
MIELOMA MÚLTIPLO – TRATAMENTO (PARTE I)

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: dezembro de 2021.

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 e Glaciano Nogueira Ribeiro.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo e Luca Tristão.

Perguntas

- 1) Qual a idade limite para a realização do transplante autólogo de células tronco hematopoéticas?**
- 2) Qual a melhor combinação para o tratamento inicial do paciente elegível para o transplante autólogo de células tronco hematopoéticas: com três ou quatro fármacos de classes terapêuticas diferentes?**
- 3) Quimioterapia em altas doses com melfalano 200mg/m² é superior a bussulfano e melfalano?**
- 4) Dois transplantes seguidos seria melhor do que um transplante?**
- 5) A consolidação pós-transplante está indicada para todos os pacientes?**
- 6) A manutenção pós-transplante está indicada para todos os pacientes?**
- 7) Existe papel para o transplante alogênico?**

Introdução

A presente Diretriz é uma atualização da 1ª publicação elaborada em 2012 pelo Comitê de Mieloma Múltiplo da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)¹.

Método

Esta Diretriz é sustentada por meio de revisão sistemática que procura responder as perguntas formuladas pelo painel de experts.

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

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 5.3.

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

PICO 1: Qual a idade limite para a realização do transplante autólogo de células tronco hematopoéticas?

Objetivo

O objetivo desta Diretriz é identificar a idade limite para realização do transplante autólogo de células tronco hematopoéticas, definindo os benefícios e danos para as idades analisadas.

Método

Esta revisão sistemática é baseada na seguinte dúvida clínica: “Qual a idade limite para a realização do transplante autólogo de células tronco hematopoéticas em pacientes com Mieloma Múltiplo?”

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

1. Pacientes adultos com diagnóstico de Mieloma Múltiplo
2. Comparação entre grupos: idosos (mais de 60 anos) e não idosos (menos que 60 anos)

3. Uso de melfalano (100-200 mg/m²) como regime de condicionamento
4. Sem limite de período
5. Sem limite de idioma
6. Texto completo disponível para acesso
7. Transplante autólogo ou alogênico Tandem foram excluídos

A busca da evidência foi realizada nas bases de informação científica virtual: Medline e EMBASE utilizando as seguintes estratégias de busca:

Medline: (((((multiple myeloma) AND (transplantation OR transplant) AND autologous)))) AND (((((((incidence [MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]) OR (((prognos*[Title/Abstract] OR (first [Title/Abstract] AND episode [Title/Abstract]) OR cohort [Title/Abstract])))) OR (((age OR aged OR elderly OR older OR "60 years" OR "65 years" OR "70 years" OR "75 years"))))))).*

EMBASE: ((multiple myeloma) AND (transplantation OR transplant) AND autologous) AND (age OR aged OR elderly OR older OR 60 years OR 65 years OR 70 years OR 75 years).

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.

A análise dos vieses foi realizada por meio da ferramenta Robins – I para estudos não randomizados (no caso estudos coorte).

As medidas utilizadas para expressar benefício e dano variaram de acordo com os desfechos e quando expressas 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%.

Resultado

O limite de idade para se considerar um paciente elegível a transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (TACTH) para pacientes com Mieloma Múltiplo (MM) é motivo de

controvérsia. No Brasil uma portaria do Sistema Nacional de Transplantes (SNT) limita o procedimento para pacientes de até 75 anos. Na Europa este limite está em 65 anos e nos EUA não existe um limite pré-estabelecido.

Pacientes com MM ($n = 13.884$) que realizaram TACTH, foram divididos na análise metodológica preconizada nesta Diretriz, em 2 grupos (idosos e não idosos).

Em relação à SG, comparando o grupo de não idosos com idosos, após 5 anos de seguimento mediano, encontramos uma maior taxa de SG nos pacientes com idade inferior a 65 anos (58.2% [IC95%, 54.2-62.1%]) quando comparado a maiores que 65 anos (42.6% [IC95%, 31.6-53.2%])². Também ficou demonstrado que após 3 anos houve maior SG no grupo de 18 a 59 anos de idade (78% [IC95%, 76-79]) quando comparado com os pacientes de 70 anos ou mais (72% [IC95%, 67-76])³. Quando se trata de SLP não houve diferença significativa entre idosos e não idosos. A mortalidade sem recidiva parece ser maior nos idosos do que nos pacientes não idosos²⁻⁵.

Recomendações

TACTH pode ser indicado em pacientes mais idosos com possível idade limite de 75 anos. Os estudos avaliados, por um possível viés de seleção na indicação de TACTH em pacientes mais idosos, com a inclusão apenas de pacientes sem comorbidades graves e com melhor performance status, não permite uma clara conclusão sobre um limite de idade cronológica. Cumpre ressaltar que a melhora crescente dos resultados do tratamento em pacientes não elegíveis ao TACTH aponta para uma tendência em limitar este procedimento aos pacientes mais jovens, idade < a 65 anos, com uma maior cautela na indicação para pacientes entre 65 e 75 anos.

PICO 2: Qual a melhor combinação para o tratamento inicial do paciente elegível para o transplante autólogo de células tronco hematopoéticas: com três ou quatro fármacos de classes terapêuticas diferentes?

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: com 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 (TACTH)
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.

Resultado

Pacientes com MM 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 TACTH, SG, SLP e toxicidade.

O padrão de tratamento atual recomendado para o tratamento inicial de pacientes elegíveis ao TACTH deve incluir um inibidor de proteassoma em combinação com mais duas ou três drogas de classes distintas. Um único estudo randomizado mostrou vantagem em termos de profundidade de resposta (acima de remissão parcial muito boa) a favor da combinação de bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTD) sobre bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VCD) ⁶.

Não existem estudos randomizados comparando VTD e bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRd), no entanto um estudo utilizando controle histórico do Grupo PETHEMA que comparou estas duas estratégias mostrou vantagem em termos de profundidade de resposta e SLP favorecendo seis ciclos de bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRD) quando comparado a seis ciclos de VTD. Foi observado uma maior incidência de neuropatia periférica e descontinuação por evento adverso no grupo tratado com VTD⁷⁻⁸.

Em relação a adição de uma quarta droga ao esquema, um único estudo randomizado (Cassiopeia) mostrou vantagem em termos de profundidade de resposta e SLP para a combinação de daratumumabe + VTD quando comparado ao VTD⁹. As combinações de daratumumabe + VRD ou Isatuximabe + VRD ainda estão em investigação clínica.¹⁰

Recomendações

O tratamento inicial para pacientes elegíveis a TACTH deve ser feito com quatro a seis ciclos de indução utilizando esquema contendo três ou quatro fármacos de classes terapêuticas distintas. Dara-VTD (Grau IA) ou VRd (Grau IIB) são os esquemas preferenciais recomendados. VTD (Grau IA) e VCD (Grau IIB) são alternativas quando da indisponibilidade do uso dos esquemas preferenciais.

PICO 3: Quimioterapia em altas doses com melfalano 200mg/m² é superior a bussulfano e melfalano?

Pergunta estruturada

P: Pacientes com MM sintomático com indicação de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

I: Melfalano 200 mg/m² (MEL 200)

C: Melfalano + Bussulfano (BU + MEL)

O: Sobrevida global / sobrevida livre de progressão/ taxa de resposta/ toxicidade

Método

Esta Diretriz é uma atualização respondendo à mesma dúvida elaborada em 2012¹.

Foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade: elementos do PICO e estudos comparativos. O período consultado foi a partir de 2013 para atualizar a Diretriz anterior. Sem limite de idioma, resumos ou textos completos. Os estudos selecionados serão anexados na sequência dos estudos descritos no texto da Diretriz de 2012.

A busca da evidência foi realizada nas bases Medline, EMBASE, CENTRAL, utilizando a estratégia: (multiple myeloma) AND (Bussulfan) AND (melphalan). Também foi executada a busca manual e cinzenta.

Os dados extraídos dos estudos selecionados foram: autor, ano, desenho de estudo, descrição da população, intervenção e comparação, tempo de seguimento, bem como os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, mortalidade e toxicidade.

Os desfechos serão expressos por meio do número de eventos em cada grupo, a diferença de risco entre as modalidades de tratamento comparadas, e números necessários para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH) sempre que a diferença for significativa (nível de confiança de 95%). Os resultados não serão meta-analisados.

Resultado

A utilização do melfalano 200 mg/m² (MEL 200) é considerado o padrão como quimioterapia em altas doses antes do TACTH. Poucos estudos testaram uma nova abordagem neste cenário.

A comparação de dois regimes de condicionamento, Mel 200 versus melfalano 100 mg/m² associado ao bussulfano (16 mg/kg) mostrou um aumento de 10% na taxa global de resposta e uma maior SLP aos cinco anos, embora a SG seja semelhante¹¹.

Em outro estudo, a comparação entre o bussulfano (12 mg/kg) associado com melfalano 140 mg/m² versus o Mel 200 mostrou resultados semelhantes em relação a tempo de internação e pega do enxerto. Mel 200 reduziu a mortalidade em 4,9%, apesar de uma menor SLP¹².

A utilização do melfalano associado ao bussulfano venoso foi testado em estudos randomizados. Em um estudo, pacientes de até 70 anos, foram tratados com BuMEL (104 pacientes) ou com Mel 200 (298 pacientes). Em um tempo mediano de seguimento de 22.6 meses e 20.2 meses, respectivamente, a SG em 3 anos foi de 91% no grupo BuMEL e 89% no grupo Mel 200. A mediana de SLP foi de 64,7 meses com BuMEL e 43,5 meses com Mel 200. A toxicidade não hematológica de grau 3-4 foi maior no grupo de intervenção (BuMEL), sendo de 84% e de 33%, respectivamente¹³.

Em outro estudo randomizado, pacientes com até 65 anos, foram tratados com BuMEL (51 pacientes) ou com Mel 200 (102 pacientes) em um tempo de seguimento de 50 e 63 meses, respectivamente. A mediana de SG não foi diferente entre os dois grupos (BuMEL de 65,5 meses e de 63 meses no grupo Mel 200). Já a SLP foi de 23% e 17%, respectivamente. Foi observado 2 casos de mortalidade relacionada ao tratamento (MRT) em ambos os grupos¹⁴. O estudo foi atualizado com um seguimento de 5 anos, não havendo diferença significativa na mediana de SG entre os dois grupos; no grupo BuMEL foi de 65,7 meses e de 65,1 meses no grupo Mel 200. Já a SLP em 5 anos foi de 31% e 22,5%, respectivamente, havendo um aumento na PFS de 8,5% com o uso de BuMEL em comparação ao Mel 200¹⁵.

Recomendações

Melfalano 200 mg/m² segue como padrão de quimioterapia em altas doses (Grau 1A) antes do TACTH. Existe controvérsia na comparação entre os resultados obtidos com condicionamento usando BuMEL ou Mel 200. Parece haver vantagem em termos de SLP na combinação BuMEL porém sem vantagem em termos de SG e com maior toxicidade.

PICO 4: Dois transplantes seguidos seria melhor do que um transplante?

Pergunta estruturada

P: Pacientes com MM sintomático com indicação de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas submetidos a quimioterapia em altas doses

I: Um transplante seguido

C: Dois transplantes seguidos

O: Sobrevida global / sobrevida livre de progressão / taxa de resposta / toxicidade

Método

Esta Diretriz é uma atualização da Diretriz respondendo à mesma dúvida elaborada em 2012¹.

Foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade: elementos do PICO e estudos comparativos. O período consultado foi a partir de 2013 para atualizar a Diretriz anterior. Sem limite de idioma, resumos ou textos completos. Os estudos selecionados serão anexados na sequência dos estudos descritos no texto da Diretriz de 2012.

A busca da evidência foi realizada nas bases Medline, EMBASE, CENTRAL, utilizando a estratégia: ((multiple myeloma) AND (transplantation OR transplant) AND (autologous OR tandem)). Também foi executada a busca manual e cinzenta.

Os dados extraídos dos estudos selecionados foram: autor, ano, desenho de estudo, descrição da população, intervenção e comparação, tempo de seguimento, bem como os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, mortalidade e toxicidade.

Os desfechos serão expressos por meio do número de eventos em cada grupo, a diferença de risco entre as modalidades de tratamento comparadas, e números necessários para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH) sempre que a diferença for significativa (nível de confiança de 95%). Os resultados não serão meta-analisados.

Resultado

Existe uma grande controvérsia em relação ao possível papel da consolidação utilizando um 2º TACTH. Estudos retrospectivos e também randomizados realizados entre 1990 e 2010 mostraram resultados contraditórios em relação a esta estratégia.¹⁶⁻¹⁸

Em um estudo randomizado mais recente (StaMina), 758 pacientes que receberam terapia de indução por até 12 ciclos foram a seguir selecionados para receber Mel 200 seguido de TACTH. Na sequência foram randomizados em 3 grupos: um grupo recebeu um 2º Mel 200 seguido de manutenção com lenalidomida; o 2º grupo recebeu consolidação com 4 ciclos de VRd e manutenção com lenalidomida e o 3º grupo recebeu apenas a manutenção com lenalidomida. As taxas de resposta, SLP, SG além da toxicidade foram semelhantes entre os três grupos do estudo¹⁹.

Em outro estudo pacientes com MM foram randomizados em dois grupos para receber terapia com alta dose de melfalano seguido de um ou dois TACTHs. Após uma mediana de seguimento de 11 anos não foi demonstrada inferioridade para o grupo que recebeu um transplante nos desfechos de SLP em 2 anos ($p = 0.53$) e na SG ($p = 0.33$) após análise por intenção de tratamento. SG após a primeira recaída foi reduzida significativamente no grupo de transplante duplo ($p = 0.04$)²⁰.

O uso de um 2º TACTH planejado como consolidação também foi testado no estudo EMN02 / HO95, em centros com uma política de duplo TACTH. Os pacientes foram randomizados para receber bortezomibe, melfalano e prednisona (VMP), TACTH único (TACTH-1) ou TACTHs duplo (TACTH -2) administrados em 2- 3 meses de intervalo. Os pacientes que receberam TACTH-2 tiveram uma SLP prolongada em comparação com aqueles que receberam TACTH-1. A probabilidade de SLP em 3 anos foi de 53,5% para TACTH-2 versus 44,9% para o Grupo TACTH-1 ($P = 0,036$), o que representou uma redução de 26% no risco de progressão ou morte favorecendo o grupo TACTH-2. O maior benefício foi observado em pacientes com citogenética de alto risco (mPFS: 46 e 26,7 meses para TACTH-2 e TACTH-1, respectivamente; $HR = 0,59$; $P = 0,062$). Também a SG da primeira randomização foi significativamente prolongada em pacientes que receberam TACTH-2 em comparação com TACTH-1 (89% versus 82%; $HR = 0,52$; $P = 0,011$); este benefício também foi demonstrado em pacientes com R-ISS II + III ($HR = 0,48$; $P = 0,013$) e com alto risco citogenético ($HR = 0,52$; $P = 0,042$).²¹

Recomendações

Há controvérsia se o transplante duplo em pacientes com MM aumenta a SG, SLP e a taxa de resposta quando comparados a um único TACTH. Para o subgrupo de pacientes com alto risco citogenético (t (4;14), t (14;16), del17 p) existe um potencial benefício para o duplo TACTH em termos de profundidade de resposta, SLP e SG.(Grau 1A).

PICO 5: A consolidação pós-transplante está indicada para todos os pacientes?

Método

Pergunta estruturada

P: pacientes com Mieloma Múltiplo sintomático com indicação de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

I: consolidação pós-transplante

C: bortezomibe + talidomida + dexametasona / bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona / bortezomibe + lenalidomida + dexametasona

O: sobrevida global / sobrevida livre de progressão / taxa de resposta / eventos adversos

Critérios de elegibilidade

Paciente com MM sintomático com indicação de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH), submetidos a consolidação pós-transplante com um dos esquemas a seguir: bortezomibe + lenalidomida + dexametasona (VRd), bortezomibe + talidomida + dexametasona (VTD), bortezomibe + talidomida + prednisona (VTP), bortezomibe + dexametasona (VD), talidomida + dexametasona (TD), VRd + lenalidomida (Len), talidomida + prednisona (TP), bortezomibe + dexametasona (VD), prednisona (P), com análise de sobrevida global (SG) ou sobrevida livre de progressão (SLP) ou taxa de resposta (TR) ou eventos adversos (EA); Desenho de estudo: ensaios clínicos randomizados (ECR) ou estudos de coorte; sem limite de período de consulta ou de idioma; texto completo ou resumo com dados.

Seleção dos trabalhos recuperados nas bases virtuais de informação

Artigos identificados na busca avaliados pelo título e resumo: 289

Artigos selecionados: 25

Textos completos acessados à elegibilidade: 25

Estudos incluídos na síntese qualitativa: 11

Motivos de exclusão (14): Série de casos (7); Protocolo de estudo (1); Revisão (1); Análise post-hoc (1); Manutenção (1); Ensaio Clínico fase II (1); Apenas um braço de TMO (1); Não estuda consolidação (1).

Busca da evidência

As seguintes bases de informação científica foram consultadas: Medline, EMBASE, CENTRAL Cochrane.

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 (SG) e livre de progressão (SLP), taxa de resposta (TR) 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 estudos 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.

Análise e expressão dos resultados

Sempre que possível os resultados de estudos com características e desfechos comuns foram agrupados para eventual desenvolvimento de metanálise. Não sendo possível o agrupamento e metanálise, os resultados serão expressos e discutidos separadamente. Nos diferentes estudos sintetizados, considerou-se os braços VTD, VCD e VRd, os quais foram comparados com os resultados de diferentes combinações denominadas de controle de acordo com a pergunta estruturada. Os controles de cada análise serão explicitados nos resultados.

Resultados

Uma das estratégias possíveis para melhorar a resposta e a sobrevida dos pacientes submetidos ao TACTH, seria utilizar uma consolidação com dois a quatro ciclos de terapia combinada. No entanto, o real papel desta estratégia permanece controverso.

Foram incluídos nessa revisão sistemática 11 estudos clínicos randomizados e 01 estudo de coorte, totalizando 4.766 pacientes. Os critérios de inclusão adotados por esses estudos se resumiam à pacientes entre 18 e 65 anos, portadores de MM sintomático e elegíveis para TACTH. Apenas um estudo avaliou a consolidação pós-transplante em comparação a não consolidação, enquanto os demais estudos, avaliaram apenas qual o melhor regime a ser adotado na fase de consolidação.

Em dois estudos clínicos randomizados (ECR)²²⁻²⁴ contando com 795 pacientes, avaliou-se os efeitos da consolidação com VTD versus TD. Somados seus resultados para os desfechos avaliados, temos SG: 88% vs. 86%, SLP: 65% vs. 53% em 36 meses, TR: 59% vs. 43 %, respectivamente. Quanto aos eventos adversos, foi relatada uma taxa de 38% vs. 24% para qualquer evento de grau 3 ou 4, respectivamente.

Em um estudo pacientes que receberam três ciclos de indução de bortezomibe-ciclofosfamida-dexametasona (VCD) seguido de TACTH foram randomizados (1:1) para consolidação com TP (talidomida 100 mg / d por ≤ 12 meses / até a progressão da doença; prednisolona 50 mg em dias alternados indefinidamente / até a progressão da doença; n = 100) ou VTP (bortezomibe subcutâneo 1,3 mg / m² a cada 2 semanas por 32 semanas, mais TP; n = 103). A diferença na taxa de RC + RPMB (após ≤ 12 meses de terapia de consolidação) não foi alcançada (85,7% versus 77,1%; diferença de taxa 8,6%; intervalo de confiança de 95% -2,3% -19,5%; p = 0,122). Os resultados de eficácia secundários foram semelhantes entre os braços de tratamento. A adição de bortezomibe à consolidação de TP foi associada a toxicidade adicional limitada, mas não melhorou significativamente a eficácia em relação a TP²⁵.

Em outro estudo avaliou-se a terapia de consolidação VRD versus RD em pacientes que tiveram regime de indução completo com dexametasona. No total, 48 pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com a terapia de consolidação proposta. A taxa de SG foi de 69 meses vs. 60 meses (HR 0.77 – IC 95%: 0.35–1.70), SLP: 20 meses vs. 18 meses (HR 0.96 – IC 95%: 0.53–1.75) e TR: 81% vs. 63% (OR 2.6 – IC 95%: 0.52, 13.0), respectivamente. Os efeitos adversos com grau ≥ 3 encontrados mostraram taxas de 65% vs. 64%, respectivamente²⁶.

No único estudo de coorte adicionado a essa revisão sistemática investigou-se a eficácia e segurança da terapia de consolidação com VTD em pacientes que foram submetidos a indução

também com VTD seguido de TACTH, comparados a pacientes que não se submeteram a terapia de consolidação. Foram incluídos 217 pacientes, sendo que 121 pacientes sofreram a intervenção proposta (VTD + transplante + VTD) e 96 pacientes pertenceram ao braço de comparação (VTD + transplante). Os resultados mostraram taxas de SG: 96% vs. 91% e TR: 52% vs. 30% ($p=0.001$), respectivamente²⁷.

Como citado anteriormente, o estudo StaMina avaliou o papel da consolidação com um duplo TACTH ou quatro ciclos de VRd ou apenas manutenção com lenalidomida. O resultado deste estudo não mostrou diferenças em termos de profundidade de resposta, SLP e SG entre os três grupos de pacientes¹⁹.

Recomendações

O papel da consolidação após o TACTH permanece controverso, não sendo possível afirmar quais foram as diferenças de benefício ou dano em relação à terapia de consolidação quando comparado à não consolidação.

PICO 6: A manutenção pós-transplante está indicada para todos os pacientes?

Método

Pergunta estruturada

P: pacientes com Mieloma Múltiplo sintomático com indicação de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

I: manutenção pós-transplante

C: lenalidomida / talidomida / dexametasona / ixazomibe / daratumumabe

O: sobrevida global / sobrevida livre de progressão / taxa de resposta / eventos adversos

Critérios de elegibilidade

Paciente com Mieloma Múltiplo (MM) sintomático com indicação de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH), submetidos a manutenção pós-transplante com um dos esquemas a seguir: lenalidomida (Lena), talidomida (Tal), dexametasona (Dexa), ixazomibe (Ixa) e daratumumabe (Dara), com análise de sobrevida global (SG) ou sobrevida livre de progressão (SLP) ou taxa de resposta (TR) ou eventos adversos (EA); Desenho de estudo:

ensaios clínicos randomizados (ECR) ou estudos de coorte; sem limite de período de consulta ou de idioma; texto completo ou resumo com dados.

Seleção dos trabalhos recuperados nas bases virtuais de informação

Artigos identificados na busca avaliados pelo título e resumo: 1.231

Artigos selecionados: 28

Textos completos acessados à elegibilidade: 28

Estudos incluídos na síntese qualitativa: 16

Motivos de exclusão (12): Série de casos (2); Desfecho intermediário (1); Revisão (2); Não avalia manutenção (3); Impossibilidade de extração dos resultados (4).

Busca da evidência

As seguintes bases de informação científica foram consultadas: Medline, EMBASE, CENTRAL Cochrane.

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 (SG) e livre de progressão (SLP), taxa de resposta (TR) e efeitos adversos (EA)], 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 estudos 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.

Análise e expressão dos resultados

Sempre que possível os resultados de estudos com características e desfechos comuns foram agrupados para eventual desenvolvimento de metanálise. Não sendo possível o agrupamento e metanálise, os resultados serão expressos e discutidos separadamente. Nos diferentes estudos sintetizados, considerou-se os braços Lena, Tal, Dexametasona e Dara, os quais foram comparados com os resultados de diferentes combinações denominadas de controle de acordo com a pergunta estruturada. Os controles de cada análise serão explicitados nos resultados.

Resultados

Além da consolidação, outra estratégia amplamente utilizada para aumentar a profundidade de resposta e prolongar a SLP e SG dos pacientes após o TACTH é a utilização da manutenção por período fixo ou até a progressão de doença.

Na revisão sistemática realizada para esta Diretriz foram incluídos dez estudos clínicos randomizados (ECR e seis estudos observacionais, totalizando 7.288 pacientes. Dos vinte estudos incluídos, doze não utilizaram qualquer tipo de terapia medicamentosa no braço de comparação, enquanto os demais estudos, avaliaram apenas qual o melhor regime a ser adotado na fase de manutenção.

O desenvolvimento de metanálise foi possível com o agrupamento de sete estudos²⁸⁻³⁴, os quais compararam pacientes submetidos a terapia de manutenção com lenalidomida (Lena) versus não manutenção ou placebo para os possíveis desfechos adotados. Nesta metanálise a lenalidomida mostrou vantagem em termos de SLP, mas não de SG e taxa de resposta. Foi identificado uma maior taxa de eventos adversos (26%) no grupo tratado com lenalidomida quando comparado ao grupo sem manutenção.

Uma metanálise publicada em 2019 incluindo mais de 1.200 pacientes de três ECR, com uma mediana de acompanhamento de 79,5 meses, mostrou que a manutenção com lenalidomida apresentou vantagem em termos de SLP (52,8 versus 23,5 meses) e benefício de SG em relação ao placebo. Eventos adversos de grau 3 e 4, incluindo 2ª malignidade foram mais frequentemente observadas no grupo de pacientes que recebeu a lenalidomida. Neste estudo, não houve benefício com o uso de lenalidomida para pacientes com doença ISS-III ou citogenética de alto risco.³⁵

No entanto, considerando esta população de pacientes de alto risco citogenético, o ECR Mieloma-XI do Medical Research Council (MRC), mostrou vantagem em termos de SG em 3 anos para o grupo da lenalidomida quando comparado ao placebo (75% X 64%)³⁶.

O bortezomibe foi avaliado em comparação a talidomida em um ECR que contou com a participação de 499 pacientes, mostrando vantagem em termos de SLP (28 meses vs. 35 meses ($p=0,002$)). Esta vantagem foi mais clara para o grupo de pacientes com citogenética de alto risco (t 4;14 e del 17p). No entanto, diferenças no desenho do estudo no que tange o tratamento de indução, não permitem uma conclusão definitiva³⁷.

Apenas 1 ECR utilizou o ixazomibe em sua avaliação, o qual foi comparado ao placebo em 656 pacientes. Os resultados mostraram SLP de 26,5 meses vs. 21,3 meses ($p=0,0023$), TR: 15% vs. 21% e EA: 78% vs. 58% para qualquer evento³⁸.

Recomendações

A manutenção com lenalidomida deve ser considerada o padrão de manutenção para todos os pacientes com MM pós-TACTH (I, A).

Para os demais agentes, não é possível afirmar quais as diferenças de benefício ou dano em relação à terapia de manutenção quando comparado à não manutenção, ou, quando indicada a terapia de manutenção, qual o melhor regime terapêutico a ser adotado.

A manutenção com bortezomibe em associação com lenalidomida pode ser considerado para pacientes com doença de alto risco (II, B).

PICO 7: Existe papel para o transplante alogênico?

Nesta atualização foram recuperados 3.700 trabalhos com a busca nas bases de informação científica. Após a leitura inicial pelo título e resumo, na sequência os textos completos, e eliminando-se as duplicatas, foram selecionados dois trabalhos e duas metanálises atendendo aos critérios de elegibilidade, para sustentar as recomendações.

Ao comparar os transplantes autólogos com alogênicos em pacientes com MM, não há evidência de diferença nas taxas de resposta. A SG e a SLP foram maiores em pacientes submetidos ao transplante alogênico. A toxicidade e a mortalidade relacionada ao transplante também são maiores em transplantes alogênicos^{39,40}.

Diversos estudos avaliaram a estratégia em combinar um TMO autólogo seguido de TMO alogênico de intensidade reduzida (tandem auto/alo) e comparar com a estratégia do duplo TACTH (tandem auto/auto). Em duas metanálises ficou demonstrado que apesar da superioridade em

termos de RC favorecendo o tandem auto/alo, não houve aumento na SG em relação ao TMO tandem auto/auto, possivelmente devido a alta taxa de mortalidade relacionada ao procedimento^{41,42}.

Recomendações

Em pacientes com MM elegíveis ao TACTH, o transplante alogênico associado ou não ao autólogo determina uma maior sobrevida livre de progressão e menor recidiva. A qualidade da evidência é baixa. No entanto, a toxicidade e a mortalidade relacionada ao procedimento, exclui a recomendação do transplante alogênico da rotina de tratamento do Mieloma Múltiplo.

Referências

1. Hungria VT, Crusoe EQ, Quero AA, Sampaio M, Maiolino A, Bernardo WM. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2012. Rev Bras Hematol Hemoter. 2013;35(3):201-17.
2. Mizuno S, Kawamura K, Hanamura I, Sunami K, Mori T, Nakamura F, et al. Efficacy and safety of autologous stem cell transplantation in patients aged ≥ 65 years with multiple myeloma in the era of novel agents. Bone Marrow Transplantation 2019;54:1595-1604.
3. Sharma M, Zhang M, Zhong X, Abidi M, Akpek G, Bacher U, et al. Older Patients with Myeloma Derive Similar Benefit from Autologous Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014;20: 1796-1803.
4. Dhakal B, Nelson A, Guru Murthy G, Fraser R, Eastwood D, Hamadani M, et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: Effect of Age. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2017;17:165-172.
5. Muchtar E, Dingli D, Kumar S, Buadi F, Dispenzieri A, Hayman S, et al. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. Bone Marrow Transplantation. 2016;51:1449-55.
6. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chateix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. Blood. 2016;127:2569-74.
7. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. Blood. 2019;134:1337-45.
8. Rosinol L, Hebraud B, Oriol A, Colin AL, Tamayo RR, Hulin C et al. Integrated analysis of bortezomib-lenalidomide-dexamethasone vs bortezomib-thalidomide-dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(suppl):E1-E2.
9. 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. *Lancet*. 2019;394:29-38.

10. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136:936-45.

11. Ria R, Falzetti F, Ballanti S, Minelli O, Di Ianni M, Cimminiello M, et al. Melphalan versus melphalan plus busulphan in conditioning to autologous stem cell transplantation for low-risk multiple myeloma. *Hematol J* 2004;5:118-22.

12. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Grande C, de la Rubia J, Rosiñol L, et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 2010;95:1913-20.

13. Bashir Q, Thall PF, Milton DR, Fox PS, Kawedia JD, Kebriaei P, et al. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2019;6: e266-75.

14. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, Ribas P, Solano C, Alegre A, et al. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19: 69–74.

15. Blanes M, Lorenzo JI, Ribas P, Jiménez A, González JD, Cejalvo MJ, et al. Intravenous busulfan plus melphalan versus melphalan alone as conditioning regimen for patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2019;98:2013-15.

16. Lahuerta JJ, Grande C, Martínez-Lopez J, De La Serna J, Toscano R, Ortiz MC, et al. Tandem transplants with different high-dose regimens improve the complete remission rates in multiple myeloma. Results of a Grupo Español de Síndromes Linfoproliferativos/Trasplante Autólogo de Médula Osea phase II trial. *Br J Haematol*. 2003;120:296-303.

17. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349:2495-502.
18. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007;25:2434-41.
19. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:589-97.
20. Mai EK, Benner A, Bertsch U, Brossart P, Hänel A, Kunzmann V, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol*. 2016;173:731-41.
21. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e456–e468.
22. 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*. 2012;120(1):9-19.
23. 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 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-85.
24. Tacchetti P, Terragna C, Galli M, Zamagni E, Petrucci MT, Pezzi A, et al. Bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: clinical and molecular analyses of a phase 3 study. *Am J Hematol*. 2014;89(12):1085-91.

25. Horvath N, Spencer A, Kenealy M, Joshua D, Campbell PJ, Lee JJ, et al. Phase 3 study of subcutaneous bortezomib, thalidomide, and prednisolone consolidation after subcutaneous bortezomib-based induction and autologous stem cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: the VCAT study. *Leuk Lymphoma*. 2019;1-12.

26. Jacobus SJ, Rajkumar SV, Weiss M, Stewart AK, Stadtmauer EA, Callander NS, et al. Randomized phase III trial of consolidation therapy with bortezomib-lenalidomide-Dexamethasone (VRd) vs. bortezomib-dexamethasone (Vd) for patients with multiple myeloma who have completed a dexamethasone-based induction regimen. *Blood Cancer J*. 2016;6(7): e448.

27. Leleu X, Fouquet G, Hebraud B, Roussel M, Caillot D, Chrétien ML, et al. Consolidation with Vtd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2013 Nov;27(11):2242-4.

28. 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*. 2012 May.10;366(19):1782-91.

29. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2018 Mar;32(3):712-718.

30. Gössi U, Jeker B, Mansouri Taleghani B, Bacher U, Novak U, Betticher D, et al. Prolonged survival after second autologous transplantation and lenalidomide maintenance for salvage treatment of myeloma patients at first relapse after prior autograft. *Hematol Oncol*. 2018 Apr;36(2):436-444.

31. Holstein SA, Jung SH, 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*. 2017;4(9):e431-e442.

32. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):57-73.
33. 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.* 2012;366(19):1770-81.
34. Rifkin RM, Jagannath S, Durie BG, Narang M, Terebello HR, Gasparetto CJ, et al. Treatment Outcomes and Health Care Resource Utilization in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Receiving Lenalidomide-only Maintenance, Any Maintenance, or No Maintenance: Results from the Connect MM Registry. *Clin Ther.* 2018;40(7):1193-1202.e1.
35. 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.* 2017;35:3279-89.
36. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicenter, open label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:57-73.
37. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):2946-55.
38. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10168):253-64.
39. Björkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, Hermans J, Alegre A, Apperley J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in

multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1996;88(12):4711-8.

40.Khaled Y, Mellacheruvu S, Reddy P, Peres E, Mineishi S. Long-term outcomes following myeloablative allogeneic transplantation for multiple myeloma compared to autologous transplantation and the impact of graftversus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(5):325-6.

41.Armeson KE, Hill EG, Costa LJ. Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:562-567.

42. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, Nishihori T, Bensinger W, Djulbegovic B, et al. Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol*. 2013;6:2.