

Brasília, DF | Agosto de 2026

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Mieloma Múltiplo

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

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

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

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

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

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

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

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

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

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

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por dezessete membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da SCTIE – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS, Conselho Nacional de Saúde – CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde – CONASS, Conselho Nacional de Secretarias

Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB, Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats e organização da sociedade civil, constituída há mais de 2 (dois) anos e atuante na área da respectiva especialidade ou patologia. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

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

Relatório preliminar

Apresentação

A proposta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Mieloma Múltiplo tem como finalidade fornecer recomendações do Ministério da Saúde para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pessoas com mieloma múltiplo. Esta é uma demanda proveniente da decisão de incorporação da lenalidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados que foram submetidos ao transplante de células-tronco, conforme Portaria SCTIE/MS nº 26/2026.

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

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 154ª Reunião da Conitec, realizada no dia 06 de agosto de 2026, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS MIELOMA MÚLTIPLO

1. INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de plasmócitos provenientes da medula óssea. De acordo com a GLOBOCAN (Estatística Global do Câncer), o MM, juntamente com as doenças imunoproliferativas foi responsável por aproximadamente 188 mil novos casos e 121 mil óbitos em 2022. A incidência mundial, neste mesmo ano, foi de 1,8 casos/100 mil habitantes com taxa de mortalidade mundial de 1,1 óbitos/100 mil habitantes¹. No Brasil, dados do Painel Oncologia Brasil mostram que, entre 2013 e 2019, foram diagnosticados cerca de 2.600 casos de MM, anualmente, estimando-se 1,24 casos/100 mil habitantes².

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

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

O MM é classicamente descrito como síndrome “CRAB”, acrônimo, do inglês, que resume as principais manifestações clínicas da doença: hipercalcemia (*Calcium elevation*), insuficiência renal (*Renal failure*), anemia (*Anemia*) e doença óssea (*Bone disease*). A doença é caracterizada pela proliferação descontrolada de plasmócitos, que pode causar sinais e sintomas localizados, de acordo com o sítio de proliferação (principalmente ossos), e sistêmicos, que ocorrem pelo excesso dessas células na corrente sanguínea. Cerca de 73% dos pacientes apresentam anemia ao diagnóstico, que está associada à fadiga em 32% dos casos. Outras manifestações observadas são dores ósseas (58%), perda de peso (28%), parestesia (5%) e febre (0,7%)⁸.

Por apresentar grande carga de sintomas, o MM pode comprometer a qualidade de vida e a capacidade funcional dos pacientes, desde os estágios iniciais da doença, até os mais avançados. Os pacientes relatam alterações em todos os domínios relacionados à qualidade de vida, como aspectos emocionais, capacidade física (mobilidade, lazer, passatempo e atividade sexual),

aspectos cognitivos e sociais (rede de apoio familiar; institucional e financeiro)^{9,10}. As principais queixas físicas incluem formigamento nas mãos e nos pés, dores osteomusculares e tontura¹⁰, além de ansiedade, depressão e fadiga que requerem atenção dos profissionais de saúde¹¹.

A atenção à saúde do paciente com MM no Sistema Único de Saúde (SUS) envolve diferentes níveis de complexidade, desde a identificação precoce de sinais e sintomas que levam à suspeita clínica, preferencialmente na Atenção Primária, até a confirmação diagnóstica em um centro de referência em oncologia, acompanhada do planejamento do tratamento. De acordo com a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer¹², a atenção ao paciente oncológico, incluindo os pacientes com MM, deve ser realizada de forma multiprofissional e envolve diferentes especialidades como ortopedia, fisioterapia, nefrologia, enfermagem, odontologia, psicologia, fisioterapia, cuidados paliativos, radiologia, além de serviços de procedimentos diagnósticos especializados.

A apresentação clínica inicial do paciente com MM pode variar, cabendo aos profissionais da Atenção Primária o encaminhamento à Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou ao Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) a partir das características epidemiológicas, da avaliação clínica e dos exames complementares¹². Em alguns casos, pacientes com sintomas agudos ou subagudos podem procurar a Rede de Urgência e Emergência, principalmente por fraturas, dores osteomusculares, infecções, fraqueza e perda de peso¹³. Diante da suspeita clínica, estes pacientes devem ter seu encaminhamento assegurado e, se necessário, serem transferidos ao hospital geral de referência¹².

O fluxo de atendimento e encaminhamento do paciente com suspeita de MM pode variar nas diversas regiões do país, de acordo com suas especificidades regionais e dimensionamento das ofertas de serviços em saúde, a fim de otimizar tanto a celeridade do encaminhamento quanto a utilização dos recursos disponíveis¹⁴. O painel mínimo sugerido, visando sensibilidade e celeridade do processo de encaminhamento, inclui hemograma e eletroforese de proteínas, a fim de documentar os sinais de anemia e pico monoclonal¹⁵.

A Atenção Primária à Saúde (APS), como porta de entrada preferencial e ordenadora do cuidado na rede de atenção à saúde, exerce papel fundamental na promoção da saúde, na prevenção de doenças, na identificação de fatores de risco e na detecção precoce, oportunizando, desta forma, a promoção de intervenções oportunas e o encaminhamento adequado para o nível especializado de atenção à saúde quando necessário. O vínculo contínuo com os usuários e a atuação direta no território, princípios e diretrizes basilares da APS, possibilitam uma abordagem longitudinal e integral, favorecendo, por conseguinte, melhores desfechos terapêuticos e o prognóstico dos casos, além de fortalecer a coordenação do cuidado ao longo do tempo.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do Mieloma Múltiplo, com o objetivo de orientar o que é válido e não válido técnico-cientificamente, com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade, para orientar condutas e protocolos assistenciais.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹⁶. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no **Apêndice 2**. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no **Apêndice 3**.

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

- C90.0 - Mieloma múltiplo

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Diagnóstico clínico

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

A doença óssea pode se apresentar como dores osteomusculares, fraturas de fragilidade e sintomas neurológicos por lesões vertebrais. A alteração da função renal, causada pelo excesso de proteína-M e pela hipercalcemia, pode ocasionar oligúria e outros sintomas inespecíficos como náusea, fraqueza e sonolência. A disfunção de linfócitos B pode cursar com quadros infecciosos recorrentes. Já a síndrome de hiperviscosidade pode provocar sintomas relacionados à diminuição do fluxo sanguíneo para o sistema nervoso central e eventos tromboembólicos com consequentes tontura, confusão mental, ou sintomas específicos relacionados a um possível acidente vascular cerebral¹⁷.

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

Os achados de exame físico no MM são inespecíficos e se relacionam também à lesão de órgão alvo. Sinais como palidez cutânea e taquicardia podem ser provenientes da anemia. A doença óssea pode cursar com alterações musculoesqueléticas, dificuldades na marcha, alteração da mobilidade e sinais de fratura. A avaliação neurológica permite identificar lesão vertebral acometendo o sistema nervoso periférico motor, sensorial ou central. Outros achados incluem hepatomegalia, esplenomegalia e linfonodomegalia⁶. Escores como *International Myeloma Working Group* (IMWG) e o modelo Fried para avaliação de fragilidade¹⁸, podem ser utilizados para mensurar a fragilidade clínica.

4.2. Diagnóstico laboratorial, citogenético e radiológico

A investigação inicial de pacientes com suspeita de MM inclui exames de sangue, urina, aspirado de medula óssea e de imagem, com objetivo de identificar lesões de órgão-alvo (hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões ósseas), presença de proteína monoclonal

tumoral (sérica e urinária) e infiltração plasmocitária na medula-óssea¹⁵. A triagem inicial dos pacientes deve considerar o hemograma completo (contagem celular e esfregaço), níveis séricos de ureia e creatinina, cálcio, eletroforese de proteínas séricas, dosagem sérica de imunoglobulinas (IgA, IgM e IgG), dosagem de cadeias leves (kappa e lambda) livres, albumina e desidrogenase láctica (DHL)¹⁵. A imunoeletroforese de proteínas séricas deve ser solicitada quando os exames anteriores não conseguirem identificar e quantificar a proteína monoclonal, em casos em que a suspeita clínica seja alta¹⁵.

Se a suspeita diagnóstica de MM for apoiada pela investigação inicial, devem ser realizados exames complementares, que incluem: beta-2 microglobulina, proteinúria de 24 horas, mielograma, biópsia de medula óssea, citogenética convencional com cariótipo de medula óssea ou, preferencialmente, teste citogenético por Hibridização in Situ por Fluorescência - FISH, no aspirado da medula óssea.

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

Na confirmação do diagnóstico do MM, exames adicionais devem ser realizados para auxiliar o planejamento terapêutico. Estes exames incluem tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio, d-dímero, bilirrubina total (BT) e frações, fosfatase alcalina, aminotransferases/transaminases, gama-glutamil transferase, ácido úrico e glicemia. A avaliação laboratorial renal e hepática são necessárias para ajuste das doses de medicamentos e controle dos eventos adversos do tratamento. A realização de sorologias para hepatite é obrigatória por possível reativação do vírus da hepatite B em caso de contato prévio ou hepatite aguda em casos de infecção crônica por hepatite B ou C. Sorologia para HIV também é necessária, pois o tratamento de ambas as condições pode sofrer alterações visto maior gravidade de imunossupressão e interação medicamentosa.

Outro aspecto diz respeito ao diagnóstico da Síndrome de Hiperviscosidade (SH), o qual depende fortemente de uma suspeita clínica elevada, exigindo tanto sinais clínicos quanto evidências laboratoriais de elevação nos níveis de proteínas no sangue e de hiperviscosidade para ser confirmado. A severidade dos sintomas clínicos está diretamente associada ao aumento da viscosidade do soro. O exame de fundo de olho é uma ferramenta essencial para identificar alterações oculares causadas pela síndrome. Exames adicionais devem incluir um hemograma completo, testes de função química do soro, análise de coagulação e exame de urina. Uma proporção elevada de proteína-albumina, junto com a presença de proteínas na urina, indica uma possível gamopatia. A presença de Rouleaux em um esfregaço de sangue periférico é um forte indicativo de estagnação do fluxo sanguíneo.

O tratamento da SH, uma vez diagnosticado, pode evitar complicações graves e inclui suporte clínico e aférese terapêutica. As medidas de suporte consistem em hidratação intravenosa para corrigir a desidratação, que pode agravar os níveis de proteína no sangue. A plasmaferese pode diminuir a viscosidade do soro de 20% a 30% por sessão e pode ser realizada diariamente até que os objetivos clínicos sejam alcançados. O principal foco do tratamento é aliviar os sintomas, mais do que normalizar a viscosidade sanguínea. Se a plasmaferese não estiver disponível imediatamente e o nível de hemoglobina for permissível, a flebotomia, acompanhada de hidratação, pode ser uma alternativa para aliviar temporariamente os sintomas. O tratamento adicional deve focar na doença subjacente que causa a SH. Para pacientes com MM, geralmente envolve tratamento quimioterápico urgente¹⁹.

Ao diagnóstico do MM, a realização de avaliação do acometimento ósseo é mandatória. De acordo com recomendações atuais, essa avaliação deve ser realizada preferencialmente por meio de tomografias de corpo inteiro de baixa dosagem²⁰, por apresentar maior sensibilidade na detecção de lesões osteolíticas. A radiografia convencional do esqueleto, anteriormente utilizada como método padrão, deve ser empregada apenas em situações excepcionais, quando houver indisponibilidade completa da tomografia computadorizada.

Se os resultados se mostrarem negativos e a suspeita clínica de MM se mantiver, sem diagnóstico definido com os exames laboratoriais, a ressonância magnética de corpo inteiro pode ser utilizada como medida adicional de investigação. Na indisponibilidade da ressonância de corpo todo, realizar ressonância de coluna total e bacia. Caso o diagnóstico tenha sido definido por exame laboratoriais, a tomografia de corpo todo sem lesões é suficiente para definição de melhor tratamento¹⁵. É importante destacar que o uso do PET-CT para esta finalidade não foi avaliado pela Conitec, portanto, este Protocolo não recomenda esse exame para o inventário ósseo.

Na suspeita de recidiva, recomenda-se repetir os exames laboratoriais iniciais incluindo hemograma completo (contagem celular e esfregaço), níveis séricos de ureia e creatinina, cálcio, eletroforese e imunoeletroforese de proteínas séricas, dosagem sérica de imunoglobulinas (IgA, IgM e IgG), dosagem de cadeias kappa/lambda leves livres séricas, albumina e desidrogenase láctica (DHL)¹⁵. O mielograma é opcional, entretanto, recomenda-se nova avaliação por citogenética convencional ou FISH, para avaliação das alterações moleculares que não foram identificadas inicialmente ou que emergiram com a evolução da doença. Novo inventário ósseo deve ser solicitado para a avaliação de recidiva.

4.3. Critérios diagnósticos

A atualização dos critérios diagnósticos publicados em 2014 pela IMWG (*International Myeloma Working Group*) incluiu, além das lesões de órgão alvo classicamente utilizadas (CRAB), três biomarcadores de malignidade (aspirado de medula óssea, cadeias leves livres e lesões focais à ressonância magnética), chamados Slim-CRAB: S (*Sixty*), Li (*Light Chains*), M (MRI ou Ressonância). Eles são avaliados a partir da biópsia de medula óssea, dosagem de cadeias leves livres e lesões focais. O acréscimo destes três eventos definidores de doença aumenta a sensibilidade do diagnóstico e possibilita a identificação precoce e o início oportuno do tratamento, antes que lesões de órgão alvo potencialmente graves se estabeleçam²¹. De acordo com a nova classificação, o diagnóstico do MM será confirmado com a presença de lesão de órgão alvo conforme critérios CRAB ou pela presença de, pelo menos, um Slim-CRAB²¹ (**Quadro 1**).

Quadro 1. Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo.

CRAB	Parâmetro diagnóstico
Hipercalcemia	Nível de cálcio sérico 0,25 mmol/L (1 mg/dL) ou mais acima do limite superior de normalidade ou maior que 2,75 mmol/L (11 mg/dL)
Insuficiência renal	Clearance de creatinina menor que 40 mL/min ou creatinina sérica maior que 177 mmol/L (2 mg/dL)

CRAB	Parâmetro diagnóstico
Anemia	Queda de 2 ou mais g/dL dos níveis basais de hemoglobina do paciente ou hemoglobina menor que 10 g/dL
Lesões ósseas	Uma ou mais lesões osteolíticas na análise por imagem do esqueleto
SLIM-Crab	Parâmetro diagnóstico
Análise da medula óssea	Presença de 60% ou mais de plasmócitos clonais na avaliação medular
Cadeias kappa/lambda leves livres séricas	Razão entre níveis séricos de cadeias leves envolvidas e não envolvidas maior ou igual a 100, desde que o nível sérico de cadeias leves envolvidas seja de, pelo menos, 100 mg/L
Lesões focais à ressonância magnética	Mais de uma lesão focal à ressonância magnética de, pelo menos, 5 mm de tamanho

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

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

Fonte: Rajkumar, 2016²¹.

4.4. Estratificação de risco e estadiamento

O estadiamento e a estratificação do risco prognóstico dos pacientes com MM podem ser realizados por meio da versão revisada do Sistema de Estadiamento Internacional Revisado (R-ISS). Os pacientes são classificados, de acordo com alterações específicas encontradas no teste de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), como alto risco, risco padrão e baixo risco²². A ampliação de uso do teste FISH foi publicada pela Portaria SCTIE/MS nº 20/2022²³.

A R-ISS destaca três alterações genéticas das células neoplásicas - t(4;14), t(14;16) e deleção 17p13 - que cursam com pior sobrevida global em cinco anos e pior sobrevida livre de progressão^{24,25}. As menores taxas de sobrevida associadas ao alto risco citogenético têm gerado esforços para identificação de tratamentos e associações de medicamentos que possam melhorar o prognóstico destes pacientes^{25,26}.

Pacientes classificados como alto risco têm sobrevida global de 24,5 meses versus 50,5 meses para pacientes com risco padrão. As informações citogenéticas podem ainda ser utilizadas na tomada de decisão sobre início do tratamento, momento do transplante e esquema terapêutico a ser utilizado^{8,22} (**Quadro 2**).

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

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

Legenda: DHL – desidrogenase láctica

Fonte: Adaptado de Palumbo et al. 2015²².

4.5. Diagnóstico diferencial

Por ser uma doença proliferativa de plasmócitos, o diagnóstico diferencial do MM deve avaliar outras doenças proliferativas que envolvam essas células, tais como: GMSI não-IgM, GMSI IgM, GMSI de cadeias leves, MM indolente, plasmocitoma solitário, plasmocitoma solitário com acometimento medular mínimo, leucemia de células plasmocitárias, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidose de cadeia leve (primária) e Síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, alterações dermatológicas). No **Quadro 3** estão descritos os principais critérios para o diagnóstico diferencial de outras doenças²⁷.

Quadro 3. Critérios diagnósticos para doenças de células plasmocitárias.

Diagnóstico diferencial	Critérios diagnósticos
Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado não-IgM	Todos os critérios abaixo devem ser atendidos: (1) Proteína monoclonal sérica (não-IgM) menor que 3 g/dL (2) Plasmócitos clonais na medula óssea menores que 10% (3) Ausência de evidência de outra doença proliferativa de células B (4) Ausência de lesão de órgão ou tecido alvo relacionado ao mieloma ou critérios CRAB que possam ser atribuídos à outra doença proliferativa de células plasmocitárias
Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado IgM	Todos os critérios abaixo devem ser atendidos: (1) Proteína monoclonal sérica (IgM) menor que 3 g/dL (2) Infiltração linfoplasmocitária de medula óssea menor que 10% (3) Ausência de evidência de outra doença proliferativa de células B (4) Ausência de sintomas constitucionais, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, anemia ou hiperviscosidade que possam ser atribuídas a outra doença proliferativa de células plasmocitárias
Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado de cadeias leves	Todos os critérios abaixo devem ser atendidos: (1) Razão anormal de cadeias leves (menor que 0,26 ou maior que 1,65) (2) Níveis aumentados da cadeia leve envolvida (cadeia leve livre kappa aumentada em pacientes com razão maior que 1,65 e cadeia leve livre lambda aumentada em pacientes com razão menor que 0,26)

Diagnóstico diferencial	Critérios diagnósticos
	(3) Ausência de expressão de imunoglobulinas de cadeia pesada à imunoeletroforese (4) Ausência de lesão de órgão ou tecido alvo relacionado ao mieloma ou critérios CRAB que possam ser atribuídos a uma doença proliferativa de células plasmocitárias (5) Proteína monoclonal urinária abaixo de 500 mg/24 horas
Mieloma múltiplo latente	Todos os critérios abaixo devem ser atendidos: (1) Proteína monoclonal sérica igual ou maior que 3 g/dL ou proteína monoclonal urinária igual ou maior que 500 mg/24 horas, ou 10 a 60% de plasmócitos monoclonais na medula óssea (2) Ausência de eventos definidores de mieloma ou amiloidose
Plasmocitoma solitário	Todos os critérios abaixo devem ser atendidos: (1) Lesão óssea ou de tecido mole única documentada em biópsia sem evidência de células plasmocitárias clonais (2) Medula óssea normal sem evidências de plasmócitos clonais (3) Avaliação esquelética normal na tomografia de corpo todo e ausência de lesão espinhal e pélvica à ressonância magnética, exceto pela lesão única primária (4) Ausência de lesão de órgão ou tecido alvo relacionado ao mieloma ou critérios CRAB que possam ser atribuídos à outra doença proliferativa de células linfoplasmocíticas
Plasmocitoma solitário com acometimento medular mínimo	Todos os critérios abaixo devem ser atendidos: (1) Lesão óssea ou de tecido mole única documentada em biópsia sem evidência de plasmócitos clonais (2) Plasmócitos clonais na medula óssea, porém em quantidade menor que 10% (3) Avaliação esquelética normal na tomografia de corpo todo e ausência de lesão espinhal e pélvica à ressonância magnética, exceto pela lesão única primária (4) Ausência de lesão de órgão ou tecido alvo relacionado ao mieloma ou critérios CRAB que possam ser atribuídos à outra doença proliferativa de células linfoplasmocíticas
Leucemia de células plasmocitárias	(1) Plasmócitos clonais circulantes em sangue periférico maiores ou iguais a 5% das células circulantes²⁸. (2) Presença de proteína monoclonal, infiltração de medula óssea ou lesão de órgão ou tecido alvo relacionado ao mieloma ou critérios CRAB complementam o diagnóstico, mas não são necessários.
Macroglobulinemia de Waldenström	Ambos os critérios abaixo devem ser atendidos: (1) Gamopatia monoclonal IgM (2) Infiltração linfoplasmocitária na medula maior ou igual a 10% Outros possíveis achados: (1) Infiltrado linfoplasmocitário com expressão imunofenotípica típica (2) Anemia, hepatoesplenomegalia e sintomas sistêmicos tipicamente presente

Diagnóstico diferencial	Critérios diagnósticos
Amiloidose de cadeias amiloides leves (primária ou AL)	Todos os critérios abaixo devem ser atendidos: (1) Presença de síndromes sistêmicas relacionadas à proteína amiloide (e.g., acometimento dos sistemas nervoso periférico, renal, hepático, cardíaco ou gastrointestinal) que podem ser atribuídos a uma doença proliferativa de células plasmocitárias monoclonais. (2) Marcação positiva de amiloide por vermelho Congo em qualquer tecido (e.g., aspirado adiposo, medula óssea ou biópsia de órgãos) ou a presença de fibrilas amiloides à microscopia eletrônica. (3) Evidência de que a proteína amiloide está relacionada a cadeias leves, determinada pela avaliação direta da proteína amiloide com análise proteômica por espectrometria ou microscopia imunoeletrônica. (4) Evidência de doença proliferativa de células plasmocitárias monoclonais (e.g., presença de proteína monoclonal sérica ou urinária, razão anormal de cadeias leves séricas ou células plasmocitárias clonais na medula óssea)
Síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, alterações dermatológicas)	Ambos os critérios abaixo devem ser atendidos: (1) Polineuropatia (2) Doença proliferativa de plasmócitos monoclonais. Ao menos um dos seguintes critérios maiores deve ser atendido: (1) Lesões osteoescleróticas ou mistas (esclerótica e lítica) com tamanho maior ou igual a 0,8 cm em sua maior extensão. (2) Doença de Castleman (hiperplasia linfonodal gigante, hiperplasia linfonodal angiofolicular) (3) Níveis de fator de crescimento endotelial vascular elevados em, ao menos, três a quatro vezes o limite superior de normalidade. Ao menos um dos seguintes critérios menores deve ser atendido: (1) Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia ou linfadenopatia) (2) Sobrecarga de volume extravascular (edema periférico, ascite ou derrame pleural) (3) Endocrinopatia (exceto diabetes melito ou hipotireoidismo) (4) Alterações dermatológicas (hiperpigmentação, hipertricose, acrocianose, pletora, hemangioma, telangiectasia) (5) Papiledema (6) Trombocitose ou policitemia.

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

Fonte: Traduzido e adaptado de Michels, 2017²⁷ e consenso da Sociedade Internacional de Mieloma (IMWG), 2021²⁸.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

A indicação de transplante de células-progenitoras hematopoéticas (TCPH) autólogo de medula óssea deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de

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

Para o uso de talidomida ou lenalidomida, serão incluídos os pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, recidivado ou refratário à quimioterapia, que preencha um dos seguintes critérios:

- Do sexo masculino; OU
- Mulheres em idade não reprodutiva; OU
- Mulheres em idade reprodutiva que estejam usando dois ou mais métodos contraceptivos por, pelo menos, 1 mês antes do início do tratamento e com teste de gravidez negativo pré-início de tratamento. Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos pelo menos até 1 mês após o término do tratamento.

Nota: O tratamento com **talidomida** só pode ser mantido por período acima de 03 (três) meses se o paciente apresentar comprovação laboratorial da resposta parcial.

O tratamento com **lenalidomida** só pode ser mantido por período acima de 03 (três) meses se o paciente apresentar comprovação laboratorial de, ao menos, resposta parcial.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

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

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

Adicionalmente, para o uso de lenalidomida, serão excluídos pacientes que apresentem algum dos seguintes critérios:

- mulheres em idade reprodutiva que não estejam usando pelo menos dois métodos contraceptivos ou que estejam grávidas ou que tenham intenção de engravidar;
- pacientes que não concordem ou não assinem o Termo de Responsabilidade e Esclarecimento.

Nota: Não estão contemplados pacientes com diagnóstico de plasmocitoma solitário, síndrome de POEMS, amiloidose ou leucemia de células plasmocitárias.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

7.1. Cuidados paliativos

Cuidados paliativos consistem, segundo a *International Association for Hospice & Palliative Care* (IAHPC), em "cuidados holísticos ativos, ofertados a pessoas de todas as idades que se encontram em intenso sofrimento relacionado à sua saúde, proveniente de doença severa, especialmente aquelas que estão no final da vida"²⁹. Seu objetivo é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, suas famílias e seus cuidadores.

Em consonância, a Política Nacional de Cuidados Paliativos (PNCP)³⁰ estabelece princípios que orientam a organização e a oferta dessa abordagem no SUS, reafirmando a valorização da vida e o reconhecimento da morte como um processo natural. Entre eles, destacam-se o respeito à autonomia, valores, crenças e práticas culturais e religiosas da pessoa; a oferta precoce e contínua dos cuidados paliativos ao longo do curso da doença, de forma integrada ao tratamento; o reconhecimento e o controle do sofrimento em suas dimensões física, psicoemocional, espiritual e social, centrado na pessoa e em sua família e a atuação de equipes multiprofissionais em caráter interdisciplinar.

O controle de sintomas físicos constitui componente essencial dessa abordagem e deve ser realizado de forma contínua e centrada na pessoa, por meio da identificação e do tratamento dos sintomas físicos, psicológicos, sociais e espirituais que impactam a qualidade de vida. A dor pode ser um sintoma em pacientes com Mieloma Múltiplo e seu controle adequado está associado à melhor qualidade de vida destas pacientes. Assim, em qualquer etapa do tratamento, deve-se oferecer o acesso às estratégias medicamentosas e não medicamentosas disponíveis no SUS para controle da dor, conforme preconizado no PCDT da Dor Crônica vigente. Além das estratégias medicamentosas e não medicamentosas, considerando as particularidades da doença, deve-se ter especial atenção à necessidade de ajuste de doses, monitoramento de eventos adversos e revisão periódica das prescrições. Avaliar e conduzir apropriadamente, e em paralelo, sintomas físicos, tais como a dor, bem como aqueles de fundos psicológicos, sociais e espirituais, que impactam a qualidade de vida das pessoas, é parte do escopo dos cuidados paliativos.

Nesse contexto, os cuidados paliativos configuram-se como uma abordagem aplicável a todos os espaços de cuidado e níveis de atenção à saúde. Não se restringem à atuação de equipes especializadas, devendo ser incorporados às práticas dos diferentes profissionais e pontos da Rede de Atenção à Saúde (RAS), conforme suas competências e a complexidade das necessidades identificadas. Assim, a articulação entre os níveis de atenção, por meio de fluxos pactuados, comunicação efetiva e referência adequada é essencial para garantir a continuidade e a integralidade do cuidado.

O modelo integral de cuidados paliativos evidencia a articulação dinâmica entre as terapêuticas modificadoras da doença e a abordagem paliativa ao longo do percurso de adoecimento, podendo ser desenvolvidos de forma concomitante. À medida que a doença evolui e a efetividade dos tratamentos curativos diminui, a abordagem paliativa é progressivamente ampliada, incluindo o apoio à pessoa em cuidados paliativos e seus familiares e cuidadores, com acompanhamento também no período de luto.

Nesse sentido, o Planejamento Antecipado de Cuidados³¹ também é parte essencial dessa abordagem, auxiliando a elaboração de um plano terapêutico em consonância com os objetivos de cuidado, valores e preferências da pessoa.

7.2. Tratamento medicamentoso

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

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

7.2.1. Pacientes elegíveis ao TCPH

O objetivo terapêutico para os pacientes com MM elegíveis ao TCPH é a indução de máxima resposta, sem toxicidade limitante³². As etapas consistem em terapia de indução, coleta de células progenitoras hematopoiéticas, condicionamento com quimioterapia em alta dose, TCPH autólogo e terapia de manutenção^{15,33}.

7.2.1.1. Terapia de indução

O melhor tratamento disponível deverá ser utilizado para indução, priorizando-se o uso de terapia tripla que inclua, pelo menos, inibidor de proteassoma e corticoide¹⁵. Especificamente em relação ao inibidor de proteassoma, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 43/2020, o bortezomibe foi incorporado no âmbito do SUS para uso em combinação com outros medicamentos no tratamento de pacientes com MM, recém-diagnosticado, elegíveis ao TCPH³⁴. Outros medicamentos disponíveis para a terapia de indução são agentes alquilantes (ciclofosfamida e cisplatina), antraciclinas (doxorrubicina), inibidores da topoisomerase (etoposídeo), alcaloides da vinca (vincristina), imunomoduladores (talidomida) e corticoides (dexametasona e prednisona)¹². O número de ciclos de indução para os pacientes elegíveis ao TCPH não está definido, mas deve ser de, pelo menos, 3 ou 4 ciclos³³.

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

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

Possíveis esquemas
VTD - Bortezomibe + Talidomida + Dexametasona

Possíveis esquemas
VCD - Bortezomibe + Ciclofosfamida + Dexametasona VTD-PACE* – Dexametasona + Talidomida + Cisplatina + Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Etoposídeo + Bortezomibe

Legenda: Os esquemas estão descritos no Apêndice 1.

* Destinado a pacientes com Mieloma Múltiplo recém-diagnosticados de alto-risco que apresentam doença extramedular agressiva ou células plasmocitárias circulantes em sangue periférico, sem critérios para leucemias de células plasmocitárias.

Fonte: Elaboração própria.

7.2.1.2. Condicionamento pré-TCPH

O esquema de condicionamento pré- TCPH recomendado é de melfalano 200 mg/m² em dose única no D-2 ou dividida em duas doses no D-3 e D-2, conforme protocolo institucional. A infusão das células tronco é realizada posteriormente no dia 0, ao menos 24 horas após a última dose de quimioterapia^{15,33,35-37}.

Pacientes com insuficiência renal podem realizar o condicionamento com dose reduzida de melfalano (100 a 140 mg/m²)³⁸.

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

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

Possíveis esquemas
Melfalano

Legenda: Os esquemas estão descritos no Apêndice 1.

Fonte: Elaboração própria.

7.2.1.3. Transplante de células-progenitoras hematopoéticas (TCPH)

O TCPH autólogo é o padrão ouro no tratamento do paciente com MM e a avaliação da sua indicação deve ser considerada precocemente no planejamento terapêutico³². A elegibilidade ao procedimento é regulada pela Política Nacional de Transplantes e inclui pacientes com idade inferior a 75 anos, níveis de bilirrubina direta até 2,0 mg/dL e creatinina sérica até 2,5 mg/dL, exceto se o paciente estiver em terapia renal substitutiva crônica e estável; capacidade funcional 0, 1 ou 2 pela escala ECOG, exceto se comprometida principalmente por dor óssea, e, função cardíaca preservada, conforme classe funcional I ou II da *New York Heart Association*.

Um duplo TCPH autólogo não é rotineiramente recomendado, mas pode ser considerado para pacientes com alto risco citogenético¹⁵.

7.2.1.4. Consolidação

A terapia de consolidação é definida como esquema terapêutico fixo, administrado após o transplante, com finalidade de aumentar a resposta terapêutica¹². Recomenda-se a realização de dois a quatro ciclos do mesmo esquema utilizado na terapia de indução, com exceção do VTD-PACE. No entanto, a consolidação não deve ser considerada rotineiramente. A indicação desta etapa do tratamento deve ser individualizada e priorizada para pacientes que não obtiveram a resposta desejada com a terapia prévia^{15,33}.

7.2.1.5. Manutenção

Os pacientes submetidos ao TCPH podem receber a terapia de manutenção, que consiste na administração prolongada de medicamentos com baixa toxicidade na tentativa de prevenir a progressão da doença³⁹. O objetivo da manutenção é aumentar o tempo de remissão da doença com boa qualidade de vida. Os imunomoduladores são indicados para terapia de manutenção. Atualmente, a talidomida e a lenalidomida⁴⁰ são os imunomoduladores disponíveis no âmbito do SUS. As reações adversas e os riscos associados ao medicamento estão descritos na seção de monitoramento.

Após a avaliação da Conitec, a lenalidomida foi incorporada ao SUS para a terapia de manutenção em pacientes submetidos ao TCPH autólogo e está indicada para pacientes recém-diagnosticados, ou seja, que não estão em recaída e que passaram por TCPH. O tratamento deve ser iniciado assim que houver recuperação hematológica. A dose inicial recomendada de lenalidomida é 10 mg/dia de forma contínua (dias 1 a 28 dos ciclos repetidos de 28 dias), administrados até a progressão da doença ou intolerância. Após 3 ciclos de tratamento de manutenção (84 dias), a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia se for tolerada⁴¹.

As evidências de benefício com o uso da lenalidomida como manutenção incluíram pacientes que iniciaram seu uso em até 130 dias após o TCPH⁴². Em casos em que a recuperação hematológica é mais demorada e o medicamento não pôde ser iniciado nesse período, a sua indicação deve ser individualizada. Os esquemas de manutenção estão descritos no **Quadro 6**.

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

Possíveis esquemas
Lenalidomida
Talidomida

Legenda: Os esquemas estão descritos no Apêndice 1.

Fonte: Elaboração própria.

7.2.2. Pacientes inelegíveis ao TCPH

Pacientes inelegíveis ao TCPH podem iniciar terapia de indução completa com imunomoduladores e inibidores de proteassoma³². O bortezomibe pode ser utilizado, uma vez que

foi incorporado no âmbito do SUS para uso em combinação com outros medicamentos no tratamento de pacientes com MM, recém-diagnosticado, inelegíveis ao transplante, de acordo com a Portaria SCTIE/MS nº 45/2020⁴³. Conforme a tolerância destes pacientes, a dose de talidomida pode ser modificada, a fim de minimizar eventos associados à toxicidade, uma vez que o medicamento deve ser mantido até a progressão da doença⁴⁴.

A utilização de lenalidomida para pacientes inelegíveis ao TCPH foi avaliada pela Conitec. No entanto, o medicamento não foi incorporado ao SUS para esta indicação, conforme Portaria SCTIE/MS nº 16/2022⁴⁵.

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

Quadro 7. Esquemas terapêuticos para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao TCPH.

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

Legenda: Os esquemas estão descritos no Apêndice 1.

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

Fonte: Elaboração própria.

O tratamento de manutenção com talidomida é possível, conforme avaliação da equipe assistente.

7.2.3. Avaliação da resposta terapêutica

A monitorização do tratamento inclui a dosagem de proteína-M, avaliação esquelética mantendo preferencialmente o mesmo método utilizado ao diagnóstico e biópsia de medula óssea para avaliação da resposta completa. Os critérios de resposta, de acordo com as diretrizes anteriores e as recomendações do IMWG⁴⁶, estão descritos no **Quadro 8**.

Quadro 8. Critérios de resposta ao tratamento

Resposta	Critérios
Resposta completa	Imunoelektroforese sérica e urinária negativas Desaparecimento de plasmocitoma de tecidos moles Até 5% de plasmócitos na Medula Óssea (MO)
Resposta completa estrita	Critérios de resposta completa atendidos Relação de cadeias kappa/lambda livres séricas normal

Resposta	Critérios
	Ausência de plasmócitos clonais na MO por imuno-histoquímica
Resposta parcial muito boa	Componente-M sérico e urinário detectável por imunoeletroforese, mas não por eletroforese de proteínas ou Redução igual ou maior que 90% da proteína-M sérica Redução da proteína-M urinária para menos de 100 mg/24 horas
Resposta parcial	Redução igual ou maior que 50% na proteína-M sérica Redução igual ou maior que 90% na proteína-M urinária ou para menos de 200 mg/24h OU Redução igual ou maior que 50% da diferença entre cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas, quando não for possível obter o critério de redução de proteína-M OU Redução igual ou maior que 50% dos plasmócitos da MO (se basal for igual ou maior que 30%) e redução igual ou maior que 50% no tamanho de plasmocitomas de tecidos moles identificados previamente
Resposta mínima	Redução de 25% a 49% na proteína-M sérica Redução de 50 a 89% na proteína-M urinária Redução de 50% do tamanho de plasmocitoma de tecidos moles, se identificados previamente
Doença progressiva	Qualquer um dos critérios abaixo: A) Aumento de 25% do menor valor de resposta confirmado em, pelo menos, um dos critérios: Proteína- M Sérica (Aumento absoluto de proteína-M sérica igual ou maior que 0,5 g/dL); Proteína-M sérica (Aumento igual ou maior que 1g/dL, se o menor componente M era igual ou maior que 5g/dL); Proteína-M urinária (Aumento absoluto de proteína-M urinária igual ou maior que 200 mg/24h); Em pacientes sem níveis mensuráveis de proteína-M sérica ou urinária, a diferença entre cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas deve ter aumento absoluto igual ou maior que 10 mg/dL Em pacientes sem níveis mensuráveis de proteína-M sérica ou urinária e sem níveis mensuráveis da relação de cadeias kappa/lambda leves livres séricas, deve haver aumento absoluto de plasmócitos na medula óssea igual ou maior que 10%, independente do nível basal. B) Aparecimento de nova lesão ou aumento de igual ou maior que 50% na lesão de maior diâmetro; C) Aumento igual ou maior que 50% nos plasmócitos circulantes (mínimo de 200 células/microL)
Recaída após resposta completa	Reaparecimento de proteína-M sérica ou urinária por eletroforese ou imunoeletroforese Aparecimento de plasmócitos na MO igual ou maior que 5% OU Qualquer outro sinal de progressão: novo plasmocitoma, lesão óssea lítica ou hipercalcemia
Recaída clínica	Desenvolvimento de novos plasmocitomas ou lesões ósseas Aumento do tamanho dos plasmocitomas existentes ou das lesões ósseas (igual ou maior que 50% ou 1 cm) Hipercalcemia (igual ou maior que 11 mg/dL) Diminuição da hemoglobina igual ou maior que 2 g/dL, não relacionada à terapia ou outras condições não relacionadas ao mieloma

Resposta	Critérios
	Aumento de 2 mg/dL na creatinina sérica inicial que seja atribuído ao mieloma Hiperviscosidade relacionada à paraproteína sérica

Nota: Todas as categorias de resposta ou recaída devem ter duas avaliações consecutivas feitas a qualquer momento antes da sua classificação final (resposta, progressão de doença, recaída) ou início de nova terapia. Avaliações de medula óssea não precisam ser confirmadas.

Fonte: Kumar, 2016⁴⁶.

7.2.4. Pacientes refratários ou em recidiva

Apesar dos avanços terapêuticos nos últimos anos, o MM permanece uma doença incurável e quase todos os casos se tornam refratários aos tratamentos padrão⁴⁷. O objetivo terapêutico para os pacientes com MM recidivado ou refratário é controlar a progressão da doença, com eventos adversos aceitáveis, e manter a qualidade de vida do paciente pelo maior tempo possível⁴⁸.

A recidiva pode ser classificada como clínica ou como bioquímica isolada. Pacientes com recidiva clínica são sintomáticos e apresentam piora da lesão de órgão alvo, como evolução das lesões ósseas ou surgimento de novas lesões, plasmocitomas, anemia, insuficiência renal ou hipercalcemia⁴⁹. Nestes casos, recomenda-se que a terapia de resgate seja iniciada imediatamente³³.

Já a recidiva bioquímica isolada se apresenta com aumento assintomático dos níveis séricos do componente monoclonal^{46,50}. A observação cuidadosa é apropriada para pacientes com recidiva lentamente progressiva, requerendo monitoramento dos sintomas e da função dos órgãos e avaliação frequente dos níveis de paraproteína do mieloma. Entretanto, o tratamento pode ser considerado naqueles pacientes com alto risco citogenético, doença extramedular, recidiva após transplante ou terapia inicial ou evidência de rápido aumento nos seguintes marcadores de MM³³:

1. Duplicação do componente M em até 2 meses com aumento absoluto de ao menos 0,5 g/dL; **OU**
2. Duplicação do componente M na urina em até 2 meses com aumento absoluto maior que 200 mg/24 horas; **OU**
3. Duplicação da diferença da cadeira leve acometida/ não acometida em até 2 meses com aumento absoluto maior que 100 mg/L.

O tratamento deve ser individualizado e a escolha deve considerar fatores relacionados ao paciente, como idade, comorbidades (neuropatia, insuficiência renal), capacidade funcional (*performance status*) e preferências do paciente; relacionados à doença, como a sua natureza (comportamento indolente ou agressivo), duração da resposta aos tratamentos prévios, risco citogenético e características da recidiva; e relacionados ao tratamento, como os medicamentos já utilizados anteriormente e a resposta do paciente a eles, bem como as reações adversas apresentadas, número de tratamentos, via de administração e a disponibilidade do medicamento^{33,51}.

Os diferentes tipos de tratamentos do MM recidivado ou refratário incluem novo TCPH autólogo, repetição do uso de medicamentos anti-mieloma já utilizados anteriormente ou uso de outros medicamentos não utilizados na primeira linha^{15,51}. Até o momento, não há um consenso sobre qual é a melhor sequência e combinação de medicamentos a ser utilizada por estes pacientes⁵¹. No entanto, na primeira recidiva, esquemas com três medicamentos, envolvendo aqueles não utilizados na terapia prévia, são recomendados^{33,52}. Os esquemas podem incluir inibidores de proteassoma (bortezomibe ou carfilzomibe), agentes alquilantes (ciclofosfamida, melfalano e cisplatina), corticoides (dexametasona), antraciclinas (doxorubicina), inibidores da topoisomerase (etoposídeo) e alcaloides da vinca (vincristina).

O bortezomibe e o carfilzomibe estão disponíveis no âmbito do SUS para o tratamento de pacientes com MM recidivados ou refratários, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 44/2020⁵³ e a Portaria SECTICS/MS nº 65/2023⁵⁴.

A utilização de daratumumabe para pacientes com MM recidivado ou refratário foi avaliada pela Conitec em 2022 e 2023. Nas duas ocasiões, houve recomendação desfavorável à incorporação, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 18/2022⁵⁵ e a Portaria SECTICS/MS nº 59/2023⁵⁶.

Os esquemas de quimioterapia para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou com recidiva estão descritos no **Quadro 9**.

Quadro 9. Esquemas terapêuticos para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratários ou com recidiva.

Possíveis esquemas
Kd – Carfilzomibe (duas vezes por semana) + Dexametasona
Kd – Carfilzomibe (uma vez por semana) + Dexametasona
VCD – Bortezomibe + Ciclofosfamida + Dexametasona
Vd – Bortezomibe + Dexametasona
MPT – Melfalano + Prednisona + Talidomida
CTD – Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona
VMP – Bortezomibe + Melfalano + Prednisona
VTD – Bortezomibe + Talidomida + Dexametasona
VTD-PACE – Dexametasona + Talidomida + Cisplatina + Doxorubicina + Ciclofosfamida + Etoposídeo + Bortezomibe
DCEP – Dexametasona + Ciclofosfamida + Etoposídeo + Prednisona
CED – Ciclofosfamida + Etoposídeo + Dexametasona

Legenda: Os esquemas estão descritos no Apêndice 1.

Fonte: Elaboração própria.

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

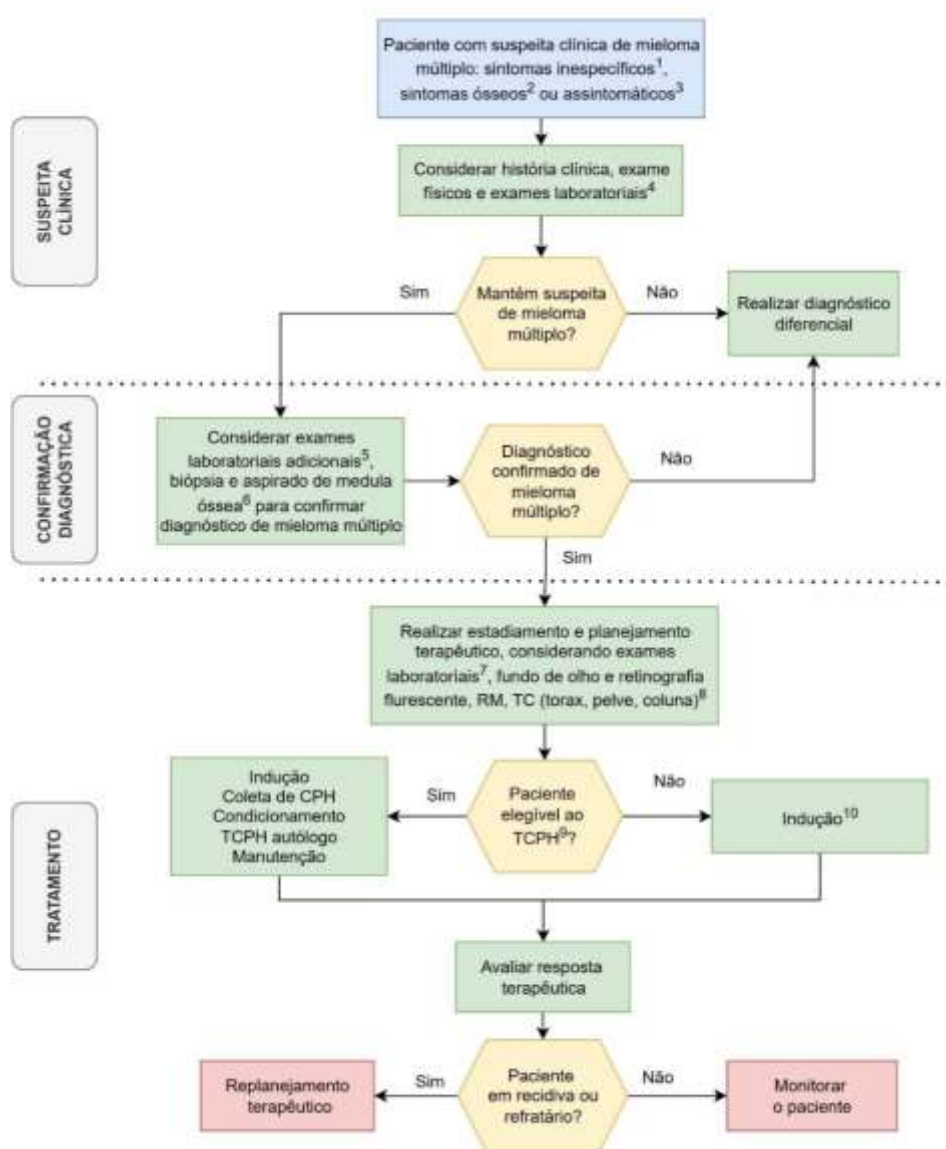


Figura 1. Fluxo de diagnóstico e tratamento do Mieloma Múltiplo.

Legenda: RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; CPH: células progenitoras hematopoéticas; TCPH: transplante de células progenitoras hematopoéticas

1. Fadiga, perda de peso, infecções recorrentes, dispneia, náusea, vômito, sangramento, compressão medular.
2. Dor óssea, lesão osteolítica, fratura patológica
3. Alterações laboratoriais, hipercalcemia, falência renal, proteínas totais elevadas, proteinemia monoclonal.
4. Hemograma, ureia, creatinina, eletrólitos, proteínas totais, albumina, cálcio, urina, dosagem de imunoglobulinas, dosagem de cadeias kappa/lambda leves livres séricas, lactato desidrogenase
5. Beta-2 microglobulina, proteína-C reativa, velocidade de hemossedimentação, proteinúria de 24 horas.
6. Mielograma e citogenética com cariótipo ou por FISH, além de biópsia de medula óssea
7. Tempo de atividade de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio, d-dímero, bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, transaminases, gama-glutamil transferase, ácido úrico, glicemia.
8. Ressonância magnética nuclear, tomografia computadorizada incluindo coluna, tórax e pelve
9. Idade igual ou inferior a 75 anos, bilirrubina total até 2 mg/dL, creatinina sérica até 2,5 mg/dL, capacidade funcional 0, 1 ou 2 (Escala ECOG), função cardíaca preservada (NYHA classe funcional I ou II)
10. Conforme avaliação da equipe assistente, o paciente poderá utilizar talidomida como tratamento de manutenção.

7.2.5. Prevenção e tratamento das lesões ósseas

A doença óssea é uma das principais manifestações clínicas do MM, ocorre em consequência da destruição óssea e pode se manifestar como lesões osteolíticas ou osteopenia, causando dor intensa, fraturas, compressão da medula espinhal e hipercalcemia^{50,57}. A destruição óssea ocorre pelo aumento da atividade osteoclástica (reabsorção óssea) por meio de fatores ativadores dos osteoclastos que são produzidos pelas células tumorais e não tumorais na medula óssea⁵⁰.

A prevenção de fratura patológica é importante no paciente com MM, por meio da terapia profilática com a administração de inibidores da osteólise (bisfosfonatos). O uso de bisfosfonatos é recomendado em todos os pacientes, independente do diagnóstico de doença óssea, embora os benefícios de seu uso em pacientes sem doença óssea diagnosticada pelo RM de corpo inteiro, sejam questionáveis¹⁵.

O ácido zoledrônico é o bisfosfonato mais indicado para pacientes recém diagnosticados com MM com acometimento ósseo⁵⁸ e a dose de 4 mg deve ser administrada por via intravenosa, uma vez ao mês⁵⁹. Uma vez que ele tenha sido utilizado por, pelo menos, 12 meses e que a resposta clínica obtida tenha sido parcial, muito boa ou completa, pode-se considerar reduzir a frequência do tratamento (a cada três meses, a cada seis meses ou anualmente) ou suspendê-lo⁵⁸. O tempo máximo de uso do medicamento é de 24 meses. No entanto, apenas pacientes que não alcançaram resposta parcial após tratamento inicial do MM podem utilizar por tempo superior. Na recidiva, o ácido zoledrônico pode ser reiniciado¹⁵. Quando o ácido zoledrônico não estiver disponível ou quando for contraindicado, o pamidronato, outro bisfosfonato, pode ser utilizado⁵⁸. A dose recomendada do pamidronato é de 90 mg, uma vez por mês, por via intravenosa, diluída em 500 mL de solução de infusão livre de cálcio e administrada em quatro horas⁶⁰.

Todos os pacientes com MM acometidos por doença óssea no momento do diagnóstico devem ser tratados com bisfosfonatos (ácido zoledrônico ou pamidronato)⁵⁸, de acordo com o esquema de administração preconizado neste Protocolo.

A suplementação oral com vitamina D (400 UI/dia, via oral) e cálcio (500 mg/dia, via oral) é mandatória para evitar hipocalcemia induzida por bisfosfonatos. Em pacientes que apresentem hipercalcemia, a suplementação deve ser iniciada, após a normalização de cálcio sérico^{15,58,59}. Pacientes com insuficiência renal e que tenham recebido suplementação de cálcio devem ser monitorados⁵⁸.

Os bisfosfonatos são potencialmente nefrotóxicos^{15,57}. Deve-se monitorar, mensalmente, o clearance de creatinina e os níveis de eletrólitos séricos nos pacientes que usam pamidronato ou outro bisfosfonato. A dosagem da albumina urinária deve ser feita, também mensalmente, quando o pamidronato estiver sendo utilizado⁵⁸. Ajustes de dose, a depender do clearance de creatinina, podem ser necessários e devem ser feitos de acordo com a bula do medicamento registrada na ANVISA. Existem informações limitadas para uso de pamidronato em pacientes com creatinina maior que 3 mg/dL. Caso medicamentos alternativos estejam disponíveis, eles serão preferíveis^{15,57}.

Os pacientes devem ser aconselhados quanto ao reconhecimento e relato de eventos adversos aos medicamentos⁵⁸. Nesse sentido, a equipe multiprofissional, destacando os farmacêuticos e enfermeiros, desempenha papel importante.

A avaliação por ortopedista deve ser solicitada em caso de fratura iminente ou atual de ossos longos, de compressão óssea da medula espinhal ou de instabilidade da coluna vertebral, situações em que procedimentos cirúrgicos ortopédicos podem ser recomendados¹⁵. A indicação de procedimento cirúrgico deve ocorrer em decisão conjunta com o hematologista, ortopedista ou neurocirurgião, para determinar quando o tratamento do MM pode ser reiniciado com segurança. A cifoplastia com balão pode ser considerada para fraturas de compressão vertebral sintomáticas^{15,58}. Ademais, baixas doses de radiação (até 30 Gy) podem ser usadas para palição da dor não controlada, fratura patológica iminente ou compressão de coluna espinhal iminente por MM¹⁵.

7.2.6. Prevenção e tratamento da insuficiência renal

A insuficiência renal é uma complicação comum e grave do MM, considerada emergência médica e fator de mau prognóstico. Estima-se que ela afete de 20% a 30% dos pacientes no momento do diagnóstico, podendo atingir até 50% dos pacientes durante o curso da doença e levar até 12% dos pacientes a necessitar de terapia renal substitutiva^{15,61,62}.

As causas da insuficiência renal no paciente com MM incluem dano tubular causado pela excreção de imunoglobulinas de cadeias leves e, conseqüentemente, nefropatia obstrutiva (também conhecida como “rim do mieloma”). Esta insuficiência também pode estar associada a outras causas, como hipercalcemia, sepse, desidratação, uso de medicamentos nefrotóxicos e contraste endovenoso^{63,64}. Por isso, devem ser adotadas medidas para prevenção da insuficiência renal: monitoramento da ingesta hídrica e promoção do uso racional de medicamentos potencialmente nefrotóxicos (aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores da enzima conversora de angiotensina, anfotericina B, diuréticos de alça, bisfosfonatos e contraste iodado venoso). Também deve ser realizado um acompanhamento rigoroso da função renal (creatinina sérica, ureia, sódio, potássio, cálcio, taxa de filtração glomerular, exame de urina de 24 horas) e das concentrações de cadeia leve^{61,63-65}.

Além das medidas preventivas, o paciente deve ser acompanhado por nefrologista, caso a função renal não seja restabelecida até 48 horas após as intervenções iniciais. Deve haver uma comunicação clara entre o médico assistente e nefrologista para otimizar o resultado terapêutico. A biópsia renal é desejável para ajudar na decisão terapêutica, mas não é essencial⁶¹. A plasmaférese ou hemofiltração tem sido sugerida para remoção física das cadeias leves, entretanto, seu papel permanece controverso^{61,66,67}.

A hidratação adequada é essencial e deve ser assegurada em todos os pacientes com MM e insuficiência renal⁶⁵. A administração de soluções salinas hipotônicas pode ser mais vantajosa do que as soluções fisiológicas, já que a formação de cilindros na alça de Henle é favorecida quando a concentração de cloreto de sódio está acima de 80 mmol/L.

O tratamento do paciente com MM e insuficiência renal deve ser iniciado o mais precocemente possível, preferencialmente com esquemas de tratamento que incluem bortezomibe, associado a altas doses de dexametasona durante o primeiro mês. Não há informações sobre esquemas específicos para pacientes em terapia renal substitutiva. A talidomida é efetiva em pacientes com MM com insuficiência renal e pode ser administrada sem alteração de dose. Já a lenalidomida deve ser corrigida para a função renal, com redução de dose para até 2,5 mg por dia, na manutenção, em pacientes com função renal alterada, como pacientes em hemodiálise. Para os pacientes que recebem altas doses de quimioterapia como condicionamento para o TCPH, a dose de melfalana deve ser restrita de 100 a 140 mg/m²¹⁵.

7.2.7. Profilaxia e controle das infecções

As infecções relacionadas à imunossupressão (da doença e seu tratamento) são importantes causa de morbimortalidade em pacientes com MM, de modo que todas as medidas para as evitar devem ser instituídas⁶⁸.

Os pacientes com MM que apresentam alto risco de desenvolver infecções graves podem receber profilaxia antimicrobiana segundo protocolos institucionais. Contudo, sua indicação deve ser individualizada de acordo com o histórico de infecções, idade, atividade da doença, tipo e duração dos tratamentos prévios, nível de imunossupressão e comorbidades. Portanto, a profilaxia antimicrobiana não deve ser recomendada como rotina e deve ter indicação individualizada⁶⁹.

Os pacientes tratados com inibidores de proteassoma (bortezomibe ou carfilzomibe), altas doses de corticoide ou altas doses de melfalana deverão receber profilaxia com aciclovir a fim de reduzir o risco de reativação do vírus varicela zoster. Profilaxia contra pneumocistose e infecções bacterianas, podem ser consideradas com uso de antibioticoterapia, conforme o protocolo de cada serviço^{68,69}.

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

7.2.8. Imunização

Os pacientes devem ser vacinados à imunização o mais cedo possível⁷¹. Os pacientes que iniciarão o tratamento do MM devem ser vacinados, pelo menos, 14 dias antes do início do tratamento, antes da mobilização e coleta de células progenitoras; quando o paciente atingir a melhor resposta à terapia e três a seis meses após a conclusão da quimioterapia ou TCPH autólogo⁶⁸. A vacinação entre os ciclos de quimioterapia não é recomendada, devido à provável redução da sua eficácia.

As vacinas recomendadas para pacientes com neoplasias submetidos à quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia e pessoas que convivem com esses pacientes devem obedecer aos esquemas e calendários vacinais preconizados pelo Programa Nacional de Imunizações. Preferencialmente, o paciente com MM deverá receber vacinas inativadas, enquanto as vacinas vivas podem ser consideradas para pacientes com GMSI ou MM indolente, bem como nos demais pacientes que se encontrarem em remissão da doença, três a seis meses após o término da quimioterapia⁶⁸.

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

7.3. Critérios de interrupção

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

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

7.4. Cuidado Farmacêutico

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. A integração do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

8. MONITORAMENTO

8.1. Avaliação da resposta terapêutica e seguimento

O acompanhamento da resposta ao tratamento deve ser feito pela dosagem da proteína-M, preferencialmente, com frequência mensal no primeiro ano e a cada dois meses a partir do segundo ano ou, na impossibilidade dessa periodicidade, que o exame seja realizado a cada trimestre. Orienta-se a realização da eletroforese de proteínas sérica, dosagem de cadeias leves (κ/λ) livres leves séricas, ureia, creatinina e dosagem sérica de imunoglobulinas (IgA, IgM e IgG)¹⁵.

A avaliação da medula óssea é obrigatória apenas para identificar se houve resposta completa ao tratamento e a sua indicação fica a critério do serviço responsável pelo tratamento, visto que a documentação de resposta parcial muito boa já é suficiente na maior parte das tomadas de decisão terapêutica.

A investigação de alterações moleculares, por meio do FISH ou citogenética convencional, bem como a ressonância magnética ou tomografia computadorizada de corpo inteiro não são necessárias para avaliação da resposta terapêutica, podendo ser realizadas na presença de queixas clínicas¹⁵.

Além da avaliação odontológica e clínica, contemplando fragilidade clínica, controle adequado de doenças crônicas e comorbidades, o paciente deve ter acompanhamento psicológico, familiar e social, disponibilizados no âmbito da Atenção Primária. Após o diagnóstico e durante o tratamento, o cuidado do paciente com MM na Atenção Primária deve continuar, de forma paralela, coordenada e síncrona ao acompanhamento especializado. Neste sentido, cabe aos profissionais envolvidos, em todos os níveis da atenção, salientar a importância da continuidade do acompanhamento na Atenção Primária. Além do tratamento de sintomas, doenças crônicas e comorbidades, a equipe de saúde da Atenção Primária tem papel fundamental na detecção precoce de complicações da doença e do tratamento, principalmente infecções e eventos adversos. A utilização do sistema de referência e contrarreferência e os contatos formais entre as equipes responsáveis pela APS e atenção especializada devem ser encorajados¹².

8.2. Avaliação odontológica

A administração de bisfosfonatos ao paciente com MM pode causar eventos adversos secundários, em especial a osteonecrose da mandíbula⁵⁷. Antes de iniciar a terapia com bisfosfonatos, orienta-se que os pacientes sejam encaminhados para avaliação odontológica, tanto para detecção de possível doença periodontal e infecções ativas, como para receberem orientação sobre higiene bucal.

Sugere-se avaliação odontológica anual, se houver sinais e sintomas de acometimento dental e antes do início do tratamento com bisfosfonato a fim de reduzir a incidência de osteonecrose de mandíbula^{58,70}. Como a extração dentária é um fator de risco para osteonecrose da mandíbula, não se recomenda a sua realização ou a de outros procedimentos invasivos (como implante dentário ou procedimento cirúrgico na mandíbula) durante o tratamento com bisfosfonatos. Se estes procedimentos forem necessários, recomenda-se suspender o uso de bisfosfonatos 90 dias antes da sua realização. O tratamento com bisfosfonato só deverá ser reiniciado após o procedimento dentário^{58,71}. Se o paciente desenvolver osteonecrose da mandíbula, o uso de bisfosfonatos deve ser interrompido e, após a recuperação da osteonecrose, pode-se retornar ao uso do medicamento¹⁵.

8.3. Considerações especiais para os imunomoduladores

8.3.1. Talidomida

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

Considerando os riscos de teratogenia, conforme as orientações do Anexo V da Resolução da Diretoria Colegiada nº 11, de 22 de março de 2011, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa⁷², para a prescrição, por conseguinte, dispensação de talidomida, é obrigatório o consentimento do paciente. Além disso, só poderão utilizar o medicamento pacientes do sexo masculino ou do sexo feminino em idade não reprodutiva e pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva que estejam utilizando dois ou mais métodos contraceptivos, dos quais no mínimo um método de barreira, há pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e com a apresentação

de dois testes de gravidez negativos, feitos com método sensível. No entanto, o uso desses métodos é desnecessário no caso de mulheres que tenham sido submetidas a procedimento de esterilização. Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos durante o uso do medicamento e, pelo menos, até 1 mês após o término do tratamento. A talidomida é proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar ou que estejam amamentando.

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

A talidomida aumenta o efeito sedativo dos barbitúricos, álcool, clorpromazina e reserpina e reduz os efeitos clínicos produzidos pela histamina, serotonina, acetilcolina e prostaglandinas. Devido à possibilidade de interação medicamentosa com talidomida, devem ser cuidadosamente monitorados pacientes em tratamento com os seguintes medicamentos: agentes quimioterápicos neurotóxicos, como cisplatina, etoposídeo, alcaloides da vinca ou taxanos; antirretrovirais conhecidos associados à neuropatia periférica, como estavudina e didanosina; tuberculostáticos como isoniazida, etambutol e etionamida; bortezomibe, cloranfenicol, dapsona, fenitoína, hidralazina, lítio, metronidazol, nitrofurantoína e óxido nítrico. Indiretamente, antibióticos, principalmente a rifampicina, podem interagir com os anticoncepcionais hormonais alterando os níveis plasmáticos regulares e diminuindo a eficácia dos contraceptivos hormonais recomendados durante o uso da talidomida para evitar efeitos teratogênicos.

O uso de imunomoduladores aumenta também o risco de eventos tromboembólicos sendo necessário o uso de profilaxia durante todo o período de uso da medicação, tanto durante indução em politerapia quanto na manutenção em monoterapia. A escolha entre o uso de antiagregante plaquetário como ácido acetilsalicílico e anticoagulantes dependerá do risco trombótico do paciente. O mesmo pode ser calculado com o escore IMPEDE-VTE, que avalia fatores como: agente imunomodulador, IMC ≥ 25 kg/m², fratura pélvica/quadril/fêmur, uso de agente estimulador de eritropoiese, dexametasona/doxorrubicina, etnia asiática, história de TEV, cateter venoso central e tromboprofilaxia existente⁷³⁻⁷⁵.

A maior parte dos eventos adversos que causam a interrupção de uso da talidomida são reversíveis com a sua interrupção. A neuropatia periférica pode deixar sequelas, e deve-se estar atento a esta complicação, pois quanto mais precoce o seu diagnóstico, maiores são as chances de reversão do quadro. A modificação e descontinuação da dose são opções aceitáveis para os pacientes com neuropatia periférica. Nos casos de neuropatia periférica grau I (parestesia, fraqueza ou perda de reflexos sem perda de função), a dose da talidomida deve ser reduzida em 50%. Em pacientes com neuropatia grau II (interferindo com a função) ou III, a talidomida deverá ser interrompida e reiniciada com redução da dose para 50%, se houver resolução da neuropatia para grau I e se os benefícios superarem os riscos. Paciente com grau 4 devem interromper o tratamento⁷⁶. No caso de pacientes que utilizem a dose de 100 mg/dia e necessitem reduzi-la em 50% podem utilizar 100 mg em dias alternados.

Também podem ocorrer os eventos adversos de sonolência, constipação, neutropenia, plaquetopenia, eventos tromboembólicos, aumentar a possibilidade de infecções,

hipersensibilidade cutânea e decréscimo da secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH).

Quanto ao monitoramento, deve-se realizar, a cada três meses, hemograma com contagem de plaquetas e dosagem sérica de fosfatase alcalina e enzimas hepáticas. O aumento de enzimas hepáticas pode ocorrer em raros casos e, quando for superior a duas vezes o limite superior de referência, a talidomida deve ser suspensa até a normalização do exame. Pacientes vivendo com HIV devem submeter-se a monitoramento da quantificação viral a cada 3 meses, pois pode haver um aumento dos níveis de RNAm do vírus HIV devido ao uso de talidomida. O uso de talidomida causa sonolência e, portanto, os pacientes devem ser orientados a evitar tarefas de risco, como operar máquinas ou dirigir carro, e a evitar o consumo de bebidas alcoólicas⁴⁴.

8.3.2. Lenalidomida

As principais considerações feitas para a talidomida se mantêm para a lenalidomida visto que são análogos químicos, com semelhanças estruturais. Assim, o efeito de teratogenicidade também é presente e há necessidade de controle de dispensação com obrigatoriedade de Termo de Responsabilidade de Esclarecimento do paciente e uso de métodos contraceptivos de maneira semelhante à descrita para a talidomida.

Em relação ao efeito tromboembólico, o escore IMPEDE-VTE também deve ser utilizado para definição da profilaxia mais adequada⁷³⁻⁷⁵.

O risco de neuropatia periférica é significativamente menor em relação à talidomida, porém, caso ocorra neuropatia grau II com dor ou grau III, seu uso deve ser interrompido e retornado em dose reduzida.

A principal diferença entre a talidomida e a lenalidomida está no controle rigoroso da função renal e ajuste da dose da lenalidomida conforme função renal, cuidado que não é necessário na talidomida.

Além disso, em ensaios clínicos com pacientes com MM recém-diagnosticado expostos cronicamente à lenalidomida, observou-se um aumento de segundas malignidades primárias invasivas, mais notavelmente leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica, predominantemente em pacientes que receberam lenalidomida em associação com melfalano ou imediatamente após alta dose de melfalano e TCPH. Nos estudos combinados para pacientes elegíveis a transplante, a taxa de incidência de neoplasias hematológicas, principalmente leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica e as neoplasias malignas de células B, foi de 1,31 por 100 pessoas/ano para os grupos de lenalidomida e de 0,58 por 100 pessoas/ano para os grupos de controle com placebo. A taxa de incidência de segunda neoplasia primária de tumores sólidos invasivos foi de 1,36 por 100 pessoas/ano para os grupos de lenalidomida e de 1,05 por 100 pessoas/ano para os grupos de controle com placebo⁷⁷.

Os outros principais eventos adversos da lenalidomida são: toxicidades hematológicas (anemia, neutropenia e trombocitopenia), gastrointestinais (diarreia, dor abdominal, constipação, náusea), dermatológicas (rash, erupção cutânea, urticária), infecciosos (febre, infecção do trato respiratório superior, bronquite, nasofaringite, gastroenterite), respiratórios (tosse, dispneia), neuromusculares (tontura, insônia, câibras/espasmos musculares, tremor), cardiovasculares (edema periférico), além de fadiga e astenia⁷⁷.

Em relação às interações medicamentosas, a lenalidomida não é metabolizada pelo sistema citocromo P450 e não inibe ou induz enzimas CYP450. Isso significa que a maioria das interações medicamentosas mediadas por esse sistema não ocorre com lenalidomida. Porém, maior monitoramento nos níveis séricos de digoxina, em caso de uso concomitante é recomendado⁷⁷. Um seguimento mais rigoroso do tempo de protrombina em caso de associação de varfarina e lenalidomida também é indicado.

Para monitoramento adequado do paciente, o hemograma deve ser avaliado a cada 7 dias (uma vez por semana) nos dois primeiros ciclos, a cada 2 semanas (Dia 1 e Dia 15) durante o terceiro ciclo, e, a partir disso, uma vez por mês (a cada 4 semanas). Pode ser necessária a interrupção do tratamento ou reduções de dose. Pacientes com neutropenia devem ser monitorados quanto aos sinais de infecção. Os pacientes e os médicos são aconselhados a observar sinais e sintomas de sangramento, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente com o uso concomitante de medicamentos que podem aumentar o risco de hemorragia. O gerenciamento apropriado deve ser instituído se tal toxicidade for observada⁷⁷.

A avaliação tireoidiana é necessária antes do início do tratamento e periodicamente durante o uso⁷⁷ (ao menos uma vez por ano, idealmente a cada 3 meses). A dosagem de ureia e creatinina deve acontecer ao menos mensalmente (no início de cada ciclo para avaliação de ajuste de dose) e com maior frequência em casos de disfunção renal em piora ou flutuação recente. As dosagens de bilirrubina e transaminases também devem ser feitas mensalmente.

Plaquetopenia

Se, durante o tratamento com lenalidomida, o paciente apresentar contagem de plaquetas inferior a 30.000/mcL, deve-se interromper o uso do medicamento e monitorar a contagem de plaquetas semanalmente. Assim que a contagem de plaquetas for igual ou maior a 30.000/mcL, pode-se reiniciar o uso da lenalidomida em dose 5 mg abaixo da anterior. Após 3 ciclos de manutenção com lenalidomida (cada ciclo contemplando 28 dias), a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia, se tolerado⁷⁷.

Caso o paciente já esteja utilizando a dose de 5 mg e a contagem de plaquetas estiver inferior a 30.000/mcL, deve-se interromper o tratamento com lenalidomida. Quando a contagem de plaquetas for igual ou maior a 30.000/mcL, o tratamento deve ser reiniciado com dose de 5 mg nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias⁷⁷.

Neutropenia

Se, durante o tratamento com lenalidomida, o paciente apresentar contagem de neutrófilos for menor que 500/mcL, deve-se interromper o uso do medicamento e monitorar a contagem de neutrófilos semanalmente. Assim que a contagem de neutrófilos for igual ou maior que 500/mcL, pode-se reiniciar o uso da lenalidomida em dose 5 mg abaixo da anterior. Após 3 ciclos de manutenção com lenalidomida (cada ciclo contemplando 28 dias), a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia, se tolerado⁷⁷.

Caso o paciente já esteja utilizando a dose de 5 mg e a contagem de neutrófilos for menor que 500/mcL, deve-se interromper o tratamento com lenalidomida. Quando a contagem de neutrófilos for igual ou maior que 500/mcL, O tratamento deve ser reiniciado com dose de 5 mg nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias⁷⁷.

8.4. Eventos adversos relacionados ao tratamento

A descrição dos potenciais eventos adversos relacionados aos medicamentos utilizados no tratamento do mieloma múltiplo estão descritos no Quadro 10, e possui a finalidade de sinalizar os eventos mais frequentes ou aqueles que exigem monitoramento específico.

Quadro 10: Principais eventos adversos associados aos medicamentos utilizados durante o tratamento do mieloma múltiplo

Classe terapêutica	Medicamentos	Principais eventos adversos
Imunomoduladores	Talidomida	Teratogenicidade, neuropatia periférica e tromboembolismo venoso. (ver seção <i>Considerações especiais para os imunomoduladores</i>)
	Lenalidomida	Teratogenicidade, tromboembolismo venoso, neutropenia, rash. (ver seção <i>Considerações especiais para os imunomoduladores</i>)
Inibidores de proteassoma	Bortezomibe	Neuropatia periférica, teratogenicidade, citopenia transitória, hipotensão
	Carfilzomibe	Toxicidade cardíaca (novo evento ou piora de condição prévia), tromboembolismo venoso, trombocitopenia, reações infusionais, insuficiência renal aguda
Alquilantes	Ciclofosfamida	Citopenia transitória, cardiotoxicidade, cistite hemorrágica, infecções, teratogenicidade
	Melfalana	Hipotensão, toxicidade gastrointestinal, supressão da medula óssea, teratogenicidade
	Cisplatina	Mielossupressão, neuropatia periférica, ototoxicidade, nefrotoxicidade, teratogenicidade
Esteroides	Dexametasona	Toxicidade gastrointestinal, hiperglicemia, imunossupressão, retenção líquida
	Prednisona	
Antraciclinas	Doxorrubicina	Cardiomiopatia, mielossupressão
Inibidores da topoisomerase	Etoposido	Mielossupressão, teratogenicidade, toxicidade gastrointestinal
Alcaloides da vinca	Vincristina	Citopenia transitória, teratogenicidade

Fonte: Micromedex⁷⁸.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO GESTOR

PELO

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

Casos de mieloma múltiplo devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, estadiar, tratar e acompanhar os pacientes. Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle de eventos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A APS é a principal porta de entrada e a coordenadora do cuidado da Rede de Atenção à Saúde (RAS), atuando de forma territorializada e próxima às comunidades. Cabe a ela a detecção precoce de sinais e sintomas sugestivos de condições clínicas, relacionados aos fatores de risco e à vulnerabilidade, viabilizando intervenções oportunas e resolutivas. Além do acolhimento e atendimento clínico, a APS promove ações de educação em saúde voltadas a pacientes e familiares, abordando os riscos, a adesão ao tratamento e o reconhecimento de sinais de agravamento. É também o espaço privilegiado para o acompanhamento longitudinal, com monitoramento periódico do controle clínico, ajuste de condutas terapêuticas e identificação de comorbidades que possam impactar a evolução da saúde. Por meio de ações de promoção à saúde, tais como o incentivo à prática de atividade física segura, a alimentação saudável e o controle ambiental, a atenção primária contribui para minimizar ou eliminar fatores de risco que determinam a patogênese, prevenir o agravamento de doenças e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

A organização e a regulação dos fluxos de encaminhamento para a atenção especializada devem assegurar que casos de maior complexidade, suspeitas diagnósticas ou demandas por terapias específicas sejam avaliados em tempo oportuno. A articulação com os demais pontos da Rede de Atenção à Saúde fortalece a coordenação do cuidado, promove o uso racional dos recursos e contribui para melhores desfechos clínicos.

Assim, o fortalecimento da APS no cuidado das condições de saúde amplia o acesso, qualifica a resolutividade e consolida uma abordagem integral, contínua e centrada na pessoa, em consonância com as diretrizes nacionais e a organização da rede assistencial.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial, pois serve como ferramenta fundamental para coordenar a oferta de atendimento aos pacientes, além de orientar as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; a regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala

ECOG); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

O acesso aos medicamentos oncológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) é organizado pelo Componente da Assistência Farmacêutica em Oncologia (AF-ONCO), instituído pela Portaria GM/MS nº 8.477/2025, e regulamentado por atos normativos complementares, os quais estabelecem, por exemplo, diretrizes relativas à autorização prévia para a dispensação ou administração de medicamentos oncológicos, às normas de registro e processamento da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade exclusivamente relacionada ao tratamento sistêmico do câncer (a APAC Onco exclusiva), ao regramento relativo à implantação de Centrais de Diluição de medicamentos oncológicos, entre outros, e definem as responsabilidades das três esferas de gestão e dos serviços oncológicos na implementação deste Componente.

Os estabelecimentos de saúde credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pela assistência prestada, devendo registrar os respectivos procedimentos, incluindo os relativos à administração e à dispensação de medicamentos oncológicos, permitindo o monitoramento, o controle da produção assistencial, a rastreabilidade e a qualificação do financiamento, independentemente da modalidade de aquisição adotada.

Deve-verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) a modalidade de oferta para cada medicamento oncológico: aquisição centralizada, negociação nacional ou aquisição descentralizada. A APAC Onco exclusiva é o instrumento de registro do tratamento sistêmico do câncer, indispensável para o adequado registro e processamento no âmbito do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS). Para a administração e a dispensação de medicamentos oncológicos de aquisição centralizada, de altíssimo custo ou de outros medicamentos sujeitos à verificação do cumprimento dos critérios de elegibilidade para uso, é obrigatório o registro da solicitação de autorização prévia no respectivo sistema de informação. No caso de medicamentos infusionais, deve-se atentar à possibilidade de compartilhamento de doses e à observância das normas vigentes relativas às centrais de diluição.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de medicamentos antineoplásicos com registro individualizado (Grupo 06, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, a Tabela do SUS, podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada. A indicação de TCPH deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no Sistema Nacional de Transplantes (SNT).

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

A talidomida é um medicamento adquirido pelo Ministério da Saúde e dispensado por farmacêutico nas Unidades Públicas Dispensadoras de Talidomida credenciadas pela autoridade sanitária competente, conforme os artigos nº 11 e nº 30 da RDC nº 11/2011 da Anvisa⁷². Destaca-se que, segundo os artigos nº 14 e nº 15 desta mesma RDC, os pacientes deverão ser cadastrados pela Área de Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde, e o Ministério da Saúde manterá o Cadastro Nacional de Usuários do Medicamento à Base de Talidomida. Informações complementares estão disponíveis no endereço eletrônico <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/cesaf>.

Todos os demais requisitos estabelecidos na RDC nº 11/2011⁷² da Anvisa devem ser seguidos pelos médicos e demais profissionais da saúde envolvidos no atendimento ao paciente. Para prescrever a talidomida, o médico deve ser cadastrado pela autoridade sanitária local e utilizar a Notificação de Receita de Talidomida (Anexo VI da RDC nº. 11/2011 da Anvisa), obtida junto a essa autoridade. Conforme o artigo nº. 27 da referida RDC, a talidomida para pacientes internados em estabelecimentos hospitalares deve ser prescrita em receita ou outro documento equivalente, subscrita em papel privativo do estabelecimento, acompanhada do Termo de Responsabilidade e Esclarecimento assinado pelo médico e pelo paciente ou seu responsável, em caso de impedimento do paciente.

A lenalidomida deve ser prescrita por profissional e dispensada por farmacêutico nos Estabelecimentos Dispensadores cadastrados pelo detentor do registro, conforme os artigos nº 9º e nº 10 da RDC nº 735/2022 da Anvisa⁷⁹. Destaca-se que, segundo o artigo nº 11 desta mesma RDC, os pacientes deverão ser cadastrados pelo detentor do registro.

Todos os demais requisitos estabelecidos na RDC nº 735/2022 da Anvisa⁷⁹ devem ser seguidos pelos médicos e demais profissionais da saúde envolvidos no atendimento ao paciente. Para prescrever a lenalidomida, o médico deve utilizar a Notificação de Receita C3. Conforme o artigo nº. 16 da referida RDC, a dispensação da lenalidomida deve ser realizada por meio de notificação de receita acompanhada do Termo de Responsabilidade e Esclarecimento assinado pelo médico e pelo paciente ou seu responsável, em caso de impedimento do paciente.

10. TERMO DE RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO

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

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

Já durante o uso da lenalidomida, é obrigatória, a cada consulta, a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e eventos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Responsabilidade e Esclarecimento, de acordo com a RDC nº 735/2022 da Anvisa.

11. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Painei-Oncologia - BRASIL [Internet]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def
3. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *V.* 43. 2016;43(6):676–81. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.11.004
4. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci.* 2021;9(1):2–14. doi:10.3390/medsci9010003
5. Melo N. Observatório de Oncologia [Internet]. 2019. Epidemiologia do Mieloma Múltiplo e distúrbios relacionados no Brasil. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/estudos/cancer-de-sangue/mieloma-multiplo/2019/epidemiologia-do-mieloma-multiplo-e-disturbios-relacionados-no-brasil/>
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23(1):3–9. doi:10.1038/leu.2008.291
7. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):e302–12. doi:10.1016/S1470-2045(19)30309-2
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21–33. doi:10.4065/78.1.21
9. Molassiotis A, Wilson B, Blair S, Howe T, Cavet J. Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. *Psychooncology.* 2011;20(1):88–97. doi:10.1002/pon.1710
10. Mols F, Oerlemans S, Vos AH, Koster A, Verelst S, Sonneveld P, et al. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol.* 2012;89(4):311–9. doi:10.1111/j.1600-0609.2012.01831.x
11. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer.* 2016;16(427):1–16. doi:10.1186/s12885-016-2410-2
12. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria de Consolidação nº 02, de 28 de setembro de 2017. Anexo XLIII[A] - Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer - PNPPC [Internet]. 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html#ANEXOIX

13. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Supplement 4):iv52–61. doi:10.1093/annonc/mdx096
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria de Consolidação SAES/MS nº 1, de 22 de fevereiro de 2022 - Consolidação das normas sobre atenção especializada à saúde [Internet]. 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/saes/2022/prc0001_31_03_2022.html
15. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309–22. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.014
16. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas – Elaboração de Diretrizes Clínicas [Internet]. Brasília; 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-diretrizes-clinicas-2020.pdf
17. Snowden JA, Greenfield DM, Bird JM, Boland E, Bowcock S, Fisher A, et al. Guidelines for screening and management of late and long-term consequences of myeloma and its treatment. *Br J Haematol*. 2017;176(6):888–907. doi:10.1111/bjh.14514
18. Murillo A, Cronin AM, Laubach JP, Hsieh TT, Tanasijevic AM, Richardson PG, et al. Performance of the International Myeloma Working Group myeloma frailty score among patients 75 and older. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(3):486–9. doi:10.1016/j.jgo.2018.10.010
19. Fung S, Selva D, Leibovitch I, Hsuan J, Crompton J. Ophthalmic Manifestations of Multiple Myeloma. *Ophthalmologica*. 2005;219(1):43–8. doi:10.1159/000081782
20. Messiou C, Kaiser M. Whole-Body Imaging in Multiple Myeloma. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018;26(4):509–25. doi:10.1016/j.mric.2018.06.006
21. Rajkumar VS. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *ASCO Educ Book*. 2016;36:e418–23. doi:10.1200/EDBK_159009
22. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–9. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267
23. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 20, de 11 de março de 2022 - Torna pública a decisão de ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do teste citogenético por Hibridização in Situ por Fluorescência (FISH) na detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo [Internet]. 2022. Disponível em: https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2022/prt0020_14_03_2022.html
24. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, et al. Chromosomal Abnormalities Are Major Prognostic Factors in Elderly Patients With Multiple Myeloma: The Intergroupe Francophone du Myélome Experience. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2806–9. doi:10.1200/JCO.2012.46.2598
25. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955–62. doi:10.1182/blood-2016-01-631200

26. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J.* 2020;10(8):82. doi:10.1038/s41408-020-00348-5
27. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(6):373–83.
28. de Larrea CF, Kyle R, Rosiñol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J.* 2021;11:1–5. doi:10.1038/s41408-021-00587-0
29. The International Association for Hospice and Palliative Care - IAHP. Global Consensus based palliative care definition [Internet]. Houston: IAHP; 2018. Disponível em: <https://iahpc.org/what-we-do/research/consensus-based-definition-of-palliative-care/definition/>
30. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria de Consolidação nº 02, de 28 de setembro de 2017. Anexo XLIV - Política Nacional de Cuidados Paliativos - PNCP [Internet]. 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html#ANEXOIX
31. Maria Perez Soares D'Alessandro (ed.) ... [et al.]. Manual de Cuidados Paliativos [Internet]. 2º ed. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês; Ministério da Saúde; 2023. 424 p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2023/manual-de-cuidados-paliativos-2a-edicao/@download/file/manual-paliativos_HSL%20Digital_Set23.pdf
32. McCaughan G, Harrison S, Quach H, Medical Scientific Advisory Group - MSAG - Austrália. Clinical Practice Guideline - Management of patients with newly diagnosed multiple myeloma who are eligible for autologous stem cell transplantation [Internet]. 2026. Disponível em: <https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2026/03/Newly-diagnosed-transplant-eligible-guideline.pdf>
33. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1228–63. doi:10.1200/JCO.18.02096
34. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 43 de 25 de setembro de 2020 - Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo, não previamente tratados, elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde e de acordo com a assistência oncológica no SUS [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-43-de-25-de-setembro-de-2020-279711981>
35. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, Falcone AP, Liberati AM, Grasso M, et al. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood.* 2010;115(10):1873–9. doi:10.1182/blood-2009-09-241737
36. Kardduss-Urueta A, Gale RP, Gutierrez-Aguirre CH, Herrera-Rojas MA, Murrieta-Álvarez I, Perez-Fontalvo R, et al. Freezing the graft is not necessary for autotransplants for plasma cell myeloma and lymphomas. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:457–60. doi:10.1038/s41409-017-0047-7

37. Sarmiento M, Ramírez P, Parody R, Salas MQ, Beffermann N, Jara V, et al. Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:960–6. doi:10.1038/s41409-018-0117-5
38. Maiolino A, Hallack Neto AE, Magalhães R, Crusoé E, Nunes RFM, Hungria VTM, et al. HSCT for Monoclonal Gammopathies: Multiple Myeloma and Amyloidosis. *J Bone Marrow Transplant Cell Ther*. 2021;2(1):54–60. doi:10.46765/2675-374X.2021v4n1p54-60
39. Kumar S, Rajkumar SV, Negrin RS, Connor RF. UpToDate [Internet]. 2026. Use of autologous hematopoietic cell transplantation. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-use-of-autologous-hematopoietic-cell-transplantation>
40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 26, de 28 de maio de 2026 - Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a lenalidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados que foram submetidos ao transplante de células-tronco, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde [Internet]. 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2026/portaria-sctie-ms-no-26-de-28-de-maio-de-2026/@@display-file/file>
41. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS. Relatório de Recomendação nº 1098 - Lenalidomida para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante de células-tronco [Internet]. Brasília; 2026 [citado 7 de julho de 2026]. Relatório n.: 1098. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2026/relatorio-de-recomendacao-no-1-098-lenalidomida-mieloma-multiplo-celulas-tronco/@@display-file/file>
42. Dytfeld D, Wróbel T, Jamroziak K, Kubicki T, Robak P, Walter-Croneck A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone or lenalidomide alone as maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (ATLAS): interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(2):139–50. doi:10.1016/S1470-2045(22)00738-0
43. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 45 de 25 de setembro de 2020 - Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde e de acordo com a assistência oncológica no SUS [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-45-de-25-de-setembro-de-2020-279712043>
44. FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED. Bula do profissional de saúde: Talidomida: comprimido 100mg [Internet]. Belo Horizonte; 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112090031>
45. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 16, de 11 de março de 2022 - Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a lenalidomida para pacientes adultos com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células tronco hematopoiéticas [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-16-de-11-de-marco-de-2022-385470787>

46. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328–46. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
47. Jeryczynski G, Bolomsky A, Agis H, Krauth MT. Stratification for RRMM and Risk-Adapted Therapy: Sequencing of Therapies in RRMM. *Cancers.* 2021;13(1–24):5886. doi:10.3390/cancers13235886
48. Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Leukemia.* 2019;33(10):2343–57. doi:10.1038/s41375-019-0561-2
49. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20:1467–73. doi:10.1038/sj.leu.2404284
50. Hungria VTM. Tratamento do Mieloma Múltiplo recidivado. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2007;29(1). doi:10.1590/S1516-84842007000100011
51. Durer C, Durer S, Lee S, Chakraborty R, Malik MN, Rafae A, et al. Treatment of relapsed multiple myeloma: Evidence-based recommendations. *Blood Rev.* 2020;39:100616. doi:10.1016/j.blre.2019.100616
52. Rajkumar VS. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(5):548–67. doi:10.1002/ajh.25791
53. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 44 de 25 de setembro de 2020 - Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo previamente tratados, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde e de acordo com a assistência oncológica no SUS [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-44-de-25-de-setembro-de-2020-279712041>
54. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 65 de 09 de novembro de 2023 - Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o carfilzomibe para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-sectics/ms-n-65-de-9-de-novembro-de-2023-522542858>
55. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 18, de 11 de março de 2022 - Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-18-de-11-de-marco-de-2022-385483171>
56. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 59 de 18 de outubro de 2023 - Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário que receberam uma única terapia prévia [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-sectics/ms-n-59-de-18-de-outubro-de-2023-517558057>

57. Panaroni C, Yee AJ, Raje NS. Myeloma and Bone Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15:483–98. doi:10.1007/s11914-017-0397-5
58. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake M, García-Sanz R, Abildgaard N, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):e119–30. doi:10.1016/S1470-2045(20)30559-3
59. Eurofarma. Bula para o profissional de saúde: Ácido Zoledrônico - Solução para diluição para infusão 0,8 mg/mL (4 mg /5 mL) [Internet]. 2026. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100431026>
60. Eurofarma. Bula para o profissional de saúde: Pamidronato dissódico - Pó liofilizado para solução injetável 90 mg [Internet]. 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100430030>
61. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254–66. doi:10.3324/haematol.2014.117176
62. Courant M, Orazio S, Monnereau A, Preterre J, Combe C, Rigotherier C. Incidence, prognostic impact and clinical outcomes of renal impairment in patients with multiple myeloma: a population-based registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(3):482–90. doi:10.1093/ndt/gfz211
63. Maiolino A, Magalhães RJP. Mieloma Múltiplo e insuficiência renal. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2007;29(1). doi:10.1590/S1516-84842007000100016
64. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney Disease and Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(11):2007–17. doi:10.2215/CJN.12231212
65. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22:1485–93. doi:10.1038/leu.2008.131
66. Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, Boren S, Johnson D, Misra M. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: A systematic review. *Hemodial Int*. 2010;14(4):355–63. doi:10.1111/j.1542-4758.2010.00481.x
67. Premuzic V, Batinic J, Roncevic P, Basic-Jukic N, Nemet D, Jelakovic B. Role of Plasmapheresis in the Management of Acute Kidney Injury in Patients With Multiple Myeloma: Should We Abandon It? *Ther Apher Dial*. 2018;22(1):79–86. doi:10.1111/1744-9987.12606
68. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, San-Miguel J, Cavo M, Pawlyn C, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2021;35(1):31–44. doi:10.1038/s41375-020-01016-0
69. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 2014;28:981–92. doi:10.1038/leu.2013.293
70. Bacci C, Cerrato A, Dotto V, Zambello R, Barilà G, Liço A, et al. The Importance of Alliance between Hematologists and Dentists: A Retrospective Study on the Development of Bisphosphonates Osteonecrosis of the Jaws (Bronj) in Multiple Myeloma Patients. *Dent J*. 2021;9(2):11. doi:10.3390/dj9020011

71. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake M, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma–Related Bone Disease. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2347–57. doi:10.1200/JCO.2012.47.790
72. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 11, de 22 de março de 2011: Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha [Internet]. 2011. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000011&seqAto=000&valorAno=2011&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=tru
73. Sanfilippo KM, Luo S, Wang T, Wildes T, Mikhael J, Keller JW, et al. Predicting Risk of Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: The Impede VTE Score. *Blood*. 2018;132(Supplement 1). doi:10.1182/blood-2018-99-116300
74. Sanfilippo KM, Luo S, Wang T, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol*. 2019;94:1176–84. doi:10.1002/ajh.25603
75. Dr. Kristen M. Sanfilippo. MDCalc [Internet]. MDCalc; 2026. IMPEDE-VTE - Predicts risk of venous thromboembolism (VTE) in multiple myeloma. Disponível em: <https://www.mdcalc.com/calc/10498/impede-vte>
76. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012;26:595–608. doi:10.1038/leu.2011.346
77. Sun Farmacêutica do Brasil. Bula do profissional de saúde: Lenalidomida cápsula dura 5mg, 10mg, 15 mg e 25mg [Internet]. 2026. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=lenalidomida>
78. Merative Micromedex. Micromedex Solutions [Internet]. [citado 2 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com>
79. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. Resolução - RDC nº 735, de 13 de julho de 2022 (*) Dispõe sobre o controle da substância lenalidomida e de medicamento que a contenha, e dá outras providências. [Internet]. 2022. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000735&seqAto=000&valorAno=2022&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=tru e Republicada por incorreção no original, publicado no Diário Oficial da União nº 133, de 15 de julho de 2022, Seção 1, pág. 128.

TERMO DE RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO PARA TALIDOMIDA PACIENTES DO SEXO FEMININO, MENORES DE 55 ANOS DE IDADE

A ser preenchido pelo (a) médico (a):

1. Informe verbalmente a paciente, com diagnóstico de mieloma múltiplo que o medicamento a base de talidomida tem altíssimo risco de causar deficiências graves no corpo do bebê se for consumido pela mãe durante a gravidez. Estas deficiências ocorrem no período bem inicial de formação do bebê, quando a maioria das mulheres ainda não sabe que está grávida.
2. Informe verbalmente à paciente que a talidomida pode causar sonolência, neuropatia periférica e pseudo-abdome agudo; que a talidomida não provoca aborto e não evita filhos e que não deve passar este medicamento para ninguém.
3. Expliquei verbalmente que como este remédio fica no corpo durante algum tempo após o tratamento e pode causar defeitos em bebês mesmo quando ela já terminou o tratamento, ela deve aguardar 30 dias antes de tentar engravidar após terminar o tratamento com talidomida.
4. Informe verbalmente à paciente que poderá ser responsabilizada na justiça, caso repasse o medicamento a base de talidomida a outra pessoa; deixe alguém tomar este medicamento no seu lugar ou use-o indevidamente.
5. Informe que o medicamento deve ser guardado em local seguro.
6. Constatei, por meio de teste de gravidez de **ALTA SENSIBILIDADE** (que detecta gravidez desde o primeiro dia de atraso menstrual), que a paciente não está grávida:
Data do Teste: _____ Resultado: _____
Nome do laboratório onde foi realizado o teste: _____
7. Certifiquei-me que a paciente está utilizando 2 (dois) métodos para evitar gravidez altamente eficazes, sendo um deles de barreira:
Métodos anticoncepcionais em uso: _____ Data do Início: _____
8. Informe a paciente que o seu parceiro deve usar preservativo nas relações sexuais ocorridas durante o tratamento.
9. Solicitei à paciente que me mantenha sempre informado (a) sobre as reações adversas à medicação, ou sobre qualquer problema com a anticoncepção durante o tratamento, retornando à consulta periodicamente conforme estabelecido.
10. Informe verbalmente a paciente que caso venha a suspeitar que esteja grávida, deverá parar imediatamente o tratamento e me procurar.
11. Informe que em caso de interrupção do uso deste medicamento, por qualquer motivo, este deve ser entregue à Autoridade Sanitária competente que providenciará a inutilização.
12. Certifiquei-me que a paciente compreendeu todas as informações por mim prestadas.

Assinatura e Carimbo do (a) Médico (a): _____ C.R.M.: _____

A ser preenchido pela paciente:

Eu, _____, Carteira de Identidade nº _____

Órgão Expeditor _____ residente na rua _____,

Cidade _____ Estado _____ e telefone _____

recebi pessoalmente as informações do prescritor sobre o tratamento e:

☐ **NÃO CONCORDO COM O TRATAMENTO E NÃO UTILIZAREI A TALIDOMIDA**

Assinatura: _____

☐ **CONCORDO que vou fazer o tratamento e declaro que recebi pessoalmente as informações sobre o tratamento que vou fazer e declaro que entendi as orientações prestadas e me comprometo a cumprir as medidas para evitar a gravidez durante o tratamento e no prazo previsto no item 3, após o tratamento. Entendo que este remédio é só meu e que não devo passá-lo para ninguém**

Assinatura: _____

Nome e Assinatura do responsável caso a paciente seja *menor de 18 anos, analfabeto, incapaz ou impossibilitado de locomoção*:

Eu, _____, R.G. _____, órgão expedidor _____, responsável pela paciente _____, comprometo-me

a repassar todas estas orientações do prescritor à paciente e estou ciente da minha responsabilidade solidária de evitar o uso indevido do medicamento.

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

**TERMO DE RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO
PARA TALIDOMIDA
PACIENTES DO SEXO FEMININO, MAIORES DE 55 ANOS
DE IDADE OU HOMENS DE QUALQUER IDADE**

A ser preenchido pelo (a) médico (a):

Eu, Dr.(a) _____ registrado no
Conselho Regional de Medicina do Estado _____ sob número
_____ sou responsável pelo tratamento e acompanhamento do(a) paciente
_____ do sexo masculino ☐
☐ feminino com idade de _____ anos completos, com diagnóstico de mieloma
múltiplo para quem estou indicando o medicamento à base de talidomida.

1. Informe *verbalmente* ao paciente que este produto tem alto risco de causar graves efeitos congênitos no corpo dos bebês de mulheres que o utilizam na gravidez, *que não evita filhos e que não provoca aborto*. Portanto somente pode ser utilizado por ele (a). Não pode ser passado para nenhuma outra pessoa.
2. Informe *verbalmente* também que a talidomida pode causar sonolência, neuropatia periférica e pseudo-abdome agudo.
3. Informe *verbalmente* ao paciente que poderá ser responsabilizado (a) na justiça, caso repasse o medicamento à base de talidomida para outra pessoa; deixe alguém tomar este medicamento no seu lugar ou use-o indevidamente
4. Informe que *o medicamento deve ser guardado em local seguro*.
5. Recomendei ao paciente do sexo masculino que utilize preservativo durante todo o tratamento com Talidomida e 30 (trinta dias) após o término e que informe a sua parceira e familiares o potencial risco da droga.
6. Informe que em caso de interrupção do uso deste medicamento, por qualquer motivo, este deve ser entregue à Autoridade Sanitária competente que providenciará a inutilização.
7. Certifiquei-me que o(a) paciente compreendeu todas as informações por mim prestadas.

Assinatura e Carimbo do (a) Médico (a): _____ C.R.M.: _____
Data ____/____/____

A ser preenchido pelo(a) paciente:

Eu, _____, Carteira de Identidade nº _____

Órgão Expeditor _____ residente na rua _____,

Cidade _____ Estado _____ e telefone _____

recebi pessoalmente as informações do prescritor sobre o tratamento e:

☐ NÃO CONCORDO COM O TRATAMENTO E NÃO UTILIZAREI A TALIDOMIDA

Assinatura: _____

☐ CONCORDO que vou fazer o tratamento e declaro que recebi pessoalmente as informações sobre o tratamento que vou fazer e declaro que entendi as orientações prestadas e me comprometo a cumprir as medidas para evitar a gravidez durante o tratamento e no prazo previsto no item 3, após o tratamento. Entendo que este remédio é só meu e que não devo passá-lo para ninguém

Assinatura: _____

Nome e Assinatura do responsável caso o(a) paciente seja *menor de 18 anos, analfabeto, incapaz ou impossibilitado de locomoção*:

Eu, _____, R.G. _____, órgão expedidor _____, responsável pelo(a) paciente _____, comprometo-me a repassar todas estas orientações do prescritor à paciente e estou ciente da minha responsabilidade solidária de evitar o uso indevido do medicamento.

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

TERMO DE RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO

LENALIDOMIDA

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

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

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

- O uso de lenalidomida pode aumentar o tempo até que a doença progrida.

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

- A lenalidomida é classificada na gestação como categoria X pelo FDA e, portanto, **não deve ser utilizada em mulheres grávidas devido aos altos riscos de causar graves defeitos congênitos ou morte fetal em mulheres usando lenalidomida durante a gravidez.**
- que a lenalidomida não age como contraceptivo e não causa aborto;
- que os defeitos congênitos ocorrem na fase inicial de desenvolvimento fetal, quando a maioria das mulheres ainda não sabe que está grávida;
- que, antes da prescrição, deve ser realizado 1 (um) teste de gravidez supervisionado por profissional de saúde, com exclusão de gravidez, e que esse teste deve ser repetido a cada 4 (quatro) semanas, incluindo as 4 (quatro) semanas após o final do tratamento ou durante os períodos de interrupção do tratamento. Para mulheres com ciclos menstruais irregulares, os testes de gravidez devem ocorrer a cada 2 (duas) semanas;
- que a lenalidomida permanece no corpo após o tratamento e ainda pode causar defeitos congênitos graves, mesmo se a paciente houver terminado o tratamento. Deve ser destacada a espera de 30 (trinta) dias após o término do tratamento antes de tentar engravidar;
- **Mulheres com possibilidade de engravidar devem utilizar ao menos dois métodos de contracepção ou abster-se continuamente de relações sexuais heterossexuais por 30 dias antes da terapia, durante a terapia com lenalidomida e interrupções da dose, e nos 30 dias após a descontinuação da terapia com lenalidomida.**
- **Mulheres com possibilidade de engravidar devem continuar o uso de Método Contraceptivo recomendado, iniciado por pelo menos 30 (trinta) dias antes do começo do tratamento com lenalidomida, enquanto em tratamento com lenalidomida, durante as interrupções de dose, por pelo menos 30 (trinta) dias**

após o término do tratamento, e a cada relação sexual com parceiro do sexo masculino;

- **Mulheres não devem tomar lenalidomida, se estiverem grávida, amamentando ou não usando Métodos Contraceptivos.**
- **Homens em uso de lenalidomida devem utilizar preservativo durante a relação sexual com mulheres grávidas ou com potencial de engravidar no decorrer do período de tratamento, durante a interrupção do tratamento e por 30 (trinta) dias após o término do tratamento, mesmo que ele seja vasectomizado;**
- **Homens em uso de lenalidomida devem comunicar o médico imediatamente se a parceira ficar grávida enquanto estiver tomando lenalidomida, logo após a interrupção ou término do tratamento com lenalidomida; e**
- **Homens em uso de lenalidomida não devem doar sêmen ou esperma enquanto estiver em tratamento com lenalidomida (incluindo interrupções de dose) e por 30 (trinta) dias após a interrupção definitiva do tratamento com lenalidomida.**
- Devo manter o medicamento em local seguro e fechado.
- Não devo compartilhar esse medicamento com outra pessoa e, caso o medicamento seja interrompido, devo devolver todas as cápsulas no local onde ele foi retirado.
- Não devo doar sangue enquanto estiver em tratamento com lenalidomida (incluindo interrupções de dose) e por 30 (trinta) dias após a interrupção definitiva do tratamento com lenalidomida.
- Posso ser responsabilizado criminalmente caso descumpra os requisitos legais relacionados ao uso da lenalidomida.
- O principal evento adverso da lenalidomida é a teratogenicidade. Outros eventos adversos mais comuns são hematológicos (neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia), gastrintestinais (constipação, diarreia), pirexia, astenia, edema periférico, infecções do trato respiratório superior, bronquite, nasofaringite, dor musculoesquelética, dor nas costas, espasmos musculares, artralgia, apetite reduzido, hipocalcemia, hipocalemia, tosse, tontura, parestesia, erupção cutânea, prurido.
- Esse medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

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

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

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() Lenalidomida

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

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

APÊNDICE 1 – PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

Protocolo	Descrição
VTD	Bortezomibe - 1,3 mg/m ² SC; D1, D8, D15, D22
	Talidomida – 100 mg/dia VO;
	Dexametasona – 40 mg/dia VO; D1-D4
	Intervalo entre os ciclos: 28 dias
VCD	Bortezomibe - 1,3 mg/m ² SC; D1, D8, D15, D22
	Ciclofosfamida – 50 mg/dia VO uso contínuo
	Dexametasona – 40 mg/dia VO; D1, D8, D15 e D22/dia VO
	Repetir o ciclo a cada 28 dias.
VTD-PACE	Dexametasona – 40 mg VO; 1x ao dia
	Talidomida - 50 - 100 mg VO; 1X ao dia
	Cisplatina – 10 mg/m ² IV 1x ao dia
	Doxorrubicina – 9 mg/m ² IV 1x ao dia
	Ciclofosfamida – 300 mg/m ² VO 1x por semana; ou 400 mg/m ² IV 1x ao dia
	Etoposídeo – 40 mg/m ² IV 1x ao dia
	Bortezomibe – 1 mg/m ² IV ou SC; 1x ou 2x por semana
	Indução:
	Dias 1, 4, 8 e 11: Bortezomibe 1 mg/m ² IV ou SC
	Dia 4–7: Talidomida 50 a 200 mg/dia VO ao dormir + dexametasona 40 mg/dia VO
	Dia 4–7: Ciclofosfamida 400 mg/m ² infusão IV contínua diária + etoposídeo 40 mg/m ² infusão contínua IV diária + cisplatina 10 mg/m ² infusão contínua IV diária + doxorrubicina 10 mg/m ² infusão contínua IV diária.
	Consolidação:
	Ciclo 1: Início em 6 semanas a 4 meses após o transplante
	Dias 1, 4, 8, e 11: Bortezomibe 1 mg/m ² IV ou SC
	Dias 1–4: Talidomida 50–200 mg/dia VO ao dormir + dexametasona 40 mg /dia VO
	Dias 1–4: Ciclofosfamida 300 mg/m ² infusão contínua IV diária + etoposídeo 30 mg/m ² infusão contínua IV diária + cisplatina 7.5 mg/m ² infusão contínua IV diária + doxorrubicina 7.5 mg/m ² infusão contínua IV diária
	Ciclo 2: Início em 2 a 4 meses após o ciclo 1.
	Dias 1, 4, 8, e 11: Bortezomibe 1 mg/m ² IV or SC
	Dias 1–4: Talidomida 50–200 mg/dia VO ao dormir + dexametasona 40 mg/dia VO
	Dias 4–7: Ciclofosfamida 300 mg/m ² infusão contínua IV diária + etoposídeo 30 mg/m ² infusão contínua IV diária + cisplatina 7,5 mg/m ² infusão contínua IV diária + doxorrubicina 7,5 mg/m ² infusão contínua IV diária
Melfalano	Dose única a ser administrado no D1 e D2 na posologia de 200 mg/m ² .
Talidomida	Dose única de 100 mg

Protocolo	Descrição
Lenalidomida	Dose única de 10 mg diariamente. A dose pode ser aumentada para 15 mg por dia após 84 dias de tratamento
MPT	Melfalano – 0,25 mg/kg/dia VO; D1-D4
	Prednisona - 60 mg/m ² VO 1x ao dia
	Talidomida – 100 mg VO; 1X ao dia, contínuo
	Ciclos a cada 28 dias
VMP	Bortezomibe - 1,3 mg/m ² IV ou SC; 1x por semana
	Melfalano - 9 mg/m ² VO 1x ao dia D1 a D4
	Prednisona – 60 mg/m ² VO 1x ao dia
	Repetir o ciclo a cada 35 dias
CTD	Ciclofosfamida – 500 mg VO; D1, D8; D15, D22
	Talidomida – 100 mg/dia
	Dexametasona – 40 mg/ dia VO; D1-D4
Vd	Bortezomibe - 1,3 mg/m ² IV ou SC; 1x por semana
	Dexametasona – 40 mg VO; 1x ao dia
Kd (semanal)	Carfilzomibe – 70 mg/m ² IV; D1, D8, D15 [20 mg/m ² D1 somente no ciclo 1]
	Dexametasona – 40 mg VO; D1, D8, D15, D22
DCEP	Dexametasona – 40 mg VO; 1x ao dia
	Ciclofosfamida – 400 mg/m ² IV 1x ao dia
	Etoposideo – 40 mg/m ² IV 1x ao dia
	Cisplatina - 10-15 mg/m ² IV 1x ao dia
	Repetir os ciclos a cada 4 semanas até resposta máxima, progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
CED	Ciclofosfamida – 400 mg/m ² IV 1x ao dia
	Etoposideo – 40 mg/m ² IV 1x ao dia
	Infusão contínua nos dias 1 a 4
	Dexametasona – 40 mg VO; 1x ao dia, nos dias 1 a 4 Repetir após 28 dias, por 3 a 6 ciclos.

Legenda: VO: via oral; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea.

APÊNDICE 2 – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Mieloma Múltiplo após incorporação da lenalidomida no SUS - versão 2026

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O objetivo desta atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Mieloma Múltiplo foi incluir a lenalidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados que foram submetidos ao transplante de células-progenitoras hematopoéticas, incorporado ao SUS conforme Portaria SCTIE/MS nº 26/2026 e o Relatório de Recomendação nº 1098/2026.

Considerando a versão do PCDT do Mieloma Múltiplo aprovado pela Conitec por meio do Relatório de Recomendação nº 925, esta atualização rápida focou na inclusão da lenalidomida no âmbito do SUS.

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

A proposta de atualização do PCDT do Mieloma Múltiplo foi apresentada na 137ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 21 de julho de 2026. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES); Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). A proposta foi aprovada para avaliação da Conitec.

3. Busca da evidência e recomendações

Considerando a versão do PCDT do Mieloma Múltiplo, aprovada por meio do Relatório de Recomendação nº 925, esta atualização rápida teve foco na inclusão da lenalidomida.

As evidências e pergunta de pesquisa avaliadas no momento da incorporação da lenalidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados que foram submetidos ao transplante de células-tronco, incluído nesta atualização, encontram-se no Relatório de Recomendação nº 1.098/2026, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2026/relatorio-de-recomendacao-no-1-098-lenalidomida-mieloma-multiplo-celulas-tronco>.

4. Equipe de elaboração e partes interessadas

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

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

1. Escopo e finalidade do Protocolo

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

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

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

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

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

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

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

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

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	() Sim () Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	() Sim () Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	() Sim () Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	() Sim () Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	() Sim () Não
f) Algum outro benefício financeiro	() Sim () Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	
() Sim () Não	
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	
() Sim () Não	
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	
() Sim () Não	
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	() Sim () Não
b) Organização governamental ou não-governamental	() Sim () Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	() Sim () Não
d) Partido político	() Sim () Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	() Sim () Não
f) Outro grupo de interesse	() Sim () Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	
() Sim () Não	
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	
() Sim () Não	
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	
() Sim () Não	
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	
() Sim () Não	
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	
() Sim () Não	

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

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

Participante	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	

Bruno Kosa Lino Duarte	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	Declarar e participar
Daniela Fernanda dos Santos Alves	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Flávia de Oliveira Motta Maia	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Lucieni de Oliveira Coterno	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Mayra Carvalho Ribeiro	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar

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

A proposta de atualização do PCDT de Mieloma Múltiplo foi apresentada na 113ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 19 de março de 2024. A reunião contou com a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES); Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), Secretaria de Saúde Indígena (SESAI) e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). A proposta foi aprovada para avaliação pela Conitec.

4. Consulta pública

A Consulta Pública nº 18/2024, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Mieloma Múltiplo, foi realizada entre os dias de 29 de abril e 20 de maio de 2024. Foram recebidas 187 contribuições, que podem ser verificadas em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contrbuicoes/2024/CP18de2024PCDTdoMielomaMltiplo.pdf>

5. Busca da evidência e recomendações

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

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

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

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

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

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

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

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

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

Intervenção: Carfilzomibe em combinação com dexametasona

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

Desfechos:

Desfechos primários: sobrevida global, sobrevida livre de progressão.

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

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

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

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

Bases de dados	Estratégia de busca	Registros
Medline (via Pubmed)	#1 "Multiple Myeloma" [MESH] OR "Multiple Myeloma" OR "Multiple Myelomas" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomatoses" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Kahler Disease" OR "Disease, Kahler" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-Multiples" 64200 #2 “carfilzomib” [Supplementary Concept] OR “(2S)-N-((1S)-1-benzyl-2-(((1S)-3-methyl-1-(((2R)-2-methyloxiran-2-yl)carbonyl)butyl)amino)-2-oxoethyl)-4-methyl-2-(((2S)-2-((morpholin-4-ylacetyl)amino)-4-phenylbutanoyl)amino)pentanamide” OR “PR-171” OR “PR171” OR “Kyprolis” 791 #3 #1 AND #2 617 #4 (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR	46

Bases de dados	Estratégia de busca	Registros
	doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripI*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design” [mh:noexp]) OR (“comparative study” [pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies” [Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))))) 11.600.490 #5 #3 AND #4 383 #6 #5 Filters: from 2022-2024 46	
EMBASE	#1 'multiple myeloma'/exp OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'multiple myeloma' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma, multiple' OR 'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma' 114.817 #2 'carfilzomib'/exp OR 'alpha [2 (morpholinoacetyl amino) 4 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcarbonyl) butyl] phenylalaninamide' OR 'carfilzomib' OR 'kyprolis' OR 'n [1 benzyl 2 [[3 methyl 1 [(2 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [[2 [(morpholinoacetyl) amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide' OR 'pr 171' OR 'pr171' 7.613 #3 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' 1.665.563 #4 #1 AND #2 5.760 #5 #3 AND #4 917 #6 #5 AND (2022:py OR 2023:py OR 2024:py) 170	170
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees #2 ("Plasma Cell Myeloma" OR "Myeloma-Multiples" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Disease, Kahler" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Multiple Myelomas" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Myelomatosis" OR "Kahler Disease" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomas, Plasma Cel")	0 (Cochrane Reviews)

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

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

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

a. Tipos de participantes:

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

b. Tipo de intervenção:

Carfilzomibe associado a dexametasona, previsto em bula.

c. Tipo de comparador:

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

d. Desfechos:

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

e. Tipos de estudos:

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

f. Idioma e data de publicação:

Sem restrição de idioma, publicados entre 2022 e 2024.

Resultados da busca

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

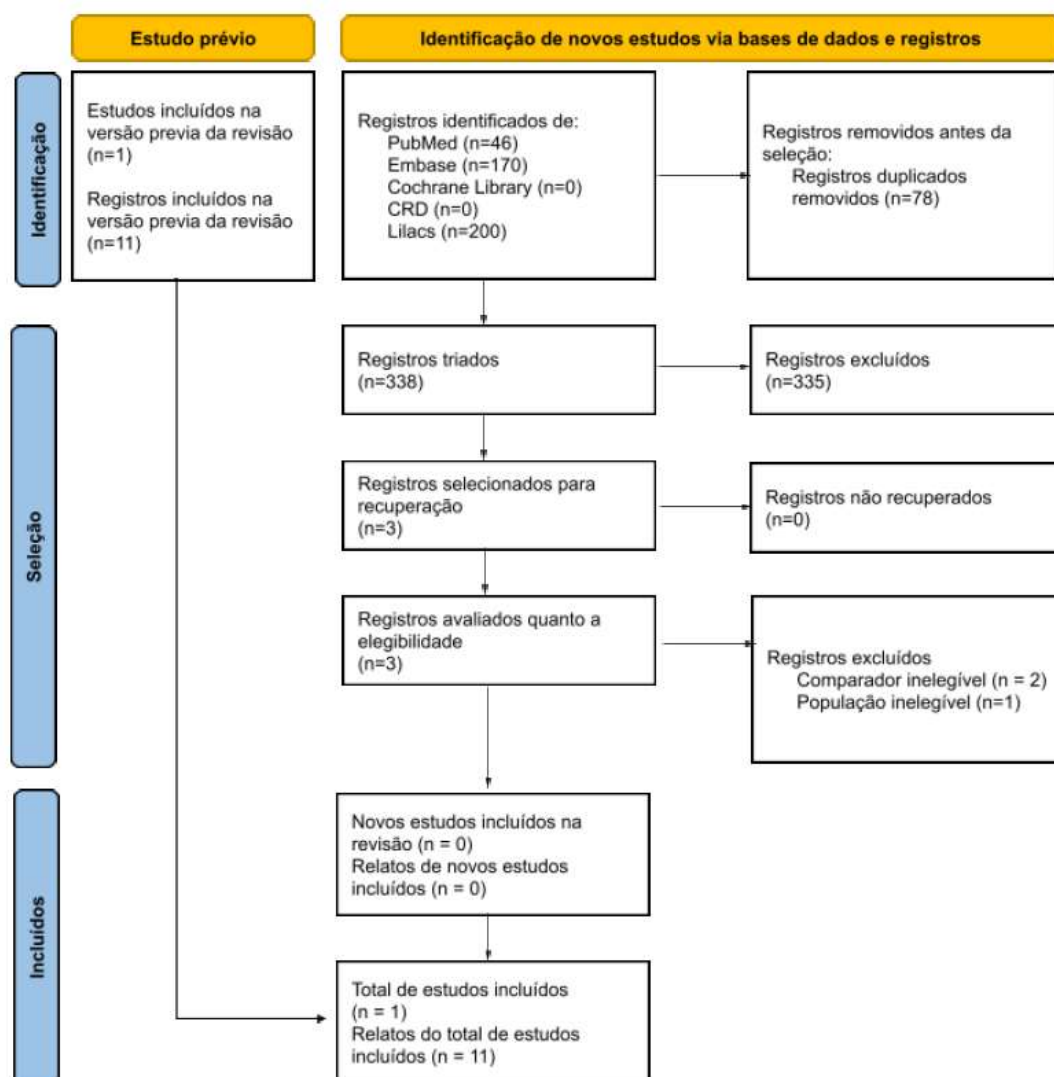


Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos.

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

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

Análise e apresentação dos resultados

As Tabelas A e B apresentam a caracterização do ensaio clínico ENDEAVOR ⁶⁻¹⁶, incluindo as análises de subgrupo publicadas.

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

Autor ano	Estudo	País	População	Intervenção/ Comparador	Posologia	Desfechos	Financiamento
Dimopoulos et al., 2016 ⁶ Dimopoulos et al., 2017 ⁷	ENDEAVOR (NCT01568866)	27 países (198 centros)	Pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário a tratamentos anteriores	Carfilzomibe + dexametasona (n=464)	Carfilzomibe endovenoso (20 mg/m ² nos dias 1 e 2 do ciclo 1; 56 mg/m ² posteriormente) nos dias 1, 2, 8, 9, 15, e 16 e dexametasona (20 mg oral ou endovenosa) nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, e 23, ciclos de 28 dias.	Primário: sobrevida livre de progressão Secundários: sobrevida global, taxa de resposta global, duração da resposta, eventos adversos	Onyx Pharmaceuticals
				Bortezomibe + dexametasona (n=465)	Bortezomibe (1,3 mg/m ² ; endovenoso ou subcutâneo) nos dias 1, 4, 8, e 11, e dexametasona (20 mg oral ou endovenosa) nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, e 12, ciclos de 21 dias).		

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

Autor ano	Objetivos	Participantes	Seguimento	Desfechos
Chng et al., 2017 ⁸	Análise de subgrupo com base no risco citogenético	929	24 meses	Sobrevida livre de progressão, resposta global, resposta completa, resposta parcial e duração da resposta
Ludwig et al., 2017 ⁹	Análise de subgrupo de acordo com a faixa etária dos pacientes (<65 anos, 65-75 anos, >75anos)	929	24 meses	Sobrevida livre de progressão

Autor ano	Objetivos	Participantes	Seguimento	Desfechos
Moreau et al., 2017 ¹⁰	Análise de subgrupo de acordo com o número de linhas de tratamento anteriores (1 vs 2) e tratamento anterior (uso de bortezomibe e lenalidomida)	929	24 meses	Sobrevida livre de progressão, melhor resposta global, resposta global e duração da resposta
Goldschmidt et al., 2018 ¹¹	Análise secundária para comparar os resultados de acordo com a via de administração do bortezomibe (subcutâneo vs intravenoso)	929	24 meses	Sobrevida livre de progressão
Mateos et al., 2018 ¹²	Análise post hoc dos estudos ENDEAVOR e ASPIRE para avaliar a eficácia do carfilzomibe com base no tempo até a recaída - precoce ou tardia - após a última terapia.	929 (ENDEAVOR)	24 meses	Sobrevida livre de progressão, taxa de resposta global
Dimopoulos et al., 2019 ¹³	Análise post hoc do subgrupo de pacientes com base na função renal (níveis de clearance de creatinina)	929	Variou de acordo com o desfecho avaliado	Sobrevida livre de progressão, sobrevida global e duração da resposta
Dimopoulos et al., 2019a ¹⁴	Análise de subgrupo quanto a segurança e eficácia do carfilzomibe em pacientes asiáticos dos estudos ENDEAVOR e ARROW.	113 (ENDEAVOR)	48 meses	Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, resposta global, resposta completa, melhor resposta parcial e eventos adversos
Ludwig et al., 2019 ¹⁵	Avaliação dos resultados de qualidade de vida	929	18 meses (72 semanas)	Qualidade de vida
Orlowski et al., 2019 ¹⁶	Análise interina, após três anos de acompanhamento pós-comercialização	929	54 meses	sobrevida livre de progressão, resposta global, duração da resposta, neuropatia $\geq$ grau 2 e segurança

Sobrevida global (SG)

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

Sobrevida livre de progressão (SLP)

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

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

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

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

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

Taxa de resposta global (ORR)

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

Qualidade de vida (QV)

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

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

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

Instrumentos	Dimensões	Estimativas	Direção do efeito
EORTC QLQ-C30	GHS/QoL - Estado de saúde global	DM 3,51 (IC 95% de 1,97 a 5,06; p< 0,0001)	A favor do carfilzomibe
	Fadiga	DM -1,89 (IC 95% de -3,69 a 0,10; p=0,0387)	A favor do carfilzomibe

Instrumentos	Dimensões	Estimativas	Direção do efeito
	Náusea/Vômito	DM -0,62 (IC 95% de -1,43 a 0,19; p=0,1362)	Sem diferença
	Dor	DM -2,35 (IC 95% de -4,30 a -0,39; p=0,0186)	A favor do carfilzomibe
	EA do tratamento	DM -2,33 (IC 95% de -3,33 a -1,3; p<0,0001)	A favor do carfilzomibe
	Sintomas da doença	DM -0,18 (IC 95% de -1,45 a 1,09; p=0,7842)	Sem diferença
FACT/GOG-Ntx	Neurotoxicidade	DM 0,84 (IC de 95% 0,40 a 1,28, p=0,0002)	A favor do carfilzomibe

Fonte: Ludwig et al., 2019.

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

Eventos adversos

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

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

Risco de viés

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0*¹⁷. Quanto aos desfechos de SLP, SG e ORR, o estudo ENDEAVOR foi considerado como baixo risco de viés. Já para o desfecho de ocorrência de EA, o estudo foi considerado como alto risco de viés, devido ao viés de mensuração dos desfechos pela falta de cegamento. Já o desfecho de qualidade de vida foi avaliado como alto risco de viés, devido ao risco de viés de mensuração e viés de relato com uso de múltiplas escalas de avaliação de qualidade de vida (**Figura B**).

Desfecho	Análise	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Sobrevida livre de progressão	Intenção de tratar	+	+	+	+	+	+	● Baixo risco
Sobrevida global	Intenção de tratar	+	+	+	+	+	+	! Algumas preocupações
Taxa de resposta objetiva	Intenção de tratar	+	+	+	+	+	+	● Baixo risco
Qualidade de vida	Intenção de tratar	+	+	+	+	+	+	● Baixo risco
Eventos adversos	Por protocolo	+	+	+	+	+	+	● Baixo risco
								D1 Processo de randomização
								D2 Desvio da intervenção pretendida
								D3 Dados faltantes
								D4 Mensuração dos desfechos
								D5 Relato seletivo

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

Justificativa para a recomendação:

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

Considerações gerais e para implementação:

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

Perfil de evidências:

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

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

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito Relativo (95% CI)	Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	carfilzomibe e dexametasona	bortezomibe e dexametasona		
Sobrevida global										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	464 participantes	465 participantes	HR 0,791 (0,648 para 0,964)	⊕⊕⊕○ Moderada
Sobrevida livre de progressão										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	464 participantes	465 participantes	HR 0,53 (0,44 para 0,65)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos graves										
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	377/463 (81,4%)	324/456 (71,1%)	RR 1,14 (1,06 para 1,23)	⊕⊕⊕○ Moderada
Qualidade de vida (avaliado com: EORTC QLC-C30, FACT-GOG/Ntx)										
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^d	não grave	não grave	muito grave ^e	nenhum	EORTC QLC-C30: DM positivas indicam melhor QV para o domínio GHS/QoL e negativas indicam sintomas menos severos		⊕○○○ Muito baixa	

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito Relativo (95% CI)	Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	carfilzomibe e dexametasona	bortezomibe e dexametasona		
							nas subescalas de sintomas. FACT-GOG/Ntx: DM positivas indicam menos sintomas neurotóxicos. EORTC QLC-C30 - GHS/QoL Estado de saúde global DM 3,51 (IC de 95% 1,97 a 5,06, p< 0,0001) - a favor carfilzomibe EORTC QLC-C30 Fadiga DM -1,89 (IC de 95% -3,69 a -0,10, p=0,0387) - a favor do carfilzomibe EORTC QLC-C30 Náusea/Vômito DM -0,62 (IC de 95% -1,43 a 0,19, p=0,1362) - sem diferença EORTC QLC-C30 Dor DM -2,35 (IC de 95% -4,30 a -0,39, p=0,0186) - a favor do carfilzomibe EORTC QLC-C30 EA do tratamento DM -2,33 (IC de 95% -3,33 a -1,33, p<0,0001) - a favor do carfilzomibe FACT/GOG-Ntx Neurotoxicidade DM 0,84 (IC de 95% 0,40 a 1,28, p=0,0002) - a favor do carfilzomibe.			

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

Explicações:

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

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

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

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

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

Fonte: Autoria própria.

6. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência tecnologia, inovação e complexo da saúde. PORTARIA SECTICS/MS Nº 65: Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o carfilzomibe para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. 2023.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Inovação e Complexo da Saúde. T. Relatório de Recomendação nº 847 - Carfilzomibe para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatrioderecomendacao847Carfilzomibe.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria no 27 de 05 de dezembro de 2023. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-27.pdf>

4. Clark J, Glasziou P, Del Mar C, Bannach-Brown A, Stehlik P, Scott AM. A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study. *J Clin Epidemiol*. maio de 2020;121:81–90.
5. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. dezembro de 2016;5(1):210. Disponível em: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* [Internet]. janeiro de 2016;17(1):27–38. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515004647>
7. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. outubro de 2017;18(10):1327–37. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517305788>
8. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, et al. Carfilzomib–dexamethasone vs bortezomib–dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* [Internet]. junho de 2017;31(6):1368–74. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/leu2016390>
9. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng WJ, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. *Leuk Lymphoma* [Internet]. outubro de 2017;58(10):2501–4. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2017.1298755>
10. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* [Internet]. janeiro de 2017;31(1):115–22. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/leu2016186>
11. Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, Chng WJ, Joshua D, et al. Carfilzomib–dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. *Leuk Lymphoma* [Internet]. junho de 2018;59(6):1364–74. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2017.1376743>
12. Mateos M, Goldschmidt H, San-Miguel J, Mikhael J, DeCosta L, Zhou L, et al. Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol* [Internet]. abril de 2018;36(2):463–70. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2499>
13. Dimopoulos M, Siegel D, White DJ, Boccia R, Iskander KS, Yang Z, et al. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR. *Blood* [Internet]. janeiro de 2019;133(2):147–55. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/133/2/147/39567/Carfilzomib-vs-bortezomib-in-patients-with>
14. Dimopoulos MA, Moreau P, Iida S, Huang SY, Takezako N, Chng WJ, et al. Outcomes for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. Trials. *Int J Hematol* [Internet]. outubro de 2019;110(4):466–73. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s12185-019-02704-z>

15. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos MV, Kaiser M, Hajek R, et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* [Internet]. fevereiro de 2019;9(3):23. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-019-0181-0>
16. Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. agosto de 2019;19(8):522-530.e1. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S215226501930028X>
17. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Assessing risk of bias in a randomized trial. Em: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. version 62. 2021.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. abril de 2008;336(7650):924–6. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
19. Kiesewetter B, Cherny NI, Boissel N, Cerisoli F, Dafni U, de Vries EGE, et al. EHA evaluation of the ESMO—Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 (ESMO-MCBS v1.1) for haematological malignancies. *ESMO Open*. 2020;5(1):e000611.

1. Escopo e finalidade das Diretrizes

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

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

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

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

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

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

Quadro A. Participantes das reuniões virtuais.

Participante
Angelo Maiolino
Annemeri Livinalli
Ávila Teixeira Vidal*
Brígida Dias Fernandes*
Bruno Kosa Lino Duarte
Carlos Roberto Silveira Correa**
Cinara Stein**
Cynthia Carolina Duarte Andrade*
Dandara Baçã de Jesus Lima***
Daniela Fernanda dos Santos Alves**

Participante
Debora Dalmas Gräf**
Denis Komoda**
Diego Ramon de Sousa Marinho***
Eduardo David Gomes de Sousa***
Emanuelle Correa Peres***
Fabiana Nascimento de Araújo***
Fernando Vieira Pericole de Souza
Flávia de Oliveira Motta Maia**
Joslaine de Oliveira Nunes*
Karlyse Claudino Belli**
Leo Sekine
Loraine Melissa Dal-Ri***
Lucas Oliveira Cantadori
Maicon Falavigna**
Maria Inez Pordeus Gadelha***
Marília Berlofa Visacri**
Mário Jorge Sobreira da Silva***
Marta da Cunha Lobo Souto Maior*
Mayra Carvalho Ribeiro**
Rogério de Sousa Oliveira
Suyanne Camille Caldeira Monteiro***
Tiago Cepas Lobo
Vânia Tietsche de Moraes Hungria
Verônica Colpani**
Wallace Breno Barbosa***

*Membros do Comitê Gestor.

**Metodologistas.

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

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

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

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

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	() Sim () Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	() Sim () Não

c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	() Sim () Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	() Sim () Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	() Sim () Não
f) Algum outro benefício financeiro	() Sim () Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	() Sim () Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	() Sim () Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	() Sim () Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	() Sim () Não
b) Organização governamental ou não-governamental	() Sim () Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	() Sim () Não
d) Partido político	() Sim () Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	() Sim () Não
f) Outro grupo de interesse	() Sim () Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	() Sim () Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	() Sim () Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	() Sim () Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	() Sim () Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	() Sim () Não

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

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

Participante	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	
Angelo Maiolino	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Annemeri Livinalli	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	Declarar e participar
Bruno Kosa Lino Duarte	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	Declarar e participar
Carlos Roberto Silveira Correa	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Cinara Stein		Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Daniela Fernanda dos Santos Alves	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Debora Dalmas Gräf	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Denis Komoda	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Fernando Vieira Pericole de Souza	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	Declarar e participar
Flávia de Oliveira Motta Maia	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Karlyse Claudino Belli		Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Leo Sekini	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Lucas Oliveira Cantadori	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino e reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	Declarar e participar
Maicon Falavigna	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Marília Berlofa Visacri	-	Declarou participar como médico perito em julgamento de paciente com diagnóstico de paciente com Anemia Aplástica	Declarar e participar
Mayra Carvalho Ribeiro	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar
Mario Jorge Sobreira da Silva	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino e participar de comitê sociedade ou grupo de trabalho.	Declarar e participar
Rogério de Sousa Oliveira	5b e 8	Declarou ser paciente e presidente fundador da Associação Brasileira de Mieloma Múltiplo	Declarar e participar

Participante	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	
Tiago Cepas Lobo	1c, 1e, 5b, 5e	Declarou trabalhar em organização não governamental que já recebeu recursos de empresas privadas para: promover pesquisas sobre a jornada do paciente com MM; realizar campanhas de informação sobre a doença; levantar dados do DataSUS para planejamento de ações; e realizar eventos na área da oncologia.	Declarar e participar
Vania Tietsche de Moraes Hungria	1	Declarou ter recebido honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino e reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	Declarar e participar
Verônica Colpani	-	Declarou não possuir conflitos de interesse.	Declarar e participar

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

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

4. Busca da evidência e recomendações

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

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

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

As RSs foram avaliadas com a utilização da ferramenta AMSTAR 2.0 (*A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews*)³ e os ECRs foram avaliados por meio da ferramenta RoB 2 (*A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials*)⁴. A avaliação de estudos de acurácia diagnóstica foi realizada com uso da ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*)⁵. A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores por meio de ficha de extração padronizada e desenvolvida pelo grupo elaborador. Os resultados foram apresentados por meio de estimativas de *risk difference* (RD), risco relativo (RR), *Odds Ratio* (OR) e *hazard ratio* (HR), com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado nas meta-análises.

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

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

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

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

5. Desenvolvimento da recomendação

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

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

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

Público-alvo	Forte	Condicional
		decisão consistente com os seus valores e preferências.

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

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

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

6. Recomendações

Para cada uma das questões clínicas foram apresentadas as perguntas de pesquisa, recomendações do painel dos especialistas, métodos, resultados das buscas, resumo das evidências, tabelas do perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE e tabela para tomada de decisão.

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

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

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos, com diagnóstico de MM

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

Comparador: Citogenética convencional

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

Métodos e resultados da busca:

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

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

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
Medline (via PubMed)	(((Multiple Myeloma[MeSH Terms]) OR (Multiple Myelomas OR Myelomas, Multiple OR Myeloma, Multiple OR Myeloma, Plasma-Cell OR Myeloma, Plasma Cell OR Myelomas, Plasma-Cell OR Plasma-Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myelomas OR Myelomatosis OR Myelomatoses OR Plasma Cell Myeloma OR Cell Myeloma, Plasma OR Cell Myelomas, Plasma OR Myelomas, Plasma Cell OR Plasma Cell Myelomas OR Kahler Disease OR Disease, Kahler OR Myeloma-Multiple OR Myeloma Multiple OR Myeloma-Multiples))) AND ((In Situ Hybridization, Fluorescence[MeSH Terms]) OR (Hybridization in Situ, Fluorescent OR FISH Technique OR FISH Techniques OR Technique, FISH OR Techniques, FISH OR Fluorescent in Situ Hybridization OR FISH Technic OR FISH Technics OR Technic, FISH OR Technics, FISH OR Hybridization in Situ, Fluorescence OR In Situ Hybridization, Fluorescent))) AND (((sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp]) OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])))	544
Embase	#1 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' (94,560) #2 'fluorescence in situ hybridization' (78,811)	1038

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
	#3 'systematic review' (381,788) #4 'meta analysis' (321,879) #5 #1 AND #2 (2,149) #6 #3 OR #4 (531,851) #7 #5 AND #6 (23) #8 'diagnostic procedure' (106,348) #9 'diagnostic method' (13,687) #10 'diagnostic techniques' (12,181) #11 'diagnostic techniques and procedures' (611) #12 'diagnosis' (5,951,800) #13 'diagnostic tool' (42,960) #14 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 (5,997,208) #15 #5 AND #14 (1,024) #16 #7 OR #15 (1,038)	
Cochrane Library	("Multiple Myeloma" OR "Myeloma, Plasma-Cell") AND ("In Situ Hybridization, Fluorescence") in All Text	14
LILACS	("Multiple Myeloma" OR "Mieloma Múltiple" OR "Mieloma múltiplo") AND ("In Situ Hybridization, Fluorescence" OR "Hibridização in Situ Fluorescente")	111
TOTAL		1.70 7

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

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

a. População:

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

b. Intervenção:

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

c. Comparador:

Citogenética convencional.

d. Desfechos:

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

e. Tipos de estudos:

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

f. Idioma e data de publicação:

Sem restrição

Resultados da busca

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

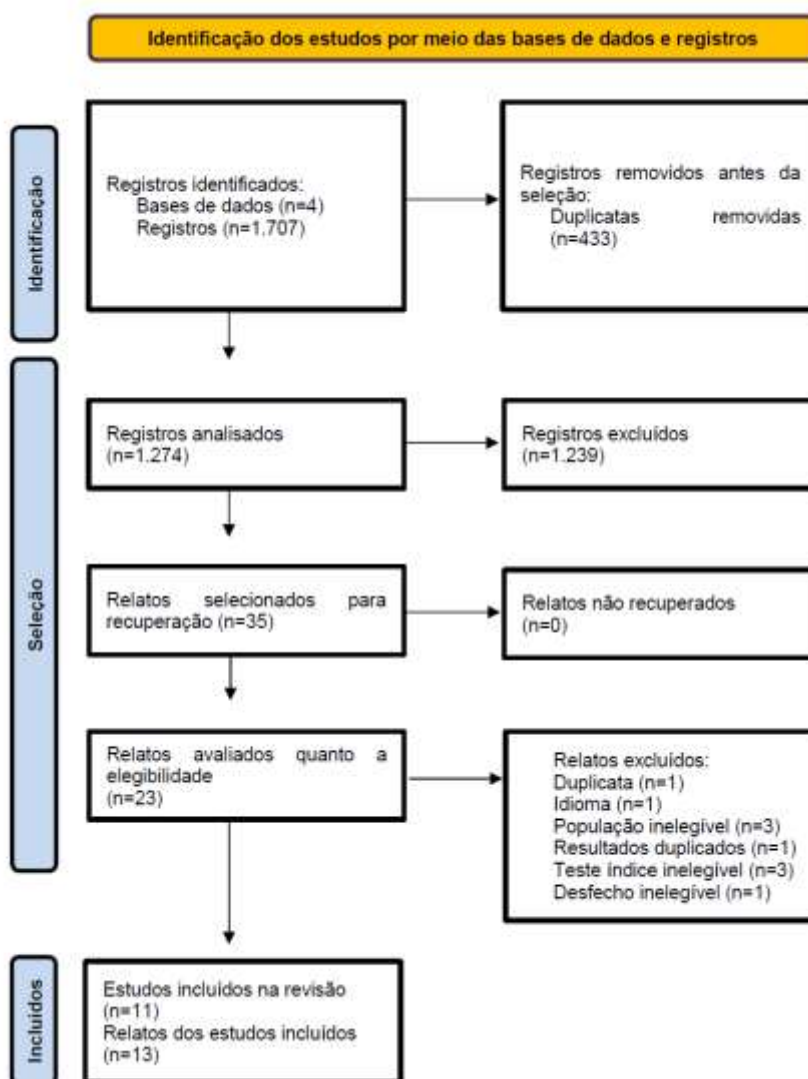


Figura A. Fluxograma de seleção de artigos

Análise e apresentação dos resultados:

Não foi possível calcular a sensibilidade e a especificidade dos testes pela ausência de padrão-ouro com o qual os dois exames - citogenética convencional e FISH - pudessem ser comparados. Pela ausência de especificidade, também não foi possível calcular a razão de verossimilhança e os valores preditivos. Os testes diagnósticos foram comparados de forma descritiva e por meta-análise.

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

Resumo das evidências:

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

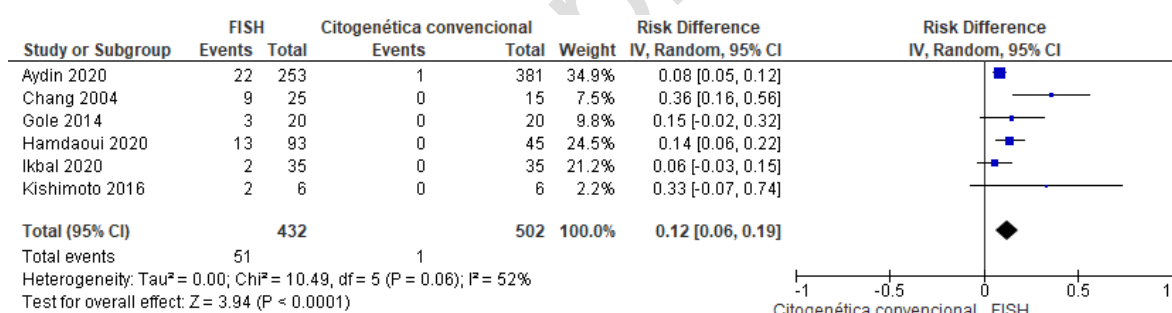


Figura B. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da translocação (4;14) pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional.

Legenda: FISH: Hibridização *In Situ* por Fluorescência.

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

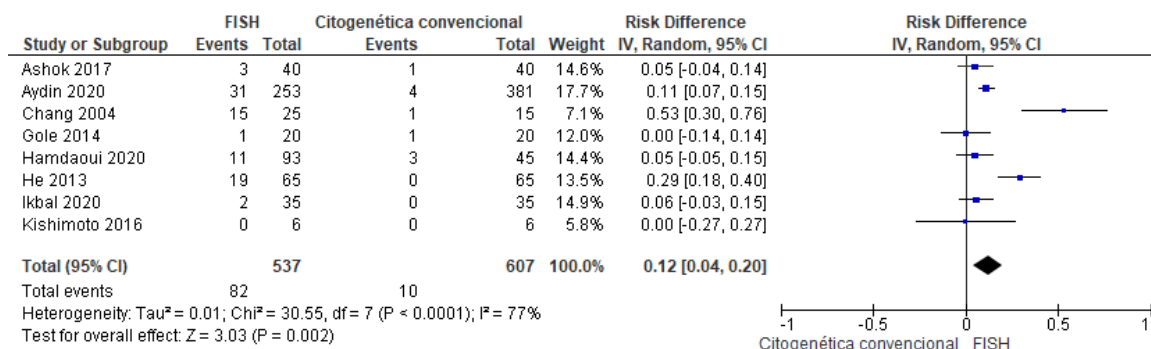


Figura C. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da deleção 17p13 pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional.

Legenda: FISH: Hibridização *In Situ* por Fluorescência.

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

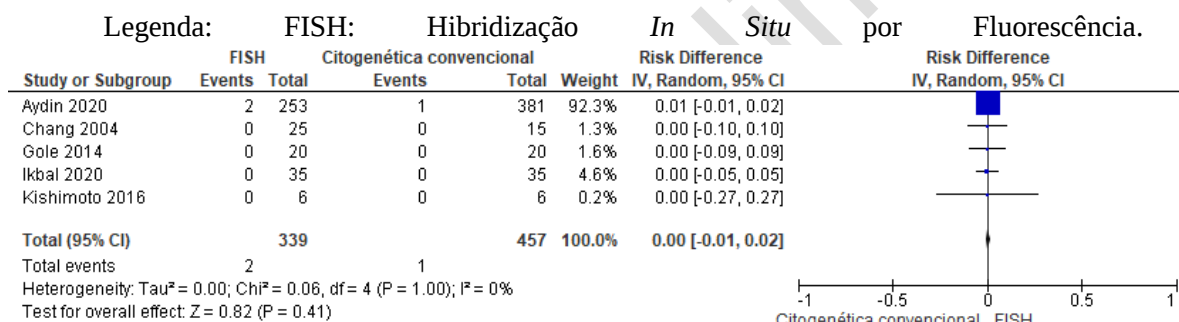


Figura D. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da translocação (14;16) pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional.

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

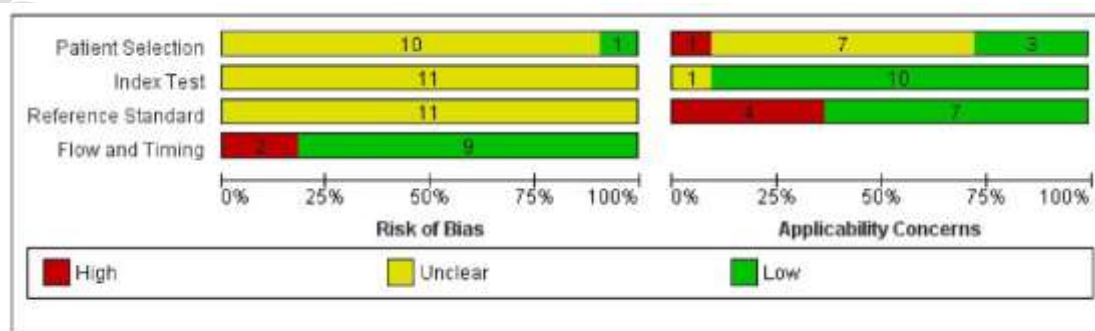


Figura E. Percentuais de risco de viés e aplicabilidade dos estudos incluídos, de acordo com os domínios do QUADAS-2.

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Aras 2012	?	?	?	●	●	●	●
Ashok 2017	?	?	?	●	?	●	●
Aydin 2020	?	?	?	●	?	●	●
Chang 2004	?	?	?	●	?	●	●
Gole 2014	●	?	?	●	?	●	●
Hamdaoui 2020	?	?	?	●	?	●	●
He 2013	?	?	?	●	●	●	●
Ikbal 2020	?	?	?	●	?	●	●
Kishimoto 2016	?	?	?	●	?	?	●
Legües 2019	?	?	?	●	●	●	●
Yuregir 2009	?	?	?	●	●	●	●

● High
● Unclear
● Low

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

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que o FISH deve ser priorizado para avaliação prognóstica do paciente com MM em relação à citogenética convencional, a qual apresenta limitações técnicas para identificação das alterações moleculares em amostras de medula óssea de pacientes com mieloma múltiplo.

Considerações gerais e para implementação:

O teste FISH já está disponível no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para o diagnóstico de outras doenças. No Brasil, os laboratórios de referência para doenças raras possuem a infraestrutura necessária para a realização dos exames e seria necessária a ampliação do uso do exame por meio do SUS. Do ponto de vista da implementação, a capacitação de recursos humanos é um fator de extrema importância, uma vez que a maioria destes laboratórios, atualmente, não possui pessoal capacitado especificamente para analisar amostras de pacientes com mieloma múltiplo. O FISH deve ser realizado como parte dos exames diagnósticos necessários para o estadiamento citogenético e a tomada de decisão quanto à estratégia terapêutica a ser empregada diante da classificação de risco dos pacientes com mieloma múltiplo. Sugere-se que seja realizado o painel mínimo para detecção das alterações moleculares t(4;14), del17p13,

t(14;16), com possibilidade de realizar o painel ampliado para identificação das alterações amplificação do 1q, t(11;14).

Perfil de evidências:

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

Relatório preliminar

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

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

Legenda: IC: Intervalo de confiança

Explicações:

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

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

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

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

Relatório preliminar

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

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

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

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

Fonte: Autoria própria.

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

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

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos, com MM, elegíveis ao TCTH

Intervenção: Bortezomibe + esquema terapêutico usual

Comparador: Esquema terapêutico usual

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

Métodos e resultados da busca

A seleção das evidências foi realizada em duas etapas:

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

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

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

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

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
Medline (via Pubmed)	((("Multiple Myeloma"[Mesh Terms] OR "Multiple Myelomas" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomatoses" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Kahler Disease" OR "Disease, Kahler" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-Multiples")) AND ("Bortezomib"[Mesh] OR "LDP-341" OR "LDP 341" OR "LDP341" OR "PS 341" OR "341, PS" OR "PS-341" OR "PS341" OR "Velcade") AND (((systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[tiab] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies	58

	review[tiab] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR Network Meta-Analysis[tiab] OR Network Meta-Analyses [tiab]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR systematic review[pt] OR meta-analysis[pt])	
EMBASE	#1. 'multiple myeloma' (94,023) #2. 'bortezomib' (33,825) #3. 'velcade' (3,593) #4. 'systematic review' (374,884) #5. 'meta analysis' (317,590) #6. #2 OR #3 (33,862) #7. #1 AND #6 (18,674) #8. #4 OR #5 (523,876) #9. #7 AND #8 (547)	547
The Cochrane Library	("Multiple Myeloma" OR "Myeloma, Plasma-Cell") AND ("Bortezomib" OR "Velcade") All text	6
LILACS	("Multiple Myeloma" OR "Mieloma Múltiple" OR "Mieloma Múltiplo") AND ("Bortezomib" OR "Bortezomibe" OR "Velcade")	37
TOTAL		648

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

Revisões sistemáticas selecionadas

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

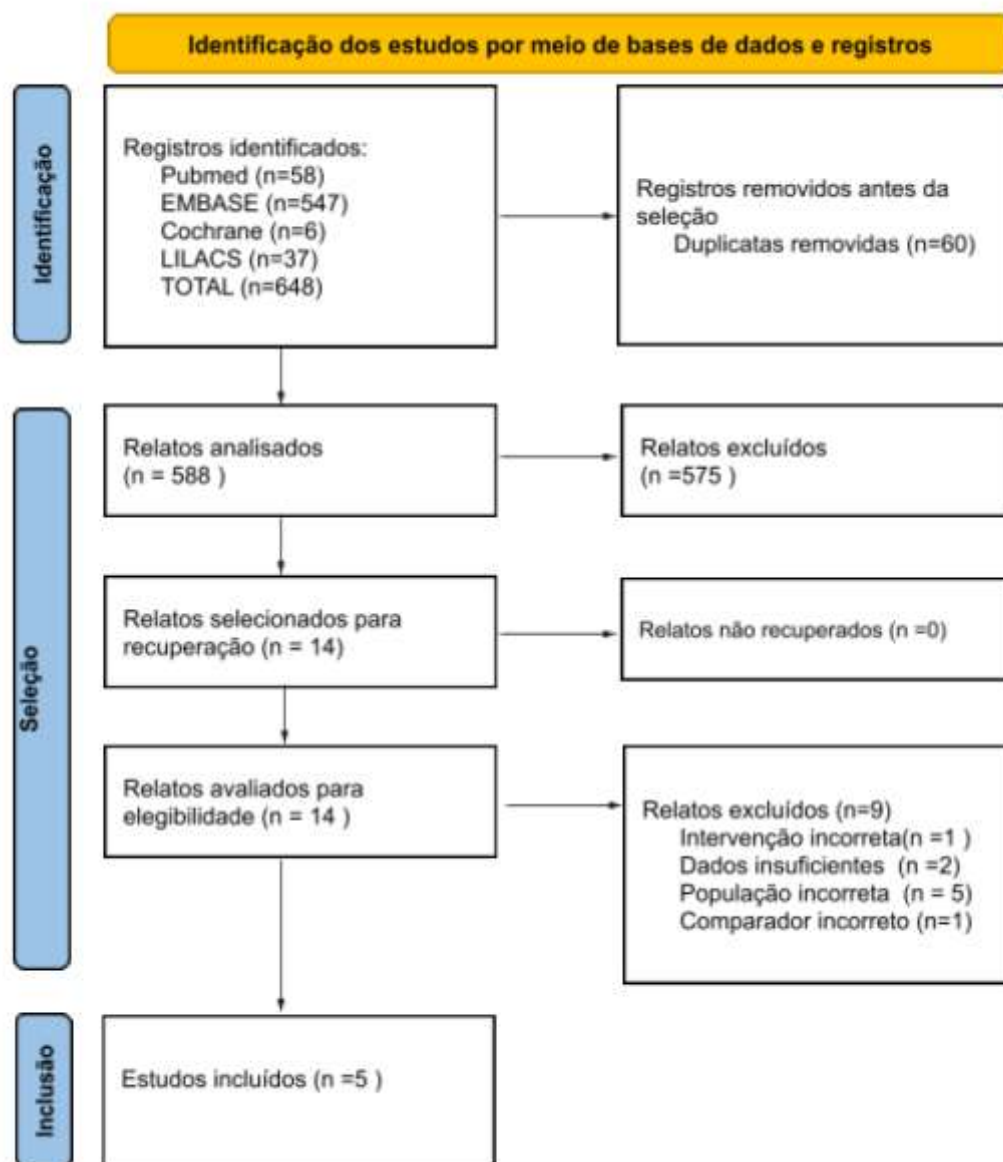


Figura G. Fluxograma de seleção das revisões sistemáticas incluídas

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

Autor ano	Título	Motivo de exclusão
Kumar et al. 2010	Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review	População inelegível
Peru et al. 2015	Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria	População inelegível
Wang et al. 2012	(Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing	População inelegível

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

Avaliação da qualidade metodológica e caracterização das RS

A avaliação da qualidade metodológica das RS foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR 2.0 (*A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews*)³. A revisão de Scott *et al.* (2016)²⁰ não apresentou nenhuma falha crítica (Quadro G) e, por este motivo, foi selecionada para atualização.

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

Autor e ano	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Número de falhas críticas (AMSTAR 2.0)
Scott <i>et al.</i> 2016	Pacientes com MM diagnóstico recente	Esquemas terapêuticos com bortezomibe	Esquemas terapêuticos sem bortezomibe	SLP, SG, TRG, TRC, TRP, EA, morte	0

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

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

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

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

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
Medline OVID)	(via #1 exp MULTIPLE MYELOMA/(43741) #2 myelom\$.kf,ot,tw.(61910) #3 exp PLASMACYTOMA/(8715) #4 plasm?cytom\$.kf,ot,tw.(7501) #5 plasmoytom\$.kf,ot,tw.(389) #6 plasm\$ cell myelom\$.kf,ot,tw.(747) #7 myelomatosis.kf,ot,tw.(754) #8 Leukemia, Plasma Cell/(1030) #9 (plasma\$ adj3 neoplas\$).kf,ot,tw.(1801) #10 kahler.kf,ot,tw.(250) #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10(76892) #12 (proteasom\$ adj2 inhibitor\$).kf,ot,tw.(9724) #13 bortezomib\$.kf,ot,nm,tw.(8659) #14 proscript\$.kf,ot,nm,tw.(255) #15 (PS-341 or PS341).kf,ot,nm,tw.(410) #16 (LDP-341 or LDP341 or MLN-341 or MLN341 or MG-341 or MG341).kf,ot,nm,tw.(14) #17 velcad\$.kf,ot,tw.(502) #18 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17(15733) #19 #11 and #18(5686) #20 randomized controlled trial.pt.(546325) #21 controlled clinical trial.pt.(94441) #22 randomi?.ab,ed.(29) #23 placebo.ab.(202138) #24 clinical trials as topic.sh.(197755) #25 randomly.ab.(312341) #26 trial.ti.(216744) #27 #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26(1099368) #28 humans.sh.(19783026) #29 #27 and #28(987544) #30 #19 and #29(718) #31 limit 30 to yr="2016 -Current"(268)	269
EMBASE	#27. #11 AND #18 AND #25 AND [2016-2021]/py (1,227) #26. #11 AND #18 AND #25 (2,436) #25. #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 (42,391) #24. 'ldp 341'/exp OR 'ldp341'/exp OR 'mln 341'/exp OR 'mln341'/exp OR 'mg 341'/exp OR 'mg341'/exp (34,278) #23. 'ps 341'/exp OR 'ps341'/exp (34,278) #22. velcad* (3,656) #21. 'velcade'/exp (34,278) #20. 'bortezomib'/exp (34,278) #19. 'proteasome'/exp AND inhibitor (10,425) # 18. #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 (154,240) #17. plasma* NEAR/3 neoplas* (3,744) #16. 'plasma'/exp AND 'cell'/exp AND 'leukemia'/exp (1,335)	1229

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
	#15. plasm* AND 'cell'/exp AND myelom* (19,264) #14. 'plasmacytoma'/exp (13,733) #13. myelom* (143,741) #12. multiple AND 'myeloma'/exp (91,406) #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 (1,985,288) #10. randomized AND controlled AND trial (972,796) #9. volunteer* (285,666) #8. allocat* (189,829) #7. assign* (435,751) #6. single AND 'blind'/exp AND 'procedure'/exp (2,544) #5. double AND 'blind'/exp AND 'procedure'/exp (807) #4. 'placebo'/exp (380,062) #3. crossover AND 'procedure'/exp (112,636) #2. factorial AND design (21,836) #1. 'randomization'/exp (92,330)	
The Cochrane Library (CENTRAL)	#1 [Multiple Myeloma] exp (1687) #2 myelom*(6715) #3 [Plasmacytoma] expl (87) #4 plasm*cytom* (312) #5 plasmoytom* (8) #6 plam* cell myelom* (1) #7 myelomatosis (40) #8 [Leukemia, Plasma Cell] expl (3) #9 plasma* near/3 neoplas* (711) #10 kahler* (329) #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 (7223) #12 proteasom* near/2 inhibitor* (610) #13 bortezomib* (2183) #14 proscript* (17) #15 PS-341* or PS341* (38) #16 LDP-341* or LDP341* or MLN-341* or MLN341* or MG-341* or MG341* (3) #17 velcad* (287) #18 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 (2496) #19 #11 and #18 (1958) #20 #19 with Publication Year from 2016 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Oct 2021, in Trials (1097)	1097
TOTAL		2.59 5

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

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

. Tipos de participantes:

Pacientes adultos com MM elegíveis ao TCTH

b. Tipo de intervenção:

Bortezomibe associado aos esquemas terapêuticos usuais, previstos em bula

c. Tipo de comparador:

Esquemas terapêuticos usuais

d. Desfechos:

SG, SLP, EA

e. Tipos de estudos:

ECRs

f. Idioma e data de publicação:

Sem restrição

Resultados da busca

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

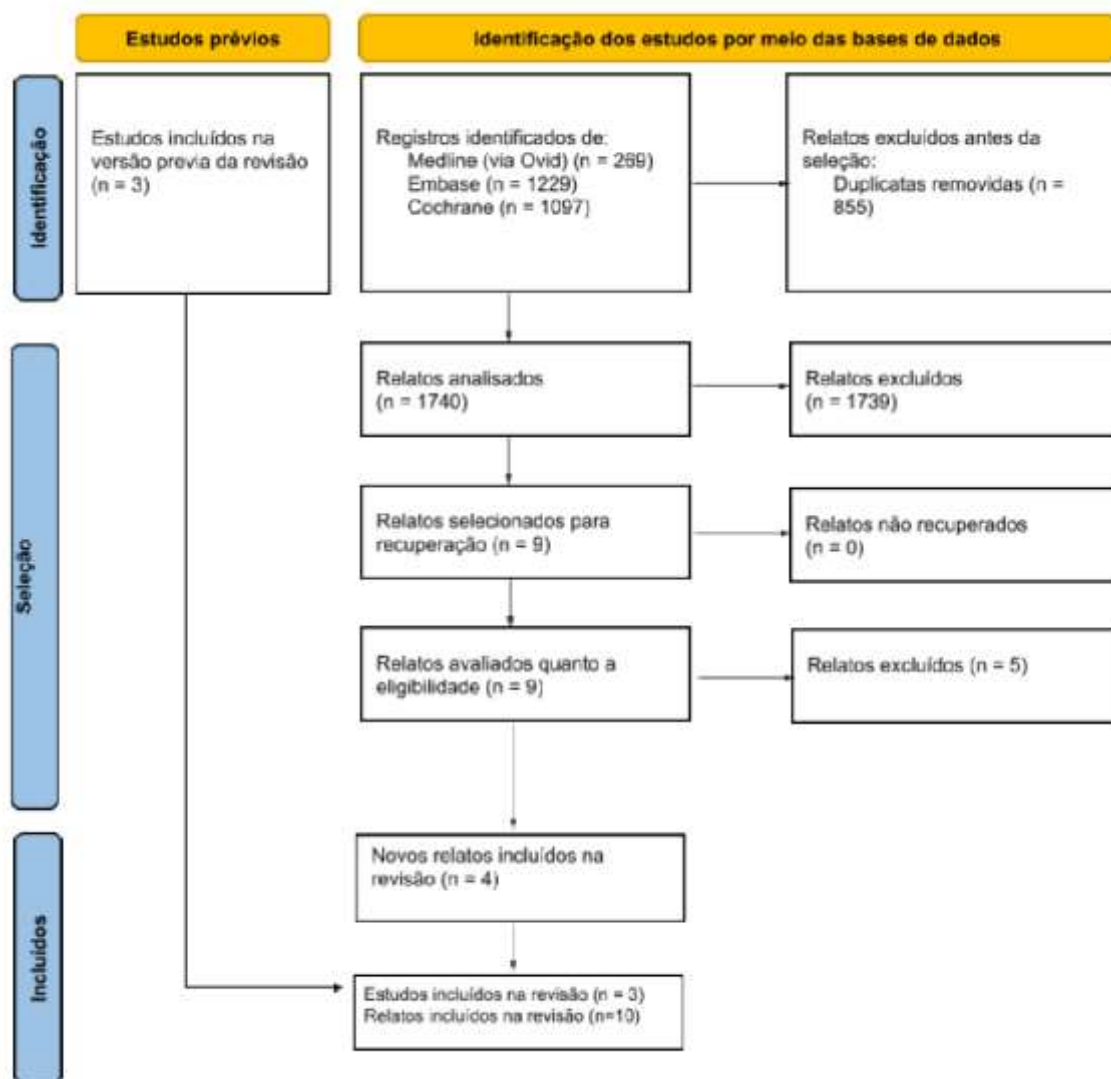


Figura H. Fluxograma de seleção de ensaios clínicos randomizados para atualização da revisão sistemática publicada por Scott et al. 2016.

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

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

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

Análise e apresentação dos resultados

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

Resumo das Evidências:

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

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

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
GEM05MENOS65	Rosiñol 2012	ECR fase III	Pacientes com MM recém diagnosticados sintomáticos não tratados.	Esquema = VTD: V 1,3 mg/m² nos dias 1, 4, 8, e 11 + T até dose diária de 200 mg, com dose escalonada de 50 mg dia 1 a 14, seguido de T 100 mg dias 15 a 28 + D 40 mg VO dias 1-4, dias 9-12 em 6 ciclos de 4 semanas. Duração da indução de 24 semanas. N = 130 Homens, N (%) = 72 (55) Idade em anos, mediana = 56 ISS, N (%) = NR Alterações genéticas de alto risco, N (%) = 24 (18)	Esquema = TD (T até dose diária de 200 mg, com dose escalonada de 50 mg dias 1 a 14, seguido de T 100 mg dias 15 a 28 + D 40 mg VO dias 1-4, dias 9-12 em 6 ciclos de 4 semanas). Duração da indução de 24 semanas. N = 127 Homens, N (%) = 68 (54) Idade em anos, mediana = 56 ISS, N (%) = NR Alterações genéticas de alto risco, N (%) = 22 (18)	SLP, SG, EA	PETHEMA Foundation, Janssen-Cilag e Pharmion
GIMEMA-MMY-3006	Cavo 2010 Cavo 2012a	ECR fase III	Pacientes com MM sintomáticos	Indução: 3 ciclos de 21 dias de VTD (V	Indução: 3 ciclos de 21 dias de TD (T 100 mg/ dia nas	SLP, SG, EA	Seràgnoli Institute

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
	Cavo 2012b Cavo 2013 Brioli 2016 Tacchetti 2018 Tacchetti 2019 Tacchetti 2020		elegíveis TCTH ao	1,3 mg/m ² EV dias 1, 4, 8, e 11 +T 100 mg/ dia nas primeiras duas semanas, seguida de 200 mg/dia posteriormente + D 320 mg por ciclo) Consolidação: 2 ciclos de 35 dias de VTD (V 1,3 mg/m ² EV dias 1, 8, 15, e 22 +T 100 mg/ dia + D 320 mg por ciclo) N = 236 Homens, N (%) = 137 (58) Idade em anos, mediana (intervalo)= 58 (52 a 62) ISS, N (%) = I:107 (45) II: 91 (39) III: 38 (16)	primeiras duas semanas, seguida de 200 mg/dia posteriormente + D320 mg por ciclo) Consolidação: 2 ciclos de 35 dias de TD (T 100 mg/ dia + D 320 mg por ciclo) N = 238 Homens, N (%) = 136 (57) Idade em anos, mediana (intervalo)= 57 (51 a 62) ISS, N (%) = I:107 (45) II: 92 (39) III: 39 (16) Alterações genéticas de alto risco, N (%) = del(13q): 103/223 (46) t(4;14) e/ou del(17p): 57/2226 (26)		of Hematology na Universidade de Bologna, Janssen

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
				Alterações genéticas de alto risco, N (%) = del(13q): 103/218 (47) t(4;14) e/ou del(17p): 53/218 (24)			
IFM 2005-01	Harousseau 2010	ECR fase III	Pacientes com MM sintomáticos e não tratados menores de 65 anos	VD: 4 ciclos de 3 semanas (V 1,3 mg/m ² EV dias 1,4,8 e 11 + D 40 mg D1-4 (todos os ciclos) e dias 9-12 (ciclos 1 e 2). N = 240 Homens, N (%) = 139 (57,9) Idade em anos, mediana (intervalo) = 57,2(NR) ISS, N (%) = I: 102 (42,5) II: 81 (33,8) III: 52 (21,7) Indeterminado: 5 (2,1)	VAD: 4 ciclos de 4 semanas (vincristina 0.4 mg/d + doxorubicina 9 mg/m ² /d em infusão contínua D1-4 +D 40 mg VO dias 1-4 (todos os ciclos) e dias 9-12 e D17-20 (ciclos 1 e 2) N = 242 Homens, N (%) = 127 (52,5) Idade em anos, mediana (intervalo) = 57,1 (NR) ISS, N (%) = I: 97/242 (40,1) II: 82/242 (33,9) III: 54/242 (22,3) Indeterminado: 9/242 (3,7) Alterações genéticas de alto risco, N (%) =	SLP, EA SG,	Nantes University Hospital

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
				Alterações genéticas de alto risco, N (%) = del (13): 101 (42,1) t(4;14) e/ou del(17p): 40 (16,7)	del (13): 103 (42,6) t(4;14) e/ou del(17p): 29 (12)		

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

Relatório preliminar

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

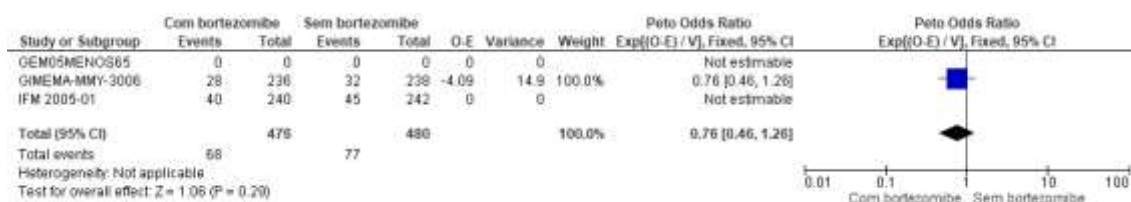


Figura I. Gráfico de floresta para as razões de chance de Peto para SG para pacientes em uso de esquemas baseados em bortezomibe quando comparado a esquemas sem bortezomibe.

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

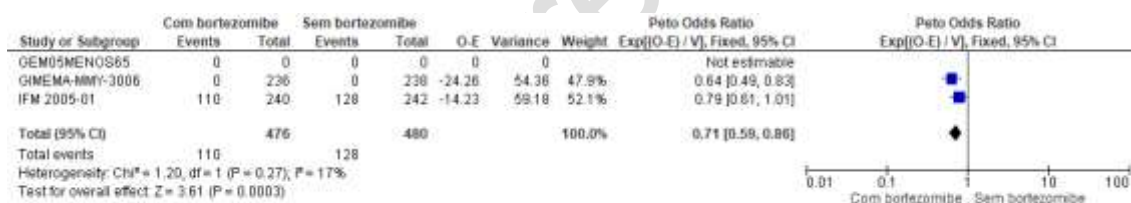


Figura J. Gráfico de floresta para sobrevida livre de progressão para pacientes em uso de esquemas baseados em bortezomibe quando comparado a esquemas sem bortezomibe.

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

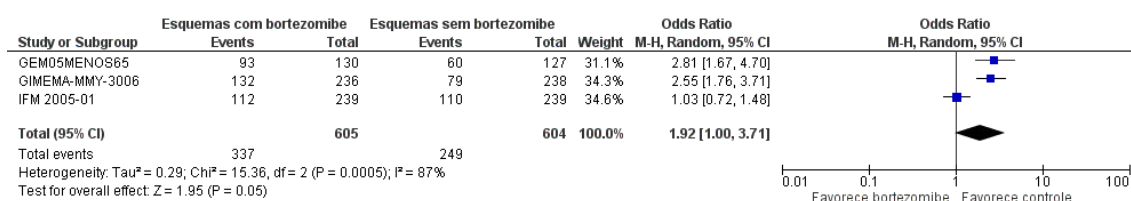


Figura K. Gráfico de floresta para a ocorrência de eventos adversos graus 3 e 4 em pacientes em uso de esquemas baseados em bortezomibe quando comparado a esquemas sem bortezomibe.

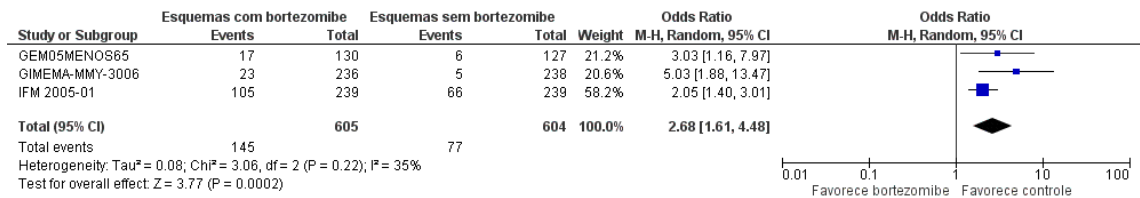


Figura L. Gráfico de floresta para a ocorrência de neuropatia periférica em pacientes em uso de esquemas baseados em bortezomibe quando comparado a esquemas sem bortezomibe.

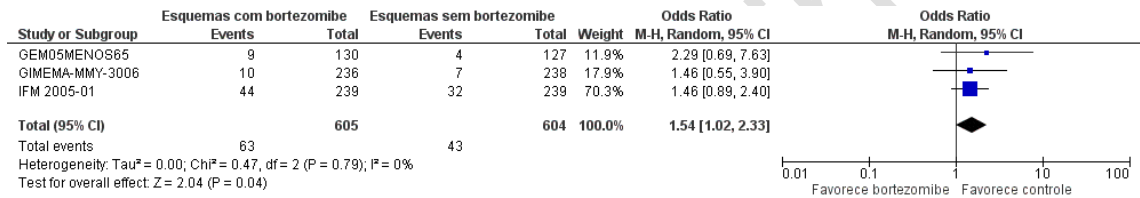


Figura M. Gráfico de floresta para a suspensão por eventos adversos em pacientes em uso de esquemas baseados em bortezomibe quando comparado a esquemas sem bortezomibe.

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

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

+

 Baixo risco de viés

?

 Algumas preocupações

●

 Alto risco de viés

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

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

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

Justificativa para a recomendação:

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

Considerações gerais e para implementação:

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

Perfil de evidências:

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

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

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Esquemas com bortezomibe	Esquemas sem bortezomibe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida Global (Seguimento: mediana de 124 meses)												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	236 participantes	238 participantes	HR 0.68 (0.51 para 0.90)		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida Livre de Progressão (Seguimento: mediana 36 meses)												
3	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	110/476 (23.1%)	128/480 (26.7%)	Peto OR 0.71 (0.59 para 0.86)		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Eventos adversos graus 3 e 4 (Seguimento: mediana de 32, 2 a 36 meses)												
3	ECR	grave ^{a,b}	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	337/605 (55.7%)	249/604 (41.2%)	OR 1,92 (1.00 para 3.71)	162 mais por 1.000 (de 0 menos para 310 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPOR TANTE
Suspensão por Evento Adverso (Seguimento: mediana de 32, 2 a 36 meses)												
3	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	63/605 (10.4%)	43/604 (7.1%)	OR 1.54 (1.02 para 2.33)	34 mais por 1.000 (de 1 mais para 80 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPOR TANTE
Neuropatia periférica (Seguimento: mediana de 32, 2 a 36 meses)												

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Esquemas com bortezomibe	Esquemas sem bortezomibe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	145/605 (24.0%)	77/604 (12.7%)	OR 2.68 (1.61 para 4.48)	154 mais por 1.000 (de 63 mais para 268 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPOR TANTE

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

Explicações:

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

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

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

d. O intervalo de confiança passa pelo efeito nulo.

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

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

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

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

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

Fonte: Autoria própria.

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

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

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos, com MM, inelegíveis ao TCTH

Intervenção: Bortezomibe + esquema terapêutico usual

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

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

Métodos e resultados da busca

A seleção das evidências foi realizada em duas etapas:

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

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

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

Revisões sistemáticas selecionadas

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

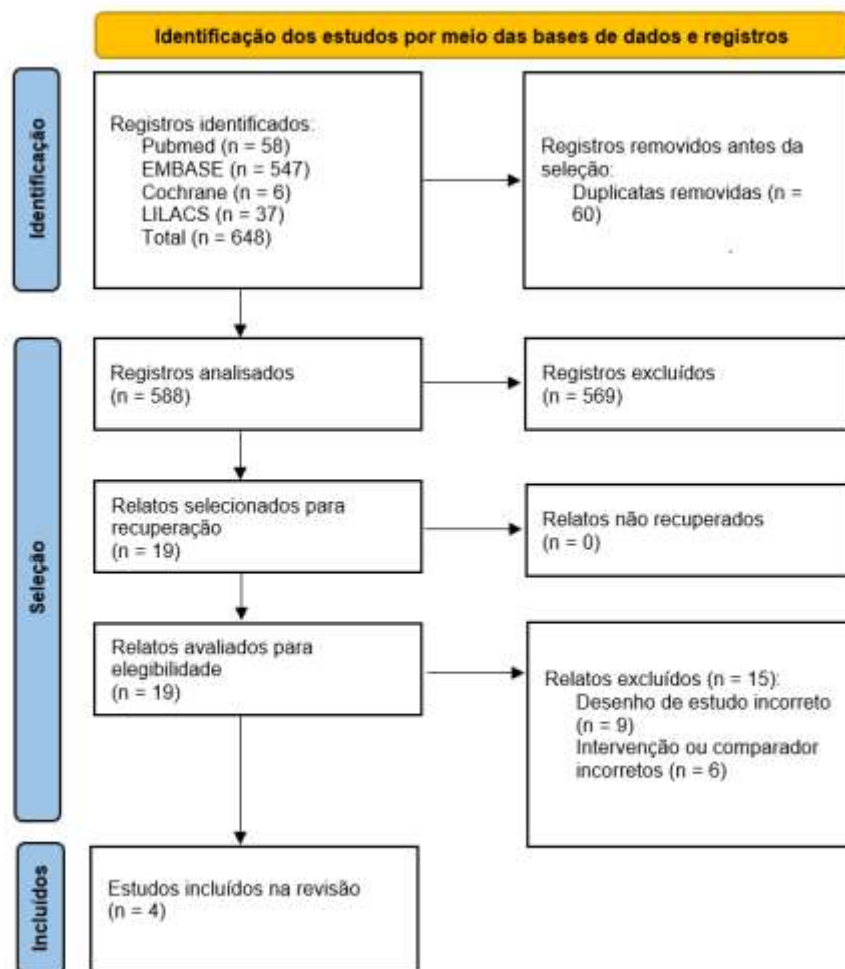


Figura O. Fluxograma de seleção dos estudos (revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados).

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

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Abdullah <i>et al.</i> 2020	Treatment Options for Newly Diagnosed Frail and Transplant-Ineligible Patients with Multiple Myeloma: A Systematic Review	Desenho do estudo inelegível
Burchberger <i>et al.</i> 2015	Treatment Strategies for Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparison.	Desenho do estudo inelegível
Burchberger <i>et al.</i> 2016	Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Multiple Myeloma in Elderly Patients:: A Network Meta-Analysis.	Desenho do estudo inelegível
Jansen <i>et al.</i> 2010	Complete Response and Survival Outcomes with Bortezomib-Melphalan-Prednisone: An Indirect	Desenho do estudo inelegível

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
	Comparison Thalidomide-Based Regimen for the Front Line Treatment of Multiple Myeloma.	
Kuhr <i>et al.</i> 2016	First-line therapy for non-transplant eligible patients with multiple myeloma: direct and adjusted indirect comparison of treatment regimens on the existing market in Germany.	Desenho do estudo inegível
Mateos <i>et al.</i> 2020	The effects of different schedules of bortezomib, melphalan, and prednisone for patients with newly diagnosed multiple myeloma who are transplant ineligible: a matching-adjusted indirect comparison.	Desenho do estudo inegível
Rafae <i>et al.</i> 2020	Maintenance Therapy in Newly Diagnosed and Transplant Ineligible Multiple Myeloma Patients: A Meta-Analysis.	Desenho do estudo inegível
Siddiqui <i>et al.</i> 2019	Three Drug Regimens for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Transplant-Ineligible Elderly Patients - a Systematic Review.	Desenho do estudo inegível
Wang <i>et al.</i> 2014	Bortezomib-Containing Regimens for Multiple Myeloma Maintenance Therapy: a Meta-Analysis.	Desenho do estudo inegível
Abdullah <i>et al.</i> 2019	Advancements in Treatment for Newly Diagnosed Frail and Elderly Myeloma Patients: A Systematic Review.	Intervenção ou comparador inegíveis
Atkins <i>et al.</i> 2013	Efficacy Of Bortezomib-Based Regimens With Or Without An Immunomodulatory Agent In Older Adults With Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Intervenção ou comparador inegíveis
Balitsky <i>et al.</i> 202	Maintenance therapy in transplant ineligible adults with newly-diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.	Intervenção ou comparador inegíveis
Rodriguez <i>et al.</i> 2009	First line therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis (hemo-oncolgroup study).	Intervenção ou comparador inegíveis
Rodriguez <i>et al.</i> 2012	Tratamiento de primera línea para pacientes con mieloma múltiple no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras : revisión sistemática y meta-análisis (estudio del Hemo-ONCOLGroup).	Intervenção ou comparador inegíveis
Satta <i>et al.</i> 2015	Bayesian Network Meta-Analysis (NMA): Safety of Bortezomib, Thalidomide or Lenalidomide Containing Regimens for Transplant Ineligible Multiple Myeloma (MM) Patients.	Intervenção ou comparador inegíveis

Avaliação da qualidade metodológica e caracterização das revisões sistemáticas

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

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

Autor, ano	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Número de falhas críticas (AMSTAR 2.0)
Blommenstein <i>et al.</i> 2019	Pacientes adultos com MM recém-diagnosticados inelegíveis ao TCTH.	Múltiplos esquemas terapêuticos avaliados em rede	Dexametasona	SLP	4
Piechotta <i>et al.</i> 2019	Pacientes adultos com MM recém-diagnosticados inelegíveis ao TCTH	Múltiplos esquemas terapêuticos avaliados em rede	Múltiplos esquemas terapêuticos avaliados em rede	SG SLP EA graus 3 e 4 QV	0
Scott <i>et al.</i> 2016	Pacientes com MM com diagnóstico recente (elegíveis ou inelegíveis ao TCTH) ou refratários	Esquemas terapêuticos com bortezomibe	Esquemas terapêuticos sem bortezomibe	SG SLP Taxa de resposta QV EA Morte relacionada ao tratamento TRG TRC TRP	0

Autor, ano	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Número de falhas críticas (AMSTAR 2.0)
				TTP Intervalo sem tratamento	
Sekine <i>et al.</i> 2019	Pacientes adultos com MM recém-diagnosticados inelegíveis ao TCTH	Múltiplos esquemas terapêuticos	Múltiplos esquemas terapêuticos	SG SLP TRC TRG Toxicidade SLE Tempo até o próximo tratamento	2

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

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

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

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

a. Tipos de participantes:

Pacientes adultos com MM inelegíveis ao TCTH.

b. Tipo de intervenção:

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

c. Tipo de comparador:

Esquemas terapêuticos usuais disponíveis no SUS.

d. Desfechos:

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

e. Tipos de estudos:

ECR.

f. Idioma e data de publicação:

Sem restrição.

Resultados da busca

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

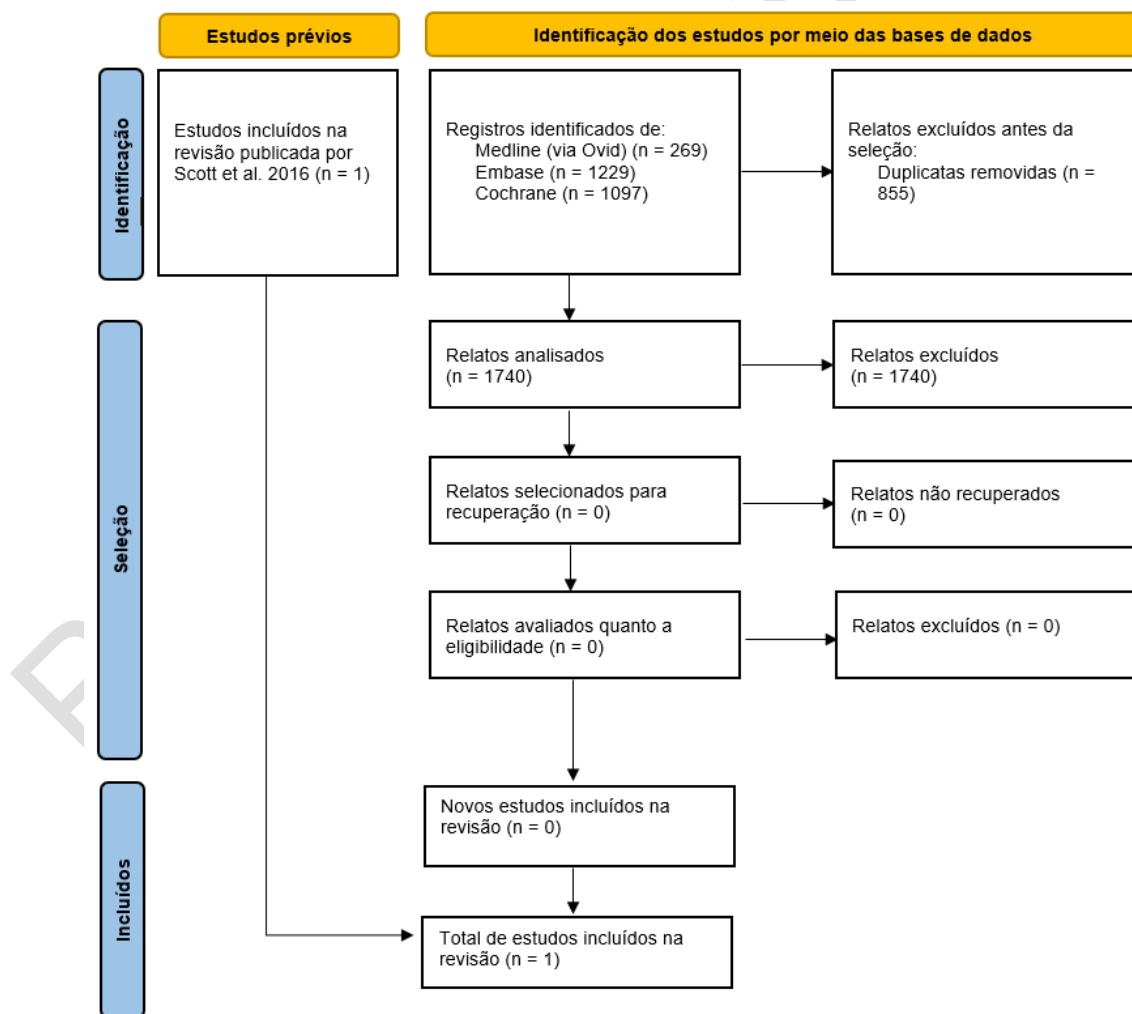


Figura P. Fluxograma de seleção dos estudos (ensaios clínicos randomizados).

Análise e apresentação dos resultados

A avaliação do risco de viés do estudo VISTA⁴⁰ foi realizada previamente por Scott *et al.* 2016²⁰, utilizando a ferramenta RoB 1.0²⁵. Os julgamentos do risco de viés foram avaliados e adotados nesta diretriz. Os resultados foram apresentados por desfecho, com estimativas do Peto OR e OR, com respectivos IC95%.

Resumo das evidências:

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

Justificativa para a recomendação:

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

Considerações gerais e para implementação:

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

Perfil de evidências:

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

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

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
VISTA	San Miguel <i>et al.</i> 2008	ECR fase III	Pacientes com MM recém diagnosticados ao TCTH	VMP (M 9 mg/m ² /d e P 60 mg/m ² d 1-4 + V 1,3 mg/m ² /d d1, d4, d8, d11, d22, d25, d29, d32 nos ciclos 1 ao 4 e d1, d8, d22, d29 nos ciclos 5 a 9 - 9 ciclos de 6 semanas)	MP (M 9 mg/m ² /d e P 60 mg/m ² d1-4) N = 121 Homens, N (%) = 166 (49) Idade em anos, mediana	SG Peto OR: 0,70 (IC95% 0,57 a 0,85) SLP Peto OR: 0,56 (IC95% 0,44 a 0,71) RC	Millennium Pharmaceuticals

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
				N = 344 Homens, N (%) = 175 (51) Idade em anos, mediana (intervalo)= 71 (57 a 90) ISS, N (%) = I: 64 (19) II: 161 (47) III: 119 (35) Alterações genéticas de alto risco, N (%) = NR	(intervalo) = 71 (48 a 91) ISS, N (%) = I: 23 (19) II: 57 (47) III: 41 (34) Alterações genéticas de alto risco, N (%) = NR	OR 11.54 (IC95% 6.20 a 21.48) Neuropatia periférica graus 3 e 4 OR 101.31 (IC95% 6.21 a 1652.18) Eventos adversos graus 3 e 4 OR 1.78 (IC95% 1.24 a 2.55) Suspensão por EA OR 1.05 (IC95% 0.69 a 1.69)	

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

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

AVALIAÇÃO							Nº de pacientes		Efeito	Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistênc ia	Evidência indire ta	Imprecis ão	Outras considerações	Esquemas com bortezomibe	Esquemas sem bortezomibe	Relativo (95% CI)		
Sobrevida Global (Seguimento: mediana de 16,3 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	176/344 (51,2%)	211/338 (62,4%)	Peto OR 0.70 (0.57 para 0.85)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Sobrevida Livre de Progressão (Seguimento: mediana de 16,3 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	111/344 (32,3%)	172/338 (50,9%)	Peto OR 0.56 (0.44 para 0.71)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Resposta completa (Seguimento: mediana de 16,3 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	102/337 (30,3%)	12/331 (3,6%)	OR 11.54 (6.20 para 21.48)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Neuropatia periférica graus 3 e 4 (Seguimento: mediana 16,3 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	44/340 (12.9%)	0/337 (0.0%)	OR 101.31 (6.21 para 1652.18)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos graus 3 e 4 (Seguimento: mediana 16,3 meses)											

AVALIAÇÃO							Nº de pacientes		Efeito	Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Esquemas com bortezomibe	Esquemas sem bortezomibe	Relativo (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	não grave	não grave	não grave	nenhum	277/340 (81.5%)	240/337 (71.2%)	OR 1.78 (1.24 para 2.55)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Suspensão por eventos adversos (Seguimento: mediana 16,3 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	50/344 (14,5%)	47/338 (13.9%)	OR 1.05 (0.69 para 1.69)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

Legenda: OR (odds ratio)

Explicações:

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

Referências: San Miguel et al. 2008⁴⁰

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

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

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

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

Fonte: Autoria própria.

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

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

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

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

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

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

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

Métodos e resultados da busca:

A seleção das evidências foi realizada em duas etapas:

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

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

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

Revisões sistemáticas selecionadas

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

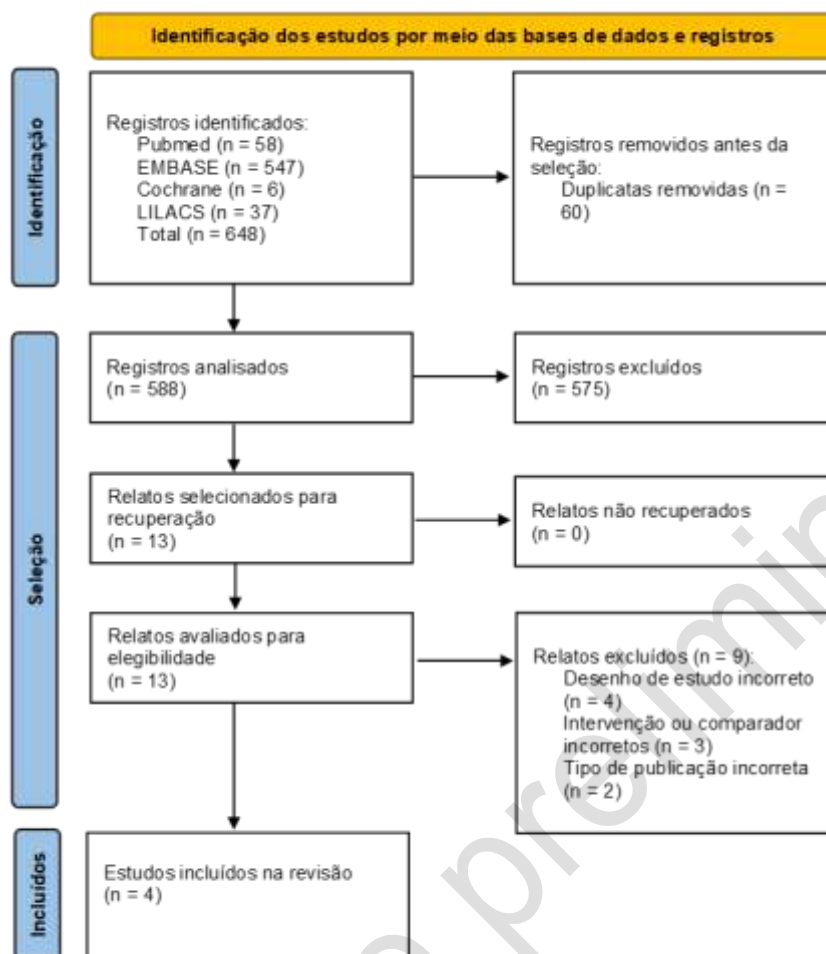


Figura Q. Fluxograma de seleção dos estudos (revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados).

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

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Kouroukis <i>et al.</i> 2014	Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations.	Desenho do estudo inelegível
Knopf <i>et al.</i> 2014	Meta-analysis of the efficacy and safety of bortezomib re-treatment in patients with multiple myeloma.	Desenho do estudo inelegível
Sparano <i>et al.</i> 2018	Patient-reported outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review.	Desenho do estudo inelegível
Teh <i>et al.</i> 2016	Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.	Desenho do estudo inelegível
Sun <i>et al.</i> 2017	Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials.	Intervenção ou comparador inelegíveis

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

Avaliação da qualidade metodológica e caracterização das revisões sistemáticas

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

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

Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Tipo de estudo incluído	Número de falhas críticas (AMSTAR 2)
Botta <i>et al.</i> 2017	RS com em rede	Pacientes com MM em recidiva ou refratários	Esquemas terapêuticos não convencionais /novos	Esquemas terapêuticos convencionais/padrão (esquemas terapêuticos baseados em bortezomibe ou esquemas terapêuticos baseados em imunomodulador)	SG, SLP, TRG, TRPMB, TRC, EA	ECR	4
Luo <i>et al.</i> 2018	RS com em rede	Pacientes com MM em recidiva ou refratários	Múltiplos esquemas terapêuticos	Múltiplos esquemas terapêuticos	SG, SLP, TTP, taxa de não resposta	ECR	10
Schmitz <i>et al.</i> 2018	RS com em rede	Pacientes com MM em recidiva ou refratários	Múltiplos esquemas terapêuticos	Múltiplos esquemas terapêuticos	SG, SLP, TTP	ECR e outros tipos. Entretanto, apresenta meta-análise só de ECR.	3
Scott <i>et al.</i> 2016	RS com em rede	Pacientes com MM com	Esquemas terapêuticos	Esquemas terapêuticos sem bortezomibe	SLP, SG, TRG, TRC, TRP, EA,	ECR	0

Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Tipo de estudo incluído	Número de falhas críticas (AMSTAR 2)
		diagnóstico recente (elegíveis ou inelegíveis ao TCTH) ou refratários	com bortezomibe		morte relacionada ao tratamento, QV		

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

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

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

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes:

Pacientes adultos, com MM, recidivado ou refratário.

(b) Tipo de intervenção:

Bortezomibe em monoterapia, conforme previsto em bula.

(c) Tipo de comparador:

Esquemas terapêuticos usuais disponíveis no SUS.

(d) Desfechos:

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

(e) Tipos de estudo:

ECRs.

(f) Idioma e data de publicação:

Sem restrição.

Resultados da busca

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

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

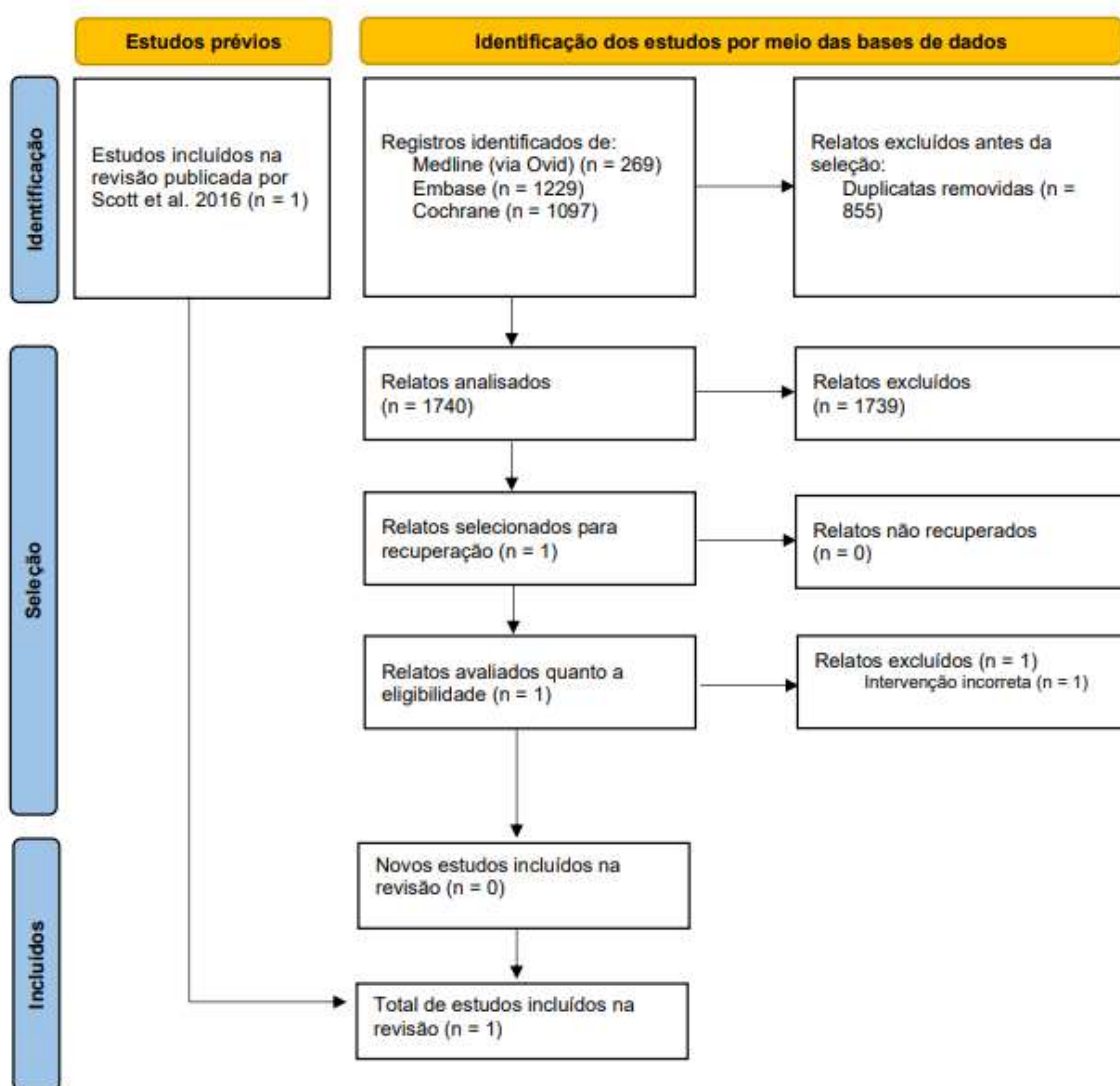


Figura R. Fluxograma de seleção dos estudos (ensaios clínicos randomizados).

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

Estudo	Autor, ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
	Richardson <i>et al.</i> 2005	ECR fase III, multicêntrico, aberto	Pacientes com MM com progressão da doença após um a três tratamentos prévios, não tratados previamente com bortezomibe	V (V 1,3 mg/m ² IV nos dias 1, 4, 8, 11 dos ciclos 1 a 8 (ciclo a cada 28 dias) e nos dias 1, 8, 15, 22 dos ciclos 9 a 11 (ciclo a cada 35 dias). N = 333 Homens, N (%) = 188 (56) Idade em anos, mediana (intervalo) = 62 (48-74) ISS, N (%) = NR Alterações genéticas de alto risco, N (%) = NR	D (D 40 mg VO nos dias 1-4, 9-12, 17-20 dos ciclos 1 ao 4 (ciclo a cada 35 dias) e dias 1-4 dos ciclos 5 ao 9 (ciclo a cada 28 dias)). N = 336 Homens, N (%) = 200 (60) Idade em anos, mediana (intervalo) = 61 (47-73) ISS, N (%) = NR Alterações genéticas de alto risco, N (%) = NR	SG Peto OR: 0,49 (IC95% 0,35 a 0,69) SLP Peto OR: 0,44 (IC95% 0,29 a 0,66) TRC OR: 14,53 (IC95% 3,42 a 61,65) EA graus 3 e 4 OR: 2,02 (IC95% 1,45 a 2,82) NP graus 3 e 4 OR: 14,07 (IC95% 3,31 a 59,76) DEA OR: 1,42 (IC95% 1,02 a 1,96) QV Diferença significativa nos escores de QV avaliados pelas ferramentas EORTC QLQ-C30 e FACT/GOG-NTX (p < 0.05), melhor QV nos pacientes tratados com bortezomibe	Millennium Pharmaceuticals

Legenda: D (dexametasona), DEA (suspensão devido a eventos adversos), EA (evento adverso), ECR (ensaio clínico randomizado), ISS (Sistema Internacional de Estadiamento), IV (intravenoso), MM (mieloma múltiplo), N (número de participantes), NP (neuropatia periférica),

NR (não relatado), QV (qualidade de vida), SG (sobrevida global), SLP (sobrevida livre de progressão), TRC (taxa de resposta completa), V (bortezomibe), VO (via oral).

Análise e apresentação dos resultados

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

Resumo das evidências:

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

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

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

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

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

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

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

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

Justificativa para a recomendação:

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

Considerações gerais e para implementação:

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

Perfil de evidências:

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

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

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

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito	Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Esquema COM bortezomibe	Esquema SEM bortezomibe	Relativo (IC 95%)		
1	Ensaio clínico randomizado	grave ^b _c	não grave	não grave	não grave	nenhum	248/331 (74.9%)	198/332 (59.6%)	OR 2.02 (1.45 para 2.82)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Neuropatia Periférica Graus 3 e 4 (seguimento: mediana 8,3 meses)											
1	Ensaio clínico randomizado	grave ^b _c	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	26/331 (7.9%)	2/332 (0.6%)	OR 14.07 (3.31 para 59.76)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Suspensão do tratamento devido a Eventos Adversos (seguimento: mediana 8,3 meses)											
1	Ensaio clínico randomizado	grave ^b _c	não grave	não grave	não grave	nenhum	121/331 (36.6%)	96/332 (28.9%)	OR 1.42 (1.02 para 1.96)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Qualidade de Vida relacionada à Saúde (seguimento: 42 semanas)											
1	Ensaios clínicos randomizados	grave ^b _c	não grave	não grave	não grave	nenhum	A qualidade de vida relacionada à saúde foi mensurada usando os instrumentos <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core (QLQ-C30)</i> e <i>Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX)</i> . Os questionários foram aplicados antes do início do tratamento e a cada seis semanas até completar 42 semanas. Os pacientes que receberam bortezomibe apresentaram pontuações médias de			⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito	Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Esquema COM bortezomibe	Esquema SEM bortezomibe	Relativo (IC 95%)		
							saúde global do EORTC QLQ-C30 significativamente superior do que aqueles que receberam dexametasona, além de melhores pontuações nos domínios de saúde física, de função, cognição, funcionamento emocional, menor dispneia e sintomas relacionados ao sono. Ademais, também apresentaram melhores pontuações no questionário FACT/GOG-NTX. Estes resultados mostram que o bortezomibe está associado com uma qualidade de vida melhor comparado à dexametasona, corroborando os melhores resultados clínicos vistos com o uso de bortezomibe.				

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

Explicações:

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

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

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

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

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

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

Fonte: Autoria própria.

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

Recomendação 5: Por não ter sido incorporada no âmbito do SUS para o tratamento de MM, esta diretriz não preconiza o uso desta tecnologia. Entretanto, por se tratar de uma dúvida clínica, foi realizada a síntese e a avaliação crítica das evidências.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

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

Intervenção: Lenalidomida

Comparador: Talidomida

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

Métodos e resultados da busca:

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

A seleção das evidências foi realizada em duas etapas:

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

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

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

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

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

Resumo das evidências:

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

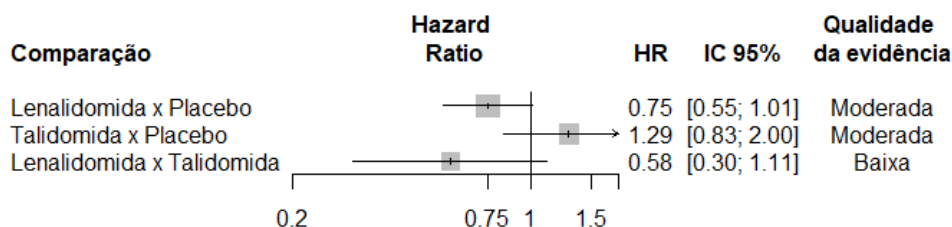


Figura S. Gráfico de floresta referente ao desfecho da sobrevida global.

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

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

Rank	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Lenalidomida	0,96
2	Talidomida	0,42
3	Placebo	0,12

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

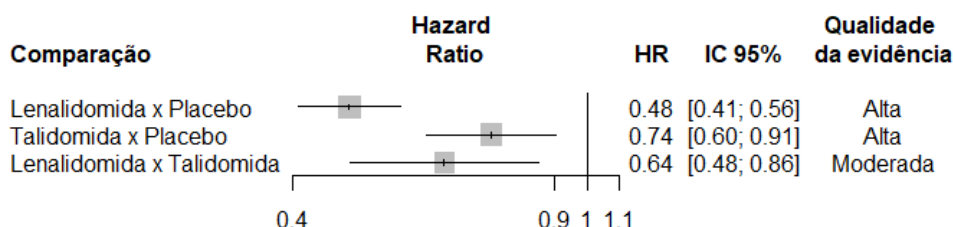


Figura T. Gráfico de floresta referentes ao desfecho da sobrevida livre de progressão.

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

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

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

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

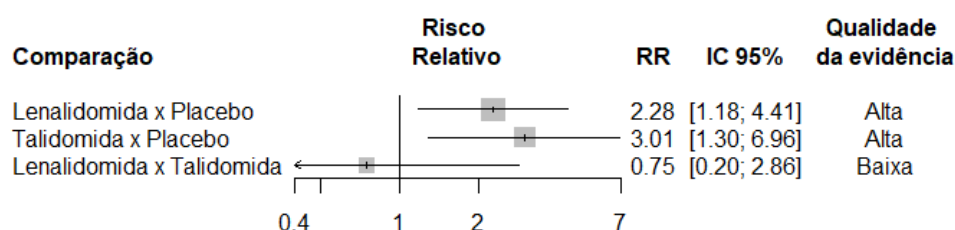


Figura U. Gráfico de floresta referentes ao desfecho de eventos adversos graus 3 e 4.

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

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

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

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

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

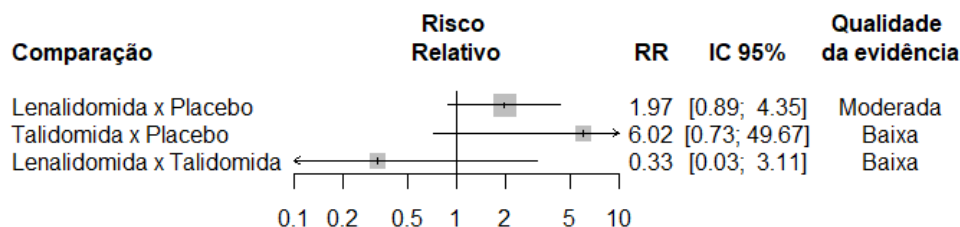


Figura V. Gráfico de floresta referentes ao desfecho de eventos adversos neurológicos. Nota: Utilizada a medida da meta-análise em pares nas comparações com placebo e da análise em rede na comparação de lenalidomida e talidomida.

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

Rank	Tratamentos	p-score (efeitos randômicos)
1	Placebo	0,95
2	Lenalidomida	0,44
3	Talidomida	0,11

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

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

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

Perfil de evidências:

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

Relatório preliminar

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

Intervenção 1	Intervenção 2	Estimativa direta				Estimativa indireta				Estimativa da meta-análise em rede				Justificativa
		Efeito relativo			GRADE	Efeito relativo			GRADE	Efeito relativo			GRADE	
		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		Estimativa de efeito	IC inferior	IC superior		
Sobrevida Global														
Lenalidomida	Placebo	HR 0,75	0,55	1,01	Moderada	NA	NA	NA	NA	HR 0,75	0,55	1,01	Moderada	Imprecisão
Talidomida	Placebo	HR 1,29	0,83	1,99	Moderada	NA	NA	NA	NA	HR 1,29	0,72	2,31	Moderada	Imprecisão
Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	HR 0,58	0,30	1,11	Baixa	HR 0,58	0,30	1,11	Baixa	Imprecisão e intransitividade
Sobrevida livre de progressão														
Lenalidomida	Placebo	HR 0,47	0,41	0,55	Alta	NA	NA	NA	NA	HR 0,47	0,40	0,54	Alta	
Talidomida	Placebo	HR 0,74	0,6	0,9	Alta	NA	NA	NA	NA	HR 0,74	0,57	0,95	Alta	
Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	HR 0,64	0,48	0,86	Moderada	HR 0,64	0,48	0,86	Moderada	Intransitividade
Eventos adversos graus 3 e 4														
Lenalidomida	Placebo	RR 2,28	1,18	4,41	Alta	NA	NA	NA	NA	RR 2,27	1,21	4,26	Alta	
Talidomida	Placebo	RR 3,01	1,3	6,96	Alta	NA	NA	NA	NA	RR 3,01	0,93	9,78	Moderada	Imprecisão
Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	RR 0,75	0,20	2,86	Baixa	RR 0,75	0,20	2,86	Baixa	Imprecisão e intransitividade
Eventos adversos neurológicos														
Lenalidomida	Placebo	RR 1,97	0,89	4,35	Moderada	NA	NA	NA	NA	RR 1,97	0,89	4,35	Moderada	Imprecisão
Talidomida	Placebo	RR 6,02	0,73	49,67	Baixa	NA	NA	NA	NA	RR 6,02	0,73	49,67	Baixa	Imprecisão
Lenalidomida	Talidomida	NA	NA	NA	NA	RR 0,33	0,03	3,11	Baixa	RR 0,33	0,03	3,11	Baixa	Imprecisão e intransitividade

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

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

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

Relatório preliminar

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

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

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos, com MM e inelegíveis ao TCTH

Intervenção: Esquemas com dois ou três medicamentos que incluem lenalidomida

Comparador: Esquemas com dois ou três medicamentos que incluem talidomida

Desfechos:

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

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

Métodos e resultados da busca:

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

Foi realizada busca estruturada nas bases MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, Epistemonikos e LILACS em 10 de agosto de 2021. A seleção dos estudos e a extração dos dados foram realizadas por dois pesquisadores independentes. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por meio do consenso. A estratégia de busca localizou 758 publicações e, ao final, foram selecionadas sete RS^{37-39,63-66} que satisfizeram a pergunta de pesquisa, por meio de meta-análise em rede (indireta). A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada com a ferramenta AMSTAR-2³. Os resultados foram sintetizados numa *Overview* das RS selecionadas. A descrição detalhada dos métodos e resultados da busca estão no Relatório de Recomendação nº 701/2022⁶².

Resumo das evidências:

Os resultados foram divididos em duas comparações principais: esquemas de dois medicamentos, RDc (lenalidomida e dexametasona até progressão da doença) *versus* TDC (talidomida e dexametasona até progressão da doença), e esquemas de três medicamentos, MPR-R (melfalana, prednisona e lenalidomida, seguido de manutenção com lenalidomida) *versus* MPT-T (melfalana, prednisona e talidomida, seguido de manutenção com talidomida). A síntese

dos resultados foi baseada em cinco RSs^{37-39,64,65}, as quais incluíram os esquemas descritos acima. A avaliação da qualidade metodológica das RS apontou entre duas e cinco falhas metodológicas nas RS. A revisão publicada por Piechotta et al. 2019³⁸ foi a única que não apresentou falhas críticas.

RDC versus TDC (Tabela I)

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

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

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

MPR-R versus MPT-T (Tabela J)

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

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

Autor, ano	SG		SLP		EA Graves		EA Neurológicos		Suspensão por EA	
	HR	IC95 %	HR	IC95 %	RR	IC 95 %	RR	IC95%	R R	IC95 %
Liu et al. 2017	0,32	0,20 a 0,52	0,32	0,13 a 0,76	-	-	-	-	-	-
Sekine et al. 2019	0,36	0,23 a 0,55	0,41	0,30 a 0,55	-	-	0,02	0,00 a 0,12	-	-
Piechotta et al. 2019	0,44	0,20 a 0,94	0,63	0,33 a 1,21	-	-	-	-	0,29	0,05 a 1,65

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

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

Perfil de evidências:

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

RDc versus TDc

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

MPR-R versus MPT-T

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

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

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

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

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

Notas:

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

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

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

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

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

Notas:

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

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

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

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

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

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

Comparador: Esquemas terapêuticos sem anticorpos monoclonais

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

Métodos e resultados da busca:

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

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

Resumo das evidências:

Os resultados do estudo CASTOR⁸¹⁻⁸⁵ foi considerado para síntese de evidências e comparou o esquema daratumumabe, bortezomibe e dexametasona (DVD) versus bortezomibe e dexametasona (VD). A avaliação geral do risco de viés foi de ‘algumas preocupações’ quanto ao risco de viés para os desfechos de eficácia (SLP, QV, RC e RPMB) e de ‘alto risco’ para o desfecho EA. O tempo de seguimento das publicações consideradas variou de 12 a 48 meses.

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

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

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

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

Perfil de evidências:

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

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

Avaliação de confiança							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Confiança da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com bortezomibe + dexametasona	Com daratumumabe + bortezomibe + dexametasona		Risco com bortezomibe + dexametasona	Diferença de risco com daratumumabe + bortezomibe + dexametasona
Sobrevida global - não mensurados											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Qualidade de vida relacionada à saúde (seguimento: mediana 19,4 meses)											
498 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	As ferramentas EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L mostraram que a QVRS foi mantida durante o tratamento para os pacientes de ambos os grupos que permaneceram no estudo. Não foram observadas diferenças significativas nas alterações médias dos mínimos quadrados da linha de base entre DARA+BORT+DEXA e BORT+DEXA em nenhum momento para as pontuações do estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 ou a pontuação do utilitário EQ-5D-5L. Uma diferença significativa foi observada apenas na semana 21 em favor de DARA+BORT+DEXA para a pontuação da escala visual analógica (p = 0,0185). Nenhuma diferença significativa no estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 foi observada para o tempo médio de melhora (5,0 versus 5,1 meses; HR, 0,99; IC95%, 0,76-1,29; p = 0,9163). Da mesma forma, nenhuma diferença significativa no tempo médio de melhora foi observada para o EQ-5D-5L Utility Score (7,7 versus 3,5 meses; HR, 0,82; IC95%, 0,62-1,08; p = 0,1469) ou o escore da escala visual analógica (5,0 versus 5,0 meses; HR, 1,03; IC 95%, 0,79-1,35; p = 0,8072).				
Suspensão por evento adverso (seguimento: mediana 7,4 meses)											
471 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	22/237 (9.3%)	17/234 (7.3%)	não estimável	93 por 1.000	
Evento adverso grave - não mensurados											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sobrevida livre de progressão											
498 (1 ECR)	não grave	não grave	grave a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕ MODERADA	247 participantes	251 participantes	HR 0.31 (0.24 para 0.39) [Progressão ou morte]	Baixo 81 por 1.000	378 mais por 1.000 (de 294 mais para 466 mais)

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

Explicações:

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

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

7. Referências

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. Ashok V, Ranganathan R, Chander S, Damodar S, Bhat S, S NK, et al. Comparison of Diagnostic Yield of a FISH Panel Against Conventional Cytogenetic Studies for Hematological Malignancies: A South Indian Referral Laboratory Analysis Of 201 Cases. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2017 Dec 29;18(12):3457–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29286619>

9. Yuregir OO, Sahin FI, Yilmaz Z, Kizilkilic E, Karakus S, Ozdogu H. Fluorescent in situ hybridization studies in multiple myeloma. *Hematology* [Internet]. 2009 Apr 18;14(2):90–4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/102453309X385250>
10. Aydin C, Ulas T, Hangul C, Yucel OK, Iltar U, Salim O, et al. Conventional Cytogenetics and Interphase Fluorescence In Situ Hybridization Results in Multiple Myeloma: A Turkey Laboratory Analysis of 381 Cases. *Indian J Hematol Blood Transfus* [Internet]. 2020 Apr 25;36(2):284–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12288-019-01215-5>
11. Chang H, Li D, Zhuang L, Nie E, Bouman D, Stewart AK, et al. Detection of Chromosome 13q Deletions and IgH Translocations in Patients with Multiple Myeloma by FISH: Comparison with Karyotype Analysis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2004 May 3;45(5):965–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428190310001638832>
12. Gole L, Lin A, Chua C, Chng WJ. Modified cIg-FISH protocol for multiple myeloma in routine cytogenetic laboratory practice. *Cancer Genet* [Internet]. 2014 Jan;207(1–2):31–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210776213001683>
13. Hamdaoui H, Benlarroubia O, Ait Boujmia OK, Mossafa H, Ouldim K, Belkhatay A, et al. Cytogenetic and FISH analysis of 93 multiple myeloma Moroccan patients. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2020 Sep 23;8(9). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.1363>
14. He J, Yang L, Meng X, Wei G, Wu W, Han X, et al. A Retrospective Analysis of Cytogenetic and Clinical Characteristics in Patients With Multiple Myeloma. *Am J Med Sci* [Internet]. 2013 Feb;345(2):88–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962915307321>
15. Ikbal Atli E, Gurkan H, Onur Kirkizlar H, Atli E, Demir S, Yalcintepe S, et al. Pros and cons for fluorescent in situ hybridization, karyotyping and next generation sequencing for diagnosis and follow-up of multiple myeloma. *Balk J Med Genet* [Internet]. 2021 Mar 23;23(2):59–64. Available from: <https://www.sciendo.com/article/10.2478/bjmg-2020-0020>
16. Kishimoto RK, de Freitas SLVV, Ratis CA, Borri D, Sitnik R, Velloso EDRP. Validation of interphase fluorescence in situ hybridization (iFISH) for multiple myeloma using CD138 positive cells. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2016 Apr;38(2):113–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1516848416000086>
17. Legües ME, Morales P, Valenzuela M, Encina A, Martí MJ, Bascuñán C, et al. Características citogenéticas y detección de anormalidades de alto riesgo en mieloma múltiple. *Rev Med Chil* [Internet]. 2019;147(1):61–4. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000100061&lng=en&nrm=iso&tlng=en
18. Boneva T, Brazma D, Gancheva K, Howard-Reeves J, Raynov J, Grace C, et al. Can genome array screening replace FISH as a front-line test in multiple myeloma? *Genes, Chromosom Cancer* [Internet]. 2014 Aug;53(8):676–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gcc.22178>
19. Yu Y, Brown Wade N, Hwang AE, Nooka AK, Fiala MA, Mohrbacher A, et al. Variability in Cytogenetic Testing for Multiple Myeloma: A Comprehensive Analysis From Across the United States. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2020;16(10):e1169–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32469686>

20. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Apr 20; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010816.pub2>
21. Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients. *Cancer* [Internet]. 2013 Dec 1;119(23):4119–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.28325>
22. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Fonte Pithan C, Sosnoski M, Morais VD, et al. Frontline treatment for transplant-eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta-analysis. *Hematol Oncol* [Internet]. 2019 Feb 20;37(1):62–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2552>
23. Zeng Z, Lin J, Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol* [Internet]. 2013 Jul 2;92(7):935–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-013-1711-7>
24. Zeng Z-H, Chen J-F, Li Y-X, Zhang R, Xiao L-F, Meng X-Y. Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2017 Jul;Volume 9:287–98. Available from: <https://www.dovepress.com/induction-regimens-for-transplant-eligible-patients-with-newly-diagnos-peer-reviewed-article-CMAR>
25. Higgins J, Altman DG, Sterne J. Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5.1.0. 2011.
26. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* [Internet]. 2012 Aug 23;120(8):1589–96. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/120/8/1589/30806/Superiority-of-bortezomib-thalidomide-and>
27. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3. *Lancet* [Internet]. 2010 Dec;376(9758):2075–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610614249>
28. Cavo M, Galli M, Pantani L, Di Raimondo F, Crippa C, Offidani M, et al. Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Incorporated Into Autotransplantation Is Associated with More Favorable Outcomes After Relapse in Comparison with Thalidomide-Dexamethasone Plus Autotransplantation in Multiple Myeloma. *Blood* [Internet]. 2012 Nov 16;120(21):4210–4210. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/120/21/4210/86776/BortezomibThalidomideDexamethasone-Incorporated>
29. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2012 Jul 5;120(1):9–19. Available from:

<https://ashpublications.org/blood/article/120/1/9/30142/Bortezomibthalidomidedexamethasone-is-superior-to>

30. Cavo M, Galli M, Pezzi A, Di Raimondo F, Crippa C, Offidani M, et al. Persistent Improvement In Clinical Outcomes With Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Vs Thalidomide-Dexamethasone Incorporated Into Double Autologous Transplantation For Multiple Myeloma: An Updated Analysis Of Phase 3 Gimema-MMY-3006 Study. *Blood* [Internet]. 2013 Nov 15;122(21):2090–2090. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/122/21/2090/11751/Persistent-Improvement-In-Clinical-Outcomes-With>

31. Brioli A, Pezzi A, Mügge L, Derudas D, Petti MC, Zannetti B., et al. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Leipzig, 14.–18. Oktober 2016: Abstracts. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2016;39(3):1–348. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/449050>

32. Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Galli M, Pantani L, Dozza L, et al. A triplet bortezomib-and immunomodulator-based therapy before and after double ASCT improves overall survival of newly diagnosed mm patients: final analysis of phase 3 gimema-MMY-3006 study [Internet]. Vol. 2, HemaSphere. 23rd Congress of the European Hematology Association Stockholm, Sweden; 2018. p. 1–1113. Available from: <https://journals.lww.com/02014419-201806001-00001>

33. Tacchetti P, Zamagni E, Patriarca F, Petrucci MT, Dozza L, Galli M, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone and double autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple mieloma: Final results of the phase 3 GIMEMA-MMY-3006 trial. *Haematologica*. 47th Congress of the Italian Society of Hematology; 2019.

34. Tacchetti P, Pantani L, Patriarca F, Petrucci MT, Zamagni E, Dozza L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone followed by double autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GIMEMA-MMY-3006): long-term follow-up analysis of a randomised phase 3, open-label study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 Dec;7(12):e861–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302620303239>

35. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Oct 20;28(30):4621–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.27.9158>

36. Janssen-Cilag. VELCADE: pó liofilizado. São José dos Campos; 2017.

37. Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. *Haematologica* [Internet]. 2019 May;104(5):1026–35. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2018.206912>

38. Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, et al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst*

Rev [Internet]. 2019 Nov 25; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013487>

39. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan C da F, Sosnoski M, Morais VD, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2019 Nov;143:102–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842818304955>

40. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Aug 28;359(9):906–17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0801479>

41. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv* [Internet]. 2017 Feb 28;1(7):455–66. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/1/7/455/16025/Network-metaanalysis-of-randomized-trials-in>

42. Luo X-W, Du X-Q, Li J-L, Liu X-P, Meng X-Y. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018 Aug;Volume 10:2817–23. Available from: <https://www.dovepress.com/treatment-options-for-refractoryrelapsed-multiple-myeloma-an-updated-e-peer-reviewed-article-CMAR>

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

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

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

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

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

48. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação n °700. Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. [Internet]. 2022. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_700_lenalidomida_elegiveis_mieloma_multiplo_.pdf.
49. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1;4(10):1389. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.2961>
50. Li J-L, Fan G-Y, Liu Y-J, Zeng Z-H, Huang J-J, Yang Z-M, et al. Long-Term Efficacy of Maintenance Therapy for Multiple Myeloma: A Quantitative Synthesis of 22 Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Apr 30;9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.00430/full>
51. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* [Internet]. 2012 Jan 5;119(1):7–15. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/119/1/7/125748/The-role-of-maintenance-thalidomide-therapy-in>
52. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Cook G, et al. Long-term Follow-up of MRC Myeloma IX Trial: Survival Outcomes with Bisphosphonate and Thalidomide Treatment. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2013 Nov 1;19(21):6030–8. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-12-3211>
53. Holstein SA, Jung S-H, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2017 Sep;4(9):e431–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302617301400>
54. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1770–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114083>
55. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Oct 10;35(29):3279–89. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.72.6679>
56. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1782–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114138>
57. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Sep 4;371(10):895–905. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402888>
58. Jackson G, Davies F., Pawlyn C, Cairns D, Striha A, Hockaday A, et al. Lenalidomide Maintenance Significantly Improves Outcomes Compared to Observation

Irrespective of Cytogenetic Risk: Results of the Myeloma XI Trial. *Blood* [Internet]. 2017;130(Supplement 1):436. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement_1/436/72685/Lenalidomide-Maintenance-Significantly-Improves

59. McCarthy PL, Richardson P, Suman V, Cooper M, Saunders O, Dhanasiri S, et al. Survival Analysis from the CALGB Study of Lenalidomide Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Post-Autologous Stem Cell Transplantation Adjusted for Crossover (Alliance 100104). *Blood* [Internet]. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):4737–4737. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement_1/4737/262206/Survival-Analysis-from-the-CALGB-Study-of

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

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

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

63. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2017 Jan 2;58(1):153–61. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2016.1177772>

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

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

66. Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D’Souza VK, et al. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2020 Feb 23;61(3):668–79. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2019.1683736>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

75. Dhakal B, Narra RK, Giri S, Szabo A, Smunt TL, Ghose S, et al. Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Cancer* [Internet]. 2020 Jun 15;126(12):2791–801. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.32831>

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

77. Zheng Y, Shen H, Xu L, Feng J, Tang H, Zhang N, et al. Monoclonal Antibodies versus Histone Deacetylase Inhibitors in Combination with Bortezomib or Lenalidomide plus Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: An Indirect-Comparison Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *J Immunol Res* [Internet]. 2018 Jun 27;2018:1–20. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2018/7646913/>
78. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine J-G, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* [Internet]. 2018 Mar;40(3):480-494.e23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014929181830047X>
79. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget* [Internet]. 2017 May 16;8(20):34001–17. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.16987>
80. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Apr 20;35(12):1312–9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.71.1663>
81. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Aug 25;375(8):754–66. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606038>
82. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* [Internet]. 2018 Dec;103(12):2079–87. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2018.194118>
83. Mateos M-V, Spencer A, Nooka AK, Pour L, Weisel K, Cavo M, et al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica* [Internet]. 2020 Feb;105(2):468–77. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2019.217448>
84. Mateos M-V, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2020 Aug;20(8):509–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265019320105>
85. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2020 Dec 20;13(1):115. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00948-5>
86. Janssen-Cilag. Dalinvi: Solução para diluição para infusão. São José dos Campos; 2020.

Relatório preliminar

APÊNDICE 3 – HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação XXX	Inclusão de lenalidomida	Lenalidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados que foram submetidos ao transplante de células-tronco [Portaria SCTIE/MS nº 26/2026; Relatório de Recomendação nº 1098/2026]	-
Relatório de Recomendação nº 925	Unificação com o Protocolo de Uso Alteração do formato	Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. [Portaria SECTICS/MS nº 65/2023; Relatório de Recomendação nº 874]	Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário que receberam uma única terapia prévia no Sistema Único de Saúde (SUS). [Portaria SECTICS/MS nº 59/2023; Relatório de Recomendação nº 848] Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam terapia prévia [Portaria SCTIE/MS nº 102/2022; Relatório de Recomendação nº 768]
Portaria Conjunta SAES-SECTICS/NS nº 27/2023 [Relatório de Recomendação nº 762]	Atualização das DDT	Teste citogenético por Hibridização in Situ por Fluorescência (FISH) para detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo [Portaria SCTIE/MS nº 20/2022; Relatório de Recomendação nº 699]	Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas [Portaria SCTIE/MS nº 21/2022; Relatório de Recomendação nº 700] Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
		Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas [Portaria SCTIE/MS nº 45/2020; Relatório de Recomendação nº 559] Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos previamente tratados [Portaria SCTIE/MS nº 44/2020; Relatório de Recomendação nº 557] Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos, não previamente tratados, elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas [Portaria SCTIE/MS nº 43/2020; Relatório de Recomendação nº 558]	antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário [Portaria SCTIE/MS nº 18/2022; Relatório de Recomendação nº 702] Lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. [Portaria SCTIE/MS nº 16/2022; Relatório de Recomendação nº 701]
Portaria SAS/MS nº 708/2015	Primeira versão da Diretrizes	-	-
Portaria SAS/MS nº 298/2013	Protocolo de Uso de Talidomida	-	-