes submetidos ao tratamento com: Daratumumabe + Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (DARA-BMP) (n= 350) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 356)¹¹. Foi obtido aumento da toxicidade com o uso de DARA-BMP de 9% (IC95% 1% a 16%) (NNH: 11) em comparação a BMP (Figura 12). Qualidade da evidência MODERADA.

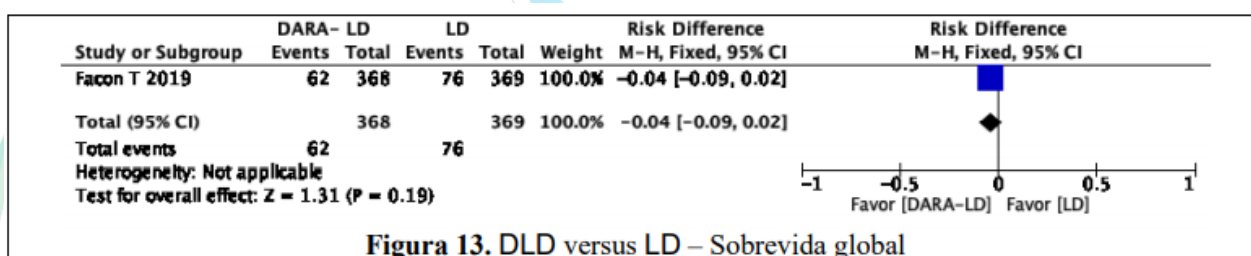


3.2. DARA-LD versus LD⁵

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Daratumumabe + Lenalidomida + Dexametasona (DLD) versus Lenalidomida + Dexametasona (LD)⁵.

3.2.1. Sobrevida global (OS)⁵

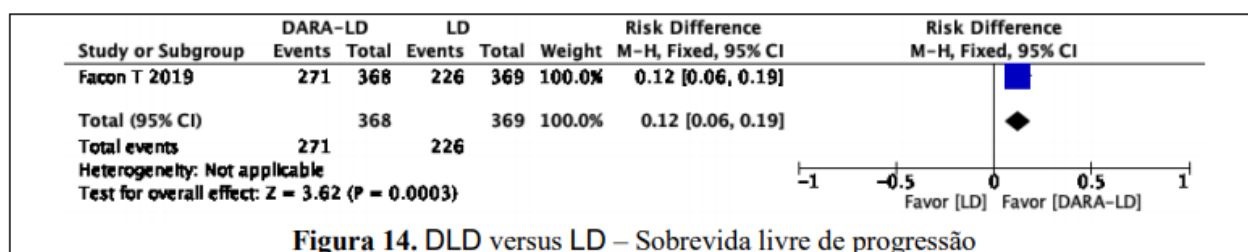
Para avaliação de sobrevida global foi incluído na análise um total de 737 pacientes submetidos ao tratamento com: Daratumumabe + Lenalidomida + Dexametasona (DLD) (n= 368) comparado a Lenalidomida + Dexametasona (LD) (n= 369)⁵. Foi obtido ausência de diferença na sobrevida global com o uso de DLD em comparação a LD (Figura 13). Qualidade da evidência BAIXA.



3.2.2. Sobrevida livre de progressão (PFS)⁵

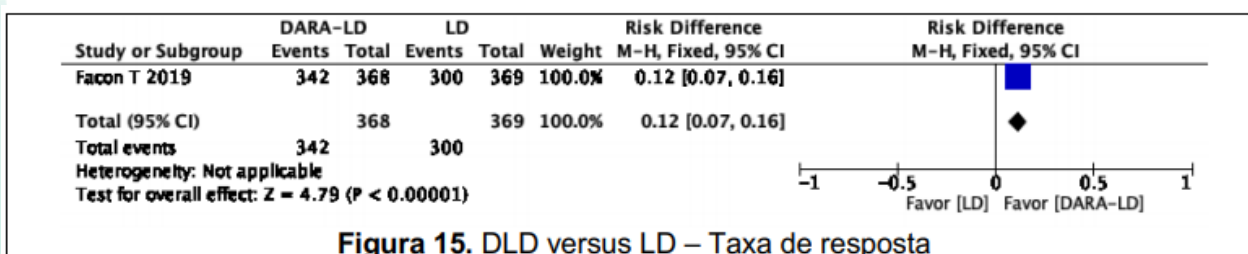
Para avaliação de sobrevida livre de progressão foi incluído na análise um total de 737 pacientes submetidos ao tratamento com: Daratumumabe + Lenalidomida + Dexametasona (DLD)

(n= 368) comparado a Lenalidomida + Dexametasona (LD) (n= 369)⁵. Foi obtido aumento de sobrevida livre de progressão com o uso de DLD de 12% (IC95% 6% a 19%) (NNT: 8) em comparação a LD (Figura 14). Qualidade da evidência MODERADA.



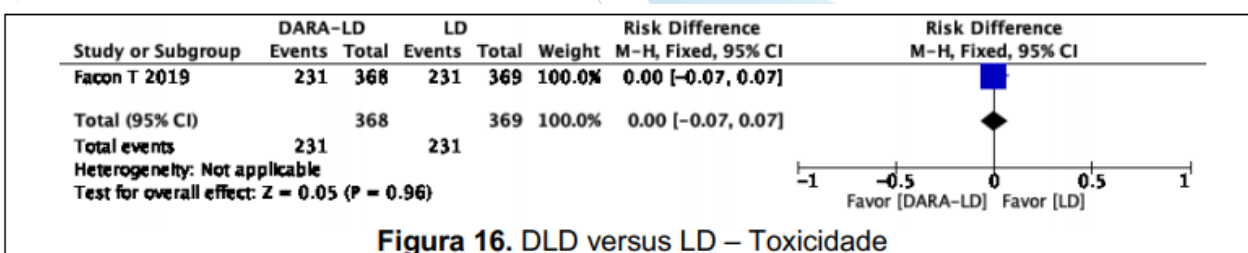
3.2.3. Taxa de resposta⁵

Para avaliação da taxa de resposta foi incluído na análise um total de 737 pacientes submetidos ao tratamento com: Daratumumabe + Lenalidomida + Dexametasona (DLD) (n= 368) comparado a Lenalidomida + Dexametasona (LD) (n= 369)⁵. Foi obtido aumento da taxa de resposta com o uso de DARA-LD de 12% (IC95% 7% a 16%) (NNT: 8) em comparação a LD (Figura 15). Qualidade da evidência MODERADA.



3.2.4. Toxicidade⁵

Para avaliação da toxicidade foi incluído na análise um total de 737 pacientes submetidos ao tratamento com: Daratumumabe + Lenalidomida + Dexametasona (DLD) (n= 368) comparado a Lenalidomina + Dexametasona (LD) (n= 369)⁵. Foi obtido ausência de diferença na toxicidade com o uso de DLD em comparação a LD (Figura 16). Qualidade da evidência BAIXA.



4. Bortezomibe^{4,9}

4.1. BLD versus LD⁴

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Bortezomibe + Lenalidomida + Dexametasona (BLD) versus Lenalidomida + Dexametasona (LD)⁴.

4.1.1. Sobrevida global (OS)⁴

Para avaliação da sobrevida global foi incluído na análise um total de 525 pacientes submetidos ao tratamento com: Bortezomibe + Lenalidomida + Dexametasona (BLD) (n= 264) comparado a Lenalidomida + Dexametasona (LD) (n= 261)⁴. Foi obtido aumento na sobrevida global com o uso de BLD de 10% (IC95% 1% a 18%) (NNT: 10) em comparação a LD (Figura 17). Qualidade da evidência MODERADA.

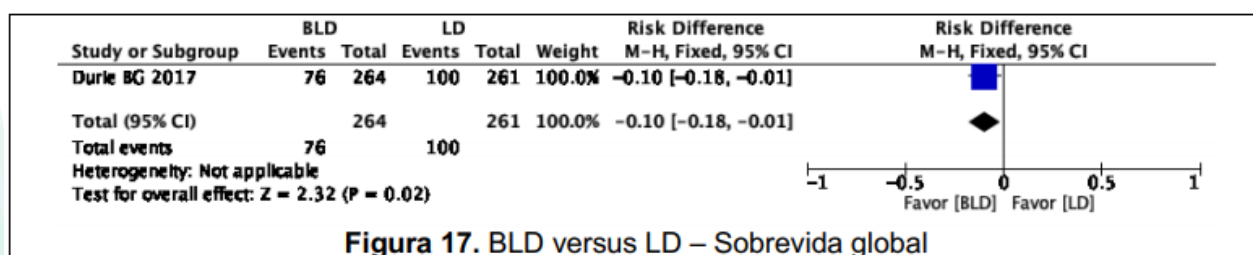


Figura 17. BLD versus LD – Sobrevida global

4.1.2. Sobrevida livre de progressão (PFS)⁴

Para avaliação da sobrevida livre de progressão foi incluído na análise um total de 525 pacientes submetidos ao tratamento com: Bortezomibe + Lenalidomida + Dexametasona (BLD) (n= 264) comparado a Lenalidomina + Dexametasona (LD) (n= 261)⁴. Foi obtido aumento na sobrevida livre de progressão com o uso de BLD de 12% (IC95% 3% a 20%) (NNT: 8) em comparação a LD (Figura 18). Qualidade da evidência MODERADA.

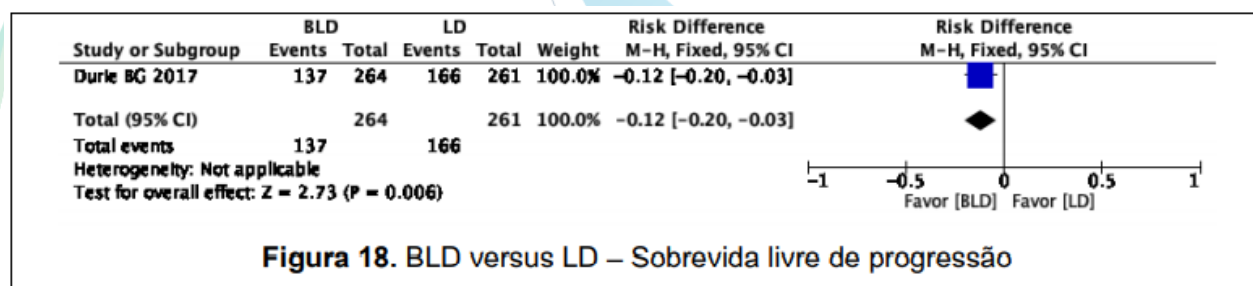
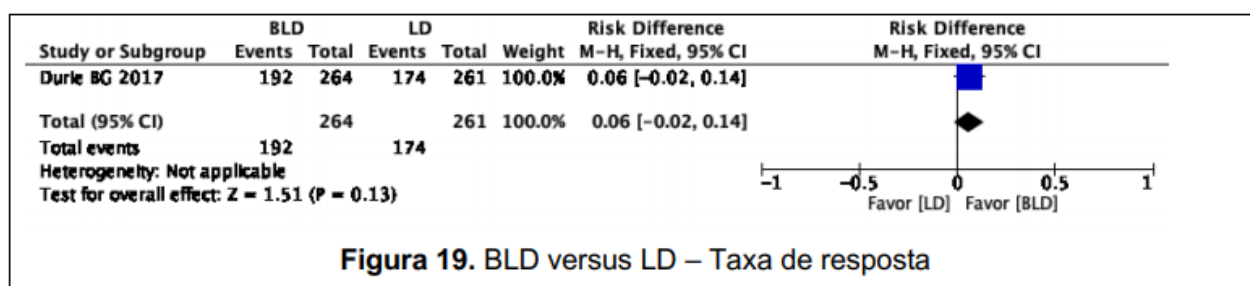


Figura 18. BLD versus LD – Sobrevida livre de progressão

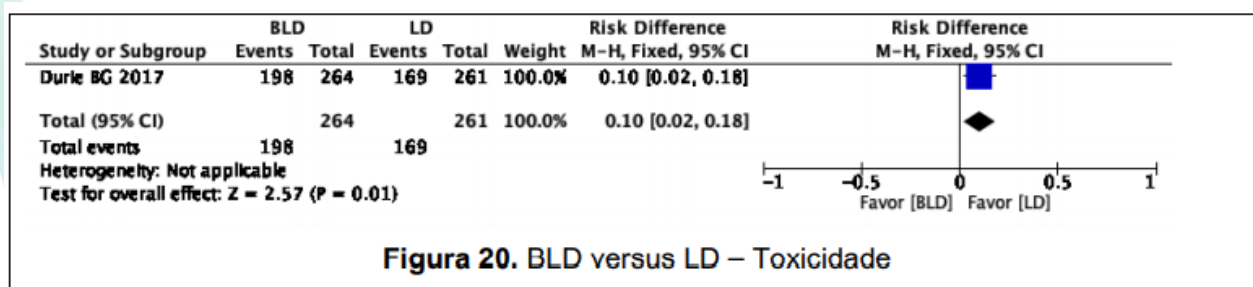
4.1.3. Taxa de resposta

Para avaliação da taxa de resposta foi incluído na análise um total de 525 pacientes submetidos ao tratamento com: Bortezomibe + Lenalidomida + Dexametasona (BLD) (n= 264) comparado a Lenalidomida + Dexametasona (LD) (n= 261)⁴. Foi obtido ausência de diferença na taxa de resposta com o uso de LD em comparação a BLD (Figura 19). Qualidade da evidência MODERADA.



4.1.4. Toxicidade⁴

Para avaliação da toxicidade foi incluído na análise um total de 525 pacientes submetidos ao tratamento com: Bortezomibe + Lenalidomida + Dexametasona (BLD) (n= 264) comparado a Lenalidomida + Dexametasona (LD) (n= 261)⁴. Foi obtido aumento na toxicidade de 10% (IC95% 2% a 18%) (NNH: 10) com o uso de BLD em comparação a LD (Figura 20). Qualidade da evidência MODERADA.



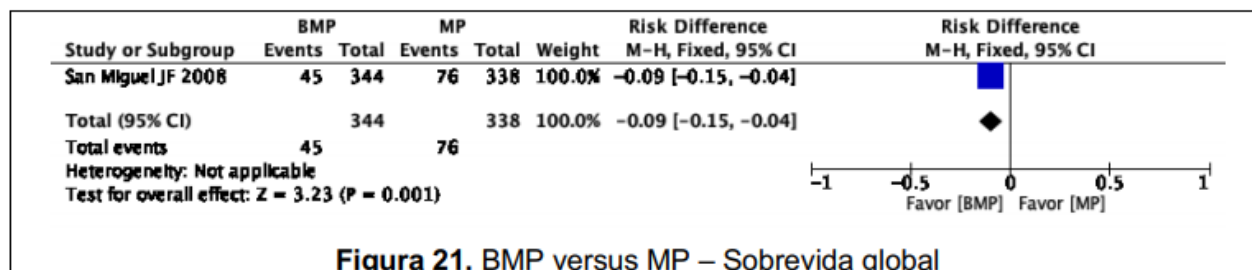
4.2. BMP versus MP⁹

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (BMP) versus Melfalano + Prednisona (MP)⁹.

4.2.1. Sobrevida global (OS)⁹

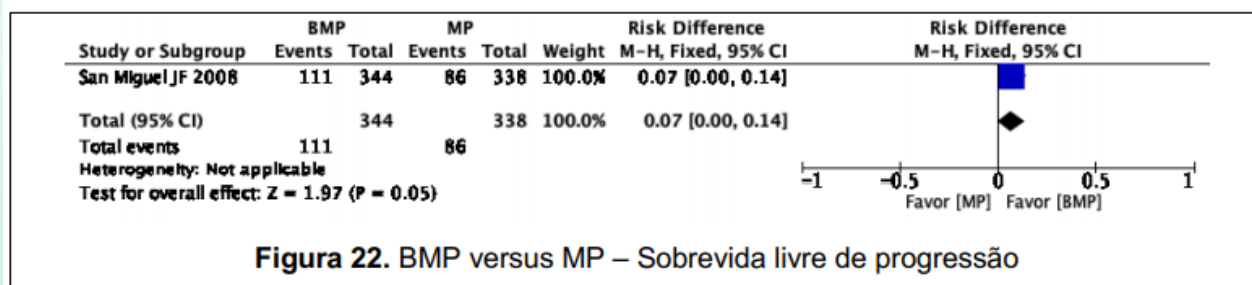
Para avaliação da sobrevida global foi incluído na análise um total de 682 pacientes submetidos ao tratamento com: Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (BMP) (n= 344) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 338)⁹. Foi obtido aumento na sobrevida global com o uso de

BMP de 9% (IC95% 4% a 15%) (NNT: 11) em comparação a MP (Figura 21). Qualidade da evidência MODERADA.



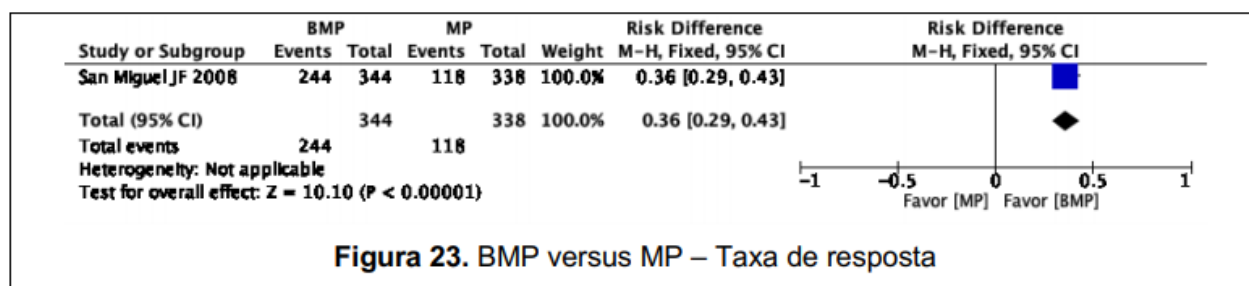
4.2.2. Sobrevida livre de progressão (PFS)⁹

Para avaliação da sobrevida livre de progressão foi incluído na análise um total de 682 pacientes submetidos ao tratamento com: Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (BMP) (n= 344) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 338)⁹. Foi obtido ausência de diferença na sobrevida livre de progressão com o uso de MP em comparação a BMP (Figura 22). Qualidade da evidência BAIXA.



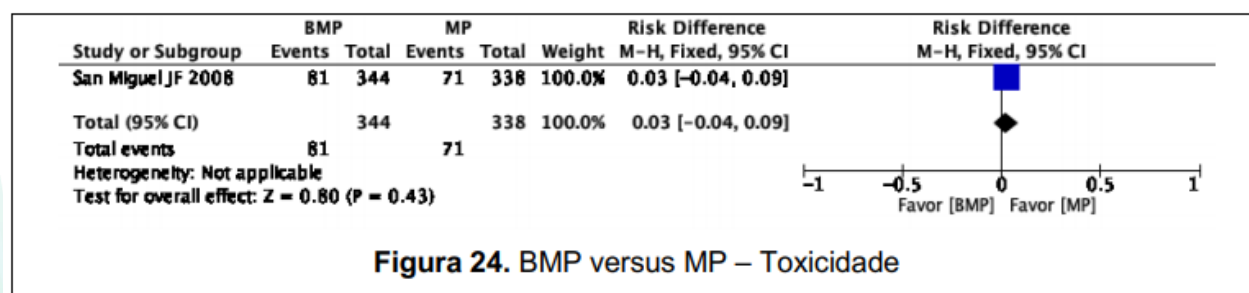
4.2.3. Taxa de resposta⁹

Para avaliação da taxa de resposta foi incluído na análise um total de 682 pacientes submetidos ao tratamento com: Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (BMP) (n= 344) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 338)⁹. Foi obtido aumento na taxa de resposta com o uso de BMP de 36% (IC95% 29% a 43%) (NNT: 3) em comparação a MP (Figura 23). Qualidade da evidência MODERADA.



4.2.4. Toxicidade⁹

Para avaliação da toxicidade foi incluído na análise um total de 682 pacientes submetidos ao tratamento com: Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (BMP) (n= 344) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 338)⁹. Foi obtido ausência de diferença de toxicidade com o uso de BMP em comparação a MP (Figura 24). Qualidade da evidência BAIXA.

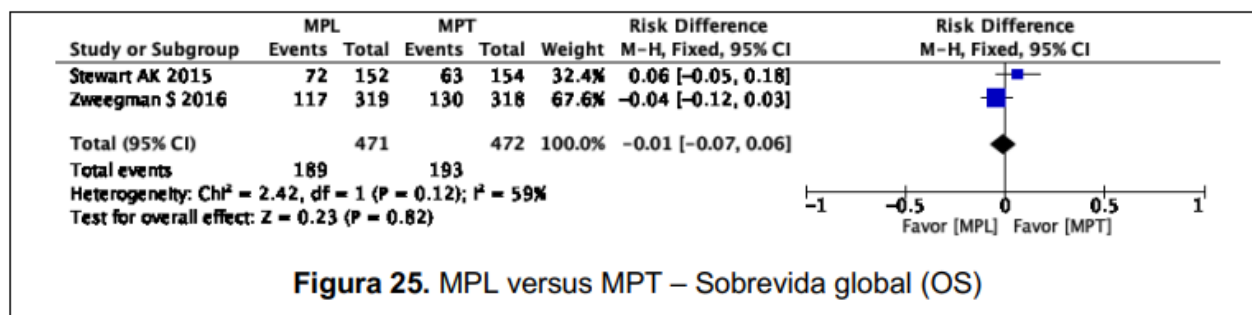


5. Lenalidomida versus Talidomida^{13,14}

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Melfalano + Prednisona + Lenalidomida + manutenção com Lenalidomida (MPL) versus Melfalano + Prednisona + Talidomida + manutenção com Talidomida (MPT)^{13,14}.

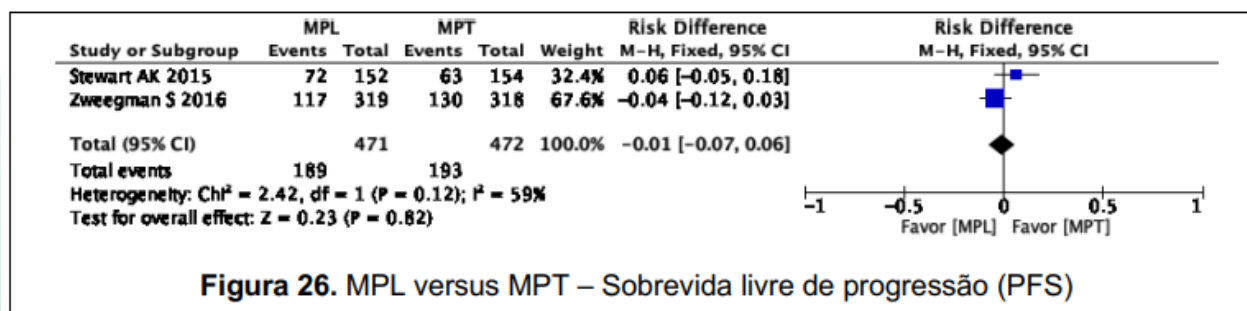
5.1. Sobrevida global (OS)^{13,14}

Para avaliação da sobrevida global foi incluído na análise um total de 943 pacientes submetidos ao tratamento com: Melfalano + Prednisona + Lenalidomida (MPL) (n= 471) comparado a Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 472)^{13,14}. Foi obtido ausência de diferença de sobrevida global com o uso de MPL em comparação a MPT (Figura 25). Qualidade da evidência MUITO BAIXA.



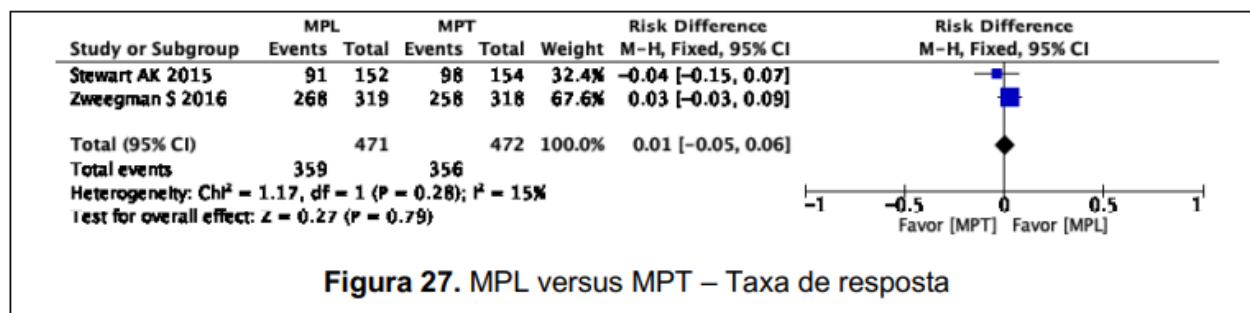
5.1.1. Sobrevida livre de progressão (PFS)^{13,14}

Para avaliação da sobrevida global foi incluído na análise um total de 943 pacientes submetidos ao tratamento com: Melfalano + Prednisona + Lenalidomida (MPL) (n= 471) comparado a Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 472)^{13,14}. Foi obtido ausência de diferença de sobrevida livre de progressão com o uso de MPL em comparação a MPT (Figura 26). Qualidade da evidência MUITO BAIXA.



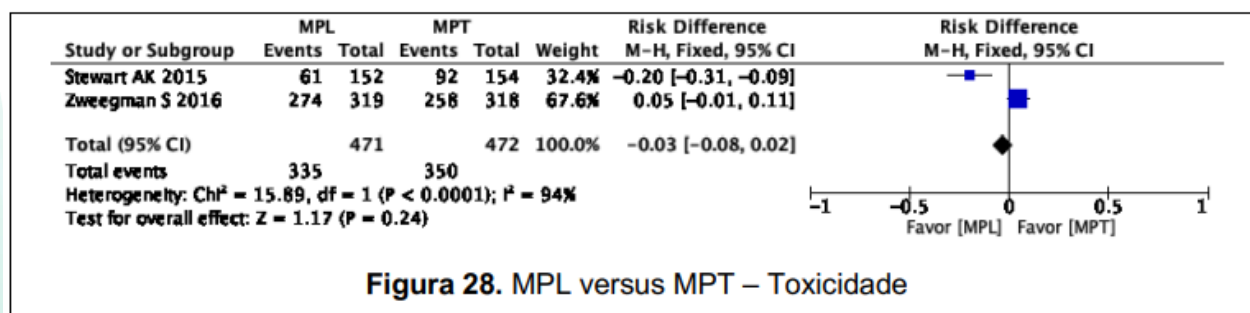
5.1.2. Taxa de resposta^{13,14}

Para avaliação da taxa de resposta foi incluído na análise um total de 943 pacientes submetidos ao tratamento com: Melfalano + Prednisona + Lenalidomida (MPL) (n= 471) comparado a Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 472)^{13,14}. Foi obtido ausência de diferença de taxa de resposta com o uso de MPL em comparação a MPT (Figura 27). Qualidade da evidência BAIXA.



5.1.3. Toxicidade^{13,14}

Para avaliação da toxicidade foi incluído na análise um total de 943 pacientes submetidos ao tratamento com: Melfalano + Prednisona + Lenalidomida (MPL) (n= 471) comparado a Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 472)^{13,14}. Foi obtido ausência de diferença de toxicidade com o uso de MPL em comparação a MPT (Figura 28). Qualidade da evidência MUITO BAIXA.



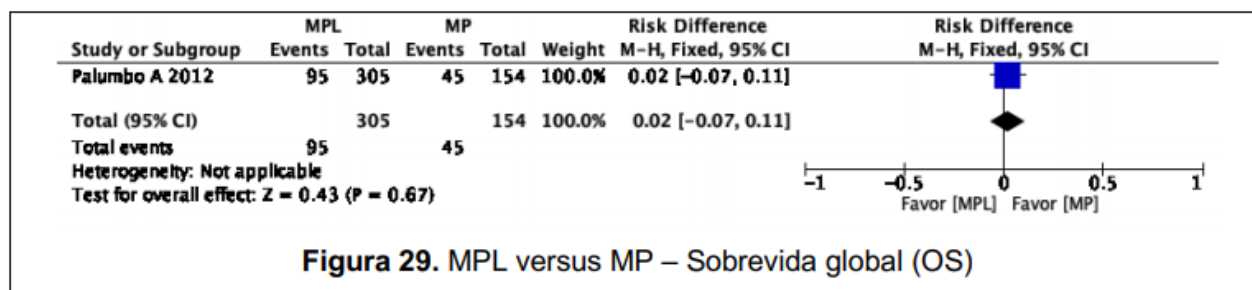
6. Lenalidomida¹⁷

6.1. MPL versus MP¹⁷

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Melfalano + Prednisona + Lenalidomida + com ou sem manutenção de Lenalidomida (MPL) versus Melfalano + Prednisona (MP)¹⁷.

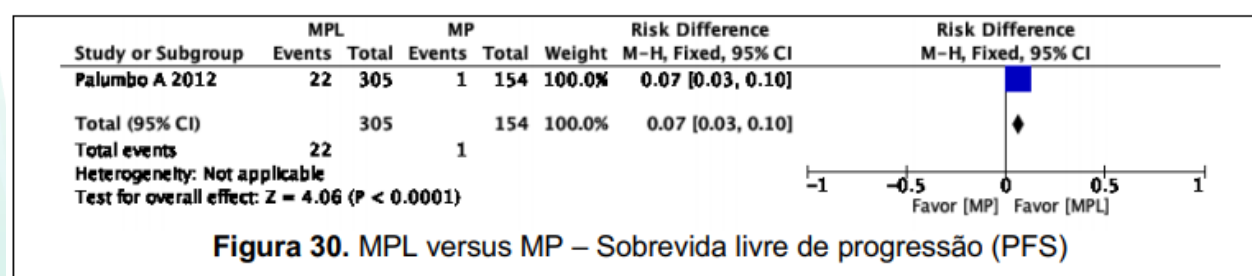
6.1.1. Sobrevida global (OS)¹⁷

Para avaliação da sobrevida global foi incluído na análise um total de 459 pacientes submetidos ao tratamento com: Melfalano + Prednisona + Lenalidomida (MPL) (n= 305) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 154)¹⁷. Foi obtido ausência de diferença de sobrevida global com o uso de MPL em comparação a MP (Figura 29). Qualidade da evidência BAIXA.



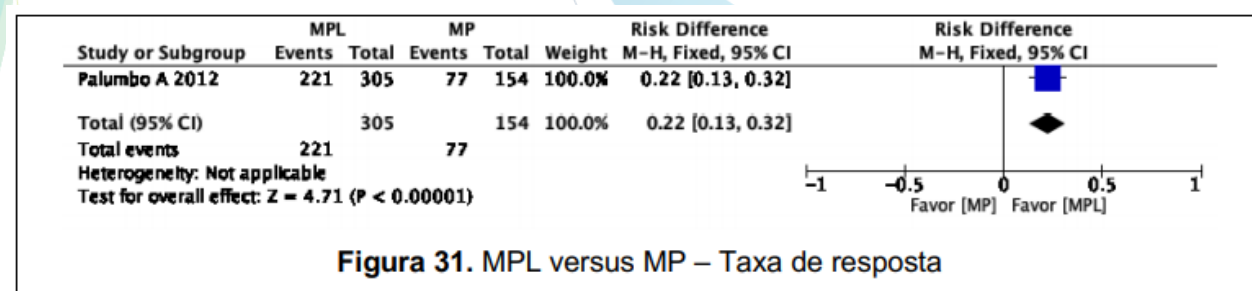
6.1.2. Sobrevida livre de progressão (PFS)¹⁷

Para avaliação da sobrevida livre de progressão foi incluído na análise um total de 459 pacientes submetidos ao tratamento com: Melfalano + Prednisona + Lenalidomida (MPL) (n= 305) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 154)¹⁷. Foi obtido aumento de sobrevida livre de progressão com o uso de MPL de 7% (IC95% 3% a 10%) (NNT: 12) em comparação a MP (Figura 30). Qualidade da evidência MODERADA.



6.1.3. Taxa de resposta¹⁷

Para avaliação da taxa de resposta foi incluído na análise um total de 459 pacientes submetidos ao tratamento com: Melfalano + Prednisona + Lenalidomida (MPL) (n= 305) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 154)¹⁷. Foi obtido aumento de taxa de resposta com o uso de MPL de 22% (IC95% 13% a 32%) (NNT: 5) em comparação a MP (Figura 31). Qualidade da evidência MODERADA.

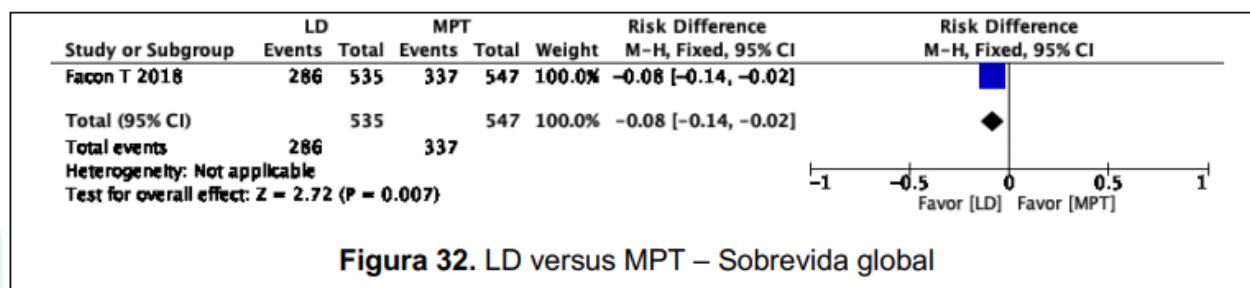


7. LD versus MPT^{2,18}

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Lenalidomida + Dexametasona (LD) versus Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT)^{2,18}.

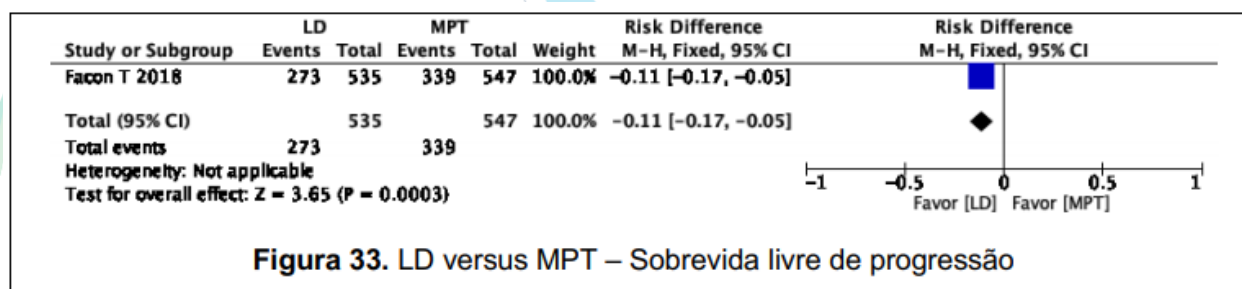
7.1. Sobrevida global (OS)¹⁸

Para avaliação da sobrevida global (OS) foi incluído na análise um total de 1082 pacientes submetidos ao tratamento com: Lenalidomida + Dexametasona (LD) (n= 535) comparado a Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 547)¹⁸. Foi obtido aumento da sobrevida global com o uso de LD de 8% (IC95% 2% a 14%) em comparação a MPT (Figura 32). Qualidade da evidência MODERADA.



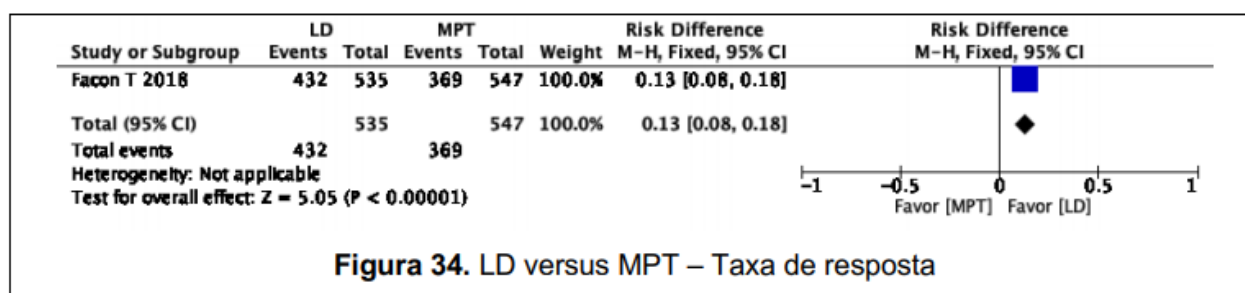
7.1.1. Sobrevida livre de progressão (PFS)¹⁸

Para avaliação da sobrevida livre de progressão (PFS) foi incluído na análise um total de 1082 pacientes submetidos ao tratamento com: Lenalidomida + Dexametasona (LD) (n= 535) comparado a Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 547)¹⁸. Foi obtido aumento da sobrevida livre de progressão com o uso de LD de 11% (IC95% 5% a 17%) em comparação a MPT (Figura 33). Qualidade da evidência MODERADA.



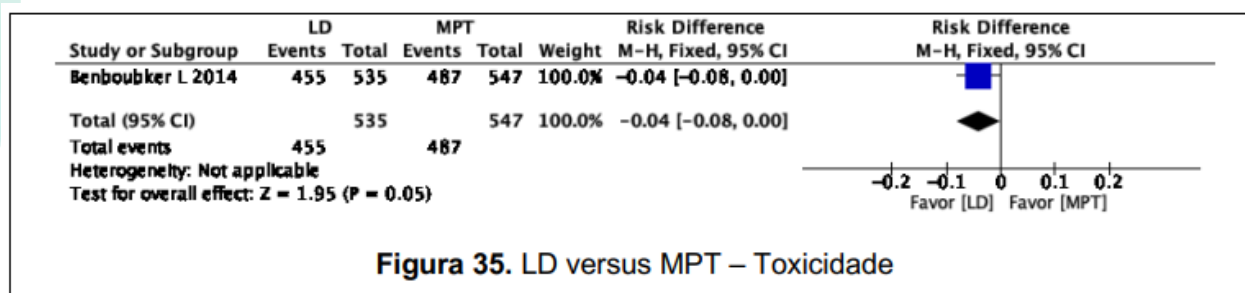
7.1.2. Taxa de resposta¹⁸

Para avaliação da taxa de resposta foi incluído na análise um total de 1082 pacientes submetidos ao tratamento com: Lenalidomida + Dexametasona (LD) (n= 535) comparado a Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 547)¹⁸. Foi obtido aumento na taxa de resposta com o uso de LD de 13% (IC95% 8% a 18%) em comparação a MPT (Figura 34). Qualidade da evidência MODERADA.



7.1.3. Toxicidade²

Para avaliação da taxa de resposta foi incluído na análise um total de 1082 pacientes submetidos ao tratamento com: Lenalidomida + Dexametasona (LD) (n= 535) comparado a Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 547)². Foi obtido ausência de diferença na toxicidade com o uso de LD em comparação a MPT (Figura 35). Qualidade da evidência MODERADA.



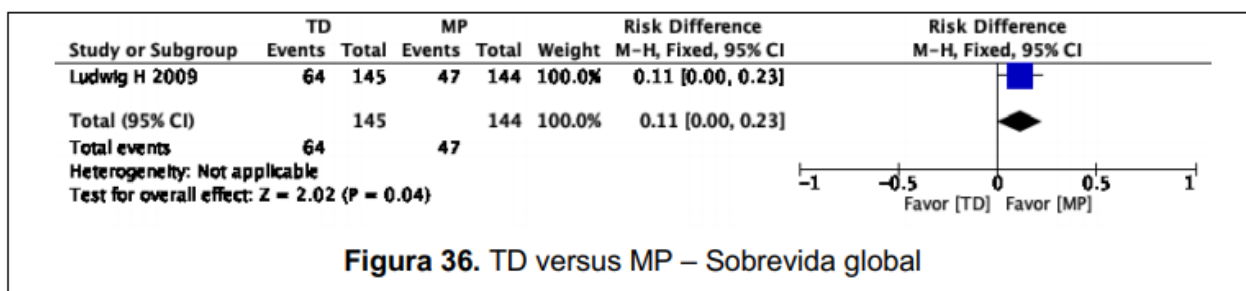
8. TD versus MP⁶

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Talidomida + Dexametasona (TD) versus Melfalano + Prednisona (MP)⁶.

8.1. Sobrevida global (OS)⁶

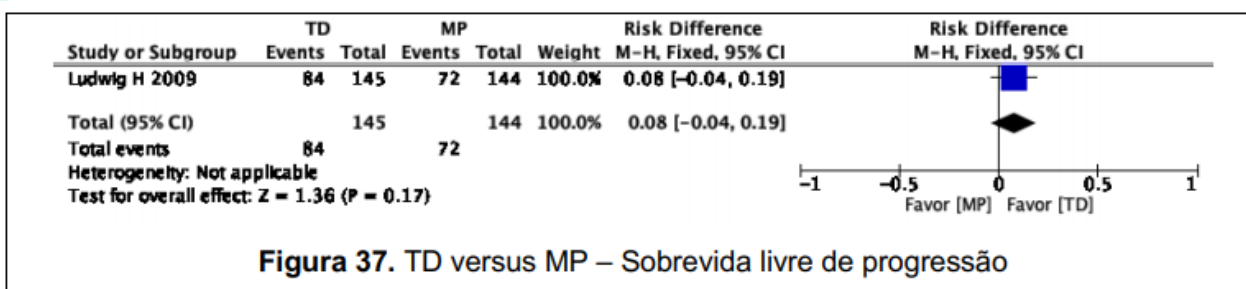
Para avaliação da sobrevida global (OS) foi incluído na análise um total de 299 pacientes submetidos ao tratamento com: Talidomida + Dexametasona (TD) (n= 145) comparado a

Melfalano + Prednisona (MP) (n= 144)⁶. Foi obtido aumento da sobrevida global com o uso de MP de 11% (IC95% 0% a 23%) em comparação a TD (Figura 36) (NNT: 9). Qualidade da evidência BAIXA.



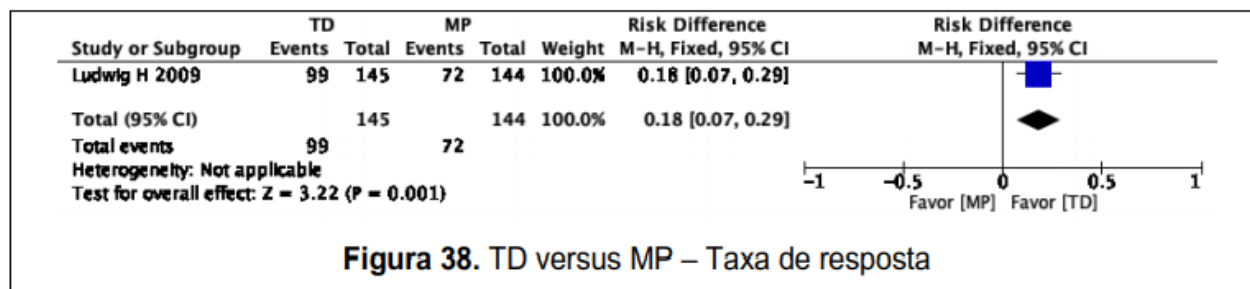
8.1.1. Sobrevida livre de progressão (PFS)⁶

Para avaliação da sobrevida livre de progressão (PFS) foi incluído na análise um total de 299 pacientes submetidos ao tratamento com: Talidomida + Dexametasona (TD) (n= 145) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 144)⁶. Foi obtido ausência de diferença na sobrevida livre de progressão com o uso de TD em comparação a MP (Figura 37). Qualidade da evidência BAIXA.



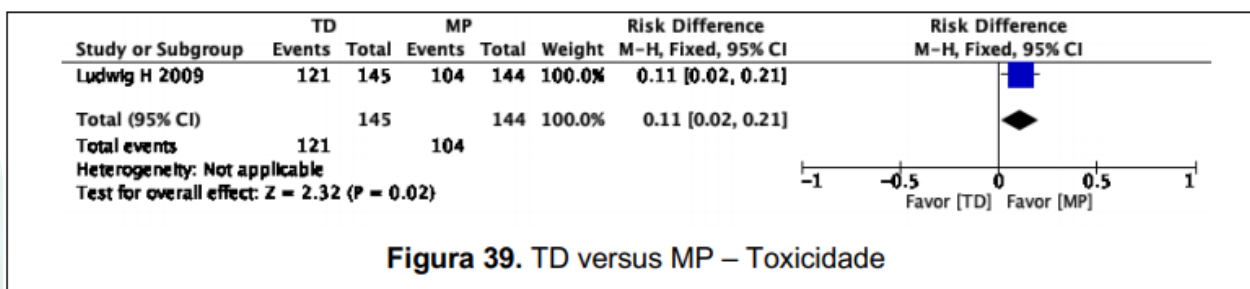
8.1.2. Taxa de resposta⁶

Para avaliação da taxa de resposta foi incluído na análise um total de 299 pacientes submetidos ao tratamento com: Talidomida + Dexametasona (TD) (n= 145) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 144)⁶. Foi obtido aumento da taxa de resposta com o uso de TD de 18% (IC95% 7% a 29%) (NNT: 6) em comparação a MP (Figura 38). Qualidade da evidência MODERADA.



8.1.3. Toxicidade⁶

Para avaliação da toxicidade foi incluído na análise um total de 299 pacientes submetidos ao tratamento com: Talidomida + Dexametasona (TD) (n= 145) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 144)⁶. Foi obtido aumento da toxicidade com o uso de MP de 11% (IC95% 2% a 21%) (NNH: 9) em comparação a TD (Figura 39). Qualidade da evidência MODERADA.

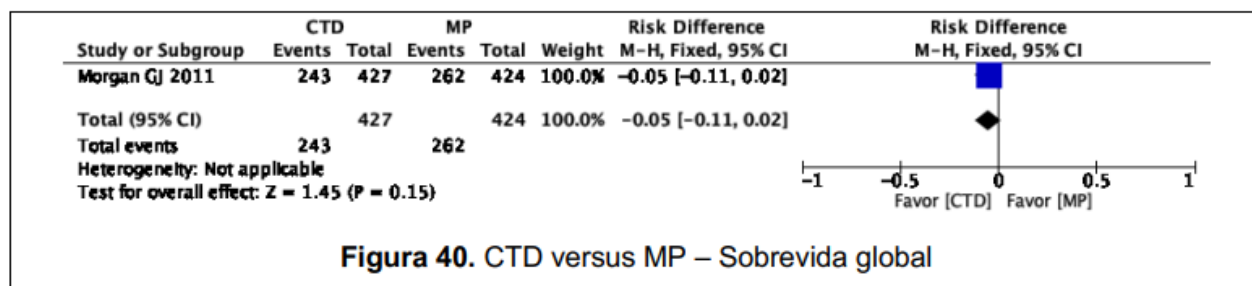


9. CTD versus MP⁷

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) versus Melfalano + Prednisona (MP)⁷.

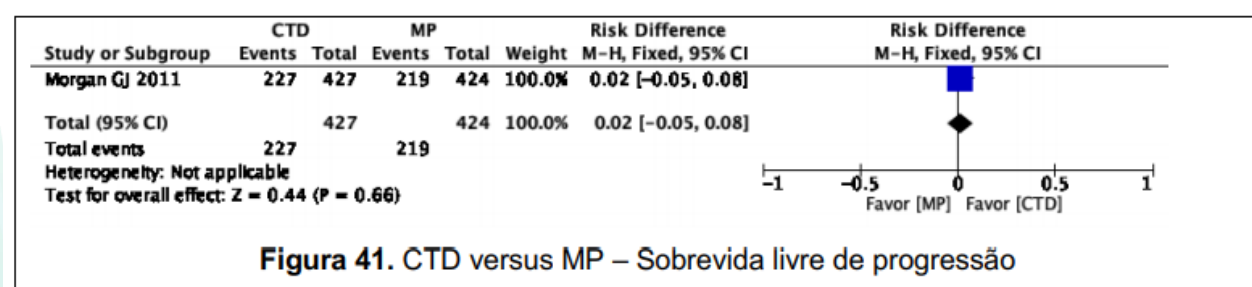
9.1. Sobrevida global (OS)⁷

Para avaliação da sobrevida global (OS) foi incluído na análise um total de 849 pacientes submetidos ao tratamento com: Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) (n= 426) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 423)⁷. Foi obtido ausência de diferença na sobrevida global com o uso de CTD em comparação a MP (Figura 40). Qualidade da evidência BAIXA.



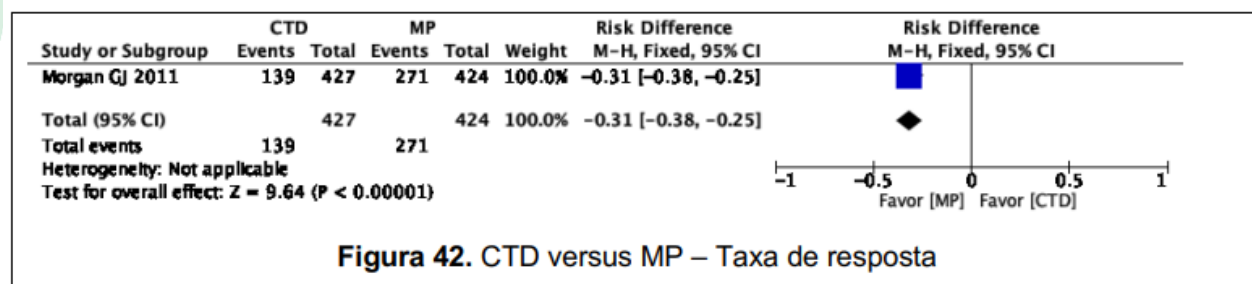
9.1.1. Sobrevida livre de progressão (PFS)⁷

Para avaliação da sobrevida livre de progressão (PFS) foi incluído na análise um total de 851 pacientes submetidos ao tratamento com: Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) (n= 427) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 424)⁷. Foi obtido ausência de diferença na sobrevida livre de progressão com o uso de CTD em comparação a MP (Figura 41). Qualidade da evidência BAIXA.



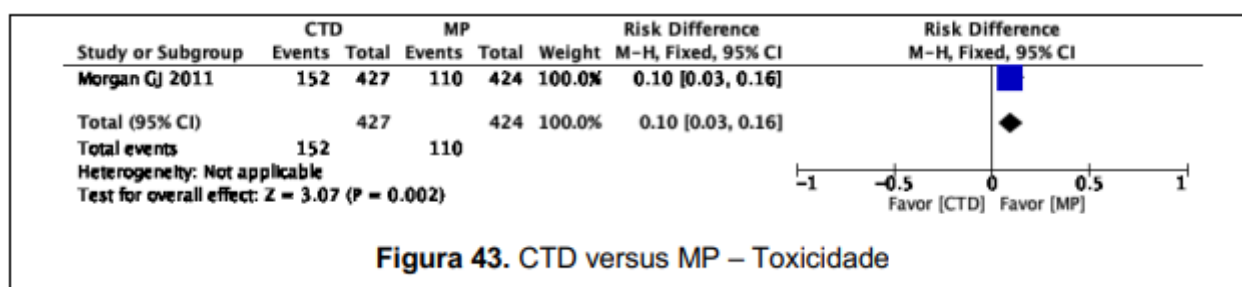
9.1.2. Taxa de resposta⁷

Para avaliação da taxa de resposta foi incluído na análise um total de 851 pacientes submetidos ao tratamento com: Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) (n= 427) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 424)⁷. Foi obtido aumento na taxa de resposta com o uso de 19 MP de 31% (IC95% 25% a 38%) (NNT: 3) em comparação a CTD (Figura 42). Qualidade da evidência MODERADA.



9.1.3. Toxicidade⁷

Para avaliação da taxa de resposta foi incluído na análise um total de 851 pacientes submetidos ao tratamento com: Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) (n= 427) comparado a Melfalano + Prednisona (MP) (n= 424)⁷. Foi obtido aumento na toxicidade com o uso de MP de 10% (IC95% 3% a 16%) (NNT: 10) em comparação a CTD (Figura 43). Qualidade da evidência MODERADA.

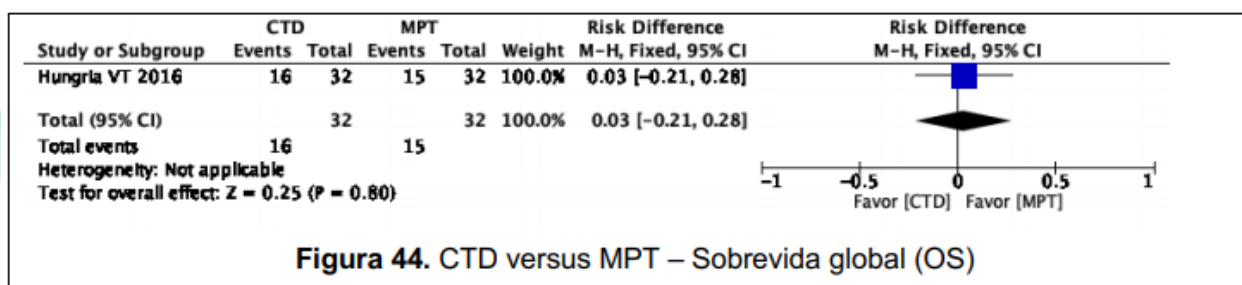


10. CTD versus MPT¹⁶

Nesta análise foi utilizada a seguinte comparação: Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) versus Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT)¹⁶.

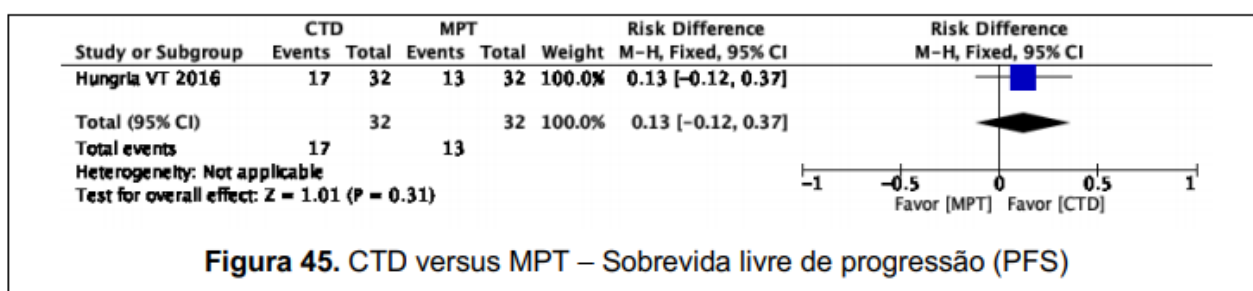
10.1. Sobrevida global (OS)¹⁶

Para avaliação da sobrevida global (OS) foi incluído na análise um total de 64 pacientes submetidos ao tratamento com: Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) (n= 32) comparado a Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 32)¹⁶. Foi obtido ausência de diferença na sobrevida global com o uso de CTD em comparação a MPT (Figura 44). Qualidade da evidência BAIXA.



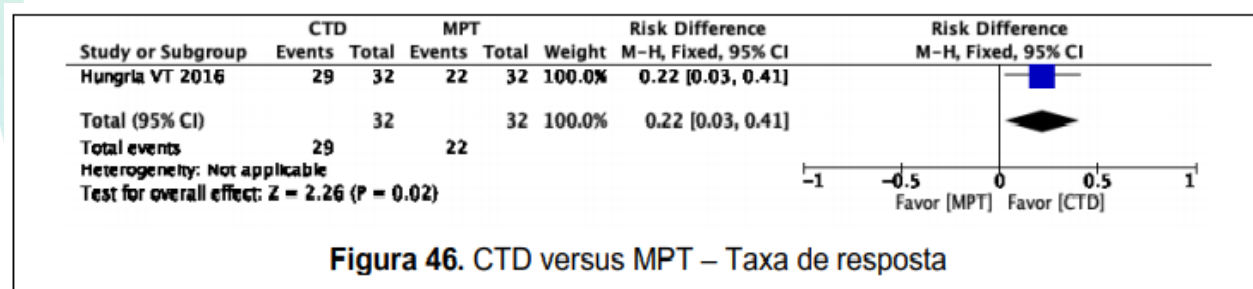
10.1.1. Sobrevida livre de progressão (PFS)¹⁶

Para avaliação da sobrevida livre de progressão (PFS) foi incluído na análise um total de 64 pacientes submetidos ao tratamento com: Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) (n= 32) comparado a Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 32)¹⁶. Foi obtido ausência de diferença na sobrevida livre de progressão com o uso de CTD em comparação a MPT (Figura 45). Qualidade da evidência BAIXA.



10.1.2. Taxa de resposta¹⁶

Para avaliação da taxa de resposta foi incluído na análise um total de 64 pacientes submetidos ao tratamento com: Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD) (n= 32) comparado a Melfalano + Prednisona + Talidomida (MPT) (n= 32)¹⁶. Foi obtido aumento na taxa de resposta de 22% (IC95% 3% a 41%) (NNT: 5) com o uso de CTD em comparação a MPT (Figura 46). Qualidade da evidência BAIXA.



Síntese da Evidência

Entre as várias comparações entre esquemas de tratamento algumas apresentaram diferenças significativas (benefício ou dano), sendo estas que comporão a síntese da evidência. Nas demais comparações entre esquemas terapêuticos (não incluídas nesta síntese) nos variados desfechos analisados não houve diferenças significativas.

Então, em pacientes com Mieloma Múltiplo não elegíveis ao tratamento com TMO a comparação entre esquemas levando em consideração como subgrupos de comparação os esquemas BMP, LD, MP e MPT há as seguintes diferenças significativas de benefício (NNT) e de dano (NNH) entre esses esquemas:

1. Esquemas (BMPT e DARA-BMP) comparados com BMP

1.1. BMPT versus BMP

Aumento na sobrevida global de 11% (IC95% 3 a 19%) (NNT: 9) e aumento na sobrevida livre de progressão de 19% (IC95% 11 a 27%) (NNH: 5) com o uso de BMPT em comparação a BMP. Qualidade da evidência BAIXA.

1.2. DARA-BMP versus BMP

Aumento na sobrevida livre de progressão com o uso de DARA-BMP de 15% (IC95% 8% a 22%) (NNH: 7), aumento da taxa de resposta de 17% (IC95% 12% a 22%) (NNT: 6) e aumento da toxicidade de 9% (IC95% 1% a 16%) (NNH: 11) em comparação a BMP. Qualidade da evidência BAIXA a MODERADA.

2. Esquemas (DARA-LD e BLD) comparados com LD

2.1. DARA-LD versus LD

Aumento na sobrevida livre de progressão com o uso de DARA-LD de 12% (IC95% 6% a 19%) (NNH: 8) e aumento da taxa de resposta de 12% (IC95% 7% a 16%) (NNT: 8) em comparação a DLD. Qualidade da evidência MODERADA.

2.2. BLD versus LD

Aumento na sobrevida global com o uso de BLD de 10% (IC95% 1% a 18%) (NNT: 10), aumento na sobrevida livre de progressão de 12% (IC95% 3% a 20%) (NNH: 8) e aumento na toxicidade de 10% (IC95% 2% a 18%) (NNH: 10) em comparação a LD. Qualidade da evidência MODERADA.

3. Esquemas (BMP, MPT, MPL, TD, CTD) comparados com MP

3.1. BMP versus MP

Aumento na sobrevida global com o uso de BMP de 9% (IC95% 4% a 15%) (NNT: 11) e na taxa de resposta de 36% (IC95% 29% a 43%) (NNT: 3) em comparação a MP. Qualidade da evidência MODERADA.

3.2. MPT versus MP

Aumento na taxa de resposta com o uso de MPT de 21% (IC95% 1% a 41%) (NNT: 5) e da toxicidade de 35% (NNH: 3) em comparação a MP. Qualidade da evidência BAIXA a MUITO BAIXA.

3.3. MPL versus MP

Aumento de sobrevida livre de progressão de 7% (IC95% 3% a 10%) (NNT: 12) e da taxa de resposta de 22% (IC95% 13% a 32%) (NNT: 5) com o uso de MPL em comparação a MP. Qualidade da evidência MODERADA.

3.4. TD versus MP

Redução da sobrevida global com o uso de TD de 11% (IC95% 0% a 23%) (NNH: 9), aumento da taxa de resposta de 18% (IC95% 7% a 29%) (NNT: 6), e redução na toxicidade de 11% (IC95% 2% a 21%) (NNT: 9) em comparação a MP. Qualidade da evidência BAIXA a MODERADA.

3.5. CTD versus MP

Aumento na taxa de resposta com o uso de CTD de 31% (IC95% 25% a 38%) (NNT: 3) e redução na toxicidade de 10% (IC95% 3% a 16%) (NNT: 10) em comparação a MP. Qualidade da evidência MODERADA.

4. Esquemas (LD, CTD) comparados com MPT

4.1. LD versus MPT

Aumento da sobrevida global com o uso de LD de 8% (IC95% 2% a 14%) (NNT: 12), aumento na sobrevida livre de progressão de 11% (IC95% 5% a 17%) (NNH: 9) e aumento na taxa

de resposta de 13% (IC95% 8% a 18%) (NNT: 8) em comparação a MPT. Qualidade da evidência MODERADA.

4.2. CTD versus MPT

Aumento na taxa de resposta de 22% (IC95% 3% a 41%) (NNT: 5) com o uso de CTD em comparação a MPT. Qualidade da evidência BAIXA.

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 gradepr.org.
3. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014; 371:906–917. doi: 10.1056/NEJMoa1402551.
4. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, 23 open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519–527. doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
5. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2104- 2115. doi: 10.1056/NEJMoa1817249. PMID: 31141632.
6. Ludwig H, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009; 113:3435–3442. doi: 10.1182/blood2008-07-169565.
7. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*. 2011; 118:1231–1238.
8. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: Updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008;112(8):3107–3114.

9. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906–917.
10. Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Bjorkstrand B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(9):1405–1412. doi: 10.1182/blood-2009-08-237974.
11. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–528.
12. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367:825–831. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68338-4.
13. Stewart AK, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2015; 126:1294–1301. doi: 10.1182/blood-2014-12-613927.
14. Zweegman S, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2016; 127:1109–1116. doi: 10.1182/blood-2015-11-679415.
15. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Di Raimondo F, Magarotto V, et al. Bortezomibmelphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 2014; 32: 634-40.
16. Hungria VT, Crusoé EQ, Maiolino A, et al. Phase 3 trial of three thalidomide-containing regimens in patients with newly diagnosed multiple myeloma not transplant-eligible. *Ann Hematol*. 2016;95(2):271-278. doi:10.1007/s00277-015-2537-2.

17. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1759-69. doi: 10.1056/NEJMoa1112704.

18. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood. 2018 Jan 18;131(3):301-310. doi: 10.1182/blood-2017-07-795047. PMID: 29150421.