

## **DOCUMENTO PRINCIPAL**

### **Dossiê de Evidências Clínicas e Econômicas**

Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas

Desenvolvido por: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH).

Submetido para: CONITEC

Submetido em: Janeiro de 2020

## SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO .....	6
1. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	8
1.1 Epidemiologia .....	8
1.2 Patogênese .....	10
1.3 Apresentação Clínica.....	11
1.4 Diagnóstico e Estadiamento .....	12
1.5 História Natural do Mieloma Múltiplo .....	14
1.6 Carga da Doença .....	17
2. PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA.....	22
3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS.....	30
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	30
4.1 Indicação .....	30
4.2 Características farmacológicas.....	31
4.3 Posologia e Modo de Administração.....	31
5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	32
5.1 Revisão Sistemática da Literatura .....	32
5.2 Evidências Adicionais .....	46
5.3 Discussão das Evidências Clínicas.....	51
6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	52
6.1 Análise de custo-efetividade .....	52
6.2 Análise de impacto orçamentário.....	60
7. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS .....	65
7.1 NICE.....	65
7.2 CADTH.....	65
7.3 SMC .....	65
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
ANEXO 1.....	74
ANEXO 2.....	76
ANEXO 3.....	77

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios o IMWG para mieloma múltiplo e desordens de células plasmáticas relacionadas .....	13
Tabela 2. Sistema de estadiamento de Durie-Salmon do mieloma múltiplo .....	15
Tabela 3. Sistema internacional de estadiamento do mieloma múltiplo .....	16
Tabela 4. Custos de hospitalizações não ajustados por episódio de tratamento durante um ano após o início do tratamento .....	21
Tabela 5. Recomendações das diretrizes clínicas .....	27
Tabela 6. Critérios de Resposta ao tratamento pelo International Myeloma Working Group (IMWG) .....	28
Tabela 7. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO. ....	32
Tabela 8. Bases de dados para a busca de evidências científicas. ....	33
Tabela 9. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática. ....	34
Tabela 10. Estudos selecionados para análise qualitativa. ....	37
Tabela 11. Resumo dos resultados para todas as comparações e desfechos. ....	43
Tabela 12. Valores de AIC e BIC .....	55
Tabela 13. Preços de bortezomibe .....	56
Tabela 14. Cálculo de posologia .....	57
Tabela 15. Custo por estado de transição.....	57
Tabela 16. Resultados de custo-efetividade .....	58
Tabela 17. Análise de sensibilidade determinística – Parâmetros variados .....	58
Tabela 18. Análise de sensibilidade determinística - Resultados .....	59
Tabela 19. Participação de mercado.....	61
Tabela 20. População não elegível por ano .....	62
Tabela 21. Custo anual por tratamento por paciente.....	62
Tabela 22. Resultado de impacto orçamentário .....	62
Tabela 23. Parâmetros variados .....	63
Tabela 24. Resultados de análise de sensibilidade determinística.....	64
Tabela 12. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão. ....	74
Tabela 13. Estudos clínicos randomizados incluídos nas metanálises.....	76
Tabela 14. Checklist AMSTAR 2.....	77

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estimativas das taxas de incidência de MM no mundo em 2018.....	8
Figura 2. Taxas de incidência de mieloma múltiplo ajustadas por idade e gênero no Reino Unido (2013- 2015).....	9
Figura 3. O microambiente da medula óssea no mieloma múltiplo .....	10
Figura 4. Evolução do mieloma múltiplo ao longo do tempo .....	15
Figura 5. Sintomas e eventos adversos frequentemente relatados em pacientes com mieloma múltiplo.....	17
Figura 6. Modelo conceitual de fatores que interferem a qualidade de vida de pacientes com mieloma múltiplo .....	18
Figura 7. Média dos escores de EORTC QLQ-C30 em uma população com mieloma múltiplo e população geral .....	19
Figura 8. Escores de EORTC QLQ-C30 e QLQ-MY20 em pacientes com mieloma múltiplo de acordo com a gravidade da doença.....	20
Figura 9. Avaliação do estado e fragilidade do paciente .....	25
Figura 10. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.....	36
Figura 11. Resultados da meta-análise em rede para sobrevida livre de progressão com dexametasona como comparador.....	40
Figura 12. Resultados da meta-análise em rede para sobrevida livre de progressão com MPT como comparador.....	41
Figura 13. Rede de comparações.....	42
Figura 14. Comparação indireta de tratamento com VMP vs. MPT usando resultados de meta-análise de efeitos aleatórios agrupados em nível de estudo e meta-análise de dados individuais dos pacientes usando estimativas baseadas em modelo de regressão.....	44
Figura 15. Sobrevida global.....	45
Figura 16. Sobrevida livre de progressão.....	45
Figura 17. Resposta completa.....	45
Figura 18. Taxa de resposta global.....	46
Figura 27. Terapias antineoplásicas por regime de tratamento por linha de tratamento e status de transplante.....	48
Figura 28. Melhor resposta terapêutica após primeira linha de tratamento por status de transplante.....	49
Figura 29. Sobrevida livre de progressão após primeira linha de tratamento por status de transplante.....	49
Figura 30. Sobrevida global e <i>hazard ratios</i> correspondente após início da primeira linha de tratamento em pacientes que não realizaram transplante.....	50
Figura 31. Tendências temporais: primeira linha de tratamento por status de transplante e início do tratamento de primeira linha no período de um ano.....	51
Figura 24. Estrutura do modelo.....	54
Figura 25. Gráfico tornado - RCEI.....	59
Figura 26. Plano de custo-efetividade.....	60

Figura 27. Curva de aceitabilidade.....	60
Figura 28. Estrutura de impacto orçamentário .....	61
Figura 29. Diferença entre os cenários por ano .....	63
Figura 30. Impacto orçamentário anual.....	63
Figura 31. Gráfico tornado – impacto orçamentário .....	65

## RESUMO EXECUTIVO

**CONDIÇÃO CLÍNICA:** O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia clonal de plasmócitos, que via de regra produz um tipo específico de proteína relacionada à imunoglobulina humana, denominada proteína monoclonal (proteína-M). Globalmente, estima-se que o MM represente 1% dos cânceres, com taxas de incidência e mortalidade de 1,7/100 mil e 1,1/100 mil, respectivamente. Embora seja considerada uma condição rara, estima-se que o MM represente entre 15% e 20% das neoplasias hematológicas.

A incidência de MM aumenta com a idade, sendo as maiores taxas na faixa etária de 85 a 89 anos para homens e mulheres. No Brasil, dados epidemiológicos em relação ao MM ainda são escassos; o estudo mais robusto até o momento foi conduzido no Vale do Paraíba – São Paulo, onde indica taxas de incidência e prevalência de 0,7 e 5,7/100 mil habitantes, respectivamente, entre 2009 e 2010.

A maioria dos pacientes com MM apresenta sinais e sintomas de infiltração plasmocitária (óssea ou de outro órgão) ou lesão renal por deposição da proteína M. As manifestações clínicas mais comuns no MM são conhecidas como sintomas CRAB (acrônimo em inglês): hipercalcemia (C), insuficiência renal (R), Anemia (A) e dores ósseas causadas por lesões osteolíticas ou fraturas (B).

Ao longo do curso da doença, o MM apresenta um padrão instável, com múltiplos períodos de resposta e remissão. A sobrevida mediana dos pacientes é de cinco anos, entretanto, devido à grande heterogeneidade da doença, alguns pacientes podem sobreviver mais de dez anos enquanto outros morrem logo após o diagnóstico.

A qualidade de vida dos pacientes com MM é substancialmente prejudicada pela doença. Principalmente antes da adoção de agentes como bortezomibe, talidomida e lenalidomida, o MM estava associado à menor qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) entre pacientes com cânceres hematológicos.

Além disso, o MM impõe uma alta carga econômica aos pacientes, sistema de saúde e sociedade. Os principais propulsores de alto custo são as hospitalizações e os medicamentos. Os custos indiretos também contribuem significativamente para a carga econômica do MM. Apesar dos regimes terapêuticos a base de bortezomibe, adicionarem custos ao tratamento, há de ser considerado seu potencial em reduzir outros recursos em saúde, como hospitalizações e perda de produtividade por morte prematura ou ausência ao trabalho.

**PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA:** Historicamente, pacientes não elegíveis para transplante foram tratados com melfalano-prednisona (MP) por até 1 ano. Entretanto, poucos pacientes atingiram remissão completa ou um estado prolongado sem doença. Nos últimos anos, com a adição dos imunomoduladores (talidomida e lenalidomida) e inibidores de proteassoma (IPs), como bortezomibe, observou-se um benefício crescente da terapia para esse grupo de pacientes. Como o MM ainda é uma condição incurável, os principais objetivos do tratamento são controlar a doença, buscar respostas mais profundas (resposta completas ou melhores), prolongar a sobrevida e maximizar a qualidade de vida.

**NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS:** Mesmo tendo sido introduzido há mais de 14 anos no cenário brasileiro, o bortezomibe, ainda não é uma opção de tratamento ofertada de forma centralizada no Sistema Único de Saúde (SUS). Desta forma, a falta de acesso à esta tecnologia inovadora ainda figura como a principal necessidade médica não atendida em relação aos pacientes brasileiros com MM. Recentemente, o bortezomibe foi inserido na lista de medicamentos essenciais da OMS, o que sugere que deve haver iniciativas por parte dos governos para subsidiar tal tecnologia. Apesar de o bortezomibe ser apontado nas diretrizes diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde com uma das alternativas para o tratamento da MM, a Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC), não cobre seus custos de aquisição. Desta forma, os pacientes com MM atendidos no SUS ainda ficam limitados ao tratamento com esquemas quimioterápicos mais antigos e de menor eficácia.

**DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA:** Bortezomibe é um inibidor reversível da atividade do tipo quimiotripsina do proteassoma 26S em células de mamíferos. A via da ubiquitina-proteassoma representa um papel essencial na regulação da concentração intracelular de proteínas específicas. A inibição do proteassoma 26S impede a proteólise dirigida, o que pode afetar as cascatas múltiplas de sinalização dentro da célula. Esta interrupção dos mecanismos normais de homeostasia pode levar à morte celular. Logo, o bortezomibe causa um

retardo no crescimento tumoral *in vivo* em modelos tumorais pré-clínicos, incluindo mieloma múltiplo. Para esse dossiê, será estudada a indicação em pacientes que não receberam tratamento prévio e impossibilitados de receberem tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante de medula óssea. Bortezomibe pode ser administrado por ambas as vias IV ou SC.

**EVIDÊNCIAS CLÍNICAS:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de esquemas quimioterápicos com (bortezomibe) em comparação com os outros esquemas quimioterápicos recomendados pelas diretrizes diagnósticas DDTs do Ministério da Saúde em pacientes adultos diagnosticados com MM, inelegíveis a tratamento com alta dose de quimioterapia e TACTH. Os resultados indicaram que regimes contendo bortezomibe, como daratumumabe/bortezomibe/melfalano/prednisona (Dara-VMP) e bortezomibe/melfalano/prednisona/talidomida seguido por bortezomibe/ talidomida (VMPT-VT) foram identificados como os tratamentos mais eficazes em termos de SLP. Adicionalmente, na comparação indireta com o regime de melfalano/ prednisona/ talidomida (MPT), foram observados benefícios significativos para proporções de resposta e desenvolvimento de quaisquer eventos adversos (EAs) de grau 3-4 e também EAs não hematológicos de grau 3-4, favorecendo o regime VMP. Na metanálise que incluiu os estudos VISTA e GIMEMA0305, observou-se um benefício estatisticamente significativo em regimes contendo bortezomibe em termos de sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), resposta completa (RC) e taxa de resposta global (TRG), em comparação com regimes sem bortezomibe.

**EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS:** A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 202.656,84 para o desfecho primário do modelo econômico (SLP). O impacto orçamentário em 5 anos foi estimado em R\$ 13.926.801 com uma média anual de R\$ 2.785.360.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Sabe-se que as terapias que estão disponíveis para o tratamento do MM no sistema único de saúde estão desatualizadas, não atendendo as expectativas dos pacientes e profissionais de saúde. Neste dossiê foi apresentado um conjunto de evidências que apontam o maior benefício da adição do bortezomibe aos esquemas quimioterápicos. Devido a esse conjunto de evidências a favor do bortezomibe, estes é recomendado pelas principais diretrizes terapêuticas, inclusive pelas diretrizes brasileiras. Portanto, frente aos dados clínicos aqui apresentados e o impacto econômico gerenciável que esta tecnologia gerará, solicita-se a incorporação efetiva de bortezomibe no SUS, isto é, sua inclusão no grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

# 1. CONDIÇÃO CLÍNICA

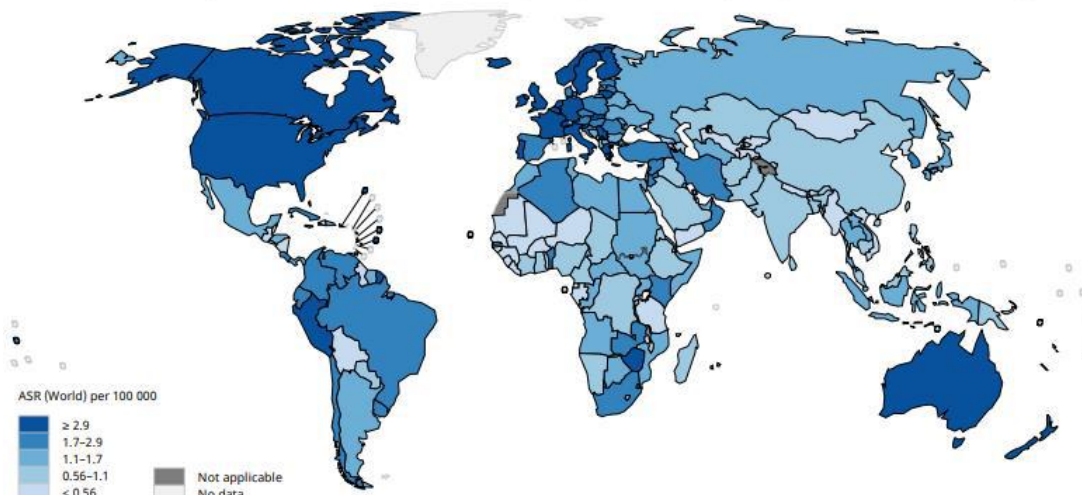
## 1.1 Epidemiologia

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna, progressiva, de origem hematopoiética, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea e tipicamente acompanhada pela secreção de imunoglobulinas monoclonais que são detectáveis no soro ou na urina (1,2).

Globalmente, estima-se que o MM represente 1% dos cânceres (3); dados do GLOBOCAN indicam que em 2018 ocorreram 159.985 novos casos e 106.105 mortes por MM, o que representa taxas de incidência e mortalidade de 1,7 /100 mil e 1,1/100 mil, respectivamente (4). Embora seja considerada uma condição rara (5), estima-se que o MM represente entre 15% e 20% das neoplasias hematológicas (3), sendo a segunda mais comum deste grupo, atrás apenas do linfoma não-Hodgkin (6).

Geograficamente, o MM é distribuído de forma desigual (4). As estimativas do GLOBOCAN 2018 apontam para maiores taxas de incidência ( $\geq 2,9/100\text{mil}$ ) e mortalidade em regiões mais desenvolvidas como América do Norte, Europa, Austrália e Nova Zelândia (Figura 1).

**Figura 1. Estimativas das taxas de incidência de MM no mundo em 2018**



ASR: taxas padronizadas por idade ( do inglês, *age-standardized rates*)  
Fonte: Globocan 2018 (4)

A maioria dos registros de câncer de base populacional mostra uma incidência de MM estável ou ligeiramente crescente nas últimas décadas (7). Segundo dados do Estudo sobre a Carga Global de Doenças, Danos e Fatores de Risco (GBD, do inglês *Global Burden of Disease Study Injuries and Risk Factors Study*), houve um aumento de 8,4% da taxa de incidência padronizada pela idade para o MM e de 42,3% no número absoluto de casos entre 2005 e 2015 (8,9).

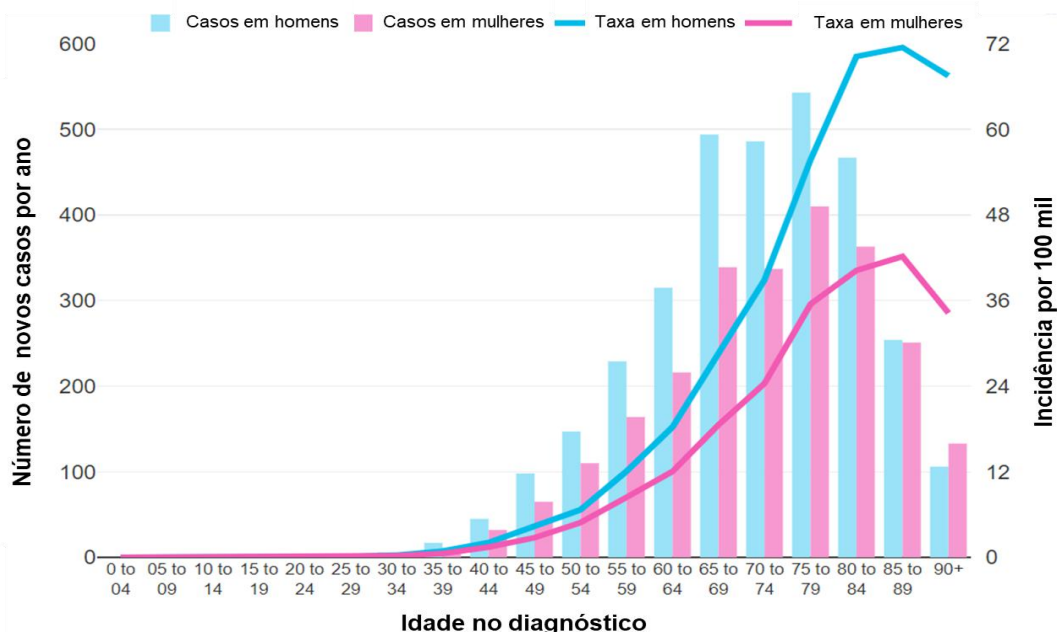
A incidência de MM aumenta com a idade (Figura 2) . Dados do Reino Unido indicam que em 2013-2015, em média, quase metade (45%) dos novos casos ocorreram em pessoas com 75 anos ou mais. As taxas de incidência específicas por idade



aumentam constantemente de 50 a 54 anos e mais acentuadamente de 65 a 69 anos (10).

Além disso, as taxas de incidência são significativamente mais altas em homens do que em mulheres em determinados de grupos etários (principalmente idosos) (Figura 2) (10). Com relação à variação étnica, algumas evidências indicam que pessoas negras podem ser duas vezes mais propensas a desenvolver MM do que pessoas brancas (11).

**Figura 2. Taxas de incidência de mieloma múltiplo ajustadas por idade e gênero no Reino Unido (2013- 2015)**



Fonte: Cancer Research UK (10)

No Brasil, dados epidemiológicos em relação ao MM ainda são escassos, sobretudo porque a doença não consta nas estimativas anuais fornecidas pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA). Em 2006, Hungria e cols. publicaram dados de MM em 16 instituições brasileiras. Dos 1.112 pacientes avaliados, no período de 1998 a 2004, havia 49,7% do sexo feminino e 50,3% do sexo masculino, com idade mediana de 60,5 anos (12). Um estudo conduzido por Callera e cols. (2011) no Vale do Paraíba, em São Paulo, encontrou taxas de incidência e prevalência de 0,7 e 5,7/100 mil habitantes, respectivamente, entre 2009 e 2010 (13).

A respeito da mortalidade do MM no Brasil, uma revisão sistemática de 17 países da América Latina, realizada por Curado e cols. (2018) (14), encontrou uma taxa de 1,2/100 mil entre 1996 e 2013, sendo 1,4/100 mil para homens e 0,9/100 mil para mulheres. A análise temporal demonstrou que o Brasil está entre o grupo de países latino-americanos nos quais foram observados uma tendência de crescimento na mortalidade de MM tanto para homens quanto para mulheres (14).

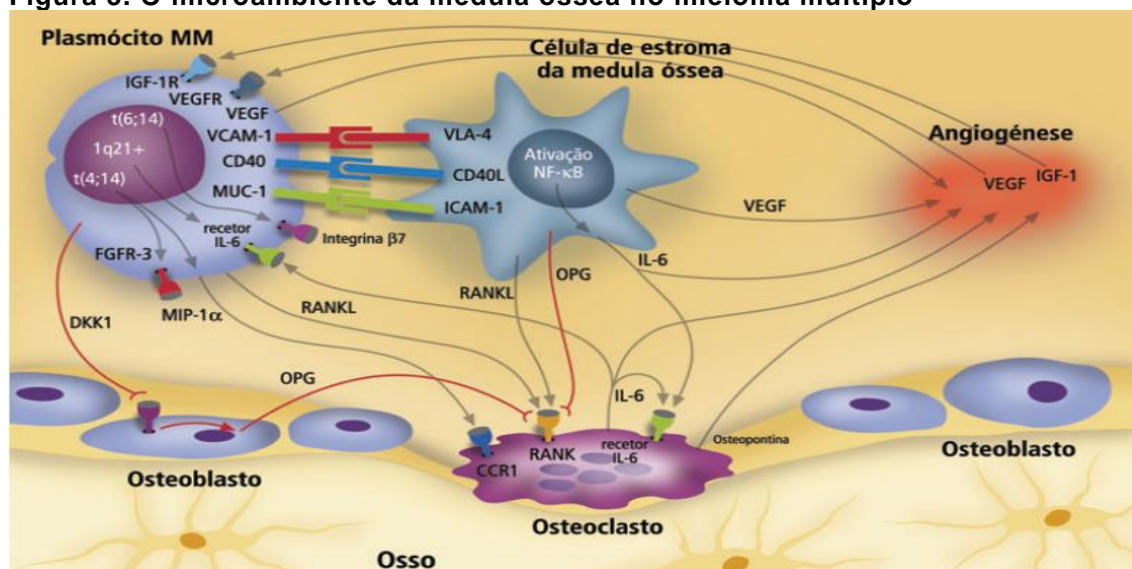
## 1.2 Patogênese

No MM, os plasmócitos sofrem alterações, que tem como consequência, a instabilidade genômica, permitindo a proliferação do clone neoplásico e a inibição da apoptose. A causa para esta proliferação ainda é desconhecida, embora se saiba que a predisposição genética dos pacientes, aliada à presença de fatores ambientais podem dar origem a esta condição (6).

As alterações no ambiente medular atuam garantindo o crescimento tumoral através da interação do estroma, célula neoplásica e das citocinas locais (15,16). Os plasmócitos neoplásicos aderem às células do estroma da medula óssea através da ligação de VCAM-1 e de integrina  $\alpha 4\beta 1$  situada nos plasmócitos. Estas interações diretas conduzem à secreção de múltiplas citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, como (Interleucina [IL]-6, IL-3, IL-1 $\beta$ , IL-11, fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF do inglês *macrophage colony-stimulating factor*), fator de necrose tumoral (TNF, do inglês *tumor necrosis factor*) TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , VEGF e fator derivado de células estromais (SDF-1 $\alpha$  do inglês *stroma-derived factor 1 $\alpha$* ) que estimulam a osteoclastogênese e contribuem para um processo simbiótico que mantém o microambiente favorável à manutenção dos plasmócitos neoplásicos no MM (15,16).

Os fatores mais importantes envolvidos na regulação da diferenciação osteoclásticas incluem o ligando do RANK (RANKL), a OPG (osteoprotegerina), produzida por osteoblastos e o M-CSF, além da proteína inflamatória dos macrófagos (MIP1 $\alpha$ ), da IL-6 e da IL-3, já mencionadas (15,16).

**Figura 3. O microambiente da medula óssea no mieloma múltiplo**



A interação entre os plasmócitos tumorais e as células do estroma da medula óssea é mediada por moléculas de adesão celular, como a VCAM-1 e a VLA-4 (very-late antigen 4). Esta interação aumenta a produção de fatores de crescimento e citocinas com atividade angiogênica, como a IL6 e o VEGF, que estimulam os plasmócitos e a angiogênese. O aumento da osteoclastogênese é devido a um desequilíbrio na razão entre os níveis de RANKL e OPG, como resultado da produção aumentada do RANKL e da redução da OPG. Os osteoclastos que são ativados por células do estroma, podem também manter a angiogênese secretando osteopontina. A osteoblastogênese está diminuída pela produção de DKK1 pelos plasmócitos tumorais.

CCR1: chemokine receptor 1; DKK1: dickkopf homolog 1; IL: interleucina; OPG: osteoprotegerina; RANK: receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B; MUC-1: mucina 1; VCAM-1: vascular-cell adhesion molecule 1; VLA-4: very-late antigen 4; VEGF: vascular endothelial growth factor;  
Fonte: Santos, 2015 (15)

Além dos processos mencionados anteriormente, os proteassomas também possuem um papel fundamental para compreender a patogênese do MM. Os proteassomas são proteases (enzimas) responsáveis pela principal via não lisossômica de degradação de proteínas intracelulares e por isto, se tornaram um alvo importante da terapia antineoplásica. O proteassoma atua em conjunto com a proteína ubiquitina, formando a via ubiquitina-proteassoma. Esta via modula a degradação de proteínas que já não são necessárias nas células e também possui papel regulador no controle dos níveis de celulares de uma ampla gama de proteínas envolvidas na ativação da transcrição celular, mantendo, desta forma, a homeostase (15,16).

### **1.3 Apresentação Clínica**

Como descrito anteriormente, o MM é uma doença clonal de plasmócitos, que via de regra produzem um tipo específico de proteína relacionada à imunoglobulina humana, denominada proteína monoclonal (proteína-M), paraproteína ou pico-M (17). Estruturalmente, as imunoglobulinas são compostas por duas cadeias pesadas (IgG, IgA, IgD, IgE ou IgM) e duas cadeias leves (kappa ou lambda) (17). Os tipos diferentes de MM são baseados, então, no tipo de proteína M produzida pelo plasmócito, sendo que 50% a 60% dos pacientes possuem o tipo MM IgG, com cadeias leves kappa ou lambda, seguido do MM IgA, com 21% dos casos. Os tipos menos comuns são IgM, IgD e IgE. A presença da proteína M no plasma é característico do MM, mas em aproximadamente 10% dos pacientes há apenas produção de cadeias leves e Ig, chamadas proteínas de Bence Jones (18).

A maioria dos pacientes com MM apresenta sinais e sintomas de infiltração plasmocitária (óssea ou de outros órgão) ou lesão renal por deposição da proteína M. As manifestações clínicas mais comuns no MM são conhecidas como sintomas CRAB: hipercalcemia (C), insuficiência renal (R), Anemia (A) e dores ósseas causadas por lesões osteolíticas ou fraturas (B) (6).

A anemia é uma das manifestações mais comuns em pacientes com MM, manifestando-se em 70% dos casos (19). A infiltração da medula óssea por células plasmáticas neoplásicas é a principal causa da anemia, mas outros fatores como a inibição da eritropoiese por citocinas e a diminuição da produção de eritropoetina em pacientes com falência renal, também contribuem para o quadro anêmico (6,19).

A dor óssea é o principal sintoma encontrado no MM, pois está relacionado à destruição óssea (19). Diferente da dor de um carcinoma metastático, que normalmente piora à noite, a dor no MM geralmente está relacionada com o movimento, sendo normalmente manifestada nas costas e nas costelas (6,19,20). A destruição óssea resulta de uma mobilização substancial de cálcio a partir do osso e de graves complicações de hipercalcemia, que podem ser dominantes num quadro clínico de MM. As lesões ósseas localizadas podem tornar-se, com a evolução da doença, lesões palpáveis, especialmente no crânio, clavículas e esterno, sendo que fraturas das vértebras podem levar à compressão da medula espinal (6,19).

A hipercalcemia (aumento do nível de cálcio sérico acima de 11,0 mg/dl) ocorre em até 30% dos pacientes com MM e decorre das lesões líticas - Pode contribuir para a queixa de fadiga e agravar o quadro de insuficiência renal (9,19). A hipercalcemia pode causar danos aos rins dos pacientes, devido à proteinúria, acidose tubular renal e infecção pielonefrítica, levando, dessa forma, ao quadro de insuficiência renal (6). A falência renal ocorre aproximadamente em 25% dos pacientes com MM e em mais de metade ocorre algum tipo de problema ao nível dos rins (9,19). Outro motivo de falência renal que se encontra presente em muitos casos de MM relaciona-se com a excreção renal de cadeias leves, que provoca danos nos túbulos renais (9,19).

A redução da imunidade humoral no MM leva à predisposição a infecções bacterianas recorrentes (21). Infecções devido a MM mais comumente afetam o trato respiratório e são tipicamente crônicas, sem resolução ou incapacitante (22). De acordo com estudos com base na população, cerca de metade dos pacientes com MM terão apresentado uma infecção bacteriana ou viral nos dois anos anteriores ao diagnóstico, com uma taxa anual de infecção de 0,5 –1,5 ao ano (23).

## 1.4 Diagnóstico e Estadiamento

O MM está associado a uma variação de complicações neurológicas, como resultado da doença em si, porém, mais comumente, como resultado do tratamento com agentes neurotóxicos. As complicações neurológicas no MM também podem se desenvolver devido ao acúmulo de proteína M ou como um resultado de deposição amiloide (24).

O MM pode ser precedido por um estágio pré-maligno assintomático denominado gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) ou Mieloma Múltiplo Assintomático (MMA) (20). O GMSI está presente em mais de 3% da população com MM de idade superior a 50 anos; geralmente, seu comportamento biológico é indolente, sendo considerada uma patologia benigna, é assintomática e não compromete os órgãos (20). A taxa de progressão da GMSI para MM é de 1% a 1,5% por ano com probabilidade de progressão de 12 a 17 em 10 anos e 25 a 34 em 20 anos (20).

Os critérios diagnósticos consensuais para MM e seus precursores assintomáticos são estabelecidos pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG). Historicamente, o diagnóstico da doença tem sido desafiador, sendo baseado na presença de três critérios fundamentais: (i)  $\geq 10\%$  de plasmócitos clonais na medula óssea, ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biópsia; (ii) evidência da proteína monoclonal no sangue e/ou na urina; (iii) constatação de dano a órgão alvo através do CRAB, evidenciando atividade da doença (24). Uma vez que esses critérios identificavam apenas a presença de manifestações clínicas evidentes de danos graves nos órgãos-alvo, o diagnóstico precoce era dificultado (9,24).

Em 2014 o IMWG atualizou seus critérios diagnósticos (24). Nesta atualização foram incluídos outros três parâmetros além do CRAB: (i)  $\geq 60\%$  de plasmócitos na medula óssea; (ii) razão entre a cadeia leve livre envolvida / cadeia leve livre não envolvida  $\geq 100$  (o nível da cadeia leve livre envolvida deve ser  $\geq 100$  mg/L); e (iii) mais de uma lesão óssea focal à RM com pelo menos 5 mm. Baseado nesses critérios é possível categorizar os subtipos de MM, como descrito na Tabela 1 (24).

**Tabela 1. Critérios o IMWG para mieloma múltiplo e desordens de células plasmáticas relacionadas**

Subtipo	Definição
<b>GMSI não-IgM</b>	<p><b>Todos os 3 critérios devem ser preenchidos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteína monoclonal sérica (não IgM) &lt; 3 g/dl</li> <li>• Plasmócitos na MO &lt; 10%</li> <li>• Ausência de CRAB</li> </ul>
<b>GMSI IgM</b>	<p><b>Todos os 3 critérios devem ser preenchidos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteína sérica monoclonal IgM &lt; 3 g/dl</li> <li>• Infiltração linfoplasmacítica da MO &lt; 10%</li> <li>• Sem evidências de anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfonodomegalia ou hepatomegalia que possam ser atribuíveis à desordem linfoproliferativa</li> </ul>
<b>GMSI de cadeia leve</b>	<p><b>Todos os 6 critérios devem ser preenchidos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesão óssea solitária ou de tecido mole, comprovada por biópsia, com evidência de células plasmáticas</li> <li>• MO normal, sem evidência de plasmocitose clonal</li> <li>• Inventário ósseo por radiografia simples, RM ou TC da coluna e pelve normais (exceto pela lesão primária solitária)</li> <li>• Ausência de CRAB</li> </ul>
<b>Plasmocitoma solitário com envolvimento mínimo da MO</b>	<p><b>Todos os 6 critérios devem ser preenchidos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesão óssea solitária ou de tecido mole, comprovada por biópsia, com evidência de células plasmáticas clonais</li> <li>• Plasmócitos na MO &lt; 10%</li> <li>• Inventário ósseo por radiografia simples, RM ou TC da coluna e pelve normais (exceto pela lesão primária solitária)</li> <li>• Ausência de CRAB</li> </ul>
<b>MM assintomático</b>	<p><b>Ambos os critérios devem ser preenchidos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteína monoclonal IgG ou IgA <math>\geq 3</math> g/dl ou proteína monoclonal urinária <math>\geq 500</math> mg/24 h e/ou plasmócitos na MO entre 10-60%</li> <li>• Ausência de eventos definidores de MM ou amiloidose</li> </ul>
<b>MM</b>	<p><b>Ambos os critérios devem ser preenchidos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmócitos na MO <math>\geq 10\%</math> ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biópsia</li> <li>• Qualquer um ou mais de um dos seguintes eventos definidores de mieloma: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evidência de dano a órgão alvo atribuído à proliferação de células plasmáticas (CRAB): <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipercalcemia (&gt;11 mg/dl)</li> <li>– Ins. Renal (filtração glomerular &lt; 40 ml/min ou creatinina sérica &gt; 2 mg/dl)</li> <li>– Anemia: Hb &gt; 2 g/dl abaixo do limite inferior do nor mal ou Hb &lt; 10 g/dl</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>



Subtipo	Definição
	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas à radiografia simples, TC ou PET-CT</li> <li>○ Plasmócitos na MO <math>\geq 60\%</math></li> <li>○ Razão das cadeias leves livres envolvida: não envolvida (FLC) <math>\geq 100</math> (o nível da cadeia leve livre envolvida deve ser <math>\geq 100</math> mg/L)</li> <li>○ <math>&gt; 1</math> lesão focal na RM (de pelo menos 5 mm)</li> </ul>

IMWG: *International Myeloma Working Group*; MM: Mieloma Múltiplo; GMSI: Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado; IgM: imunoglobulina M; IgG: imunoglobulina G; IgA: imunoglobulina A; MO: medula óssea; CRAB: hipercalemia, doença renal, anemia e doença óssea (do inglês *bone*); TC: tomografia computadorizada; PET-TC: Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons, (do inglês *Positron Emission Tomography Computerized Tomography*); FLC: Cadeia Leve Livre (do inglês, *Free Light Chain*).

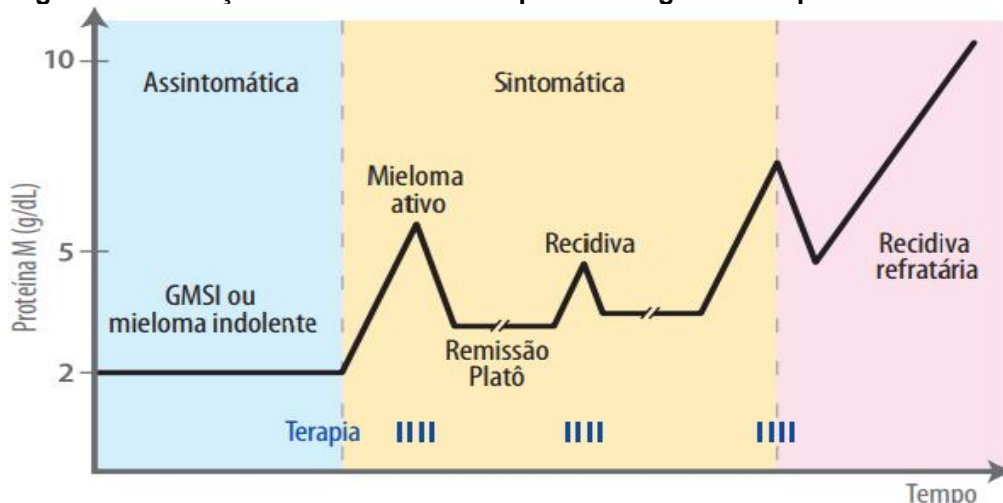
Fonte: adaptado de Pinto, 2017 (9)

O IMWG recomenda que a investigação de anormalidades citogenéticas devam ser parte da avaliação inicial de um paciente no qual há uma suspeita elevada de MM (24). O FISH é atualmente a ferramenta padrão para detecção de anormalidades citogenéticas no MM, que pode detectar o local das aberrações genéticas e o número de células que possuem estas anormalidades. As anormalidades mais frequentes no MM que podem ser detectadas por FISH incluem ganho(1q), del(1p), t(4;14), t(14;16) e del(17p). A determinação de anormalidades citogenéticas por FISH também é importante para estadiamento e prognóstico (24) (detalhado na próxima seção).

## 1.5 História Natural do Mieloma Múltiplo

A história natural dos pacientes com MM é bastante heterogênea (25). O padrão global da doença está demonstrado na Figura 4; onde é possível observar múltiplos períodos de resposta e remissão (26). A sobrevida mediana para pacientes com MM é de 5 anos desde o diagnóstico (27); entretanto, este número é apenas a média e pacientes com MM apresentam uma evolução clínica variável em diferentes indivíduos (27). Conseqüentemente, alguns pacientes podem viver por mais de 10 anos após o diagnóstico de MM, ao passo que outros com doença de alto risco morrerão no período de poucas semanas da apresentação inicial (25).

**Figura 4. Evolução do mieloma múltiplo ao longo do tempo**



Fonte: Brian et. al, 2017 (26)

Diversos fatores podem influenciar o prognóstico e sobrevida no MM, entre eles: idade, estágio segundo o ISS, concentração de hemoglobina, quantidade de creatinina sérica, cálcio albumina, subtipo da imunoglobulina, o envolvimento da medula óssea, a presença de anormalidades citogenéticas como t(4;14), del(17p), t(14;16), t(14;20), não hiperdiploidia e ganho(1q) e os níveis de LDH (19). O estadiamento e a classificação de riscos auxiliam a determinar a extensão da doença, avaliar o provável prognóstico e planejar uma estratégia de tratamento adequada, baseado nos diversos fatores prognósticos. Dentre os sistemas de estadiamento o mais utilizado é o Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon (DSS) e Sistema Internacional de Estadiamento (ISS), que foi recentemente revisado (RISS) (6).

O DSS correlaciona exames laboratoriais como hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal e radiológicos, como acometimento ósseo, com a massa tumoral. Este método classifica o MM em três estádios e subclassifica em A ou B, de acordo com a função renal (Tabela 2) (19).

**Tabela 2. Sistema de estadiamento de Durie-Salmon do mieloma múltiplo**

Estádio	Parâmetros	Resultados
<b>I</b>		(todos os seguintes fatores)
	Cálcio	< 12 mg/dL
	Hemoglobina	> 10 g/dL
	IgM	IgG < 5 g/dL; IgA > 3 g/dL
	Lise óssea	Inexistente
<b>II</b>	-	Não cumpre os critérios nem do estágio I nem do estágio III
<b>III</b>		(um ou mais dos seguintes fatores)
	Cálcio	> 12 mg/dL
	Hemoglobina	< 10 g/dL
	IgM	IgG > 7 g/dL; IgA < 5 g/dL
	Lise óssea	Múltiplas lesões
	Classifica-se ainda em estágio A se a creatinina for < 2 mg/dL e estágio B se for > 2 mg/dL	

Fonte: adaptado de Salema et. al, 2019 (19)

Através do DSS e do ISS é possível avaliar a carga do tumor. Entretanto, sabe-se que a doença pode ser melhor caracterizada biologicamente através da avaliação dos subtipos moleculares do MM e a presença ou ausência de anormalidades citogenéticas secundárias (28). O RISS é um esforço colaborativo de 17 instituições em todo o mundo, que incorpora essas características aos elementos de avaliação da carga do tumor do ISS, formando assim, um sistema de classificação mais confiável (19,28) (Tabela 3).

**Tabela 3. Sistema internacional de estadiamento do mieloma múltiplo**

Estádio	Fatores	Frequência de pacientes	Taxa de sobrevida em 5 anos
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microglobulina sérica beta-2 &lt; 3,5mg/l</li> <li>• Nível de albumina ≥ 3,5g/dL</li> <li>• Citogenética não é considerada de alto risco</li> <li>• Os níveis de LDH são normais</li> </ul>	28%	82%
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não cumpre os critérios do estágio I ou III</li> </ul>	62%	62%
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microglobulina sérica beta-2 ≥ 5,5mg/l</li> <li>• Citogenética de alto risco [t(4;14), t(14;16) ou del(17p)] ou níveis de LDH são altos</li> </ul>	10%	40%

Fonte: adaptado de Rajkumar et. al, 2017 (28)

A interação entre estes fatores-chave do paciente, doença e fatores genéticos também muda e evolui ao longo do tempo (25). Nos primeiros 6-12 meses após o diagnóstico, os fatores como idade, função renal e comorbidades predominam na determinação do prognóstico (25). Conforme o avanço do tempo após o diagnóstico, outros fatores provavelmente surgirão (25). É neste estágio que as anormalidades genéticas, especificamente a presença ou ausência de translocações de alto risco, tornam-se importantes determinantes do prognóstico (25). À medida que o paciente avança, o impacto de eventos genéticos secundários (também conhecidos como eventos de progressão) tornam-se crescentemente significativos para o prognóstico (25). Sabe-se que o genoma do mieloma é intrinsecamente instável e o acúmulo de novas anormalidades genéticas, como a mutação p53, é um marco de progressão da doença (25).

A partir das informações citogenéticas, é possível a classificação dos pacientes em grupos de risco. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde recomendam a estratificação de risco proposta pela IMWG, que separam os pacientes em três grupos:

1. Grupo de maior risco: caracterizado pela presença de deleção 17p13, t(4;14) e ganho 1q21[84], com estimativa de sobrevida de 2 anos
2. Grupo de risco intermediário: são definidos como risco padrão, com sobrevida de 7 anos



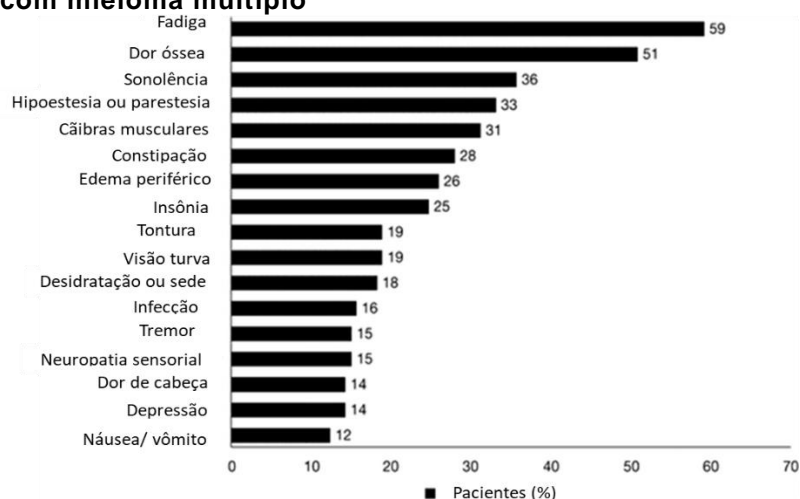
- Grupo de menor risco: representado pela idade inferior a 55 anos, classificação ISS I/II e ausência dos marcadores citogenéticos mencionados acima, com sobrevida mediana superior a 10 anos

## 1.6 Carga da Doença

### 1.6.1 Carga Humanística

Conforme discutido anteriormente, o MM está associado a uma variedade de complicações, como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e doença óssea. Como resultado dessas complicações, os pacientes com MM podem experimentar e relatar uma variedade de sintomas relacionados à doença e eventos adversos relacionados ao tratamento, como fraqueza, fadiga, dor óssea, perda de peso, confusão, sede excessiva e constipação (29). A Figura 5 resume os sintomas mais comuns de MM e os eventos adversos relacionados ao tratamento, conforme relatado por pacientes em um estudo de coorte multicêntrico europeu (29).

**Figura 5. Sintomas e eventos adversos frequentemente relatados em pacientes com mieloma múltiplo**

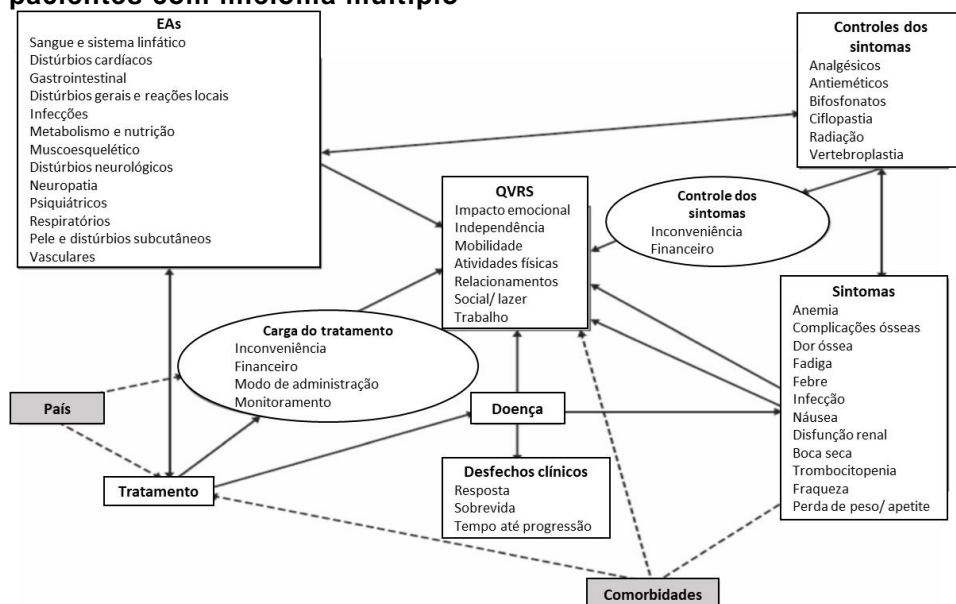


Fonte: adaptado de Jordan et. al (2014) (29)

Estas complicações certamente repercutem negativamente na vida do paciente. Tal fato foi evidenciado no estudo de Cowan e cols. (2018), onde foi encontrado que globalmente, o MM causou 2,1 milhões de *disability-adjust life-year* (DALYs – [IC] 95% 1,8-2,3) em 2016, com uma taxa ajustada por idade de 30,5 DALYs (IC 95% 27,4 – 33,9) por 100 mil pessoas-anos (30).

A qualidade de vida dos pacientes com MM também é substancialmente prejudicada pela doença. Antes da adoção de agentes como bortezomibe, talidomida e lenalidomida, o MM estava associado à menor qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dentre todos os cânceres hematológicos (31). As reduções significativas na QVRS eram dependentes de uma vasta gama de doenças e complicações relacionadas ao tratamento associadas ao MM (Figura 5) (29,31–36).

**Figura 6. Modelo conceitual de fatores que interferem a qualidade de vida de pacientes com mieloma múltiplo**

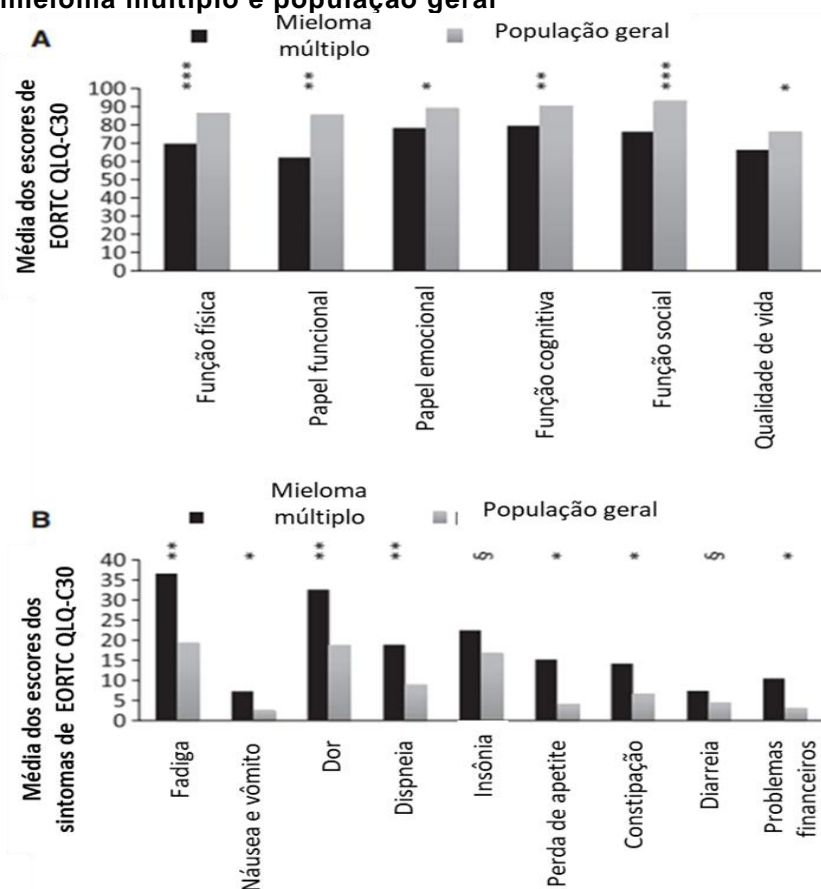


Setas indicam a direção da influência; setas de duas pontas indicam que a influência pode ir em ambas as direções. Conceitos (como sintomas ou qualidade de vida) são mostrados em caixas quadradas. Caixas ovais representam mediadores de impacto, enquanto caixas quadradas sombreadas com setas pontilhadas (comorbidades e país) representam moderadores de impacto. "País" está incluído no modelo, uma vez que as entrevistas médicas indicaram que os tratamentos disponíveis variam de acordo com a localização geográfica.  
Fonte: adaptado de Baz et al 2015 (35)

O *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) (37) e o EORTC QLQ-MY24 / MY20 (38,39) são os instrumentos de QVRS mais comumente usados em estudos de pacientes com MM.

Estudos utilizando esses instrumentos demonstraram o impacto do MM na QVRS dos pacientes (29,36,40). Mols e cols. (2012) realizaram um estudo na Holanda, onde compararam pacientes com MM (n = 156) com indivíduos da população geral ajustada por idade e sexo (n = 500); os resultados do EORTC QLQ-C30 mostraram que os pacientes com MM apresentaram escores significativamente menores para a função física, funcional, emocional, cognitiva e social e, em geral, para a QVRS do que a população geral. Da mesma forma, os pacientes com MM apresentaram escores de sintomas significativamente maiores para fadiga, náuseas e vômitos, dor, dispnéia, problemas de sono, perda de apetite, constipação, diarreia e problemas financeiros (36) (Figura 7).

**Figura 7. Média dos escores de EORTC QLQ-C30 em uma população com mieloma múltiplo e população geral**



EORTC QLQ-C30 (A) significa escores de qualidade de vida globais e funcionais e (B) escores médios de sintomas entre pacientes com MM (n = 156) e uma população normativa pareada por idade e sexo (n = 500).

Nota: As pontuações variam de 0 a 100, em que a maior média de funcionamento e a pontuação de qualidade de vida global indicam melhor QVRS, enquanto uma maior média de pontuação de sintomas indica mais sintomas.

\*P <0,0001 pequenas diferenças clinicamente importantes; \*\*P <0,0001 moderadas diferenças clinicamente importantes;

\*\*\*P <0,0001 grandes diferenças clinicamente importantes. §P <0,01 pequenas diferenças clinicamente importantes;

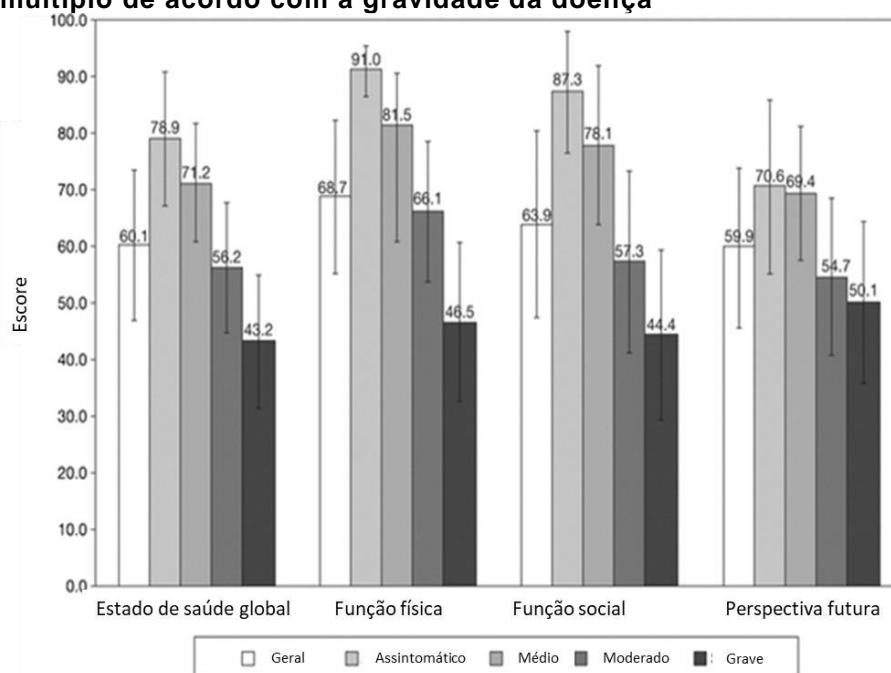
\*P <0,0001 pequenas diferenças clinicamente importantes; \*\*P <0,0001 moderadas diferenças clinicamente importantes.

Fonte: Mols et. al (2012) (36)

O agravamento da QVRS vem sendo associado com a progressão da doença. Em um estudo realizado em 11 centros do Reino Unido e Alemanha, a QVRS foi comparada entre pacientes com MM com gravidade variável usando o EORTC QLQ-C30 e QLQ-MY20 (29). Com base na gravidade de seus sintomas relacionados ao MM e eventos adversos relacionados ao tratamento, os pacientes foram categorizados nos seguintes subgrupos: (i) assintomático, sem sintomas / eventos adversos (ii) levemente sintomático, tendo relatado  $\geq 1$  sintoma leve / evento adverso e sem sintomas moderados ou graves / eventos adversos (iii) moderadamente sintomático, tendo relatado  $\geq 1$  sintoma moderado / evento adverso e sem sintomas graves / eventos adversos (iv) gravemente sintomático, tendo relatado  $\geq 1$  sintomas graves / eventos adversos (29).

Os resultados do estudo mostraram que à medida que a gravidade dos sintomas de MM aumentou (de doença assintomática a doença gravemente sintomática), a QVRS piorou com relação ao estado de saúde global / qualidade de vida, funcionamento físico, funcionamento social e perspectiva futura (Figura 8) (29).

**Figura 8. Escores de EORTC QLQ-C30 e QLQ-MY20 em pacientes com mieloma múltiplo de acordo com a gravidade da doença**



As pontuações variam de 0 a 100, onde uma pontuação maior indica uma melhor QVRS; barras de erro representam desvio padrão.

Fonte: Jordan et al. 2014 (29)

### 1.6.2 Carga Econômica

O MM também está associado a uma carga econômica substancial. Dado o seu curso clínico complicado e a disponibilidade de múltiplas alternativas terapêuticas, é cada vez mais importante entender os padrões de custo ao longo da evolução da doença.

No Brasil, estudos que avaliam o custo do MM de acordo com a perspectiva do SUS ainda são escassos. Em 2014, Saccilotto realizou uma análise de custo da doença, a partir das informações disponíveis na tabela de serviços de faturamento do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (41). A autora estimou um custo anual por paciente de R\$ 1.232,64, considerando apenas o custo do medicamento talidomida, além dos valores de exames, internação e consultas médicas especificados na tabela do SUS. A análise não considerou hemodiálise, transplante e demais medicamentos quimioterápicos e profilaxias, ou eventos adversos. Levando em conta uma estimativa de 7.600 pacientes com MM no Brasil, os resultados apontaram para um custo anual de R\$ 9.368.064,00 (41). Entretanto, dadas as limitações metodológicas apresentadas, estima-se que o custo atual do MM no país seja bem superior a esse resultado.

Entre os estudos internacionais que investigaram o custo do MM em diferentes populações, um ponto em comum encontrado é que as hospitalizações, o transplante e os medicamentos são os principais fatores propulsores da alta carga econômica da doença (42–44). Em um estudo transversal conduzido entre 2088 e 2011 com 236 pacientes MM na Itália, as hospitalizações representaram 29,4% dos custos totais. O principal fator responsável pelos custos hospitalares foi identificado como o custo

associado ao transplante (94,6%), enquanto a quimioterapia e as fraturas esqueléticas representaram menos de 1% e 2% dos custos hospitalares, respectivamente (43). Em termos de uso de recursos, internações hospitalares constituíram 85,3% dos custos de todos os episódios hospitalares. O transplante foi a principal causa de internação hospitalar (50%), seguido por investigações clínicas, procedimentos ou outras doenças (26,5%); fraturas esqueléticas (11,8%); e quimioterapia (11,8%). No geral, o tempo médio de admissão foi de 17,3 (Desvio Padrão [DP] 9,6) dias e os pacientes com MM sintomáticos que foram submetidos a transplante representaram o maior número de internações (82,9%) (43).

Nos Estados Unidos, um estudo retrospectivo de uma base de dados de um plano de saúde revisou informações de 4.836 episódios de tratamento MM iniciados entre 2005 e 2010 (42). Os resultados mostraram que o atendimento ambulatorial e as hospitalizações juntos representaram 56,1% (30,3% e 25,8%, respectivamente) dos custos totais com a saúde. Inicialmente, os custos relacionados às consultas ambulatoriais e hospitalares diferiram quando examinados por tipo de terapia medicamentosa. Por exemplo, durante um ano após o início do tratamento, os custos médios ambulatoriais não ajustados por episódio de tratamento foram significativamente maiores com a talidomida do que com outros medicamentos de quimioterapia ou radioterapia (Tabela 4) (42). Depois de ajustar as características do paciente, comorbidades ou linhas de tratamento, o número médio previsto de consultas ambulatoriais por episódio de tratamento, durante um ano após o início do tratamento, pareceu similar entre as terapias (talidomida versus outra: HR 0,955 [IC 95% 0,907 - 1,005]) (42).

**Tabela 4. Custos de hospitalizações não ajustados por episódio de tratamento durante um ano após o início do tratamento**

Custos de hospitalização	Total (N = 4.836)	Talidomida (N = 795)	Outros (N = 2.677)	p-valor vs. outros
<b>Ambulatorial</b>	35.863 (60.214)	47.397 (80.360)	30.946 (51.758)	<0,001
<b>Emergência</b>	439 (1.392)	363 (796)	452 (1.618)	0,134
<b>Internação hospitalar</b>	30.480 (70.871)	33.396 (66.578)	27.705 (65.521)	0,032
<b>Outros recursos</b>	3.924 (14.645)	4.075 (15.556)	3.893 (15.130)	0,768

Fonte: adaptado de Teitelbaum et al., 2013 (42).

Quando examinados ao longo do tempo, os custos hospitalares relacionados ao MM apresentam um declínio de forma constante após o início do tratamento de primeira e segunda linha. Arikian e cols. (2015) conduziram uma análise retrospectiva em uma base de dados de nos EUA, avaliando informações de pacientes com MM tratados com regimes a base de bortezomibe ou lenalidomida entre 2006 e 2013 (44). Os resultados mostraram que os custos médicos mensais por paciente, incluindo custos com internação, ambulatório e departamento de emergência, diminuíram a cada trimestre, ao longo da linha de tratamento, com custos começando em US\$ 15.734 por mês durante o primeiro trimestre do início da terapia e diminuindo constantemente até alcançar um patamar de US\$ 5082 por mês após 18 meses após o início da terapia (44).

De fato, a aquisição de medicamentos também contribui significativamente para os altos custos de tratamento com MM. Entretanto, assim como os custos hospitalares, os custos com medicamentos também apresentam queda após o início das terapias de primeira e segunda linha (44). No estudo de Arikian e cols. (2015), os custos dos medicamentos diminuíram durante cada trimestre do tratamento de primeira linha, de aproximadamente US\$ 9.000 por mês para US\$ 3.000 por mês aos 18 meses após o início do tratamento (44). No início da terapia de segunda linha, os custos com medicamentos aumentaram para aproximadamente US\$ 8.500 e, em seguida, diminuíram para aproximadamente US\$ 4.000 após 18 meses. Além disso, quando examinados pela terapia, os custos mensais com medicamentos foram maiores com regimes baseados em lenalidomida (US\$ 4.101) do que os regimes baseados em bortezomibe (US\$ 3.813). Declínios constantes nos custos dos medicamentos ao longo do tempo também foram observados com regimes baseados em lenalidomida e bortezomibe (44).

A carga econômica que o MM impõe também está relacionada a custos indiretos, muitas vezes associados à perda de produtividade dos pacientes. Um estudo americano realizado por Merola e cols. (2017) demonstrou que pacientes com MM podem perder de 88 a 110 dias de trabalho, dependendo do tipo de terapia recebida, o que pode representar valores de \$14.467 a \$18.329 (45). Um estudo conduzido na Eslováquia em 2018, encontrou que a maior parte dos valores de perda de produtividade dos pacientes com MM está relacionada à morte prematura (96%, € 128 179); outros componentes que também contribuíram foram ausência ao trabalho devido à doença (2%, € 2.813.28) e taxas e outras deduções requeridas por lei (2%, € 2.542) (46).

Sabe-se que os regimes terapêuticos para MM à base de bortezomibe e outros imunomoduladores possuem custos elevados. Por outro lado, ao proporcionarem melhores desfechos aos pacientes como maior sobrevida global (SG) e/ou sobrevida livre de progressão (SLP), estes têm o potencial de levar à diminuição de custos em outros aspectos da doença como hospitalizações e perda de produtividade. Além disso, medicamentos como o bortezomibe, que podem ser administrados de forma subcutânea, podem contribuir para economia em recursos ambulatoriais, como observado na análise de Touati et. al (2016), onde houve uma redução de 16,5% dos custos ( $p < 0,0001$ ) quando comparados pacientes tratados no ambulatório e em casa com aqueles tratados somente no ambulatório (47).

## 2. PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA

O tratamento para MM é recomendado para pacientes com doença ativa ou aqueles com biomarcadores de malignidade que indicam que estão em risco iminente de desenvolvimento de doença ativa (48,49).

O MM é uma doença de tratamento particularmente desafiador, devido à sua heterogeneidade, ao desenvolvimento de doença resistente que levam a várias recidivas e o número crescente de agentes disponíveis (48,49). Atualmente, existem



sete classes de agentes para MM, se traduzindo em várias combinações possíveis de tratamento, que incluem:

- Agentes alquilantes: melfalano e ciclofosfamida
- Antraciclina: adriamicina (doxorubicina) e doxorubicina lipossômica peguilhada
- Corticosteroides: dexametasona e prednisona
- Imunomoduladores: talidomida e lenalidomida
- Inibidores de proteassoma (IP): bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe
- Anticorpos monoclonais: daratumumabe e elotuzumabe

A abordagem padrão de primeira linha para pacientes com MM sintomáticos com menos de 65 anos ou pacientes com maior idade em boa condição clínica, é a indução seguida por terapia de dose elevada (HDT, do inglês *High-Dose Therapy*) com transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (TACTH) (49,50).

Entretanto, estes pacientes mais jovens e aptos formam uma minoria do grupo de pacientes. A maior parte dos pacientes restantes é tratada com quimioterapia convencional combinada com um ou mais novos agentes ou com terapia à base de novo agente. Portanto, a decisão primária de tratamento no MM é se um paciente é elegível para TACTH ou se deverá seguir a via de tratamento sem transplante (49,50).

### 2.1.1 Transplante de Células Tronco Hematopoéticas

O processo de TACTH em si é desafiador. Apesar do fato dos pacientes serem pré-selecionados cuidadosamente quanto à elegibilidade, entre 1% e 2% dos pacientes eventualmente morrerão como resultado do procedimento (28). Portanto, pacientes escolhidos para realização de TACTH deverão ser fisicamente e biologicamente aptos para suportar os rigores do transplante. Também é importante avaliar se os possíveis benefícios do transplante superam os riscos de toxicidade e eventos adversos (49,50). Os parâmetros avaliados para elegibilidade estão descritos abaixo:

- **Idade:** Nos Estados Unidos, o limite etário superior para TACTH é flexível, e os pacientes podem receber transplante até os 75 anos de idade, contanto que apresentem bom *status* funcional com comorbidades mínimas (28,48). No entanto, pacientes de 65-70 anos poderão necessitar de reduções de dose de melfalano, dependendo do seu performance status. Em muitos outros países, o limite etário superior para transplante é menor e TACTH é raramente oferecido a pacientes com mais de 70 anos (28). Na Europa, as diretrizes ESMO recomendam TACTH para pacientes com menos de 65 anos de idade ou pacientes aptos de <70 anos em boa condição clínica, ao passo que a *European Myeloma Network* recomenda TACTH para pacientes clinicamente aptos, sem nenhuma menção de um limite etário de corte (49,51).
- **Performance status:** A *performance status* é uma forma de quantificar o bem estar geral de um paciente. É a capacidade de realizar as atividades da vida

cotidiana é muito importante para que qualquer candidato ao HDT e TACTH esteja bem o suficiente para tolerar o procedimento. Como resultado, os pacientes com *performance status* mais insatisfatório podem não ser adequados para HDT, particularmente se forem mais velhos (52).

- **Comorbidades:** Pacientes que recebem quimioterapia em dose elevada e submetidos a TACTH deverão estar com saúde razoável, sem nenhuma comorbidade séria ou significativa que possa afetar sua capacidade de tolerar o tratamento. Em particular, os pacientes não deverão apresentar comorbidade ou apenas apresentar comorbidades leves nos pulmões, fígado, coração ou rins (48,52).
- **Função dos órgãos:** Todos os candidatos para quimioterapia de dose elevada deverão apresentar função hepática, renal, pulmonar e cardíaca suficiente para suportar o tratamento (48). No entanto, as diretrizes da NCCN afirmam que a disfunção renal não deverá ser observada como uma contraindicação absoluta ao transplante (48). O comprometimento renal também não é considerado uma contraindicação ao tratamento nas diretrizes atuais do IMWG, sugerindo que TACTH pode ser uma opção para pacientes mais jovens (<60 anos de idade) com comprometimento renal que apresentam doença sensível à quimioterapia e em bom *performance status* (53). Na prática, poderá ser oferecido HDT-TACTH a pacientes com comprometimento renal em determinados centros especialistas em transplante, com experiência em particular no tratamento destes pacientes.
- **Preferência do paciente:** Os riscos e benefícios de HDT-TACTH deverão ser discutidos com o paciente individual, de modo que possa tomar uma decisão colegiada sobre suas opções de tratamento. Os pacientes deverão estar dispostos a realizar o transplante e compreendem e aceitam a natureza agressiva do procedimento e os riscos associados (51).

### 2.1.2 Avaliação de estado e fragilidade do paciente

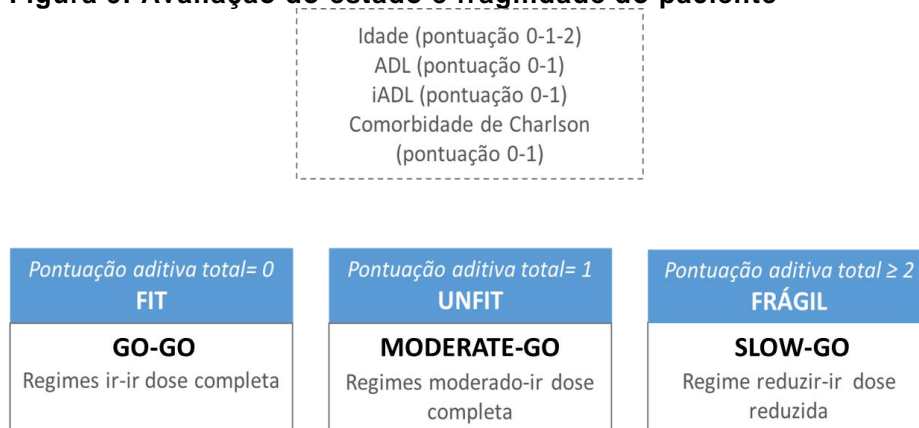
Historicamente, pacientes não elegíveis para transplante foram tratados com melfalano-prednisona (MP) por até 1 ano. Entretanto, poucos pacientes atingiram remissão completa ou um estado prolongado sem doença (54). Nos últimos anos, com a adição dos imunomoduladores e IPs ao regime MP, observou-se um benefício crescente da terapia para esse grupo de pacientes (49,54).

O equilíbrio da eficácia e toxicidade é uma consideração crítica ao selecionar terapia para pacientes não elegíveis ao transplante que representam uma população em geral altamente heterogênea (54). Em particular, as vantagens da sobrevida prolongada associada a agentes mais novos devem ser equilibradas contra o risco de eventos adversos, que é maior em pacientes idosos (54). O estadiamento ISS já reflete a carga de comorbidade relacionada à idade do paciente a um certo grau, mas avaliações mais detalhadas do estado do paciente versus fragilidade são necessárias para otimizar o tratamento de pacientes idosos (54).



A ferramenta de avaliação endossada pela *European Myeloma Network* classifica os pacientes não elegíveis para transplante em um de três grupos – FIT, UNFIT ou frágil – com base em uma pontuação aditiva total. Esta pontuação se baseia em uma combinação de quatro fatores-chave: idade, pontuação de comorbidade de Charlson, atividades da vida cotidiana (ADL) e atividades instrumentais da vida cotidiana (IADL) (55,56). Com base nestes agrupamentos, os pacientes são diferenciados apropriadamente em uma das três categorias de tratamento, com reduções na dose conforme indicado (Figura 9).

**Figura 9. Avaliação do estado e fragilidade do paciente**



ADL: atividades da vida cotidiana iADL: atividades instrumentais da vida cotidiana  
 Fonte: elaboração própria a partir de Ludwig et al. 2014 (55)

### 2.1.3 Combinações terapêuticas disponíveis

Muitos dos regimes utilizados primeira linha no contexto sem transplante são similares aos utilizados em candidatos a transplante como terapia de indução. Entretanto, combinações que contêm melfalano podem comprometer a reserva de células tronco, portanto, são recomendados apenas a pacientes que certamente não prosseguirão para transplante (50). As descrições das combinações mais comumente utilizadas no cenário de tratamento dos paciente de 1ª linha inelegíveis ao TMO estão apresentadas abaixo:

- Melfalano-prednisona-bortezomibe (VMP): VMP é reconhecido como um padrão de tratamento internacional para pacientes com MM inelegíveis ao transplante (57). No entanto, há uma tendência em direção ao uso reduzido de melfalano na terapia de primeira linha (54). O estudo VISTA, cujos resultados serão mais explorados nas metanálises incluídas na revisão sistemática desse dossiê, demonstrou que o regime de combinação tripla VMP forneceu taxas de respostas significativamente superiores e melhores resultados de sobrevida em comparação a MP isoladamente (58,59). Uma variante de dose menos intensa de VMP (VISTA-lite) demonstrou eficácia acentuada com toxicidade reduzida (60). No estudo clínico GEM2005, a SLP mediana foi de 32 meses para pacientes tratados com VISTA-lite e 23 meses para aqueles nos grupos VTP

(bortezomibe-prednisona-talidomida) (P=0,09). VISTA-lite também prolongou de modo significativo a SG em comparação a VTP (mediana de 63 e 43 meses, respectivamente; proporção de risco [HR]: 0,67, P=0,01) (61).

- Lenalidomida (contínua) e dexametasona em dose baixa ([cont]Rd): Este regime tem se tornado crescentemente popular como terapia primária para pacientes idosos não elegíveis ao transplante (54). Em um estudo recente de 1.623 pacientes inelegíveis ao transplante, Rd administrado até progressão da doença ou intolerância ([cont]Rd) foi comparado a MPT administrado por 12 ciclos ou Rd administrado por 18 ciclos. [Cont]Rd atingiu um benefício significativo em relação a Rd e MPT, e um aumento significativo na SG em comparação a MPT (62).
- Melfalano-prednisona-talidomida (MPT): o regime MPT é adequado para uso na maior parte de pacientes inelegíveis ao transplante e se tornou um padrão de tratamento internacional ao MM no contexto sem transplante (54). Uma metanálise de dados de mais de 1600 pacientes de 6 estudos clínicos randomizados descobriu que MPT foi associado a taxas de resposta superiores e melhora na SLP e SG em comparação a MP isoladamente. A SLP mediana melhorou de 14,9 para 20,3 meses e a SG mediana de 32,7 para 39,3 meses com terapia com MPT vs MP isoladamente. Entretanto, MPT é inferior a Rd em termos SLP e SG (63).
- Bortezomibe/ talidomida/ prednisona (VTP) ou Bortezomibe/ talidomida/ dexametasona (VTD): O regime de terapia tripla de VTP não demonstrou uma vantagem clara em relação a VMP em estudos clínicos, e pode ser difícil para pacientes idosos tolerarem (61). No entanto, uma estratégia similar na qual prednisona é substituída por um corticosteroide diferente (dexametasona) demonstrou boa eficácia em pacientes mais jovens. Esses tratamentos são mais utilizados no contexto de pacientes com insuficiência renal (54,57).
- Melfalano-prednisona-lenalidomida (MPR): essa combinação não é frequentemente utilizada. Em estudos clínicos, a adição de lenalidomida a MP até o momento não demonstrou vantagem clara de sobrevida em relação a MP isoladamente ou MPT (57). Não há dados para sugerir que a terapia tripla com MP e lenalidomida, quando seguida por tratamento mais longo com lenalidomida, é viável e eficaz em pacientes idosos. MPR também foi comparado com Rd e CPR sem diferença na eficácia, porém aumentou substancialmente a toxicidade em relação ao regime mais bem tolerado de Rd (54,64).
- Ciclofosfamida/talidomida/dexametasona (CTD): Esta combinação foi comparada a MP e é superior em termos de taxas de resposta, porém não induz uma vantagem clara de sobrevida (57).
- Bortezomibe/ciclofosfamida/dexametasona (VCD): o regime VCD, também chamado de CyBorD, é incluído como um dos regimes recomendados para pacientes inelegíveis para transplante nas diretrizes clínicas, como demonstrado

a seguir. Três estudos de fase 2 em pacientes com MM recém-diagnosticado demonstraram que VCD pode fornecer taxas de resposta elevadas, com respostas observadas mesmo em pacientes com citogenética desfavorável (50).

- Bortezomide/lenalidomida/dexametasona (VRD): o regime VRD é um dos preferidos pelas diretrizes clínicas para o tratamento de MM. Resultados de estudos de fase II têm demonstrado que VRD é um regime bem tolerado em todos os pacientes com MM, não tratados, independentemente do status de elegibilidade para HSCT. O estudo de fase III SWOG S0777 comparou VRD com RD como terapia de indução, sem intenção de um transplante imediato e relatou resultados superiores para o regime de três drogas (50).
- Daratumumabe/bortezomibe/melfalano/prednisona (Dara-VMP): no estudo randomizado de fase III (ALCYONE) a adição de daratumumabe ao regime VMP aumentou a taxa de resposta global (TRG) (90,9% vs. 73,9%) e a SLP em 18 meses (72% vs. 50%) em pacientes com MM ineleáveis a transplante. Em relação à toxicidade, houve um aumento de infecções grau 3 e 4 (23% vs. 15%) e infecções relacionadas à infusão foram observadas em 27,7% dos pacientes. Devido a esses resultados, o regime Dara-VMP vem sendo recomendado pelas diretrizes clínicas mais atuais (50).

Em geral, as diretrizes clínicas recomendam que os pacientes com MM ineleáveis a transplantes sigam regimes com três agentes terapêuticos, os regimes duplos ficam reservados a pacientes muito idosos ou frágeis, conforme a classificação explicitada na seção anterior. As recomendações das principais diretrizes estão descritas abaixo:

**Tabela 5. Recomendações das diretrizes clínicas**

Diretriz	Terapias recomendadas
<b>NCCN (50)</b>	<p><b>Terapia para pacientes ineleáveis a transplante</b></p> <p><u>Regimes preferidos:</u> VRD (categoria 1); RD baixa dose (categoria 1); VCD; Dara-VMP (categoria 1)</p> <p><u>Outros regimes recomendados:</u> DRD; KRd; KCD e IRD</p> <p><u>Úteis em certas circunstâncias:</u> VD e CRD</p> <p><b>Terapia de manutenção</b></p> <p><u>Regimes preferidos:</u> Lenalidomida (categoria 1)</p> <p><u>Outros regimes recomendados:</u> Bortezomibe</p>
<b>ASCO (65)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As terapias triplas, incluindo bortezomibe, lenalidomida e dexametasona, devem ser consideradas. O regime De-VMP também podem ser considerado (<i>Tipo: baseado em evidências; Qualidade das evidências: alta, o benefício supera os danos; Força da recomendação: forte</i>).</li> <li>• A terapia contínua deve ser oferecida em terapia de duração fixa ao iniciar um medicamento imunomodulador</li> </ul>

	ou regime baseado em IP ( <i>Tipo: baseado em evidências; Qualidade das evidências: alta, o benefício supera os danos; Força da recomendação: forte</i> ).
<b>ESMO (57)</b>	1ª opção: VMP ou RD ou VRD 2ª opção: MPT ou VCD Outras opções: CTD,MP, bendamustina, prednisona
<b>EMN (51)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VMP ou MPT são as terapias padrões para pacientes inelegíveis para transplante (1A).</li> <li>• Devido à sua excelente tolerabilidade, menor indução de polineuropatia e maior duração da terapia, os esquemas semanais de bortezomibe são preferidos, especialmente em pacientes idosos, inaptos ou frágeis (2B).</li> <li>• Rd também é uma opção eficaz para esses pacientes (2B).</li> </ul>
<b>IMWG (66)</b>	Fit: MPT ou VMP/ VMPT-VT ou VCD/VRD ou MPR-/Rd Unfit: Baixa dose de MPT/VMP Ou Vd/ Rd
<b>DDT do Ministério da Saúde (17)</b>	Não especifica combinações, estabelecendo apenas que: “os seguinte medicamentos possuem atividade clínica anti-mieloma e podem ser igualmente usados na poliquimioterapia de primeira linha em diferentes combinações: bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida.”

RD: Lenalidomida/ dexametasona; VCD: Bortezomibe/ ciclofosfamida/ dexametasona; VRD: bortezomibe/ lenalidomida/ dexametasona; De-VMP: daratumumabe/ bortezomibe/ melfalano/ prednisona; KRd: carfilzomibe/ lenalidomida/ dexametasona; KCD: Carfilzomibe/ ciclofosfamida/ dexametasona; IRD: Ixazomibe/ lenalidomida/ dexametasona; VD: bortezomibe/ dexametasona; CRD: Ciclofosfamida/ lenalidomida/ dexametasona; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ASCO: American Society of Clinical Oncology; ESMO: European Society for Medical Oncology; EMN: European Myeloma Network; IMWG: International Myeloma Working Group; DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

### 2.1.4 Critérios para Avaliação de Desfechos

O IMWG estabelece critérios para a avaliação da resposta ao tratamento. Na versão mais atual foi incorporado o desfecho de a doença residual mínima (DRM) para aprofundamento dos critérios de remissão completa (9).

**Tabela 6. Critérios de Resposta ao tratamento pelo International Myeloma Working Group (IMWG)**

Categoria da Resposta	Critérios
<b>Critérios de resposta por DRM-requer presença RC</b>	
<b>DRM-negativa, mantida</b>	Negatividade da DRM na MO por NGF ou por " NCS, ou ambos, e por exames de imagem como definido abaixo, confirmado com 1 ano de intervalo, no mínimo. Avaliações subsequentes podem ser usadas para especificar mais à frente a duração da negatividade (p.ex., DRM negativo aos 5 anos).
<b>DRM-negativa, por Citometria de Fluxo</b>	Ausência de células plasmáticas clonais imunofenotipicamente aberrantes por NGF no aspirado de MO, utilizando o procedimento operacional padrão do EuroFlow para detecção de DRM em mieloma múltiplo (ou método equivalente validado), com um mínimo de sensibilidade de 1 em 105 células nucleadas.
<b>DRM-negativa por Sequenciamento</b>	Ausência de células plasmáticas clonais por NGS no aspirado de MO no qual a presença de um clone é definido como menos do que duas leituras de sequenciamento idênticas, obtidas por

Categoria da Resposta	Critérios
	sequenciamento do DNA do aspirado da MO, usando um método equivalente validado, com um mínimo de sensibilidade de 1 em 105 células nucleadas.
<b>DRM-negativa + exames de imagem</b>	Negatividade da DRM como definido por NFG ou NGS mais o desaparecimento de cada área de aumento de captação do traçador encontrado em PET-TC de base ou anterior, ou diminuição para menos do que o valor de captação padronizado (SUV) do pool sanguíneo do mediastino, ou diminuição para menos do que a captação dos tecidos normais adjacentes
<b>Critérios de resposta padrão do IMWG****</b>	
<b>RC "rigorosa" ("stringent")</b>	Remissão completa, como descrito abaixo, mais razão de cadeias leves livres (FLC) normal, e ausência de células na biópsia de MO por imunohistoquímica (razão $\kappa/\lambda \leq 4:1$ ou $\geq 1:2$ para os pacientes $\kappa$ e $\lambda$ , respectivamente, após a contagem de $\geq 100$ células plasmáticas)
<b>RC*</b>	Imunofixação negativa no soro e na urina, desaparecimento de qualquer plasmocitoma de partes moles, e $< 5\%$ de plasmócitos na medula óssea;
<b>RPMB**</b>	Componente M sérico e urinário detectável por imunofixação mas não por eletroforese, ou redução de $\geq 90\%$ no componente sérico mais componente M urinário $< 100$ mg/24h;
<b>RP</b>	Redução de $\geq 50\%$ da proteína M sérica e redução da proteína M urinária de 24h de $\geq 90\%$ ou para $< 200$ mg/24h; Se a proteína M sérica e urinária não forem mensuráveis, uma redução de $\geq 50\%$ na diferença entre os níveis de CLL envolvida e não envolvida será necessária ao invés do critério da proteína M; Se a proteína M sérica e urinária e o ensaio para CLL sérica não forem mensuráveis, uma redução de $\geq 50\%$ nos plasmócitos da MO será necessário ao invés do critério da proteína M, desde que a percentagem basal tenha sido $\geq 30\%$ ; Além disso, se estiver presente ao diagnóstico, é necessário que haja uma redução de $\geq 50\%$ no tamanho de plasmocitomas de partes moles (soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares máximos [SDP] das lesões medidas)*** Se forem realizados estudos radiológicos, não pode ter havido evidências de progressão ou de novas lesões ósseas
<b>RM</b>	Redução de $\geq 25\%$ , mas $\leq 49\%$ da proteína M sérica e redução na proteína M urinária em 50% a 89%; Além disso, se estiver presente ao diagnóstico, é também necessário que haja uma redução de $\geq 50\%$ no tamanho de plasmocitomas de partes moles; Não pode ter havido aumento no tamanho ou número de lesões líticas ósseas (o desenvolvimento de fratura de compressão não exclui a resposta)
<b>DE</b>	Não preenche os critérios para RC, RPMB, RP ou PD; sem evidências de progressão ou de novas lesões ósseas, no caso de realização de estudos radiológicos. Não recomendado para uso como indicador de resposta; estabilidade da doença é melhor descrita informando a estimativa do tempo para progressão.

DRM, doença residual mínima; MO, medula óssea; NGF, *next generation flow* (citometria de fluxo de próxima geração); NGS, *next generation sequencing* (sequenciamento de próxima geração); Euroflow, padronização internacional para a citometria de fluxo; DNA, ácido desóxirribonucleico; PET-TC, *positron emission tomography-computerized tomography* (tomografia por emissão de pósitrons); SUV, *standardized uptake value* (valor de captação padronizado); FLC, *free light chain* (cadeia leve livre);  $\kappa$ , cadeia leve kappa;  $\lambda$ , cadeia leve lambda; RC, resposta completa; CLL, cadeia leve livre; M, monoclonal; RPMB, resposta parcial muito boa; RP, resposta parcial; RM, resposta mínima; DE, doença estável.

\*Em pacientes para os quais a única doença mensurável for pelo nível de CLL, uma razão normal de CLL entre 0,26 e 1,65 será necessária, além dos critérios de RC; serão necessárias duas mensurações consecutivas.

\*\*Em pacientes para os quais a única doença mensurável for pelo nível de CLL sérico, uma diminuição de > 90% na diferença entre os níveis de CLL envolvida e não envolvida será necessária, além dos critérios de RPMB; serão necessárias duas mensurações consecutivas.

\*\*\*As medidas dos plasmocitomas devem ser feitas a partir da porção TC do PET-TC, ou da RM, ou TC dedicados onde for aplicável. Para pacientes com envolvimento somente da pele, as lesões cutâneas devem ser medidas com uma régua. A medida do tamanho do tumor será determinada pelo SDP.

\*\*\*\*Duas mensurações consecutivas serão necessárias antes de um novo tratamento para todas as categorias.  
Fonte: Monteiro, 2017

### 3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

Como descrito na seção anterior, o bortezomibe representou uma mudança de paradigma no tratamento do MM. Entretanto, mesmo tendo sido introduzido há mais de 14 anos no cenário brasileiro (67), o bortezomibe, ainda não é uma opção de tratamento ofertada de forma centralizada no Sistema Único de Saúde (SUS). Desta forma, a falta de acesso à esta tecnologia inovadora ainda figura como a principal necessidade médica não atendida em relação aos pacientes brasileiros com MM.

Apesar de o bortezomibe ser apontado na DDT do Ministério da Saúde com uma das alternativas para o tratamento da MM, sua disponibilidade ainda não é uma realidade na prática. Sabe-se que o fornecimento dos medicamentos oncológicos se dá pela Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC), que possui um teto de valor para o tratamento de MM, o qual não cobre os custos de aquisição de bortezomibe.

Como observado na seção 2, os regimes contendo bortezomibe estão entre os mais recomendados pelas diretrizes clínicas, baseado no mais alto grau de evidência. Recentemente, bortezomibe foi incluído na lista de medicamentos essenciais da OMS para o tratamento de MM. Essa lista apresenta as necessidades mínimas de medicamentos para um sistema básico de assistência médica, listando os medicamentos mais eficazes, seguros e de baixo custo para condições prioritárias. Com essa lista, a OMS sugere fortemente onde os governos devem investir recursos para seus sistemas de saúde (68).

Desta forma, os pacientes com MM atendidos no SUS ainda ficam limitados ao tratamento com esquemas quimioterápicos mais antigos e de menor eficácia. Isto possui um impacto direto não só nos principais objetivos do tratamento, como o controle da doença e o prolongamento da sobrevida, como também em desfechos secundários como melhora da qualidade de vida desses pacientes (67).

### 4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

#### 4.1 Indicação

Bortezomibe é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo:

- Que não receberam tratamento prévio e impossibilitados de receberem tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante de medula óssea. Nesses pacientes, bortezomibe é utilizado em combinação com melfalano e prednisona.



- Que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a receberem tratamento de indução com alta dose de quimioterapia com transplante de células-tronco hematopoiéticas. Nesses pacientes, bortezomibe é utilizado em combinação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida.
- Que receberam pelo menos um tratamento anterior.
- O retratamento com bortezomibe pode ser considerado para pacientes com mieloma múltiplo que haviam respondido previamente ao tratamento com bortezomibe. O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses.

## 4.2 Características farmacológicas

O bortezomibe é um inibidor reversível da atividade do tipo quimiotripsina do proteassoma 26S em células de mamíferos. O proteassoma 26S é um complexo proteico grande que degrada proteínas ubiquitinadas. A via da ubiquitina-proteassoma apresenta um papel essencial na regulação da concentração intracelular de proteínas específicas, mantendo, desta forma, a homeostase intracelular. A inibição do proteassoma 26S impede esta proteólise dirigida o que pode afetar as cascatas múltiplas de sinalização dentro da célula. Esta interrupção dos mecanismos normais de homeostasia pode levar à morte celular. Os experimentos demonstraram que o bortezomibe é citotóxico para uma variedade de tipos de células neoplásicas *in vitro*. O bortezomibe causa um retardo no crescimento tumoral *in vivo* em modelos tumorais pré-clínicos, incluindo mieloma múltiplo.

## 4.3 Posologia e Modo de Administração

Bortezomibe pode ser administrado por ambas as vias IV ou SC.

Para as diferentes vias de administração, diferentes volumes de solução de cloreto de sódio 0,9% são utilizados para reconstituir o medicamento. Após a reconstituição, a concentração de bortezomibe por mL de solução para a administração subcutânea (2,5 mg/mL) é maior que a concentração para a administração intravenosa (1,0 mg/mL).

Como cada via de administração tem diferentes concentrações da solução reconstituída, deve-se ter cuidado ao calcular o volume a ser administrado.

A embalagem de bortezomibe 3,5 mg contém adesivos que sinalizam a via de administração a ser utilizada. Estes adesivos devem ser colados diretamente no frasco-ampola e na seringa de bortezomibe durante sua reconstituição com a finalidade de alertar o profissional de saúde quanto à correta via de administração.

## 5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 5.1 Revisão Sistemática da Literatura

#### 5.1.1 Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de esquemas quimioterápicos com bortezomibe em comparação com os outros esquemas quimioterápicos recomendados pelas DDTs do Ministério da Saúde em pacientes adultos diagnosticados com MM, inelegíveis a tratamento com alta dose de quimioterapia e TACTH.

#### 5.1.2 Metodologia

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 7).

**Tabela 7. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.**

<b>P – População</b>	Pacientes adultos com MM que não receberam tratamento prévio, inelegíveis a tratamento com alta dose de quimioterapia e TACTH
<b>I – Intervenção</b>	Esquemas quimioterápicos com bortezomibe
<b>C – Comparação</b>	Outros esquemas quimioterápicos recomendados pelas DDTs do MS (ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida)
<b>O – Desfechos</b>	Eficácia, segurança e qualidade de vida
<b>Desenho de Estudo</b>	Revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados

DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas; TACTH: transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas; MM: mieloma múltiplo; MS: Ministério da Saúde.

#### 5.1.2.1 Questão de pesquisa

Esquemas quimioterápicos com bortezomibe são eficazes e seguros em comparação com os outros esquemas quimioterápicos recomendados pelas DDTs do MS em pacientes adultos diagnosticados com MM, inelegíveis a tratamento com alta dose de quimioterapia e TACTH?

#### 5.1.2.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com meta-análise;



- Envolvendo pacientes adultos diagnosticados com MM que não receberam tratamento prévio, inelegíveis a tratamento com alta dose de quimioterapia e TACTH;
- Tratados com esquemas quimioterápicos contendo bortezomibe como componente da terapia de indução;
- Estabelecendo comparação com esquemas quimioterápicos recomendados pelas DDTs do Ministério da Saúde (ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida);
- Avaliando pelo menos um dos seguintes desfechos: SG, SLP, TRG, RC, resposta completa ou quase completa, EAs e qualidade de vida.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- Ensaio Clínico Randomizado (ECR);
- Revisões sistemáticas sem meta-análises;
- Estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos;
- Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

### 5.1.2.3 Estratégia de busca

#### 5.1.2.3.1 Bases de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até o início de setembro de 2019 nas bases de dados: MEDLINE via PubMed, *The Cochrane Library*, LILACS e EMBASE via OVID (Tabela 8).

**Tabela 8. Bases de dados para a busca de evidências científicas.**

Bases de Dados	Endereço	Acesso
PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://lilacs.bvsalud.org">http://lilacs.bvsalud.org</a>	LIVRE
EMBASE via OVID	-	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Adicionalmente, foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, instituições correlatas e suas bases de dados. As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.1.2.3.2 *Vocabulário controlado*

Na construção de estratégias de buscas, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas são apresentadas na Tabela 9.

**Tabela 9. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática.**

<p><b>PUBMED</b></p> <p>((("Multiple Myeloma"[Mesh] OR "Multiple Myelomas" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomatoses" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Kahler Disease" OR "Disease, Kahler" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-Multiples")) AND ("Bortezomib"[Mesh] OR "LDP-341" OR "LDP 341" OR "LDP341" OR "PS 341" OR "341, PS" OR "PS-341" OR "PS341" OR "Velcade") AND (((systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[tiab] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[tiab] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR Network Meta-Analysis[tiab] OR Network Meta-Analyses [tiab]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR systematic review[pt] OR meta-analysis[pt])</p> <p><b>Resultados: 75 títulos</b></p>
<p><b>COCHRANE</b></p> <p>("Multiple Myeloma" OR "Myeloma, Plasma-Cell") AND ("Bortezomib" OR "Velcade")</p> <p><b>Revisões: 4</b></p>
<p><b>LILACS</b></p> <p>("Multiple Myeloma" OR "Mieloma Múltiple" OR "Mieloma Múltiplo") AND ("Bortezomib" OR "Bortezomibe" OR "Velcade")</p> <p><b>Resultados: 28 títulos</b></p>
<p><b>EMBASE via OVID</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Multiple Myeloma.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (65456)</li> <li>2 Bortezomib.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (28711)</li> <li>3 velcade.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (3425)</li> <li>4 exp "systematic review"/ (205846)</li> <li>5 systematic review.tw. (160322)</li> <li>6 meta-analy:.mp. (256904)</li> <li>7 2 or 3 (28746)</li> <li>8 1 and 7 (15621)</li> </ol>

9 4 or 5 or 6 (391096)

10 8 and 9 (400)

**Resultados: 400 títulos**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

#### 5.1.2.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão, independentemente. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

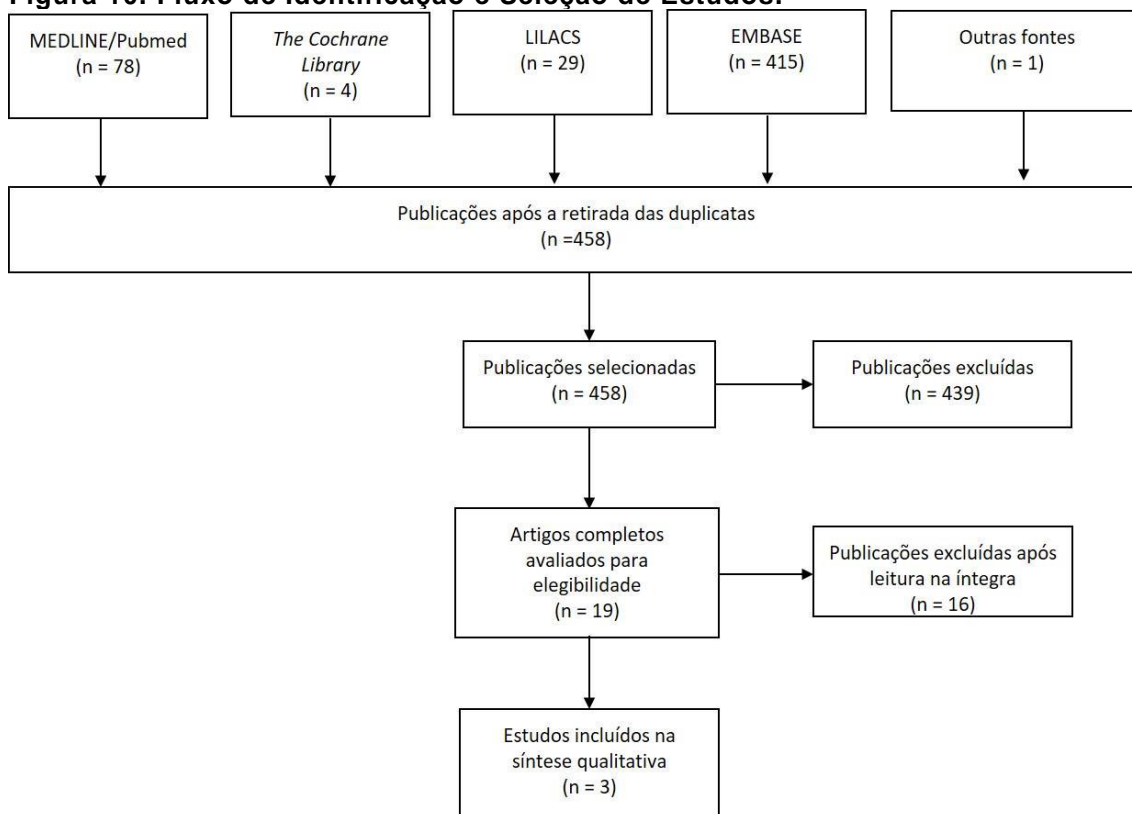
A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) 2 (69), conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (70).

#### 5.1.3 Resultados

Após a realização da busca nas bases de dados, 527 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicatas, foram obtidos 458 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, 19 foram selecionados para leitura na íntegra, dentre os quais três foram incluídos nesta revisão (Figura 10). Os estudos excluídos após leitura na íntegra são apresentados na Tabela 25 - ANEXO 1.

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto e os principais resultados dos estudos encontram-se apresentados na Tabela 10. Os ECRs presentes em todas as meta-análises incluídas nessa revisão estão indicados na Tabela 26 - ANEXO 2, onde estabelece-se uma comparação entre a completude das meta-análises incluídas.

**Figura 10. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.**



5.1.3.1 Caracterização dos estudos selecionados

**Tabela 10. Estudos selecionados para análise qualitativa.**

ID do estudo	Delineamento	População	Comparação	Resultados Somente resultados significativos	Limitações
<b>Blommestein 2019</b> (71)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes com MM não elegíveis a transplante	D, DI, M100, MD, MP, TD, CTD, CTD (a), MPT / MPT-T, VD, VTD, VMP, VTP, VMPT e VT, CPR, Rd, Rd18, MPR, MPR-R, VRd, DaraVMP	<p><b>SLP (vs D)</b> <b>HR; IC 95%</b></p> <p>DaraVMP: 0,19; 0,08-0,45</p> <p>VMPT-VT: 0,22; 0,10-0,51</p> <p>VRd: 0,31; 0,16-0,59</p> <p>MPR-R: 0,39; 0,26-0,59</p> <p>VTD: 0,36; 0,15-0,85</p> <p>VMP: 0,39; 0,20-0,75</p> <p>Rd: 0,44; 0,29-0,65</p> <p>VD: 0,42; 0,18-0,98</p> <p>CPR: 0,46; 0,26-0,79</p> <p>MPT/MPT-T: 0,47; 0,32-0,67</p> <p><b>SLP (vs MPT/MPT-T)</b> <b>HR; IC 95%</b></p> <p>HR: 0,41; IC 95%: 0,19 a 0,91</p>	Inclusão de estudos em inglês apenas.
<b>Kuhr 2016</b> (72)	Revisão sistemática com meta-análise direta e indireta ajustada	Pacientes com MM não elegíveis a transplante	VMP vs. MPT	<p>HR/RR (IC 95%)</p> <p><b>RC: 0,76 (0,70, 0,83), p&lt;0,001</b></p> <p><b>Pelo menos uma RPMB: 0,79</b></p>	Inclusão de estudos em inglês apenas.

				(0,70, 0,90), p<0,001 <b>Pelo menos RP: 0,70 (0,54, 0,90), p=0,005</b>	
				<b>Quaisquer EAs de grau 3-4: 0,55 (0,38, 0,80), p=0,002</b>	
				<b>EA não hematológicos de grau 3/4: 0,55 (0,38, 0,80), p=0,002</b>	
<b>Scott 2016 (73)</b>	Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com MM não elegíveis a transplante	Regimes contendo bortezomibe vs. regimes sem bortezomibe	Peto OR; IC 95% <b>SG: 0,70; 0,59 a 0,82</b>  <b>SLP: 0,57; 0,49 a 0,67</b>  <b>TRC: 3,69; 2,71 a 5,02</b>  <b>TRG: 3,45; 2,63 a 4,53</b>	-

RPMB: resposta parcial muito boa; TRC: taxa de resposta completa; TRG: taxa de resposta global; RC: resposta completa; HR: hazard ratio; SLP: sobrevida livre de progressão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; D: dexametasona; DI: dexametasona e interferon alfa; M100: melfalano 100, MP: melfalano e prednisona; MD: melfalano e dexametasona; TD: talidomida e dexametasona; CTD: ciclofosfamida, talidomida e dexametasona; CTD (a): ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (atenuada); MPT / MPT-T: melfalano, prednisona e talidomida/ melfalano, prednisona e talidomida e manutenção com talidomida; VD: bortezomibe e dexametasona; VTD: bortezomibe, talidomida e dexametasona; VMP: bortezomibe, melfalano e prednisona; VTP: bortezomibe, talidomida e prednisona; VMPT-VT: bortezomibe, melfalano, prednisona, talidomida e bortezomibe e talidomida; CPR: ciclofosfamida, prednisona e lenalidomida; Rd: lenalidomida e dexametasona; Rd18: 18 ciclos de lenalidomida e dexametasona; MPR: melfalano, prednisona e lenalidomida; MPR-R: melfalano, prednisona, lenalidomida e manutenção com lenalidomida; VRd: bortezomibe, lenalidomida, dexametasona; DaraVMP: daratumumabe, bortezomibe, melfalano e prednisona

### 5.1.3.2 Descrição dos estudos

#### **Blommestein e col. (2019) (71)**

Blommestein e col. 2019 (71) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de comparar todas as opções de tratamento para pacientes com MM não elegíveis a transplante.

Foram considerados ECR de fase III com pacientes adultos (idade  $\geq$  18 anos) recentemente diagnosticados com MM não elegíveis a transplante. As buscas foram realizadas até março de 2016. Para incorporar os estudos mais recentes, a publicação da análise interina pré-especificada do ECR de fase III ALCYONE com a comparação de DaraVMP *versus* VMP foi adicionada como registro adicional.

Os desfechos de eficácia [*hazard ratio* (HR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para sobrevida livre de progressão] foram extraídos e sintetizados em uma meta-análise em rede de efeitos aleatórios. O tratamento mais antigo (dexametasona) foi selecionado como tratamento de referência a partir do qual a eficácia relativa de todos os tratamentos foi estimada. Foi realizada uma análise semelhante para MPT como tratamento de referência, visto que este regime foi utilizado como comparador em diversos ECRs.

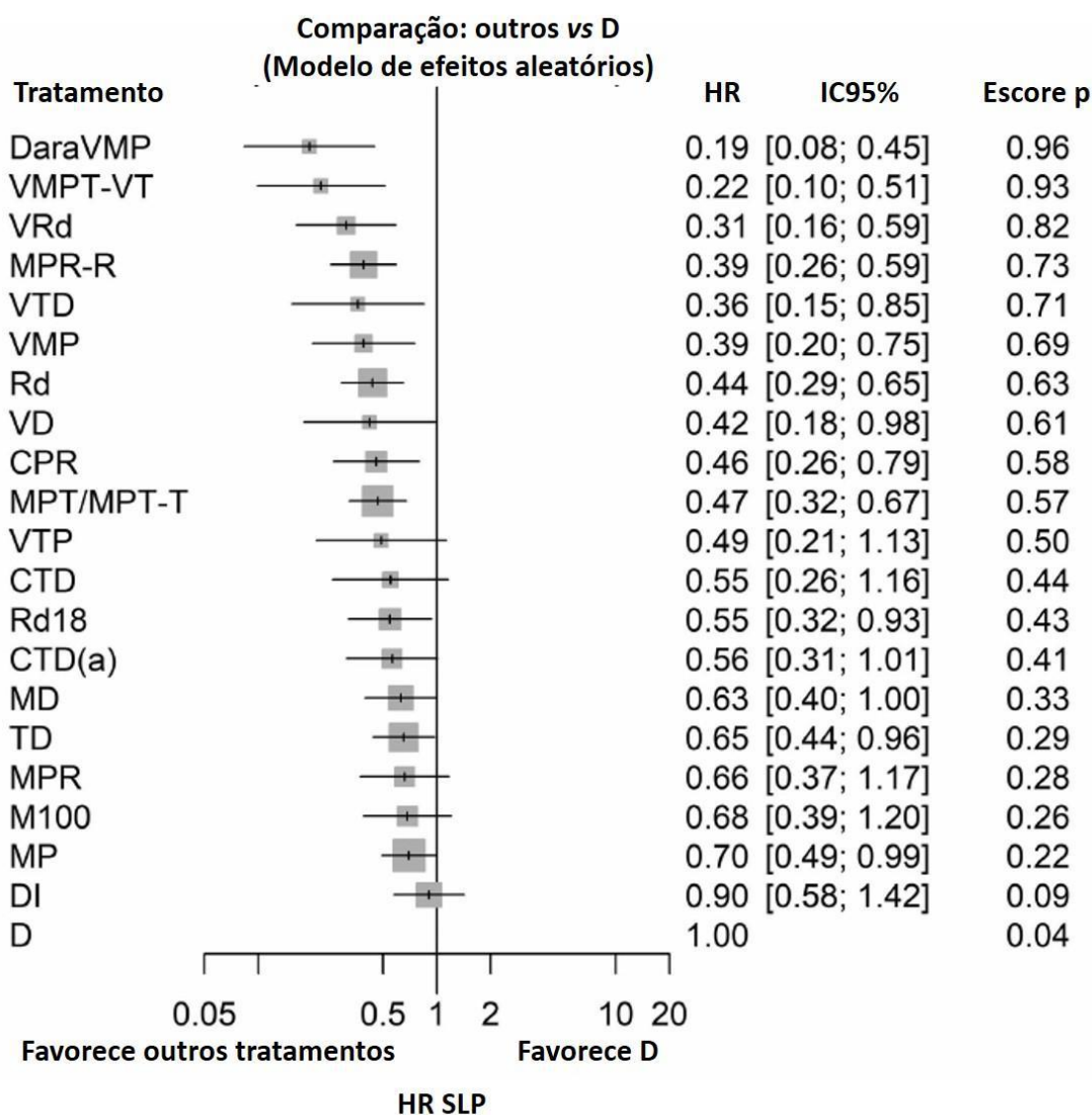
No total, 24 ECR foram incluídos, incluindo 21 opções de tratamento: 1) dexametasona, 2) dexametasona e interferon alfa, 3) melfalano 100, 4) melfalano e dexametasona, 5) melfalano e prednisona, 6) talidomida e dexametasona, 7) ciclofosfamida, talidomida e dexametasona, 8) ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (atenuada), 9) melfalano, prednisona e talidomida/ melfalano, prednisona e talidomida e manutenção com talidomida (MPT / MPT-T), 10) bortezomibe e dexametasona, 11) bortezomibe, talidomida e dexametasona, 12) bortezomibe, melfalano e prednisona, (13) bortezomibe, talidomida e prednisona, 14) bortezomibe, melfalano, prednisona, talidomida e bortezomibe e talidomida, 15) ciclofosfamida, prednisona e lenalidomida, 16) lenalidomida e dexametasona, 17) 18 ciclos de lenalidomida e dexametasona, 18) melfalano, prednisona e lenalidomida, 19) melfalano, prednisona, lenalidomida e manutenção com lenalidomida, 20) bortezomibe, lenalidomida, dexametasona, 21) DaraVMP.

A Figura 11 apresenta os HRs com os ICs 95% correspondentes para SLP e o escore P para a meta-análise em rede com dexametasona como comparador para as outras 20 opções de tratamento. Todos os tratamentos de primeira linha foram superiores em comparação com dexametasona (reduzindo o risco de progressão ou morte em comparação com dexametasona). Embora todos os tratamentos tenham apresentado superioridade, nem todos apresentaram significância estatística (bortezomibe, talidomida e prednisona; ciclofosfamida, talidomida e dexametasona; ciclofosfamida, talidomida e dexametasona [atenuada]; melfalano e dexametasona; melfalano, prednisona e lenalidomida; melfalano 100; e dexametasona e interferon alfa). DaraVMP e VMPT-VT foram as opções de tratamento mais eficazes, apresentando os

escores P mais altos e quase similares (ou seja, com uma certeza de 96% e 93%, respectivamente, de que esses tratamentos são melhores que dexametasona) e os efeitos relativos mais favoráveis do efeito de tratamento em comparação com a dexametasona (HR: 0,19; IC 95%: 0,08 a 0,45 e HR: 0,22; IC 95%: 0,10 a 0,51 para DaraVMP e VMPT-VT, respectivamente).

Com MPT como tratamento de referência, a hierarquia de se manteve e os valores de escore P não foram alterados. Nesta comparação DaraVMP apresentou HR para SLP de 0,41 (IC 95%: 0,19 a 0,91; P<0,05) (Figura 12).

**Figura 11. Resultados da meta-análise em rede para sobrevida livre de progressão com dexametasona como comparador.**



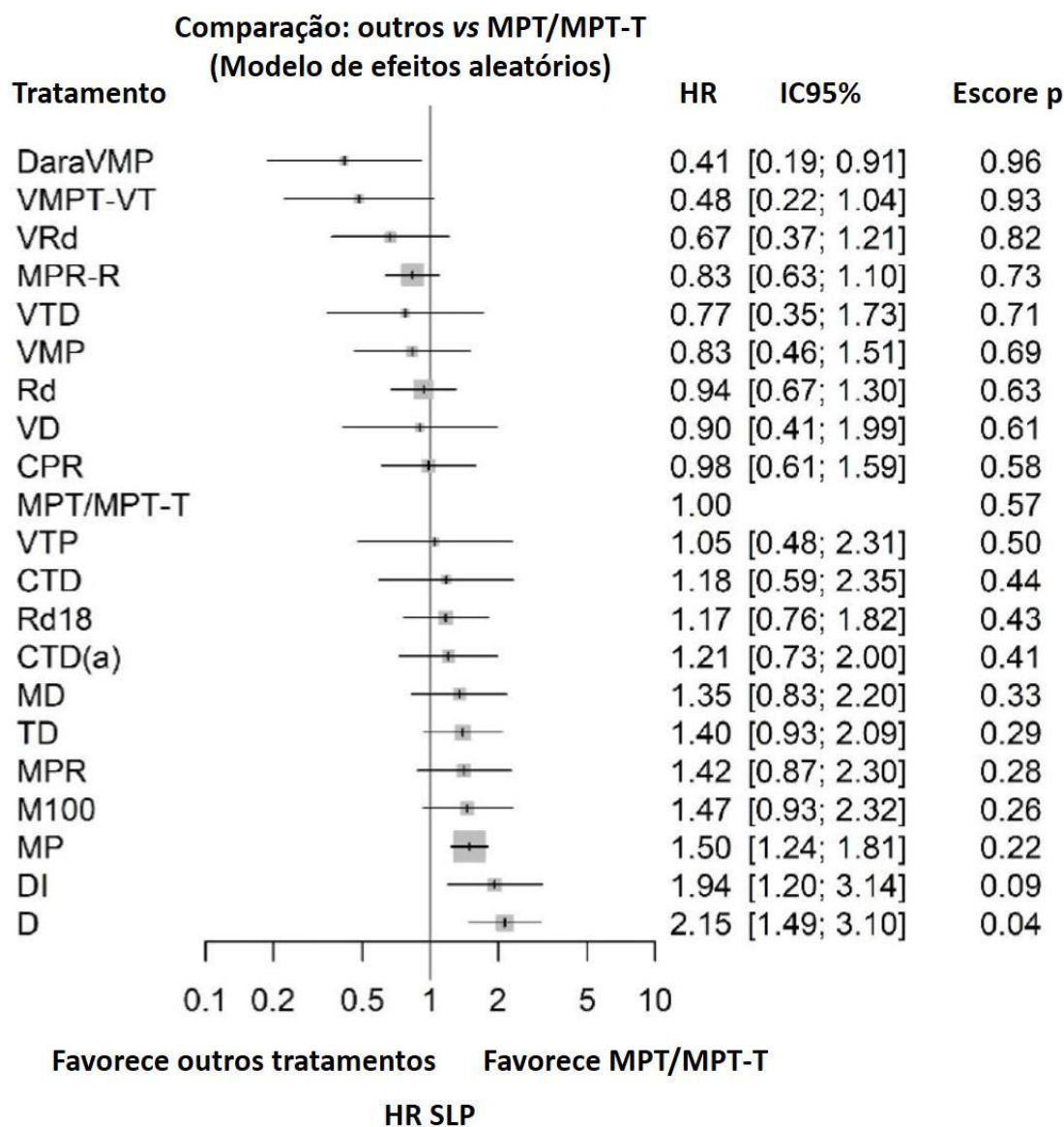
HR: *hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; D: dexametasona; DI: dexametasona e interferon alfa; M100: melfalano 100, MP: melfalano e prednisona; MD: melfalano e dexametasona; TD: talidomida e dexametasona; CTD: ciclofosfamida, talidomida e dexametasona; CTD (a): ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (atenuada); MPT / MPT-T: melfalano, prednisona e talidomida/ melfalano, prednisona e talidomida e manutenção com talidomida; VD: bortezomibe e dexametasona; VTD: bortezomibe, talidomida e dexametasona; VMP: bortezomibe, melfalano e prednisona; VTP: bortezomibe, talidomida e prednisona; VMPT-VT: bortezomibe, melfalano, prednisona, talidomida e bortezomibe e talidomida; CPR: ciclofosfamida, prednisona e lenalidomida; Rd: lenalidomida e dexametasona; Rd18: 18 ciclos de lenalidomida e dexametasona; MPR: melfalano, prednisona e lenalidomida; MPR-R: melfalano, prednisona, lenalidomida e manutenção com lenalidomida; VRd: bortezomibe, lenalidomida, dexametasona; DaraVMP: daratumumabe, bortezomibe, melfalano e prednisona.



Nota: HR > 1 indica que o "outro tratamento" é menos eficaz que o tratamento comparador, dexametasona; HR < 1 indicam que o "outro tratamento" é mais eficaz que a dexametasona. O escore P mede a proporção média de tratamentos piores que o respectivo tratamento, onde 1 significa teoricamente o melhor e 0 significa o pior.

Fonte: Blommestein e col. 2019 (71).

**Figura 12. Resultados da meta-análise em rede para sobrevida livre de progressão com MPT como comparador.**



HR: *hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; D: dexametasona; DI: dexametasona e interferon alfa; M100: melfalano 100, MP: melfalano e prednisona; MD: melfalano e dexametasona; TD: talidomida e dexametasona; CTD: ciclofosfamida, talidomida e dexametasona; CTD (a): ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (atenuada); MPT / MPT-T: melfalano, prednisona e talidomida/ melfalano, prednisona e talidomida e manutenção com talidomida; VD: bortezomibe e dexametasona; VTD: bortezomibe, talidomida e dexametasona; VMP: bortezomibe, melfalano e prednisona; VTP: bortezomibe, talidomida e prednisona; VMPT-VT: bortezomibe, melfalano, prednisona, talidomida e bortezomibe e talidomida; CPR: ciclofosfamida, prednisona e lenalidomida; Rd: lenalidomida e dexametasona; Rd18: 18 ciclos de lenalidomida e dexametasona; MPR: melfalano, prednisona e lenalidomida; MPR-R: melfalano, prednisona, lenalidomida e manutenção com lenalidomida; VRd: bortezomibe, lenalidomida, dexametasona; DaraVMP: daratumumabe, bortezomibe, melfalano e prednisona.

Nota: HR > 1 indica que o "outro tratamento" é menos eficaz que o tratamento comparador, dexametasona; HR < 1 indicam que o "outro tratamento" é mais eficaz que a dexametasona. O escore P mede a proporção média de tratamentos piores que o respectivo tratamento, onde 1 significa teoricamente o melhor e 0 significa o pior.

Fonte: Blommestein e col. 2019 (71).

De acordo com a classificação estabelecida pelos autores, com base nos escores P e as estimativas de eficácia comparativa, DaraVMP e VMPT-VT foram identificados como os tratamentos mais eficazes.

**Kuhr e col. (2016) (72)**

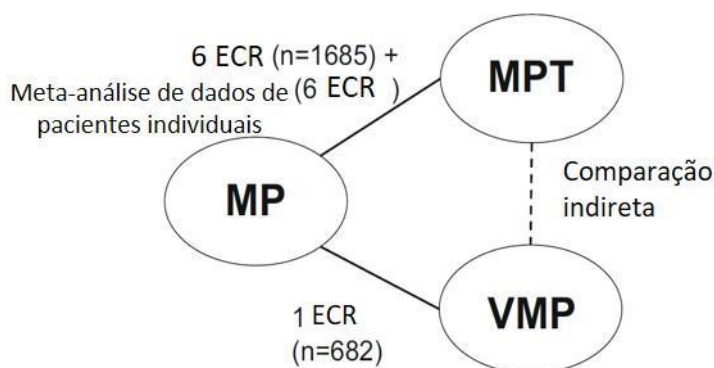
Kuhr 2016 e col. (72) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise direta e indireta ajustada com o objetivo de comparar as terapias de primeira linha em pacientes com MM não elegíveis a transplante.

Foram considerados elegíveis estudos de fase III que comparassem quaisquer quimioterapias de primeira linha em pacientes com MM aprovadas na Alemanha até o final de 2012. A indicação de TACTH foi um critério de exclusão. As buscas foram realizadas até dezembro de 2012.

Os desfechos de eficácia incluíram SG, SLP e proporções relevantes de resposta, ou seja, pelo menos resposta parcial (RP), pelo menos resposta parcial muito boa (RPMB) e resposta completa (RC). Adicionalmente, foram avaliadas incidência de EAs relacionados ao tratamento, considerando EAs hematológicos e não hematológicos de grau 3-4, neuropatia periférica de grau 3-4 e trombose venosa profunda.

No total, foram incluídos seis ECRs comparando MPT e MP e um comparado VMP e MP. Não foram encontrados estudos *head to head* para VMP *versus* MPT. A rede de comparações de tratamento é apresentada na Figura 13.

**Figura 13. Rede de comparações.**



MPT: melfalano, prednisona e talidomida; ECR: estudo clínico randomizado; MP: melfalano e prednisona ; VMP: bortezomibe, melfalano e prednisona.  
Fonte: Kuhr e col. 2016 (72)

A comparação indireta ajustada usando os resultados de meta-análises de efeitos aleatórios para MPT *versus* MP apresentou uma diferença estatisticamente não significativa entre VMP vs. MPT em relação à SG (HR: 0,85; IC 95% 0,63 a 1,14; p = 0,279) e SLP (HR: 0,83; IC 95%: 0,56 a 1,23, p = 0,346). Entretanto, para os critérios de resposta foram observados benefícios significativos tanto para resposta completa (HR/RR: 0,76; IC 95%: 0,70 a 0,83; p <0,001), quanto para RPMB (HR/RR: 0,79 (IC 95%: 0,70 a 0,90); p<0,001 e RP (HR/RR: 0,70 (IC 95%: 0,54 a 0,90); p=0,005) favorecendo o VMP. Além disso, comparado ao MPT, VMP foi associado a um risco significativamente menor de desenvolver EAs de grau 3–4 (RR: 0,55; IC 95%: 0,38 a 0,80, p = 0,002) e EAs não hematológicos de grau 3–4 (RR: 0,54; IC 95%: 0,39 a 0,75; p <0,001) (Figura 14;Tabela 11).

**Tabela 11. Resumo dos resultados para todas as comparações e desfechos.**

Desfecho	VMP vs. MP (1 ECR)	MPT vs. MP (resultados agrupados de 6 ECRs)		VMP vs. MPT via MP (comparação indireta)
	HR/RR (IC 95%)	HR/RR (IC 95%)	Heterogeneidade	HR/RR (IC 95%)
<b>SG</b>	0,70 (0,57, 0,86) <sup>a</sup> p=0,001	0,83 (0,66, 1,03) p=0,083	I <sup>2</sup> =60,8 % p=0,026	0,85 (0,63, 1,14) p=0,279
<b>SLP</b>	0,56 (0,39, 0,79) <sup>a</sup> p=0,001	0,67 (0,56, 0,81) <sup>b</sup> p<0,001	I <sup>2</sup> =61,5 % p=0,023	0,83 (0,56, 1,23) p=0,346
<b>Proporções de resposta</b>				
<b>Resposta completa</b>	0,70 (0,65, 0,75) <sup>a</sup> p<0,001	0,92 (0,88, 0,95) <sup>b</sup> p<0,001	I <sup>2</sup> =29,1 % p=0,228	0,76 (0,70, 0,83) <sup>a</sup> p<0,001
<b>Pelo menos RPMB</b>	0,64 (0,58, 0,70) <sup>a</sup> p<0,001	0,80 (0,74, 0,88) <sup>b</sup> p<0,001	I <sup>2</sup> =66,7 % p=0,010	0,79 (0,70, 0,90) <sup>a</sup> p<0,001
<b>Pelo menos RP</b>	0,42 (0,34, 0,51) <sup>a</sup> p<0,001	0,60 (0,51, 0,70) <sup>b</sup> p<0,001	I <sup>2</sup> =44,2 % p = 0,111	0,70 (0,54, 0,90) <sup>a</sup> p=0,005
<b>Eventos adversos</b>				
<b>Qualquer EA de grau 3/4</b>	1,13 (1,06, 1,20) <sup>c</sup> p<0,001	2,06 (1,43, 2,98) <sup>c</sup> p<0,001	I <sup>2</sup> =66,8 % p=0,083	0,55 (0,38, 0,80) <sup>a</sup> p=0,002
<b>EA hematológicos de grau 3/4</b>	1,04 (0,88, 1,22) p=0,665	1,13 (0,60, 2,13) p=0,695	I <sup>2</sup> =52,2 % p=0,148	0,91 (0,48, 1,75) p=0,786
<b>EA não hematológicos de grau 3/4</b>	1,25 (1,04, 1,51) <sup>c</sup> p=0,020	2,32 (1,77, 3,05) <sup>c</sup> p<0,001	I <sup>2</sup> =7,1 % p=0,299	0,54 (0,39, 0,75) <sup>a</sup> p<0,001
<b>Trombose venosa profunda, grau 3-4</b>	1,49 (0,25, 8,84) p=0,663	2,57 (1,17, 5,67) <sup>c</sup> p=0,019	I <sup>2</sup> =32,4 % p=0,205	0,58 (0,08, 4,06) p=0,581
<b>Neuropatia periférica, grau 3-4</b>	88,22 (5,45, 1426,6) <sup>c</sup> p=0,002	4,90 (1,47, 16,34) <sup>c</sup> p=0,010	I <sup>2</sup> =35,9 % p=0,182	18,01 (0,87, 373,85) p=0,062

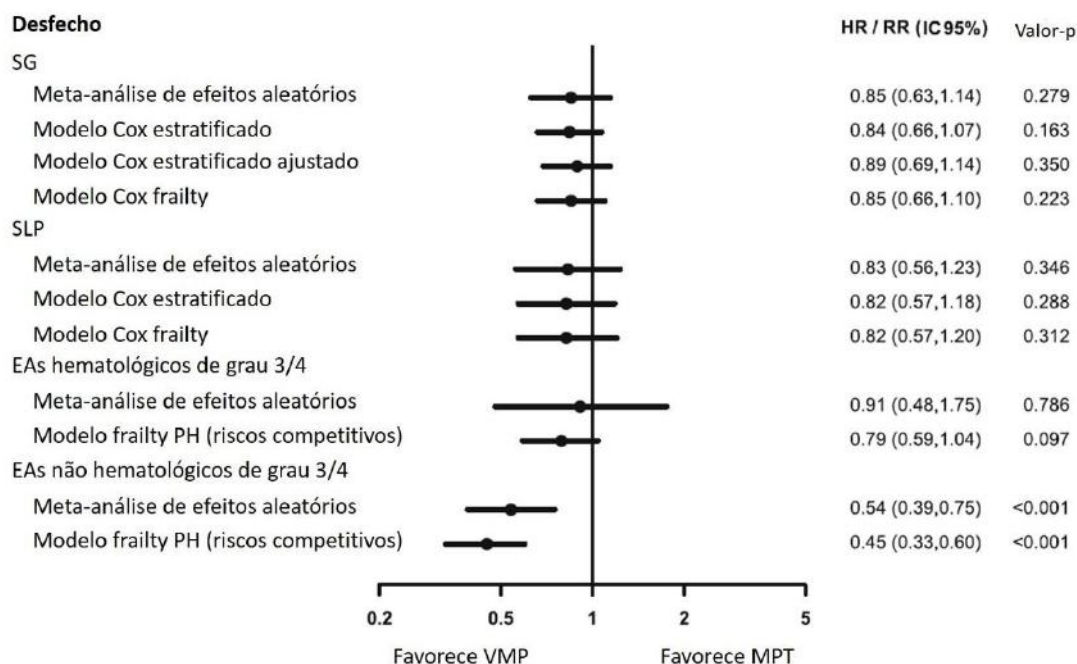
ECR: estudo clínico randomizado; EAs: eventos adversos; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; RPMB: resposta parcial muito boa; resposta parcial; MPT: melfalano, prednisona e talidomida; MP: melfalano e prednisona; VMP: bortezomibe, melfalano e prednisona; IC 95%: intervalo de confiança de 95%, HR: *hazard ratio*; RR: razão de risco.

Nota: para proporções de respostas, as razões de risco para ser um não-responder foram dadas.

<sup>a</sup> Favorece VMP; <sup>b</sup> Favorece MPT; <sup>c</sup> Favorece MP

Fonte: Kuhr e col. 2016 (72)

**Figura 14. Comparação indireta de tratamento com VMP vs. MPT usando resultados de meta-análise de efeitos aleatórios agrupados em nível de estudo e meta-análise de dados individuais dos pacientes usando estimativas baseadas em modelo de regressão.**



SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; EAs: eventos adversos; HR: *hazard ratio*; RR: razão de risco; IC 95%: intervalo de confiança.  
Fonte: Kuhr e col. 2016 (72)

Na comparação indireta de VMP *versus* MPT via MP, apesar de uma vantagem sem significância estatística para o VMP em relação aos resultados de sobrevida, o estudo demonstrou benefícios significativos para proporções de resposta e desenvolvimento de quaisquer EAs de grau 3–4 e também EAs não hematológicos de grau 3-4, favorecendo o VMP.

**Scott e col. (2016) (73)**

Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise com objetivo de avaliar a eficácia de bortezomibe em comparação com outras terapias no tratamento do mieloma múltiplo<sup>1</sup>.

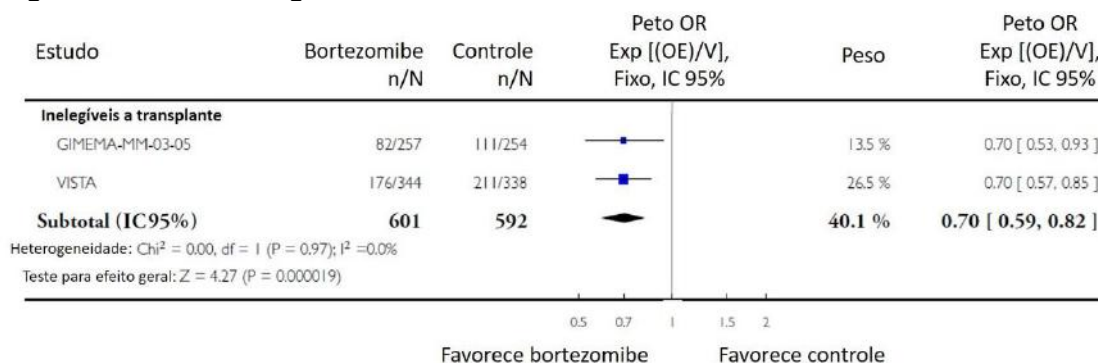
Foram incluídos ECR que investigassem as seguintes comparações: regimes com bortezomibe versus sem bortezomibe, com a mesma terapia de base; regimes com bortezomibe versus sem bortezomibe com terapias base diferentes em cada braço ou em comparação com outros agentes; comparações de diferentes doses e diferentes administrações de bortezomibe.

Para os pacientes ineligíveis a transplante, foram realizadas análises para SG, SLP, taxa de resposta completa e taxa de resposta geral.

<sup>1</sup> Nesta descrição serão incluídos apenas os resultados dos critérios estabelecidos na pergunta PICO.

Para SG, observou-se um benefício estatisticamente significativo nos regimes contendo bortezomibe (Peto OR: 0,70; IC 95%: 0,59 a 0,82) (Figura 15). Para a SLP, o benefício observado para bortezomibe foi estatisticamente significativo em comparação com controle (Peto OR: 0,57; 0,49 a 0,67) (Figura 16). Para RC, o regime com bortezomibe apresentou 3,69 vezes mais chances de ser superior do que o regime que não contém o medicamento (Figura 17). O regime com bortezomibe também foi superior ao regime sem o medicamento para TRG, com 3,45 vezes mais chances de superioridade (Figura 18).

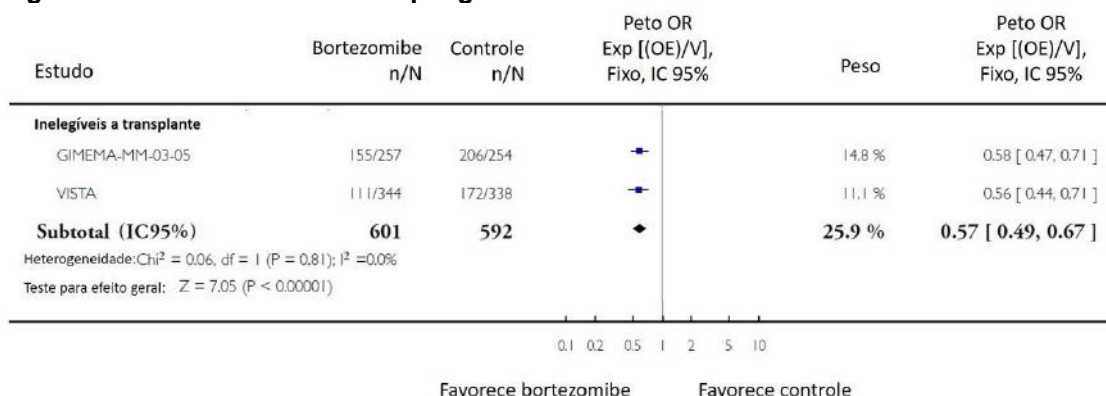
**Figura 15. Sobrevida global.**



OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Scott e col. 2016 (73).

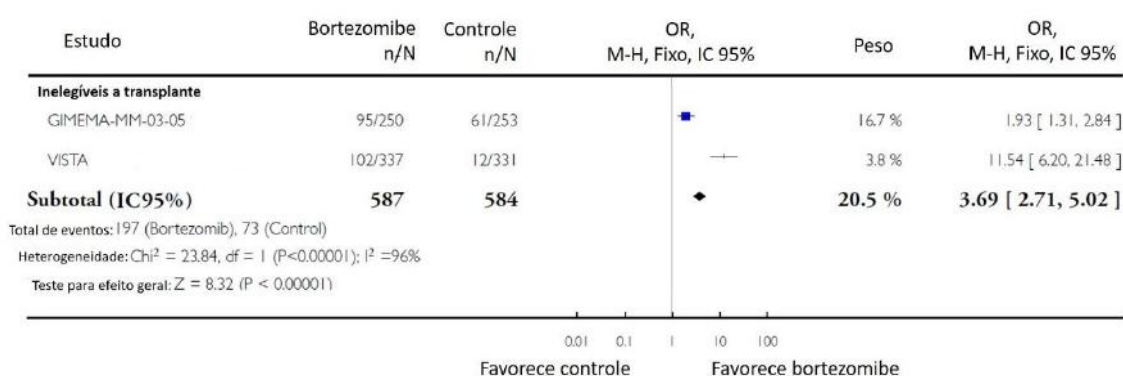
**Figura 16. Sobrevida livre de progressão.**



OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

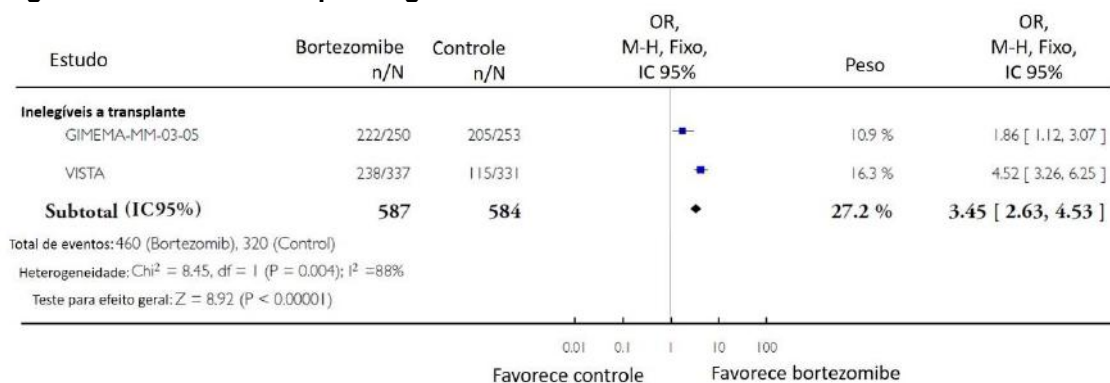
Fonte: Scott e col. 2016 (73).

**Figura 17. Resposta completa.**



OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.  
Fonte: Scott e col. 2016 (73).

**Figura 18. Taxa de resposta global**



OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.  
Fonte: Scott e col. 2016 (73).

A partir dos resultados apresentados nessa meta-análise, pode-se concluir que os pacientes com MM não elegíveis a transplante que receberam regimes contendo bortezomibe apresentaram maior SG, maior tempo sem progressão e melhores taxas de resposta em comparação com aqueles que não receberam bortezomibe.

### 5.1.3.3 Avaliação da qualidade da evidência

A pontuação de cada revisão sistemática obtida com o escore AMSTAR 2 (69) é apresentada no **Error! Reference source not found.**

## 5.2 Evidências Adicionais

O estudo descrito nesta seção é considerado como outra fonte de informação e serve como comparação com outros resultados.

### *Hungria e col. 2019 – Estudo HOLA<sup>2</sup> (80)*

Foi realizado um estudo observacional, multicêntrico e retrospectivo com o objetivo de avaliar os padrões de tratamento, acesso aos cuidados e resultados clínicos em uma grande coorte de pacientes com MM da América Latina<sup>3</sup>.

Nesta análise, foram reportados padrões de tratamento e resultados clínicos para uma coorte inicial de casos incidentes de MM diagnosticados entre janeiro de 2018 e dezembro de 2015.

Foram considerados elegíveis os pacientes com idade  $\geq 18$  anos no momento do diagnóstico de MM e com dados de acompanhamento por pelo menos 1 ano após o diagnóstico ou até a morte. Os participantes de estudos clínicos foram considerados

<sup>2</sup> O estudo *Haemato-Oncology Latin America (HOLA)* foi realizado em sete países como Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Panamá e Guatemala.

<sup>3</sup> Nesta descrição serão apresentados apenas os resultados referentes à população estabelecida na pergunta PICO.



inelegíveis. O acompanhamento continuou até a última consulta do paciente, morte ou até 31 de dezembro de 2016, o que ocorresse primeiro.

As variáveis de tratamento de interesse incluíram o recebimento de TACTH e terapias antineoplásicas como primeira, segunda e terceira linhas de tratamento. As datas de início e término do tratamento foram coletadas para primeira, segunda e terceira linha de tratamento, no entanto, a data do TACTH não foi coletada. Como o TACTH é normalmente realizado como parte da primeira linha de tratamento em pacientes elegíveis para transplante, as análises assumiram o TACTH como parte da primeira linha de tratamento. Para cada linha de terapia, os regimes terapêuticos antineoplásicos foram classificados da seguinte forma: à base de bortezomibe, à base de talidomida, bortezomibe + talidomida, quimioterapia, apenas corticosteroides ou agentes mais recentes (à base de lenalidomida ou carfilzomibe).

O desfecho primário incluiu a SLP após a primeira e segunda linha de tratamento, definida como o intervalo de tempo entre a data de início de cada linha de tratamento e a progressão da doença ou morte. A SG e a melhor resposta terapêutica (resposta completa, resposta parcial, doença estável ou doença progressiva) após a primeira e segunda linha de tratamento foram avaliadas como desfechos secundários.

A coorte do estudo incluiu 1.103 pacientes com MM recentemente diagnosticado e acompanhamento longitudinal  $\geq 1$  ano ou até a morte. A mediana de idade no diagnóstico foi de 61 anos, com 50,4% do sexo feminino. Entre esses pacientes, 374 (33,9%) foram submetidos a TACTH, pacientes mais jovens e com menos comorbidades importantes. Para os 729 pacientes que não receberam TACTH, o motivo pelo qual o transplante não foi realizado, conforme documentado pelo médico, foram: idade avançada e/ou comorbidades (38,4%), falta de recursos ou não disponibilização de TACTH pelo hospital (17,8%), e nenhum motivo documentado no prontuário do paciente (43,8%).

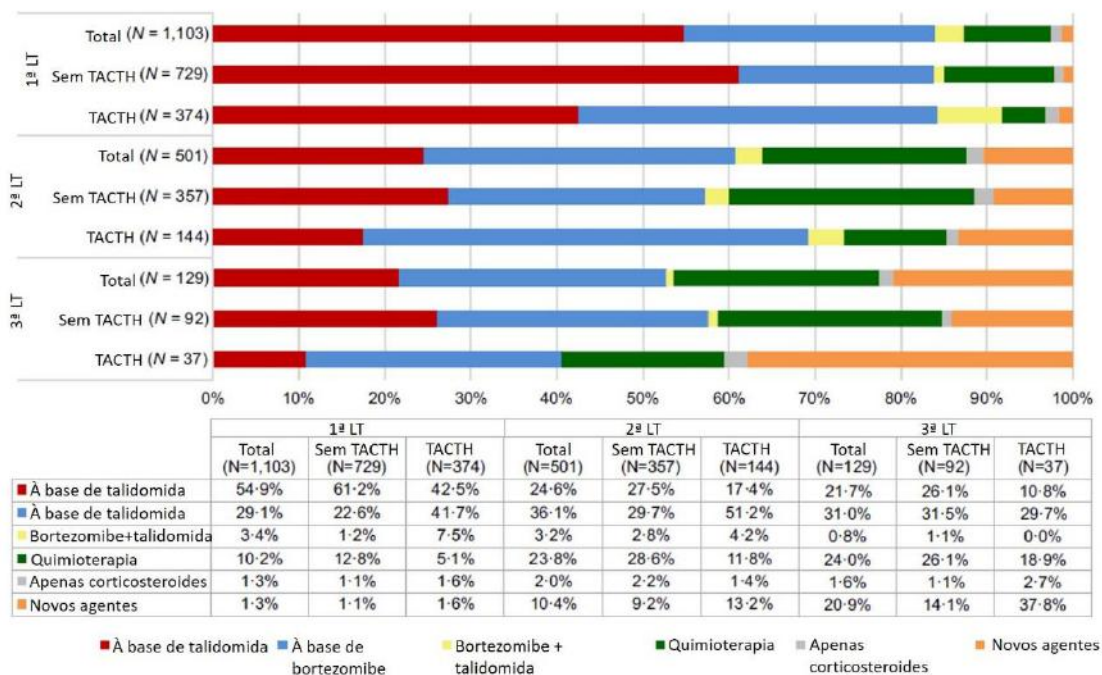
Os quatro países que contribuíram com o maior número de pacientes foram Brasil (26,0%), México (24,7%), Colômbia (23,5%) e Argentina (18,0%). Chile, Guatemala e Panamá representaram 7,9% da amostra do estudo.

Dentre a população que não recebeu TACTH, a primeira linha de tratamento foi principalmente à base de talidomida (61,2%) ou à base de bortezomibe (22,6%). O restante recebeu quimioterapia (12,8%), bortezomibe + talidomida (1,2%), apenas corticosteroides (1,1%) e novos agentes (1,1%) (Figura 19).

A mediana do tempo de acompanhamento do paciente após o início da primeira linha de tratamento foi de 26,5 meses (intervalo interquartil [IIQ]: 15,7, 43,5). Os motivos para o término do seguimento foram óbito (32,4%), término do período do estudo (16,4%) e interrupção das visitas à clínica (51,2%).



**Figura 19. Terapias antineoplásicas por regime de tratamento por linha de tratamento e status de transplante.**



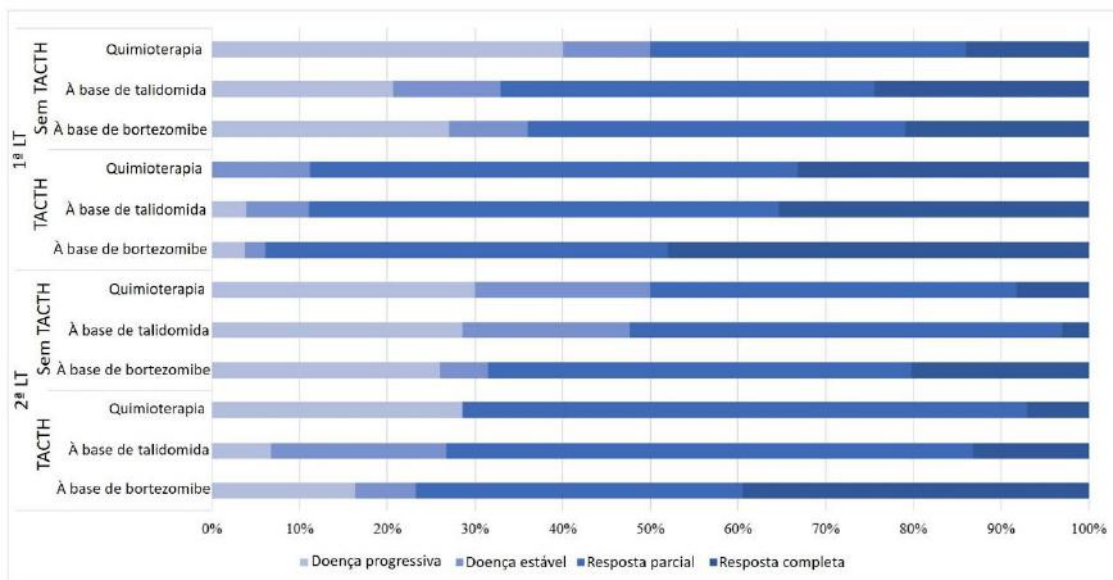
LT: linha de tratamento; TACTH: transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas.

Nota: A categoria mais recente de agentes incluiu terapias à base de lenalidomida e carfilzomibe. O status de TACTH reflete se os pacientes nunca receberam um TACTH.

Fonte: Hungria e col. 2019 (81).

A melhor resposta terapêutica à primeira linha de tratamento foi documentada para 764 pacientes (69,3%). As melhores taxas de resposta terapêutica por status de transplante e primeira linha de tratamento são apresentadas na Figura 20. Em geral, as taxas de resposta terapêutica foram melhores com a terapia à base de bortezomibe ou à base de talidomida em relação à quimioterapia.

**Figura 20. Melhor resposta terapêutica após primeira linha de tratamento por status de transplante.**

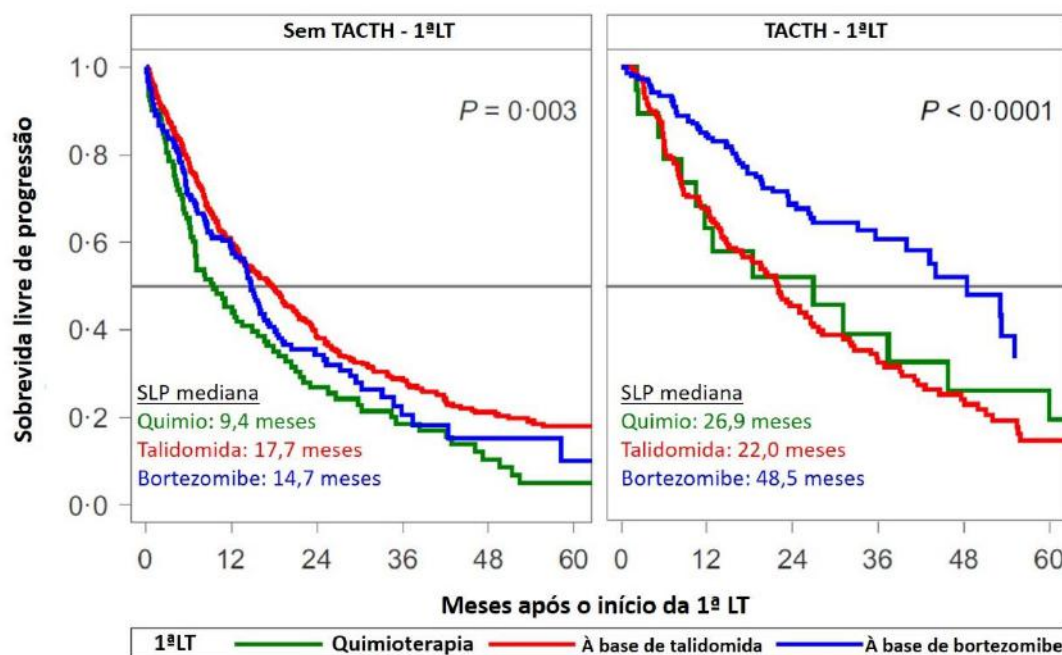


LT: linha de tratamento; TACTH: transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas.

Fonte: Hungria e col. 2019 (81).

Para os pacientes que não realizaram transplante, a SLP foi mais longa para os pacientes que receberam terapia à base de bortezomibe e à base de talidomida em relação aos pacientes que receberam quimioterapia como primeira linha de tratamento (Figura 20).

**Figura 21. Sobrevida livre de progressão após primeira linha de tratamento por status de transplante.**



LT: linha de tratamento; TACTH: transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas.

Nota: Os valores de P refletem testes log-rank para diferenças na SLP entre os pacientes tratados com quimioterapia, terapia à base de talidomida ou terapia à base de bortezomibe. O status de TACTH reflete se os pacientes receberam ou nunca receberam um TACTH.

Fonte: Hungria e col. 2019 (81).

A mediana da SG após o início da primeira linha de tratamento foi de 52,8 meses (IC 95%: 46,3 a 68,6) em pacientes que não receberam TACTH. Nestes pacientes, a SG foi significativamente pior para os pacientes tratados com quimioterapia em primeira linha em comparação com terapias à base de bortezomibe e à base de talidomida (Figura 22).

**Figura 22. Sobrevida global e *hazard ratios* correspondente após início da primeira linha de tratamento em pacientes que não realizaram transplante.**

Regime de tratamento	Mediana da SG em meses (IC 95%)	HR não ajustado† (IC 95%)	HR ajustado† (IC 95%)
À base de talidomida	62,9 (50,2, —)‡	1,00 (Referência)	1,00 (Referência)
À base de bortezomibe	46,5 (35,9, —)‡	1.36 (1.01, 1,83)	0,99 (0,69, 1,42)
Quimioterapia	39,6 (19,9, 52,8)	1.68 (1.22, 2,31)	1,61 (1,15, 2,25)

SG: sobrevida global, HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Nota: O status de TACTH reflete se os pacientes receberam ou nunca receberam um TACTH.

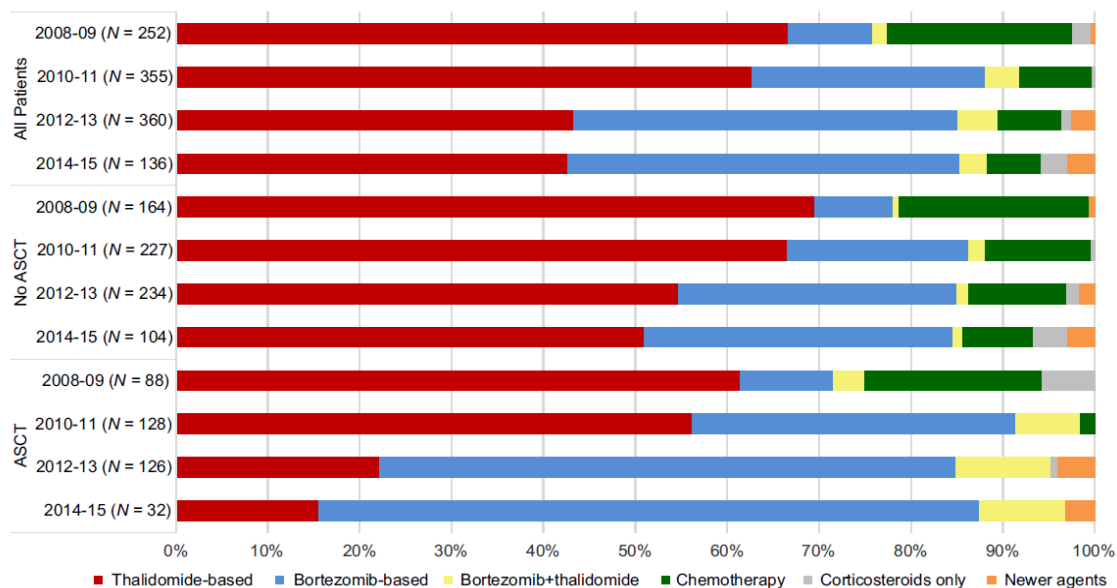
† *Hazard ratios* (HRs) não ajustadas e ajustadas por covariáveis estimadas com modelos de regressão de Cox. Devido ao pequeno número de pacientes que receberam bortezomibe + talidomida, apenas corticosteroides ou agentes mais recentes, esses grupos foram excluídos das análises comparativas de sobrevida global.

‡ Limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) inestimável devido à censura

Fonte: Hungria e col. 2019 (81).

Ao longo do período de estudo, o uso de bortezomibe em primeira linha aumentou notavelmente nos anos recentes (2014 a 2015) em comparação com 2008 a 2009 (*Cochran-Armitage trend test*  $p < 0,0001$ ). No período de 2008 a 2011, 9,1% dos pacientes que não receberam TACTH receberam terapia à base de bortezomibe ou bortezomibe + talidomida como primeira linha de tratamento; correspondente a 34,7% entre 2014 e 2015 (Figura 23).

**Figura 23. Tendências temporais: primeira linha de tratamento por status de transplante e início do tratamento de primeira linha no período de um ano.**



Nota: A categoria mais recente de agentes incluiu terapias baseadas em lenalidomida e carfilzomibe.

O status de TACTH reflete se os pacientes receberam ou nunca receberam um TACTH.

Fonte: Hungria e col. 2019 (81).

As taxas de utilização de TACTH foram de 12,9%, 30,0%, 39,8% e 68,7% no México, Brasil, Colômbia e Argentina, respectivamente. O uso de terapia com bortezomibe ou bortezomibe + talidomida como primeira linha de tratamento foi alto na Colômbia (63,3%) e Argentina (45,5%), mas foi substancialmente menor no Brasil (16,0%) e no México (13,2%).

### 5.3 Discussão das Evidências Clínicas

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de esquemas quimioterápicos com bortezomibe em comparação com os outros esquemas quimioterápicos recomendados pelas DDTs do Ministério da Saúde em pacientes adultos diagnosticados com MM, inelegíveis a tratamento com alta dose de quimioterapia e TACTH.

A eficácia e a segurança de regimes à base de bortezomibe foram avaliadas em diversos ensaios clínicos, todavia alguns regimes não foram comparados de maneira direta nos estudos. Desta forma, as meta-análises em rede permitem o melhor uso das informações diretas e indiretas disponíveis para determinar a eficácia relativa dos tratamentos.

Os resultados da meta-análise em rede de Blommestein e col. (2019) (71) indicaram que regimes contendo bortezomibe, como DaraVMP e VMPT-VT foram identificados como os tratamentos mais eficazes em termos de SLP. O mesmo estudo demonstrou que o regimes sem bortezomibe, com ciclofosfamida, talidomida e dexametasona não alcançou significância estatística para o desfecho avaliado. Adicionalmente, na comparação indireta com MPT, foram observados benefícios significativos para proporções de resposta e desenvolvimento de quaisquer EAs de grau 3–4 e também EAs não hematológicos de grau 3-4, favorecendo o regime VMP (72). Na metanálise que incluiu os estudos VISTA e GIMEMA0305, observou-se um benefício estatisticamente significativo em regimes contendo bortezomibe em termos de SLP, SG, taxa de resposta completa e taxa de resposta geral, em comparação com regimes sem bortezomibe (73).

## 6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 6.1 Análise de custo-efetividade

Como mencionado anteriormente, apesar da DDT de MM recomendar seu tratamento com bortezomibe este não é utilizado na prática por questões de viabilidade do valor da APAC. Portanto realizamos uma análise de custo-efetividade a fim de comparar esquemas quimioterápicos com bortezomibe com outros agentes no tratamento de MM em 1ª linha em pacientes não elegíveis a transplante de células tronco.

#### 6.1.1 *Objetivo*

Comparar o custo e a eficácia de bortezomibe com as quimioterapias já disponíveis no SUS através de uma análise de custo-efetividade.

#### 6.1.2 *Metodologia*

##### 6.1.2.1 População alvo

Pacientes em tratamento de 1ª linha de mieloma múltiplo não elegíveis a transplante de células tronco.

##### 6.1.2.2 Horizonte temporal

Por se tratar da análise de um tratamento de indução com bortezomibe utilizamos um tempo horizonte de 10 anos.

### 6.1.2.3 Perspectiva da análise

A perspectiva adotada foi a do sistema público de saúde brasileiro. Sendo assim, foram incluídos os custos diretos cobertos pelo SUS.

### 6.1.2.4 Intervenção e comparador

A intervenção no modelo é o bortezomibe e o comparador as quimioterapias disponíveis no SUS.

### 6.1.2.5 Desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (1).

### 6.1.2.6 Mensuração de parâmetros

Os custos foram calculados utilizando como referência os preços de bortezomibe da tabela CMED PMVG sem imposto e painel de preços. Para o comparador a APAC de quimioterapia para o tratamento de MM do SIGTAP (2).

### 6.1.2.7 Desfechos

O desfecho principal do modelo foram anos de vida livres de progressão (ou sobrevida livre de progressão - SLP). Também são reportados anos de vida ganho (AVG). Foram utilizados os custos diretos de tratamento de bortezomibe vs. custo de APAC de tratamento de MM sob a perspectiva do SUS. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde. O resultado foi obtido através da razão de resposta pelo custo anual de tratamento.

A diferença de efetividade entre intervenção e comparador foi definida através da equação de razão de custo-efetividade incremental (RCEI, sigla em inglês ICER) descrita abaixo:

$$RCEI = \frac{CUSTO_{bortezomibe} - CUSTO_{quimioterapias\ disponíveis}}{Efetividade_{bortezomibe} - Efetividade_{quimioterapias\ disponíveis}}$$

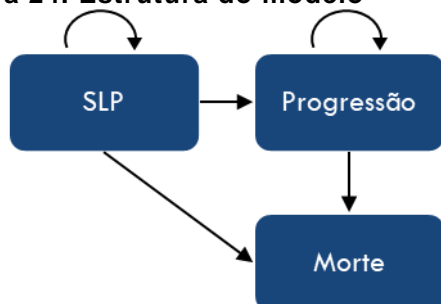
### 6.1.2.8 Estrutura do modelo

A metodologia utilizada neste modelo foi a de sobrevida de partição (*partitioned survival*). Assim como um modelo de Markov, o *partitioned survival* usa uma coorte teórica que transita entre estados de saúde exclusivos por um determinado período de tempo. Porém, ao contrário do modelo de Markov, que utiliza probabilidades de transição entre os estados, o *partitioned survival* estima a proporção da coorte em cada

estado de transição através de equações paramétricas de sobrevivência. As curvas de sobrevivência dos estudos clínicos podem ser usadas e extrapoladas para criar as estimativas do número de pacientes em cada estado de saúde a cada ciclo do modelo (3).

A duração de cada ciclo é de 1 mês (30,42 dias) onde os pacientes apresentam uma probabilidade de mover entre os estados de transição apresentados na Figura 24. Todos os pacientes iniciam o modelo no estado de SLP podendo transitar para o de progressão, continuar em SLP ou morrer. Após progressão o paciente não pode voltar para SLP porém pode continuar neste estado até morrer.

**Figura 24. Estrutura do modelo**



SLP: Sobrevida livre de progressão

#### 6.1.2.9 Dados de eficácia

Segundo a bula de bortezomibe o esquema combinado com melfalano e prednisona (VMP) é o recomendado no tratamento de pacientes não elegíveis à transplante (6). Utilizamos as metanálises já descritas seção 5 em busca de um comparador que estivesse de acordo com as DDT.

Encontramos três metanálises que se encaixaram nos critérios de inclusão propostos. A metanálise publicada pela Cochrane (Scott *et al.* 2016) apresenta os resultados na forma de *Odds Ratio* (OR), não sendo possível extrapolar as curvas de sobrevivência com este tipo de resultado. Apesar da metanálise de Blommestein *et al.* (2019) reportar os resultados em *Hazard Ratios* (HR) apresenta apenas para o desfecho de SLP.

A metanálise publicada por Kuhr *et al.* (2016) utilizou como intervenção o esquema VMP e fez uma comparação indireta com melfalano + prednisona + talidomida (MPT). Neste estudo os resultados de SLP e SG foram reportados sob a forma de HR, sendo este o utilizado como referência no modelo.

Extrapolamos as curvas de sobrevivência de VMP para refletissem o tempo horizonte de 10 anos do modelo utilizando as funções exponencial, *weibull*, log-normal e log-logística. Para determinar qual curva seria a mais apropriada foi utilizado além do critério de valor mínimo de AIC e BIC (*Akaike information criterion* [AIC]; *Bayesian information*



*criterion* [BIC]) a curva que apresentasse o melhor encaixe com relação a curva de Kaplan-Meier do estudo (Tabela 12).

**Tabela 12. Valores de AIC e BIC**

Função	AIC	BIC
<b>SLP</b>		
Exponencial	<b><u>1040,88</u></b>	<b><u>1044,26</u></b>
<i>Weibull</i>	1040,88	1044,26
Log-normal	1054,93	1058,31
Log-logística	1049,62	1053,00
<b>SG</b>		
Exponencial	1763,19	1767,04
<i>Weibull</i>	<b><u>1762,63</u></b>	<b><u>1766,48</u></b>
Log-normal	1796,60	1800,45
Log-logística	1778,35	1782,19

Para SLP as funções exponencial e *weibull* foram as que apresentaram menor resultado de AIC e BIC e que melhor se encaixaram na curva de sobrevida do estudo. As curvas extrapoladas ficaram idênticas, então decidimos utilizar a função exponencial. Como curva de sobrevida não é regular no início do estudo decidimos extrapolar a partir do 45º mês para melhor refletir a sobrevida dos pacientes.

Para SG a curva referente a função *weibull* foi a que apresentou melhor encaixe na curva de Kaplan-Meier (KM) e que obteve menor valor de AIC e BIC. Da mesma forma que na curva de SLP decidimos extrapolar a partir do 55º mês para melhor refletir a sobrevida dos pacientes.

A curva do comparador (MTP) foi construída utilizando-se os resultados de HR da metanálise de Kuhr *et al.* (2016), SLP (0,83; 95%IC, 0,56-1,23) e SG (0,85; 95%IC, 0,63-1,14).

#### 6.1.2.10 Uso de recursos

##### 6.1.2.10.1 Sobrevida livre de progressão

### VMP

Para este modelo consideramos a posologia de bortezomibe de acordo com a combinação com melfalano e prednisona por 9 ciclos de 6 semanas. A dose é de 1,3mg/m<sup>2</sup> duas vezes por semana dos ciclos 1 a 4 e uma vez por semana dos ciclos 5 a 9. No modelo utilizamos a mediana de peso (66,4 Kg) e altura (166 cm) de pessoas acima de 18 anos segundo dados da pesquisa nacional de orçamentos familiares de 2008 (4). Então a superfície corporal (1,75 m<sup>2</sup>) foi calculada através da fórmula:

$\frac{\sqrt{(\text{peso} \times \text{altura})}}{3600}$  . Com o dado de superfície corporal foi possível calcular a dose de bortezomibe em 2,27mg.

Utilizamos três fontes de preço de bortezomibe no modelo conforme apresentado na Tabela 13.

**Tabela 13. Preços de bortezomibe**

Bortezomibe 3,5mg	Preço por ampola
Bortezomibe genérico – PMVG sem imposto (CMED 07/19) (5)	R\$ 1.853,33
Velcade – PMVG sem imposto (CMED 07/19) (5)	R\$ 2.851,33
Bortezomibe – média do painel de preços 2018/2019 (6)	R\$ 1.713,88

O preço do genérico foi utilizado na análise principal, entretanto no modelo é possível alterar a fonte de preço. O custo calculado por dose de bortezomibe, desconsiderando desperdício, foi de R\$ 1.202,25.

É importante notar que a duração do ciclo de tratamento com bortezomibe (42 dias) é diferente da duração de cada ciclo do modelo (30,42 dias). Portanto foi necessária uma adaptação do número de doses para que melhor representasse a duração de cada ciclo do modelo, mostrada abaixo.

#### **Ciclos 1 a 4**

Nos ciclos de 1 a 4 bortezomibe é administrado 12 vezes em um período de 42 dias. Transformando para o número de aplicações em 30,42 dias (duração do ciclo do modelo) são necessárias 8,7 administrações. Portanto o custo por ciclo do modelo nos quatro primeiros ciclos é de R\$ 10.449,31

Os primeiros quatro ciclos de tratamento são equivalentes a 24 semanas totalizando 168 dias que, divididos por 30,42 dias resultam em 5,52 ciclos do modelo. Contabilizamos R\$ 10.449,31 até o 5º ciclo do modelo e no 6º multiplicamos a quantidade de doses por 0,52 (8,7 x 0,52).

#### **Ciclos 5 a 9**

São necessárias 8 administrações de bortezomibe por ciclo de 42 dias neste período, 30,42 dias são equivalentes a 4,3 administrações por ciclo do modelo. O custo por ciclo do modelo após o 5º ciclo de tratamento é de R\$ 5.224,65.

Os últimos cinco ciclos de tratamento são equivalentes a 30 semanas totalizando 210 dias que, divididos por 30,42 dias resultam em 6,90 ciclos do modelo. Continuando o tratamento no 6º ciclo do modelo (5º ciclo de tratamento) multiplicamos R\$ 5.225,65 por 0,48 (1 – 0,52 do ciclo anterior) e somamos com o valor do 4º ciclo de tratamento (acima). Contabilizamos o valor de R\$ 5.225,65 por mais 6 ciclos do modelo e no 13º ciclo multiplicamos o custo por 0,42 (6,90 – 0,48). O esquema de dose está explicado na Tabela 14.

**Tabela 14. Cálculo de posologia**

Ciclo do modelo	Ciclo 1 a 4 de tratamento = 1 a 5,52 do modelo (R\$ 10.449,31)	Ciclo 5 a 9 de tratamento = 5,53 a 13,42 do modelo (R\$ 5.225,65)
1	R\$ 10.449,31	-
2	R\$ 10.449,31	-
3	R\$ 10.449,31	-
4	R\$ 10.449,31	-
5	R\$ 10.449,31	-
6	R\$ 5.433,64 (R\$ 10.449,31 x 0,52)	R\$ 2.508,31 (R\$ 5.225,65 x 0,48)
7	-	R\$ 5.225,65
8	-	R\$ 5.225,65
9	-	R\$ 5.225,65
10	-	R\$ 5.225,65
11	-	R\$ 5.225,65
12	-	R\$ 5.225,65
13	-	R\$ 2.194,77 (R\$ 5.225,65 x [0,90 – 0,48])

Devido ao baixo custo de melfalano e prednisona utilizamos apenas o custo de bortezomibe.

#### **MTP**

Utilizamos o valor da APAC de número 03.04.03.018-0 (Quimioterapia de neoplasia de células plasmáticas - 1ª linha) no valor de R\$ 427,50 (2) pelos 8 primeiros ciclos do modelo, de acordo com a média de tempo de tratamento do estudo FIRST (62).

#### 6.1.2.10.2 Progressão

Para o estado de progressão utilizamos o mesmo valor de APAC de número 03.04.03.019-8 (Quimioterapia de neoplasia de células plasmáticas – 2ª linha) no valor de R\$ 1.715,60.

#### 6.1.2.11 Custo total por ciclo

Os custos totais por ciclo estão apresentados na Tabela 15.

**Tabela 15. Custo por estado de transição**

Estado de transição	VMP	MPT
SLP (ciclos 1 a 4)	R\$ 10.449,31	Ciclos 1 a 8 (R\$ 427,50)
SLP (ciclos 5 a 9)	R\$ 5,224.65	-
Progressão	R\$ 1,715.60	R\$ 1,715.60

### 6.1.3 Resultados

Os resultados de eficácia, custo e RCEI estão apresentados na Tabela 16.

**Tabela 16. Resultados de custo-efetividade**

Desfecho	VMP	MPT
Anos de vida ganho (AVG)	4,47	4,12
Sobrevida livre de progressão (SLP)	2,87	2,48
Custos	VMP	MPT
Todos estados de transição	R\$ 114.644,58	R\$ 36.953,41
RCEI – SLP em 10 anos		
Custo incremental	R\$ 77.691,17	
SLP incremental	0,38	
<b>RCEI</b>	<b>R\$ 202.656,84</b>	
RCEI – AVG em 10 anos		
Custo incremental	R\$ 77.691,17	
AVG incremental	0,36	
<b>RCEI</b>	<b>R\$ 218.348,27</b>	

### 6.1.4 Análise de sensibilidade determinística

Conduzimos uma análise de sensibilidade determinística a fim de testar a influência de cada parâmetro no resultado de RCEI de SLP. Para tanto variamos os parâmetros do modelo, estes apresentados na Tabela 17. O preço de bortezomibe foi variado entre seu menor valor, encontrado no painel de preços e o maior valor, preço de Velcade® PMVG sem impostos. O mês de extrapolação das curvas variou de 0 a 60 meses e os valores de HR de acordo com intervalo de confiança dos estudos. O restante dos parâmetros foram variados em  $\pm 20\%$ . Os resultados estão apresentados na Tabela 18 e Figura 25.

**Tabela 17. Análise de sensibilidade determinística – Parâmetros variados**

Parâmetro	Varição mínima	Varição máxima
Superfície corporal	1,40	2,10
Preço de bortezomibe	R\$750,00	R\$2.851,33
Custo da APAC - Pré-progressão	R\$342,00	R\$427,50
Custo da APAC – Progressão	R\$1.372,48	R\$1.715,60
Desconto – efeito	4,0%	6,0%
Desconto – custos	4,0%	6,0%
Extrapolar a partir de X meses - VMP (SG)	0	60
Extrapolar a partir de X meses - VMP (SLP)	0	60
HR vs. MPT (SG)	0,63	1,14
HR vs. MPT (SLP)	0,56	1,23

Ciclos de tratamento com MPT	4	12
------------------------------	---	----

**Tabela 18. Análise de sensibilidade determinística - Resultados**

Parâmetro	Variação mínima	Variação máxima
Superfície corporal	R\$160.090,50	R\$245.223,19
Preço de bortezomibe	R\$75.953,23	R\$317.264,63
Custo da APAC - Pré-progressão	R\$204.395,92	R\$202.656,84
Custo da APAC - Progressão	R\$202.952,74	R\$202.656,84
Desconto - efeito	R\$194.336,56	R\$211.134,51
Desconto - custos	R\$203.512,74	R\$201.829,11
Extrapolar a partir de X meses - VMP (SG)	R\$203.161,28	R\$202.657,84
Extrapolar a partir de X meses - VMP (SLP)	R\$204.066,97	R\$205.613,60
HR vs. MPT (SG)	R\$237.999,77	R\$168.497,62
HR vs. MPT (SLP)	R\$58.780,57	Dominado
Ciclos de tratamento com MPT	R\$206.168,25	R\$199.581,52

**Figura 25. Gráfico tornado - RCEI**



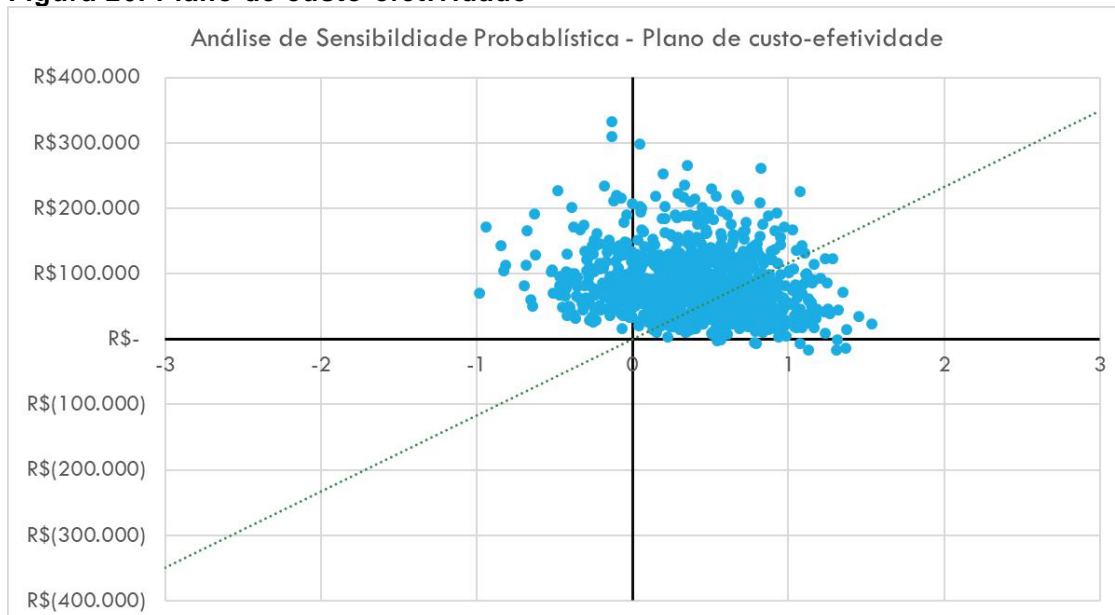
### 6.1.5 Análise de sensibilidade probabilística

Realizamos uma análise de sensibilidade probabilística para testar a robustez do modelo. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade de bortezomibe ser custo-efetivo quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada parâmetro mais sensível do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas e calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-efetividade. Os parâmetros sem intervalo de confiança foram variados em 10% ou calculando um desvio padrão de 50% do valor utilizado.

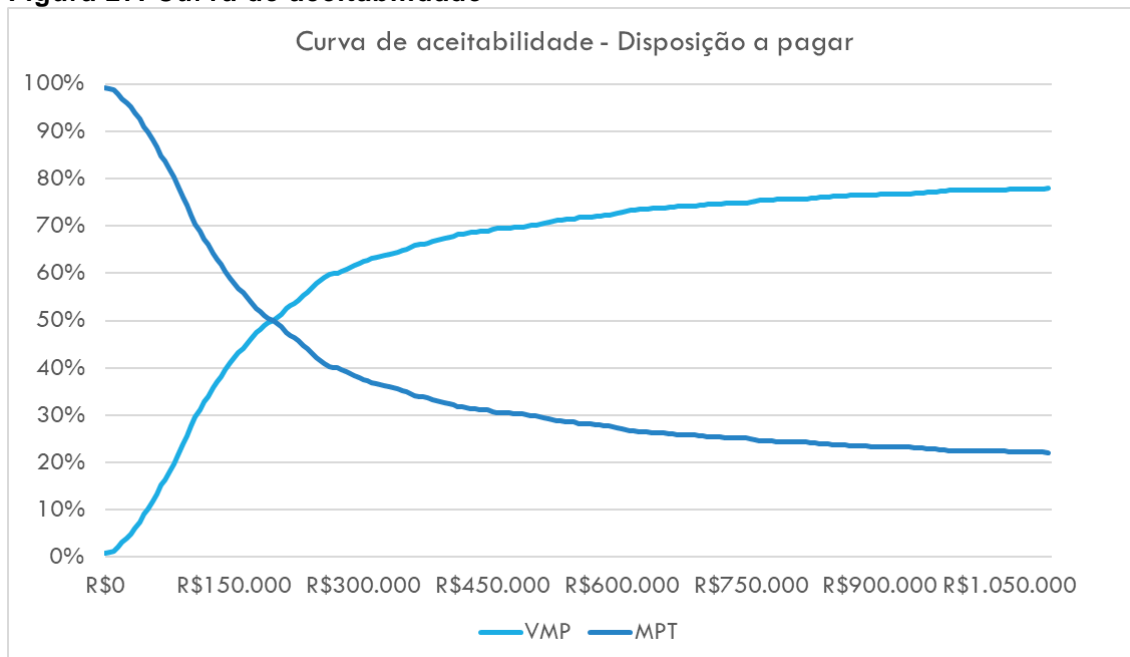
Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-efetividade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e

benefício incremental sob cenário de incerteza (Figura 26). O resultado também é apresentado sob forma de uma curva de aceitabilidade (disposição a pagar) (Figura 27).

**Figura 26. Plano de custo-efetividade**



**Figura 27. Curva de aceitabilidade**



## 6.2 Análise de impacto orçamentário

### 6.2.1 Objetivo

Avaliar o impacto no orçamento da saúde pública em um cenário de incorporação de bortezomibe.

## 6.2.2 Metodologia

### 6.2.2.1 População alvo

Pacientes em tratamento de 1ª linha de mieloma múltiplo não elegíveis a transplante de células tronco.

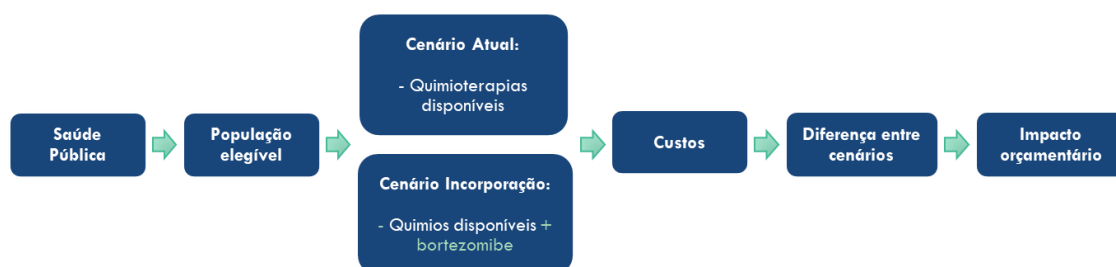
### 6.2.2.2 Tempo horizonte

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a diretriz do Ministério da Saúde (7).

### 6.2.2.3 Cenários

Foram propostos dois cenários no modelo de impacto orçamentário, sem e com a incorporação de bortezomibe (Figura 28).

**Figura 28. Estrutura de impacto orçamentário**



### 6.2.2.4 Comparadores

Seguindo o modelo de custo-efetividade o comparador do impacto orçamentário são as quimioterapias disponíveis no SUS.

### 6.2.2.5 Participação de mercado

Para estimar a participação de mercado em um cenário sem bortezomibe utilizamos os dados de APAC de MM do DATASUS (8). Observamos a proporção de regimes com bortezomibe nos anos de 2016 a maio de 2019 e calculamos a média de crescimento do número de APACs com bortezomibe (0,51%). Assim estimamos a participação de mercado nos anos avaliados no modelo a partir de 2019 somando 0,51% ao ano. A participação de mercado no cenário incorporação foi estimada baseada em opinião de especialistas (Tabela 19).

**Tabela 19. Participação de mercado**

Esquema	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Cenário Atual</b>					
<b>VMP</b>	10,0%	10,5%	11,0%	11,5%	12,0%
<b>MPT</b>	90,0%	89,5%	89,0%	88,5%	88,0%
<b>Cenário Proposto</b>					
<b>VMP</b>	15,0%	30,0%	50,0%	60,0%	70,0%



<b>MPT</b>	85,0%	70,0%	50,0%	40,0%	30,0%
------------	-------	-------	-------	-------	-------

### 6.2.2.6 População de interesse

Utilizamos o total de pacientes prevalentes e incidentes com MM no ano de 2018 segundo DATASUS (8) como ponto de partida do cálculo da população não elegível. Aplicamos a proporção de pacientes em 1ª linha segundo dados do estudo de Ruzafa *et al.* (2015) Tabela 20 (9) e de pacientes não elegíveis à transplante (na saúde pública) segundo Hungria *et al.* (2019) (10). A Tabela 20 apresenta o fluxo do cálculo da população.

**Tabela 20. População não elegível por ano**

Parâmetro	Valor	Fonte			
<b>Pacientes incidentes por ano</b>	333	DATASUS (8)			
<b>Pacientes prevalentes em 2018</b>	7.295	DATASUS (8)			
<b>Proporção em 1ª linha</b>	29,5%	Ruzafa <i>et al.</i> (2015) (9)			
<b>Proporção não elegível à transplante</b>	64,4%	Hungria <i>et al.</i> (2019) (10)			
População não elegível por ano					
Tipo	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Cresc. Pop.*</b>		1,08%	1,04%	0,99%	0,92%
<b>Incidentes</b>	-	64	64	64	64
<b>Prevalentes</b>	1.386	-	-	-	-

\*Fonte: IBGE, 2018 (11) – Estimativa populacional (Taxa de crescimento populacional brasileira acima de 18 anos)

Desconsideramos utilizar uma taxa de mortalidade anual uma vez que o custo anual por paciente dos primeiros cinco anos do modelo de custo-efetividade (Tabela 21) já está ajustado pelas curvas de sobrevivência dos estudos.

**Tabela 21. Custo anual por tratamento por paciente**

Esquema	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
<b>VMP</b>	84.594,79	5.451,24	5.554,59	6.081,15	5.854,72
<b>MPT</b>	5.241,08	4.419,79	6.169,01	6.504,03	6.003,85

### 6.2.3 Resultados

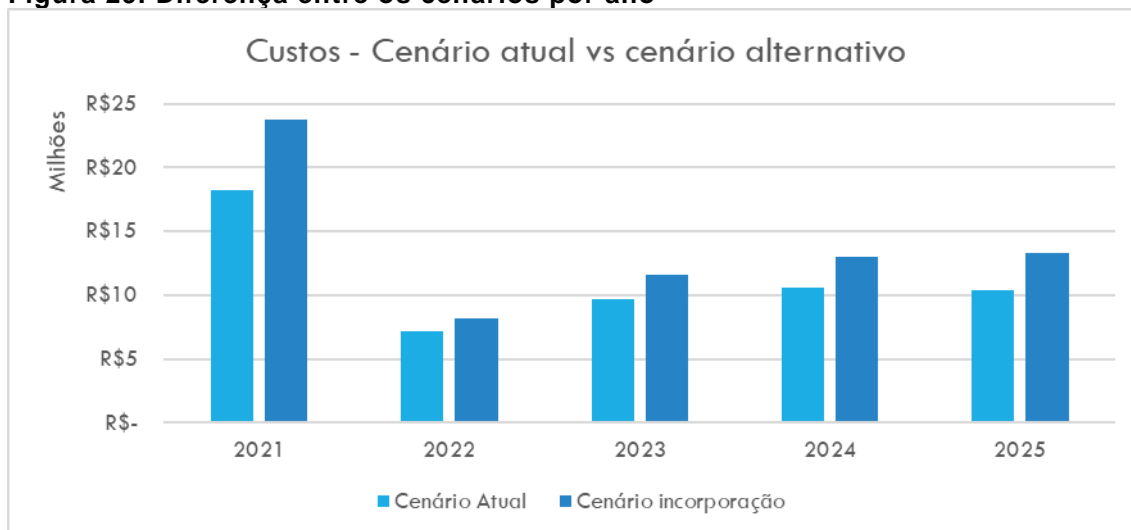
O impacto orçamentário em 5 anos com a incorporação de bortezomibe é de R\$ 14 milhões e uma média de R\$ 2,8 milhões por ano. Os resultados de impacto orçamentário estão apresentados na Tabela 22 e Figura 29 e Figura 30.

**Tabela 22. Resultado de impacto orçamentário**

Ano	Cenário atual (R\$)	Cenário proposto (R\$)	Impacto orçamentário (R\$)
2021	18.228.722	23.760.127	5.531.405
2022	7.135.143	8.197.326	1.062.183

2023	9.647.304	11.595.696	1.948.392
2024	10.554.315	13.001.140	2.446.825
2025	10.337.265	13.275.261	2.937.996
<b>TOTAL</b>	<b>55.902.750</b>	<b>69.829.550</b>	<b>13.926.801</b>

**Figura 29. Diferença entre os cenários por ano**



**Figura 30. Impacto orçamentário anual**



#### 6.2.4 Análise de sensibilidade determinística

Os parâmetros variados na análise de sensibilidade estão apresentados na Tabela 23. O preço de bortezomibe foi variado entre seu menor valor, encontrado no painel de preços e o maior valor, preço de Velcade® PMVG sem impostos. O mês de extrapolação das curvas variou de 0 a 60 meses e os valores de HR de acordo com intervalo de confiança dos estudos. O restante dos parâmetros foram variados em  $\pm 20\%$ . Os resultados estão na Tabela 24 e Figura 31.

**Tabela 23. Parâmetros variados**

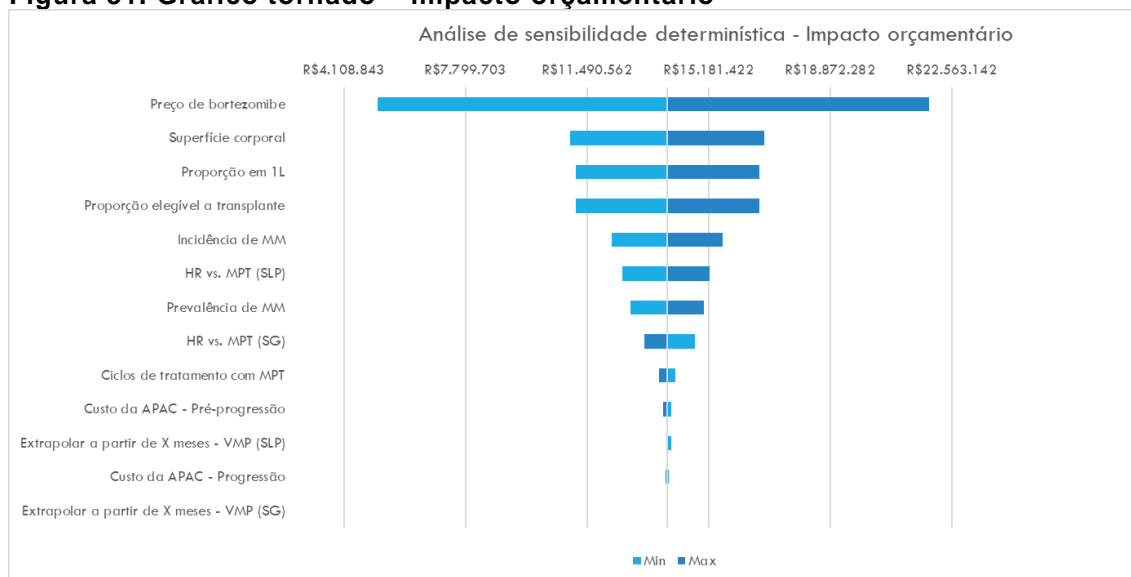
Parâmetro	Varição mínima	Varição máxima
-----------	----------------	----------------

Superfície corporal	1,40	2,10
Preço de bortezomibe	R\$750,00	R\$2.851,33
Custo da APAC - Pré-progressão	R\$342,00	R\$513,00
Custo da APAC – Progressão	R\$1.372,48	R\$2.058,72
Extrapolar a partir de X meses - VMP (SG)	4,0%	6,0%
Extrapolar a partir de X meses - VMP (SLP)	4,0%	6,0%
HR vs. MPT (SG)	0	60
HR vs. MPT (SLP)	0	60
Ciclos de tratamento com MPT	0,63	1,14
Incidência de MM	0,56	1,23
Prevalência de MM	4	12
Proporção em 1L	266	400
Proporção elegível a transplante	5.836	8.754

**Tabela 24. Resultados de análise de sensibilidade determinística**

Parâmetro	Variação mínima	Variação máxima
Superfície corporal	R\$10.973.531	R\$16.880.071
Preço de bortezomibe	R\$5.136.054	R\$21.878.335
Custo da APAC - Pré-progressão	R\$14.045.346	R\$13.808.255
Custo da APAC – Progressão	R\$13.976.165	R\$13.877.437
Extrapolar a partir de X meses - VMP (SG)	R\$13.950.521	R\$13.926.835
Extrapolar a partir de X meses - VMP (SLP)	R\$14.054.025	R\$13.936.353
HR vs. MPT (SG)	R\$14.757.163	R\$13.238.912
HR vs. MPT (SLP)	R\$12.559.283	R\$15.219.941
Ciclos de tratamento com MPT	R\$14.168.783	R\$13.669.992
Incidência de MM	R\$12.245.561	R\$15.608.041
Prevalência de MM	R\$12.822.681	R\$15.030.921
Proporção em 1L	R\$11.141.441	R\$16.712.161
Proporção elegível a transplante	R\$11.141.441	R\$16.712.161

**Figura 31. Gráfico tornado – impacto orçamentário**



A indicação de bortezomibe para pacientes não elegíveis tem um esquema com mais doses no início do tratamento comparado à indicação de pacientes elegíveis. Por conta disso o resultado de RCEI ficou um pouco acima do preconizado pela OMS de 3x o PIB per capita (12), porém, devido a baixo número de pacientes no SUS, o impacto orçamentário não apresenta-se significativo.

## 7. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

### 7.1 NICE

Em 2011, o *National Institute For Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido recomendou bortezomibe em combinação com um agente alquilante e um corticosteróide como opção para o tratamento de primeira linha do MM nos seguintes casos em que a quimioterapia em altas doses com transplante de células-tronco é considerada inapropriada e também nos casos em que há intolerância ou contraindicação à talidomida (74).

### 7.2 CADTH

A Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), instituição Canadense responsável pela avaliação de terapias oncológicas e pelas recomendações de reembolso, recomenda regimes contendo bortezomibe para o tratamento de pacientes com MM, não previamente tratados, e que não serão submetidos a TACH (75).

### 7.3 SMC

Em 2009, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia, recomendou a terapia com bortezomibe como uma opção de tratamento para pacientes com MM inelegíveis ao TACTH (76).

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme apresentado nesse dossiê, o MM é uma doença grave, com alguns casos de rápida evolução e associado a uma variedade de complicações que repercutem negativamente na vida dos pacientes. Além disso, é uma doença de custos elevados, impulsionados principalmente pelas hospitalizações.

Sabe-se que as terapias que estão disponíveis para o tratamento do MM no sistema único de saúde estão desatualizadas, não atendendo as expectativas dos pacientes e profissionais de saúde. Apesar de, em teoria, os pacientes terem acesso a tecnologias mais avançadas, como o bortezomibe, o valor disponível para o financiamento do tratamento não é compatível com a quantidade necessária a ser despendida pelas instituições de saúde para sua aquisição.

Neste dossiê foi apresentado um conjunto de evidências que apontam o maior benefício da adição do bortezomibe aos esquemas quimioterápicos. Devido a esse conjunto de evidências a favor do bortezomibe, este é recomendado pelas principais diretrizes terapêuticas, inclusive pelas diretrizes brasileiras. Portanto, frente aos dados clínicos aqui apresentados e o impacto econômico gerenciável que esta tecnologia gerará, solicita-se a incorporação efetiva de bortezomibe no SUS, isto é, sua inclusão no grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), permitindo, dessa forma, um financiamento através de compras centralizadas pelo ministério da saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. Lancet [Internet]. 2015 May;385(9983):2197–208. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614604931>
2. Baptista BT, Luis E, Dias O, Pinella JC, Barros LP, Barbosa MR, et al. MIELOMA MÚLTIPLO : CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS , LABORATORIAIS E RADIOGRÁFICAS EM PACIENTES JOVENS – REVISÃO. Rev UNILUS Ensino e Pesqui. 2015;12(28):128.
3. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent results cancer Res Fortschritte der Krebsforsch Prog dans les Rech sur le cancer. 2011;183:25–35.
4. World Health Organization. GLOBOCAN. IARC. Estimated number of new cases in 2018, worldwide, both sexes, all ages [Internet]. Cancer Today. 2018 [cited 2019 Feb 6]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
5. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol [Internet]. 2016/11/10. 2016 Dec;43(6):676–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28061985>
6. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2017 Jul 20;3:17046. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46>
7. Ríos-Tamayo R, Sánchez Rodríguez D, Chang- Chan Y-L, Sánchez Pérez M-J. Epidemiology of Multiple Myeloma. In: Update on Multiple Myeloma [Internet]. IntechOpen; 2018. p. 1–21. Available from: <https://www.intechopen.com/books/update-on-multiple-myeloma/epidemiology-of-multiple-myeloma>
8. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. JAMA Oncol [Internet]. 2017 Apr 1;3(4):524. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2016.5688>
9. Pinto FMC. Fatores de risco para a resposta ao tratamento e sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo: um estudo de coorte na cidade do Rio de Janeiro. Fiocruz; 2017.
10. Cancer Research UK. Myeloma incidence statistics [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 6]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org>
11. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, Kyle RA, Ahmadizadeh I, Clark R, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. Leukemia. 2014 Jul;28(7):1537–42.
12. Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GWB, Coelho EODM, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. Haematologica [Internet]. 2008 May 1;93(5):791–2. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.11637>

13. Callera F, Brasil AAV, Casali AR de L, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa M de A, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):120–5.
14. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med* [Internet]. 2018 Mar 24;7(5):2101–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29573332>
15. Santos. Alterações moleculares e celulares no mieloma múltiplo - implicações clínicas e terapêuticas. Coimbra; 2015.
16. Yamashita T, Takahashi N, Udagawa N. New roles of osteoblasts involved in osteoclast differentiation. *World J Orthop*. 2012 Nov;3(11):175–81.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 2015.
18. Samson D, Singer C. CME Haematology. *Clin Med (Northfield Il)*. 2001;1(5):365–70.
19. Salema CLZ, Carvalho C De. Diagnóstico, tratamentos e prognósticos do mieloma. *Rev eletronica funvic*. 2019;o.
20. Castro TBM. Farmocovigilância de pacientes portadores de mieloma múltiplo em tratamento com bortezomibe e/ou talidomida. Universidade de Juiz de Fora; 2015.
21. Smith D, Yong K. Multiple myeloma. *BMJ Br Med J* [Internet]. 2013 Jun 26;346:f3863. Available from: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3863.abstract>
22. George ED, Sadosky R. Multiple myeloma: recognition and management. *Am Fam Physician*. 1999 Apr;59(7):1885–94.
23. Goldschmidt N, Zamir L, Poperno A, Kahan NR, Paltiel O. Presenting Signs of Multiple Myeloma and the Effect of Diagnostic Delay on the Prognosis. *J Am Board Fam Med*. 2016 Nov;29(6):702–9.
24. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48.
25. Fonseca R, San Miguel J. Prognostic factors and staging in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007 Dec;21(6):1115–40, ix.
26. Brian G, Durie M. Mieloma Múltiplo. São Paulo; 2017.
27. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014 May;28(5):1122–8.
28. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016 Jan;91(1):101–19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763514>
29. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support care cancer Off J*



- Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2014 Feb;22(2):417–26.
30. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221–7.
  31. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *Eur J Haematol* [Internet]. 2009 Aug;83(2):139–48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19284418>
  32. Frodin U, Borjeson S, Lyth J, Lotfi K. A prospective evaluation of patients' health-related quality of life during auto-SCT: a 3-year follow-up. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Oct;46(10):1345–52.
  33. Gulbrandsen N, Hjermstad MJ, Wisloff F. Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences. *Eur J Haematol*. 2004 Mar;72(3):172–80.
  34. Osborne TR, Ramsenthaler C, de Wolf-Linder S, Schey SA, Siegert RJ, Edmonds PM, et al. Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life. *BMC Cancer*. 2014 Jul;14:496.
  35. Baz R, Lin HM, Hui A-M, Harvey RD, Colson K, Gallop K, et al. Development of a conceptual model to illustrate the impact of multiple myeloma and its treatment on health-related quality of life. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2015 Sep;23(9):2789–97.
  36. 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 Oct;89(4):311–9.
  37. Colloca G, Colloca P. Health-related quality of life assessment in prospective trials of systemic cytotoxic chemotherapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: which instrument we need? *Med Oncol*. 2011 Jun;28(2):519–27.
  38. Stead ML, Brown JM, Velikova G, Kaasa S, Wisloff F, Child JA, et al. Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life*. *Br J Haematol*. 1999 Mar;104(3):605–11.
  39. Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer*. 2007 Jul;43(11):1670–8.
  40. van der Poel MWM, Oerlemans S, Schouten HC, van de Poll-Franse L V. Elderly multiple myeloma patients experience less deterioration in health-related quality of life than younger patients compared to a normative population: a study from the population-based PROFILES registry. *Ann Hematol*. 2015 Apr;94(4):651–61.
  41. Saccilotto. Análise da efetividade do centro de referência estadual do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para tratamento do mieloma múltiplo. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014.

42. Teitelbaum A, Ba-Mancini A, Huang H, Henk HJ. Health care costs and resource utilization, including patient burden, associated with novel-agent-based treatment versus other therapies for multiple myeloma: findings using real-world claims data. *Oncologist*. 2013;18(1):37–45.
43. Petrucci MT, Calabrese E, Levi A, Federico V, Ceccolini M, Rizzi R, et al. Cost of illness in patients with multiple myeloma in Italy: the CoMiM study. *Tumori*. 2013;99(4):e193-202.
44. Arikian SR, Milentijevic D, Binder G, Gibson CJ, Hu XH, Nagarwala Y, et al. Patterns of total cost and economic consequences of progression for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Curr Med Res Opin*. 2015 Jun;31(6):1105–15.
45. Merola D, Yong C, Noga S, Shermock KM. Costs Associated with Productivity Loss Among U.S. Patients Newly Diagnosed with Multiple Myeloma Receiving Oral Versus Injectable Chemotherapy. *Blood* [Internet]. 2017 Dec 7;130(Suppl 1):3423 LP – 3423. Available from: [http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl\\_1/3423.abstract](http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/3423.abstract)
46. Babela R, Rafayova M, Hurna J. What are the Real Indirect Costs Associated with Multiple Myeloma: Model Patient Analysis From Slovak Republic. *Value Heal* [Internet]. 2018 May 1;21:S25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.158>
47. Touati M, Lamarsalle L, Moreau S, Vergnenègre F, Lefort S, Brillat C, et al. Cost savings of home bortezomib injection in patients with multiple myeloma treated by a combination care in Outpatient Hospital and Hospital care at Home. *Support Care Cancer* [Internet]. 2016/08/15. 2016;24(12):5007–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27525991>
48. National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma. Vol. 3. 2019.
49. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M V., Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv52–61.
50. National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma. Vol. 3, National Comprehensive Cancer Network. 2019. p. 1–97.
51. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wasch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* [Internet]. 2014 Feb 1;99(2):232–42. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2013.099358>
52. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood*. 2014 Aug;124(6):882–90.
53. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010 Nov;28(33):4976–84.
54. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. 2013 Apr;88(4):360–76.
55. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Blade J, Boccadoro M, Cavo M, et al.

- European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*. 2014 Aug;19(8):829–44.
56. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* [Internet]. 2015 Mar 26;125(13):2068–74. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2014-12-615187>
  57. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M V., Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(suppl\_4):iv52–61. Available from: [https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl\\_4/iv52/3768071](https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_4/iv52/3768071)
  58. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb;31(4):448–55.
  59. 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>
  60. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Di Raimondo F, Magarotto V, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol*. 2014 Mar;32(7):634–40.
  61. Mateos M-V, Oriol A, Martinez-Lopez J, Teruel A-I, Lopez de la Guia A, Lopez J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood*. 2014 Sep;124(12):1887–93.
  62. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep;371(10):906–17.
  63. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011 Aug;118(5):1239–47.
  64. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10;366(19):1759–69. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1112704>
  65. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar M V, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Apr 1;37(14):1228–63. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02096>
  66. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not

- eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014 Feb;32(6):587–600.
67. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez 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: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2012-02-408922>
  68. OMS. World Health Organization Model List of Essential Medicines [Internet]. 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>
  69. Shea B, Reeves B, 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*. 2017;(358):j4008.
  70. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. 2014.
  71. 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*. 2019;104(5):1026–35.
  72. Kuhr K, Wirth D, Srivastava K, Lehmacher W, Hellmich M. 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. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(3):257–65.
  73. Scott K, Pj H, Howman A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):1–105.
  74. NICE. Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma [Internet]. 2011. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta228/resources/bortezomib-and-thalidomide-for-the-firstline-treatment-of-multiple-myeloma-pdf-82600316845765>
  75. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Combination Agents for Multiple Myeloma: Comparative Clinical Effectiveness.
  76. NHS. Bortezomib, 3.5mg vial of powder for solution for intravenous injection (Velcade®) [Internet]. 2009. Available from: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1344/bortezomib\\_\\_velcade\\_\\_2nd\\_r\\_esubmission\\_\\_final\\_oct\\_2009\\_revised\\_031109\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1344/bortezomib__velcade__2nd_r_esubmission__final_oct_2009_revised_031109_for_website.pdf)
  77. Liu J, Yang H, Liang X, Wang Y, Hou J, Liu Y, et al. Meta-analysis of the efficacy of treatments for newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma with del(17p). *Oncotarget*. 2017 Sep;8(37):62435–44.
  78. Sun C-Y, Li J-Y, Chu Z-B, Zhang L, Chen L, Hu Y, et al. Efficacy and safety of bortezomib maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. *Biosci Rep* [Internet]. 2017 Aug;37(4):1–8. Available from: <http://www.bioscirep.org/content/ppbioscirep/37/4/BSR20170304.full.pdf>
  79. Velde H Van De, Londhe A, Ataman O, Johns HL, Hill S, Landers E, et al. Association between complete response and outcomes in transplant-eligible myeloma patients in the era of novel agents. 2016;98:269–79.

80. Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, 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]. 2017;10:121–8. Available from: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=34210>
81. Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, 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*. 2017;10:121–8.
82. Wang X, Li Y, Yan X. Efficacy and Safety of Novel Agent-Based Therapies for Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1–17.
83. Huang H, Zhou L, Peng L, Fu W, Zhang C, Hou J. Bortezomib-thalidomide-based regimens improved clinical outcomes without increasing toxicity as induction treatment for untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Leuk Res*. 2014 Sep;38(9):1048–54.
84. Wang L, Xu Y, Zhang X. Bortezomib in combination with thalidomide or lenalidomide or doxorubicin regimens for the treatment of multiple myeloma : a meta-analysis of 14 randomized controlled trials Bortezomib in combination with thalidomide or lenalidomide or doxorubicin regimen. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(7):1479–88.
85. Zou Y, Lin M, Sheng Z, Niu S. Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2014 Sep;55(9):2024–31.
86. Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, K.Waller E, Flowers CR, et al. Bortezomib-Containing Induction Regimens in Transplant-Eligible Myeloma Patients. *Cancer*. 2013;4119–28.
87. Wang A, Duan Q, Liu X, Ding K, Han Y, Zhu W, et al. (Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs. (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol*. 2012 Nov;91(11):1779–84.
88. Zou Y, Sheng Z, Lu H, Yu J. Continuous treatment with new agents for newly diagnosed multiple myeloma. *Anticancer Drugs*. 2013;24(5):527–33.
89. 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*. 2013 Jul;92(7):935–43.
90. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3279–87.
91. Kumar A, Hozo I, Wheatley K, Djulbegovic B. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am J Hematol*. 2011 Jan;86(1):18–24.

## ANEXO 1

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados na Tabela 25.

**Tabela 25. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.**

Primeiro autor	Motivo da exclusão
<b>1. Hungria 2019</b> (80)	Estudo observacional – desenho do estudo não está de acordo com os critérios de inclusão.
<b>2. Cao 2019</b> (6)	Comparador não está de acordo com a PICO
<b>3. Gay 2018</b> (7)	População não está de acordo com a PICO



Primeiro autor	Motivo da exclusão
<b>4. Schmitz 2018</b> (9)	População não está de acordo com a pergunta PICO
<b>5. Sun 2017</b> (10)	População não está de acordo com a pergunta PICO
<b>6. Weisel 2017</b> (11)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO
<b>7. Liu 2017</b> (12)	Revisão sistemática com meta-análise em rede com lenalidomida como principal comparador, apresenta algum dos estudos já incluídos no estudo de Blommestein e col. 2019 (3)
<b>8. Zhu 2016</b> (13)	População não está de acordo com a pergunta PICO
<b>9. Teh 2016</b> (14)	Intervenção e comparador não estão de acordo com a pergunta PICO
<b>10. Wang 2016</b> (8)	População não está de acordo com a pergunta PICO
<b>11. Zou 2014</b> (15)	População não está de acordo com a PICO
<b>12. Zou 2013</b> (16)	População não está de acordo com a PICO
<b>13. Zeng 2013</b> (17)	População não está de acordo com a PICO, a análise de subgrupo em pacientes com MM inelegíveis a transplante incluiu apenas o estudo Mateos 2010 (18), incluído nos estudos mais atuais descritos
<b>14. Wang 2014</b> (19)	População e comparador não estão de acordo com a PICO
<b>15. Huang 2014</b> (20)	População não está de acordo com a PICO
<b>16. Kumar 2011</b> (21)	População não está de acordo com a PICO

PICO: População, Intervenção, Comparador e *Outcomes* (desfechos)



## ANEXO 2

**Tabela 26. Estudos clínicos randomizados incluídos nas metanálises.**

Estudo	San Miguel 2008, 2013 VISTA	San Miguel 2014*	Mateos 2014 GEM2005	Niesvizky 2015 UPFRONT	Palumbo 2014 GIMEMA0305	Durie 2017 SWOG S0777	Mateos 2018 ALCYONE
<b>Blommestein 2019 (3)</b>	x		x	x	x	x	x
<b>Liu 2017 (12)</b>	x	x	x	x	x		
<b>Kuhr 2016 (4)</b>	x						
<b>Scott 2016 (5)</b>	x				x		

\*estudo de fase II

## ANEXO 3

**Tabela 27. Checklist AMSTAR 2.**

	Blommestein 2019 (71)	Kuhr 2016 (72)	Scott 2016 (97)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	No	Partial Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Yes	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No	No	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	Yes	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	No	Yes
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	Yes	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	Yes	Yes
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes	Yes	Yes

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	No	Yes	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No	No	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes

**VELCADE<sup>®</sup>**  
(bortezomibe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

pó liofilizado

3,5 mg

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**VELCADE®**  
bortezomibe

Pó liofilizado para solução injetável

## APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado em embalagem com 1 frasco-ampola de 3,5 mg de bortezomibe.

## USO INTRAVENOSO OU SUBCUTÂNEO

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém 3,5 mg de bortezomibe como éster boronato de manitol.  
Excipiente: manitol.

Para uso intravenoso: Após a reconstituição com 3,5 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 1 mg de bortezomibe.

Para uso subcutâneo: Após a reconstituição com 1,4 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 2,5 mg de bortezomibe.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**VELCADE®** (bortezomibe) é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo:

- que não receberam tratamento prévio e impossibilitados de receberem tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante de medula óssea. Nesses pacientes, **VELCADE®** é utilizado em combinação com melfalana e prednisona.
- que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a receberem tratamento de indução com alta dose de quimioterapia com transplante de células-tronco hematopoiéticas. Nesses pacientes, **VELCADE®** é utilizado em combinação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida.
- que receberam pelo menos um tratamento anterior.
- o retratamento com **VELCADE®** pode ser considerado para pacientes com mieloma múltiplo que haviam respondido previamente ao tratamento com **VELCADE®**. O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Estudo clínico aberto, randomizado em pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento prévio

Um estudo clínico prospectivo de Fase 3 (VISTA), aberto, randomizado (1:1), internacional, de 682 pacientes foi conduzido para determinar se **VELCADE**<sup>®</sup> (1,3 mg/m<sup>2</sup>) em combinação com melfalana (9 mg/m<sup>2</sup>) e prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>) resultou em melhora no tempo de progressão (TTP) quando comparado com melfalana (9 mg/m<sup>2</sup>) e prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>) em pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento prévio. Este estudo incluiu pacientes que não foram candidatos a transplante de células-tronco. O tratamento foi administrado para um máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) e foi descontinuado em caso de progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A condição basal demográfica e as características dos pacientes estão resumidas na **Tabela 1**.

**Tabela 1: Resumo da condição basal do paciente e características da doença no estudo VISTA.**

Características do paciente	VMP N = 344	MP N = 338
Idade mediana em anos (faixa de idade)	71,0 (57, 90)	71,0 (48, 91)
Sexo: masculino/feminino	51% / 49%	49% / 51%
Raça: caucasiano/asiático/negro/outros	88% / 10% / 1% / 1%	87% / 11% / 2% / 0%
Escore do “performance status” de Karnofsky ≤ 70	35%	33%
Hemoglobina < 100 g/L	37%	36%
Contagem de plaquetas < 75 x 10 <sup>9</sup> /L	< 1%	1%
<b>Características da doença</b>		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/cadeia leve	64% / 24% / 8%	62% / 26% / 8%
Beta-2-microglobulina, mediana (mg/L)	4,2	4,3
Albumina, mediana (g/L)	33,0	33,0
Depuração de creatinina ≤ 30 mL/min [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)

O desfecho primário (tempo para progressão) foi atingido em análise interina pré-determinada do estudo, sendo oferecido aos pacientes do braço MP o tratamento VMP. A mediana de acompanhamento foi 16,3 meses. Uma atualização final da sobrevida foi feita com uma duração mediana de acompanhamento aos 60,1 meses. Foi observado um benefício da sobrevida estatisticamente significativa a favor do tratamento VMP (HR = 0,695; p = 0,00043), apesar das terapias subsequentes que incluíram regimes baseados em **VELCADE**<sup>®</sup>. A sobrevida mediana do grupo de tratamento MP foi estimada como 43,1 meses e a sobrevida mediana no grupo de tratamento VMP foi estimada em 56,4 meses. Resultados de eficácia são apresentados na **Tabela 2**.

**Tabela 2: Resumo da análise de eficácia do estudo VISTA**

<b>Desfecho de eficácia</b>	<b>VMP n = 344</b>	<b>MP n = 338</b>
<b>Tempo para progressão</b>		
Eventos n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana <sup>a</sup> (IC 95%)	20,7 meses (17,6; 24,7)	15,0 meses (14,1; 17,9)
Razão de risco <sup>b</sup> (IC 95%)	0,54 (0,42; 0,70)	
Valor p <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Sobrevida livre de progressão</b>		
Eventos n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana <sup>a</sup> (IC 95%)	18,3 meses (16,6; 21,7)	14,0 meses (11,1; 15,0)
Razão de risco <sup>b</sup> (IC 95%)	0,61 (0,49; 0,76)	
Valor p <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Sobrevida global<sup>h</sup></b>		
Eventos (mortes) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana <sup>a</sup> (IC 95%)	56,4 meses (52,8; 60,9)	43,1 meses (35,3; 48,3)
Razão de risco <sup>b</sup> (IC 95%)	0,695 (0,567; 0,852)	
Valor p <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Taxa de resposta</b>		
População <sup>e</sup> n = 668	n = 337	n = 331
Resposta completa (CR) <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
Resposta parcial (PR) <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
Resposta próxima à completa (nCR) n (%)	5 (1)	0
CR + PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
Valor p <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Redução na proteína-M sérica</b>		
População <sup>g</sup> n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Tempo para a primeira resposta em CR + PR</b>		
Mediana	1,4 meses	4,2 meses
<b>Mediana da duração da resposta<sup>a</sup></b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 meses	12,8 meses
CR + PR <sup>f</sup>	19,9 meses	13,1 meses
<b>Tempo para o próximo tratamento</b>		
Eventos n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana <sup>a</sup> (IC 95%)	27,0 meses (24,7; 31,1)	19,2 meses (17,0; 21,0)
Razão de risco <sup>b</sup> (IC 95%)	0,557 (0,462; 0,671)	
Valor p <sup>c</sup>	< 0,000001	

Nota: Todos os resultados são baseados em análises efetuadas com uma duração mediana de acompanhamento de 16,3 meses, exceto pela análise de sobrevida global, que foi realizada com um acompanhamento mediano de 60,1 meses.

<sup>a</sup> estimativa de Kaplan-Meier.



<sup>b</sup> estimativa da razão de risco está baseada no modelo de risco-proporcional de Cox ajustado pela estratificação de fatores de risco: beta-2-microglobulina, albumina e região. Uma razão de risco menor que 1 indica uma vantagem para VMP.

<sup>c</sup> valor p nominal baseado no teste log-rank ajustado pela estratificação de fatores: beta-2-microglobulina, albumina e região.

<sup>d</sup> valor de p para Taxa de Resposta (CR + PR) do teste chi-quadrado Cochran-Mantel-Haenszel para os fatores de estratificação.

<sup>e</sup> população de resposta inclui pacientes que tiveram mensurada a doença na condição basal.

<sup>f</sup> critério EBMT.

<sup>g</sup> todos os pacientes randomizados com doença secretora.

<sup>h</sup> atualização da sobrevida baseada na duração mediana de acompanhamento aos 60,1 meses.

NE: não estimado.

### Pacientes elegíveis para transplante de células-tronco

Foram conduzidos três estudos clínicos de fase III (MMY-3003, IFM-2005-01, MMY-3010) para demonstrar a segurança e a eficácia de **VELCADE**<sup>®</sup>, como tratamento de indução antes do transplante de células-tronco em pacientes com mieloma múltiplo não tratado anteriormente. Estes estudos foram semelhantes no desenho (randomizados, abertos e multicêntricos) e incluíram 1572 pacientes [homens e mulheres de até 65 anos de idade, com mieloma múltiplo não tratado anteriormente (estágio II ou III de Durie-Salmon) e PS do ECOG de 0 a 2/3]. Os pacientes receberam um regime de indução que continha **VELCADE**<sup>®</sup> (n=787), ou um regime de indução que não continha **VELCADE**<sup>®</sup> (n=785). Estes estudos avaliaram **VELCADE**<sup>®</sup> em combinação com: 1) dexametasona e doxorrubicina (MMY-3003), 2) talidomida e dexametasona (MMY-3010) ou 3) dexametasona isoladamente (IFM-2005-01). Os regimes de indução que continham **VELCADE**<sup>®</sup> foram comparados aos regimes que incluíram vincristina, doxorrubicina e dexametasona ou talidomida e dexametasona.

Melhoras em PFS, TTP, sobrevida global e taxas de resposta pós-indução e pós-transplante foram evidentes em cada um dos estudos, conforme demonstrado na tabela a seguir:

**Tabela 3: Resultados de eficácia dos estudos MMY-3003, IFM-2005-01, MMY-3010 após a administração de tratamento de indução à base de VELCADE<sup>®</sup> (Vc)**

Desfechos	Tratamento de indução que continha Vc	Tratamento de indução que não continha Vc	HR; IC de 95%; valor p <sup>a</sup> / OR; IC de 95%; valor p <sup>b</sup>
<b>MMY-3003</b>	N = 410	N = 411	
*PFS, mediana, meses (IC de 95%) <sup>cde</sup>	35,0 (30,8; 39,2)	28,1 (24,8; 31,8)	0,76; (0,63; 0,91); 0,003 <sup>a</sup>
RR (pós-indução): CR + nCR			3,40 (2,12; 5,45); < 0,001 <sup>b</sup>
CR + nCR + VGPR + PR% (IC de 95%)	18,2 (14,6; 22,3) 84,2 (80,3; 87,5)	6,3 (4,1; 9,0) 61,3 (56,4; 66,0)	3,32 (2,38; 4,62); < 0,001 <sup>b</sup>
RR (pós-transplante) CR + nCR			2,00 (1,45; 2,76); < 0,001 <sup>b</sup>
CR + nCR + VGPR + PR % (IC de 95%)	32,6 (28,1; 37,3) 77,5 (73,1; 81,4)	19,7 (16,0; 23,9) 65,9 (61,1; 70,4)	1,74 (1,28; 2,36); < 0,001 <sup>b</sup>

Desfechos	Tratamento de indução que continha Vc	Tratamento de indução que não continha Vc	HR; IC de 95%; valor p <sup>a</sup> / OR; IC de 95%; valor p <sup>b</sup>
OS, taxa de OS de 3 anos % (IC de 95%) <sup>de</sup>	78,4 (73,9; 82,2)	71,6 (66,8; 75,9)	-
TTP, mediana, meses (IC de 95%) <sup>de</sup>	37,4 (33,3; 39,8)	31,7 (27,4; 35,4)	0,79 (0,65; 0,95); 0,010 <sup>a</sup>
<b>MMY-3010</b>	N = 130	N = 126	
*RR (pós-indução) CR + nCR CR + nCR + PR % (IC de 95%)	49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 <sup>b</sup> 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 <sup>b</sup>
*RR (pós-transplante) CR + nCR CR + nCR + PR % (IC de 95%)	55,4 (46,4; 64,1) 77,7 (69,6; 84,5)	34,6 (26,4; 43,6) 56,7 (47,6; 65,5)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 <sup>b</sup> 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 <sup>b</sup>
PFS, mediana, meses (IC de 95%) <sup>bf</sup>	55,5 (31,2; NE)	27,9 (19,8; 34,6)	0,65 (0,45; 0,92); 0,015 <sup>a</sup>
TTP, mediana, meses (IC de 95%) <sup>df</sup>	NE (31,9; NE)	29,0 (23,3; 45,9)	0,64 (0,44; 0,93); 0,017 <sup>a</sup>
OS, taxa de OS de 3 anos (IC de 95%) <sup>df</sup>	81,1 (72,4; 87,3)	77,6 (68,6; 84,3)	-
<b>IFM-2005-01</b>	N = 239	N = 239	
RR (pós-indução) *CR + nCR CR + nCR + VGPR + PR % (IC de 95%)	14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003 <sup>b</sup> 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001 <sup>b</sup>
RR (pós-transplante) CR + nCR CR + nCR + VGPR + PR % (IC de 95%)	37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001 <sup>b</sup> 1,34 (0,87; 2,05); 0,179 <sup>b</sup>
PFS, mediana, meses (IC de 95%) <sup>d</sup>	36,1 (32,5; 41,1)	29,7 (26,3; 37,2)	0,78 (0,60; 1,01); 0,058 <sup>a</sup>
TTP, mediana, meses (IC de 95%) <sup>d</sup>	37,3 (33,6; 41,2)	30,6 (27,2; 38,5)	0,78 (0,60; 1,02); 0,069 <sup>a</sup>
OS, taxa de OS de 3 anos % (IC de 95%) <sup>d</sup>	81,4 (74,8; 86,3)	77,3 (70,0; 83,1)	NE

IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; nCR = resposta quase completa; Vc = Velcade; VGPR = resposta parcial muito boa; PR = resposta parcial, PFS = sobrevida livre de progressão; HR = razão de risco; NE = não estimável; OR = *odds ratio*; OS = sobrevida global; TTP = tempo até a progressão.

\*Desfecho primário.

<sup>a</sup> HR para PFS, OS, e TTP com base em um modelo de Cox estratificado; valor p pelo teste de classificação logarítmica.

<sup>b</sup> OR para as taxas de resposta com base na estimativa de Mantel-Haenszel da *odds ratio* comum para as tabelas estratificadas; valores p pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel.

<sup>c</sup> Classificado na ocasião do transplante de células-tronco alogênicas.

<sup>d</sup> Com base nas estimativas do limite do produto de Kaplan-Meier.

- <sup>e</sup> Inclui o tratamento da Fase de manutenção: talidomida no grupo de tratamento com vincristina, doxorrubicina e dexametasona, e Vc no grupo de tratamento com Vc, doxorrubicina e dexametasona.
- <sup>f</sup> Inclui o tratamento da Fase de manutenção: interferon  $\alpha$ -2b, talidomida ou Vc + talidomida.
- Observação: A HR < 1 ou OR > 1 indica uma vantagem para o tratamento de indução que contém Vc.

Uma análise dos dados integrada dos 3 estudos demonstrou que o grupo de tratamento à base de **VELCADE**<sup>®</sup> havia apresentado melhora das taxas de resposta pós-transplante e pós-indução, e melhora da PFS e do TTP, em comparação ao grupo de tratamento não à base de **VELCADE**<sup>®</sup>. A duração mediana do acompanhamento para a população integrada foi de 37 meses para ambos os grupos de tratamento à base de **VELCADE**<sup>®</sup> e não à base de **VELCADE**<sup>®</sup>. Embora a OS mediana ainda não houvesse sido alcançada em qualquer grupo de tratamento na ocasião do corte clínico, houve uma forte tendência favorecendo o grupo de tratamento à base de **VELCADE**<sup>®</sup>, com uma redução de 19% no risco de morte (HR = 0,81; IC de 95%: 0,66, 0,99; p = 0,0402). Semelhante à PFS e ao TTP, as taxas de sobrevivência de 1, 2 e 3 anos foram consistentemente mais altas no grupo de tratamento à base de **VELCADE**<sup>®</sup> do que no grupo de tratamento não à base de **VELCADE**<sup>®</sup>.

### Estudos clínicos de Fase 2 em mieloma múltiplo recidivado

A segurança e a eficácia de **VELCADE**<sup>®</sup> IV foram avaliadas em um estudo multicêntrico aberto, com braço único de tratamento, em 202 pacientes que haviam recebido pelo menos 2 tratamentos anteriores e demonstraram progressão durante a terapia mais recente. O número mediano de terapias anteriores foi 6. As características do paciente e da doença na condição basal estão resumidas na **Tabela 4**.

Uma injeção intravenosa em bolus de **VELCADE**<sup>®</sup> 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dose foi administrada 2 vezes por semana por 2 semanas, seguida por um período de descanso de 10 dias (ciclo de tratamento de 21 dias), por no máximo 8 ciclos de tratamento. O estudo usou modificações da dose em função da toxicidade. Pacientes que apresentaram expectativa de resposta ao tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup> continuaram o tratamento em um estudo de extensão.

**Tabela 4: Resumo da população de pacientes e características da doença<sup>a</sup>**

	<b>N = 202</b>
<b>Características do paciente</b>	
Idade mediana em anos (intervalo)	59 (34, 84)
Sexo: masculino/feminino	60% / 40%
Raça: caucasiano, negro, outro	81% / 10% / 8%
Escore do “performance status” de Karnofsky $\leq$ 70	20%
Hemoglobina < 100 g/L	44%

Contagem de plaquetas < 75 x 10 <sup>9</sup> /L	21%
<b>Características da doença</b>	
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/cadeia leve	60%/ 24%/14%
Beta-2-microglobulina, mediana (mg/L)	3,5
Depuração da creatinina, mediana (mL/min)	73,9
Citogenética anormal	35%
Deleção do cromossomo 13	15%
<b>Duração mediana do mieloma múltiplo desde o diagnóstico</b>	4 anos
<b>Tratamento prévio</b>	
Qualquer esteroide prévio, exemplo: dexametasona, VAD	99%
Qualquer agente alquilante prévio, exemplo: MP, VBMCP	92%
Qualquer antraciclina prévia, exemplo: VAD, mitoxantrona	81%
Qualquer tratamento prévio com talidomida	83%
Recebido pelo menos 2 dos agentes anteriores	98%
Recebido pelo menos 3 dos agentes anteriores	92%
Recebidos todos os 4 agentes anteriores	66%
Qualquer transplante prévio de célula-tronco / outra terapia com altas doses	64%
Terapia experimental anterior ou outros tipos de terapia	44%

<sup>a</sup> Com base no número de pacientes com dados disponíveis na condição basal.

As taxas de resposta ao **VELCADE**<sup>®</sup> isolado (**Tabela 5**) foram determinadas por um Comitê de Revisão Independente (CRI) com base nos critérios publicados por Bladé e outros. Resposta completa exigiu < 5% de células plasmáticas na medula, 100% de redução na proteína-M e teste de imunofixação negativo. As taxas de resposta utilizando os critérios do “SWOG” (Southwest Oncology Group) também são mostradas. A resposta de acordo com o “SWOG” exigiu uma redução ≥ 75% no nível sérico de proteína do mieloma e/ou ≥ 90% da proteína na urina. Um total de 188 pacientes foi avaliado quanto à resposta; 9 pacientes com doença não mensurável não puderam ser avaliados quanto à resposta pelo CRI. Cinco pacientes foram excluídos das análises de eficácia por terem terapia prévia mínima.

Noventa e oito por cento dos pacientes do estudo receberam uma dose inicial de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, administrado por via intravenosa. Vinte e oito por cento destes pacientes receberam uma dose de 1,3 mg/m<sup>2</sup> ao longo do estudo, enquanto que em 33% dos pacientes que iniciaram com uma dose de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, foi necessário reduzir a dose durante o estudo. Sessenta e três por cento dos pacientes tiveram pelo menos uma dose suspensa durante o estudo. Em geral, pacientes com resposta completa confirmada receberam 2 ciclos adicionais do tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup> após a confirmação. Era

recomendado que pacientes respondedores recebessem até 8 ciclos de tratamento com **VELCADE®**. O número médio de ciclos administrados foi 6.

O tempo mediano para resposta foi 38 dias (variação de 30 a 127 dias). A sobrevida mediana de todos os pacientes recrutados foi 16 meses (variação < 1 a 18+ meses).

**Tabela 5: Resumo da evolução da doença**

<b>Análises da resposta (VELCADE® em monoterapia) (N = 188)</b>	<b>N (%)</b>	<b>(IC 95%)</b>
Taxa de resposta global (Bladé) (CR + PR)	52 (27,7%)	(21, 35)
Resposta completa (CR) <sup>a</sup>	5 (2,7%)	(1, 6)
Resposta parcial (PR) <sup>b</sup>	47 (25%)	(19, 32)
Remissão clínica (SWOG) <sup>c</sup>	33 (17,6)	(12, 24)
Estimativa de Kaplan-Meier para a duração mediana da resposta (IC 95%)	365 dias	(224, NE)

<sup>a</sup> Resposta Completa: < 5% de células plasmáticas na medula, 100% de redução na proteína-M e teste de imunofixação negativo.

<sup>b</sup> Resposta Parcial: redução da proteína monoclonal sérica ≥ 50% e redução da proteína monoclonal urinária ≥ 90% em pelo menos 2 ocasiões por um mínimo de pelo menos 6 semanas, doença óssea e cálcio estáveis.

<sup>c</sup> Remissão Clínica (SWOG): redução da proteína monoclonal sérica ≥ 75% e/ou redução da proteína monoclonal urinária ≥ 90% em pelo menos 2 ocasiões por um mínimo de pelo menos 6 semanas, doença óssea e cálcio estáveis.

Neste estudo, a taxa de resposta ao **VELCADE®** foi independente do número e tipos de tratamentos anteriores. Houve uma probabilidade reduzida de resposta em pacientes com células plasmáticas > 50% ou citogenética anormal na medula óssea. A resposta foi observada em pacientes com anomalias do cromossomo 13.

Um estudo de dose-resposta foi realizado em 54 pacientes com mieloma múltiplo que receberam 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dose ou 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dose, duas vezes por semana durante 2 de 3 semanas. Resposta isolada completa foi observada em cada dose e foram observadas taxas de resposta (CR + PR) global de 30% (8/27) na dose de 1,0 mg/m<sup>2</sup> e 38% (10/26) na dose de 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

Pacientes que não conseguiram uma resposta ótima no tratamento com **VELCADE®** isolado (doença progressiva ou estável após 2 ou 4 ciclos respectivamente) foram capazes de receber uma alta dose de dexametasona em conjunto com **VELCADE®** (exemplo: 40 mg de dexametasona administrada por via oral para cada dose de **VELCADE®**, sendo que 20 mg no dia da administração de **VELCADE®** e 20 mg no dia após a administração (exemplo: Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12) mais 160 mg após 3 semanas. Um total de 74 pacientes recebeu dexametasona administrada em combinação com **VELCADE®** e foram avaliados através da resposta. Dezoito por cento (18%) dos pacientes (13 em 74) obtiveram sucesso ou tiveram um aumento na resposta (CR 11% ou PR 7%) com tratamento combinado.

### Estudo clínico aberto e randomizado para mieloma múltiplo recidivado comparando VELCADE® à dexametasona

Um estudo clínico Fase 3 prospectivo (APEX), randomizado (1:1), internacional, aberto, estratificado, contou com 669 pacientes que foram designados para determinar se o tratamento com VELCADE® resultava em aumento do tempo de progressão quando comparado à alta dose de dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo progressivo após a utilização de uma a três terapias anteriores. Pacientes considerados refratários ao tratamento prévio com altas doses de dexametasona foram excluídos, bem como aqueles que na avaliação inicial (linha de base) apresentavam neuropatia periférica de grau  $\geq 2$  ou contagem plaquetária  $< 50.000/\text{mcL}$ . Um total de 627 pacientes foi avaliado. Os fatores de estratificação foram baseados no número de linhas de terapias anteriores que os pacientes receberam previamente (uma linha prévia versus mais que uma linha de terapia), tempo de progressão relativo aos tratamentos anteriores (progressão durante ou dentro do período de 6 meses de parada da terapia mais recente versus recaída  $> 6$  meses após receber terapia mais recente) e níveis identificados de beta-2-microglobulina ( $\leq 2,5 \text{ mg/L}$  versus  $> 2,5 \text{ mg/L}$ ).

Dados dos pacientes e características da doença na linha de base estão descritos na **Tabela 6**.

**Tabela 6: Resumo das características basais dos pacientes e da doença no estudo clínico Fase 3 (APEX)**

	<b>VELCADE®</b> N = 333	<b>dexametasona</b> N = 336
<b>Características dos pacientes</b>		
Idade mediana em anos (intervalo)	62,0 (33, 84)	61,0 (27, 86)
Sexo: masculino/feminino	56% / 44%	60% / 40%
Raça: caucasiano, negro, outro	90% / 6% / 4%	88% / 7% / 5%
Escore do “performance status” de Karnofsky $\leq 70$	13%	17%
Hemoglobina $< 100 \text{ g/L}$	32%	28%
Contagem de plaquetas $< 75 \times 10^9/\text{L}$	6%	4%
<b>Características das doenças</b>		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/cadeia leve	60% / 23% / 12%	59% / 24% / 13%
Beta-2-microglobulina, mediana (mg/L)	3,7%	3,6%
Albumina, mediana (g/L)	39%	39%
Depuração da creatinina, mediana ( $\leq 30 \text{ mL/min}$ ) [n (%)]	17 (5%)	11 (3%)
<b>Duração mediana do mieloma múltiplo desde o diagnóstico (Anos)</b>	3,5	3,1
<b>Número de linhas terapêuticas anteriores ao tratamento</b>		

Mediana	2	2
1 linha anterior	40%	35%
> 1 linha anterior	60%	65%
<b>Todos os pacientes</b>	333	336
Qualquer esteroide prévio, exemplo: dexametasona, VAD	98%	99%
Qualquer antraciclina prévia, exemplo: VAD, mitoxantrona	77%	76%
Qualquer agente alquilante prévio, exemplo: MP, VBMCP	91%	92%
Qualquer tratamento prévio com talidomida	48%	50%
Alcaloides da vinca	74%	72%
Qualquer transplante prévio de célula-tronco / outra terapia com altas doses	67%	68%
Terapia experimental ou outros tipos de terapia	3%	2%

Pacientes que estavam no grupo de tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup> deveriam receber 8 ciclos de tratamento com duração de 3 semanas para cada ciclo seguidos por 3 ciclos de tratamento com duração de 5 semanas para cada ciclo. Dentro do tratamento com cada ciclo de duração de 3 semanas, **VELCADE**<sup>®</sup> 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dose foi administrado isolado via injeção intravenosa em bolus duas vezes por semana, durante duas semanas nos Dias 1, 4, 8 e 11, seguido de um período de 10 dias de descanso (compreendido entre o Dia 12 e o Dia 21). Dentro do tratamento com cada ciclo de duração de 5 semanas, **VELCADE**<sup>®</sup> 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dose foi administrado isolado via injeção intravenosa em bolus uma vez por semana durante 4 semanas nos Dias 1, 8, 15 e 22, seguido de um período de 13 dias de descanso (compreendido entre o Dia 23 e o Dia 35).

Pacientes que estavam no grupo de tratamento com dexametasona deveriam receber 4 ciclos de tratamento com duração de 5 semanas, seguido de 5 ciclos de tratamento com duração de 4 semanas. Dentro de cada ciclo do tratamento com duração de 5 semanas, dexametasona 40 mg/dia por via oral foi administrada uma vez ao dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20, seguido de um período de 15 dias de descanso (compreendido entre o Dia 21 e o Dia 35). Dentro de cada ciclo do tratamento com duração de 4 semanas, dexametasona 40 mg/dia por via oral foi administrada uma vez ao dia nos Dias 1 a 4, seguido de um período de 24 dias de descanso (compreendido entre o Dia 5 e o Dia 28). Para pacientes com progressão da doença documentada durante o uso de dexametasona, foi oferecida uma dose padrão de **VELCADE**<sup>®</sup> e agendado um estudo de acompanhamento.

Seguindo uma análise interina pré-planejada de tempo de progressão, o braço de dexametasona foi interrompido e para todos pacientes selecionados para o uso de dexametasona foi oferecido



**VELCADE®**, independente do status da doença. Neste momento o estudo foi encerrado e uma análise estatística foi elaborada. Em decorrência deste encerramento precoce do estudo, a duração mediana do acompanhamento para pacientes sobreviventes (n = 534) é limitada a 8,3 meses.

No braço de **VELCADE®**, 34% dos pacientes receberam pelo menos uma dose de **VELCADE®** em todos os 8 ciclos com duração de 3 semanas de terapia e 13% receberam pelo menos uma dose em todos os 11 ciclos. O número médio de doses de **VELCADE®** durante todo o estudo foi de 22, com uma faixa de variação de 1 a 44. No braço de dexametasona, 40% dos pacientes receberam pelo menos uma dose em todos os 4 ciclos com duração de 5 semanas de terapia, e 6% receberam pelo menos uma dose em todos os 9 ciclos.

O tempo de finalização de análises e taxas de respostas de estudos clínicos Fase 3 estão apresentados na **Tabela 7**. Resposta e progressão foram avaliadas considerando os critérios do grupo europeu para sangue e transplante de medula óssea (EBMT). A resposta completa (CR) requer < 5 % de células plasmáticas na medula, 100% de redução em proteína-M e um resultado negativo para teste de imunofixação. A resposta parcial (PR) requer ≥ 50% de redução na concentração sérica da proteína do mieloma e ≥ 90% de redução da concentração da proteína do mieloma na urina em pelo menos duas ocasiões para um mínimo de, pelo menos, 6 semanas ao longo da doença óssea estável e níveis normais de cálcio. Resposta próxima à resposta completa (nCR) foi definida como a obtenção de todos os critérios para a resposta completa, incluindo 100% de redução em proteína-M pela eletroforese proteica, mas a proteína-M ainda detectável pelo teste de imunofixação (IF<sup>+</sup>).

**Tabela 7: Resumo da análise de eficácia no estudo randomizado Fase 3 (APEX)**

Produto	Todos os pacientes		Uma linha de tratamento anterior		> 1 Linha de tratamento anterior	
	VELCADE®	Dexa	VELCADE®	Dexa	VELCADE®	Dexa
<b>Desfecho de eficácia</b>	n = 333	n = 336	n = 132	n = 119	n = 200	n = 217
<b>Tempo para progressão – Eventos n (%)</b>	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
<b>Mediana<sup>a</sup> (IC 95%)</b>	6,2 meses (4,9; 6,9)	3,5 meses (2,9; 4,2)	7,0 (6,2; 8,8)	5,6 (3,4; 6,3)	4,9 (4,2; 6,3)	2,9 (2,8; 3,5)
<b>Razão de</b>	0,55		0,55		0,54	

risco <sup>b</sup> (IC 95%)	(0,44; 0,69)		(0,38; 0,81)		(0,41; 0,72)	
Valor p <sup>c</sup>	< 0,0001		0,0019		< 0,0001	
<b>Sobrevida global</b> – Eventos (Mortes) n (%)	51(15)	84(25)	12(9)	24(20)	39(20)	60(28)
Razão de risco <sup>b</sup> (IC 95%)	0,57 (0,40; 0,81)		0,39 (0,19; 0,81)		0,65 (0,43; 0,97)	
Valor p <sup>c,d</sup>	< 0,05		< 0,05		< 0,05	
<b>Taxa de resposta</b> População <sup>e</sup> n = 627	n=315	n=312	n=128	n=110	n=187	n=202
CR <sup>f</sup> n (%)	20(6)	2(< 1)	8(6)	2(2)	12(6)	0(0)
PR <sup>f</sup> n (%)	101(32)	54(17)	49(38)	27(25)	52(28)	27(13)
nCR <sup>f,g</sup> n (%)	21(7)	3(< 1)	8(6)	2(2)	13(7)	1(< 1)
CR+ PR <sup>f</sup> n (%)	121 (38)	56 (18)	57(45)	29(26)	64(34)	27(13)
Valor p <sup>h</sup>	< 0,0001		0,0035		< 0,0001	

#### Duração mediana da resposta

CR <sup>f</sup>	9,9 meses	NE <sup>i</sup>	9,9 meses	NE	6,3 meses	NA <sup>j</sup>
nCR <sup>f</sup>	11,5 meses	9,2 meses	NE	NE	11,5 meses	9,2 meses
CR + PR <sup>f</sup>	8,0 meses	5,6 meses	8,1 meses	6,2 meses	7,8 meses	4,1 meses

<sup>a</sup> Estimativa de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> A razão de risco é baseada no modelo de risco proporcional Cox com o tratamento como variável simples independente. O valor da taxa de risco menor que 1 indica uma vantagem para o **VELCADE**<sup>®</sup>.

<sup>c</sup> O valor p baseou-se no test log-rank estratificado incluindo a randomização dos fatores de estratificação.

<sup>d</sup> O valor p preciso não pode ser calculado.

<sup>e</sup> A resposta da população inclui pacientes que tiveram a doença mensurada na linha de base e receberam pelo menos uma dose da droga em estudo.

<sup>f</sup> Critério EBMT, nCR de acordo com todos os critérios para Resposta Completa mas apresenta imunofixação positiva. Sob os critérios EBMT, nCR está na categoria de resposta parcial.

<sup>g</sup> Em 2 pacientes a imunofixação foi desconhecida.

<sup>h</sup> O valor p para a taxa de resposta (CR + PR) proveniente do teste p-Cochran-Mantel-Haenszel chi-square foi ajustado para os fatores de estratificação.

<sup>i</sup> NE Não estimável.

<sup>j</sup> NA Não aplicável, nenhum paciente encontra-se nesta categoria.

### **Estudo clínico aberto e randomizado para mieloma múltiplo recidivado comparando VELCADE® intravenoso (IV) com subcutâneo (SC)**

Um estudo aberto, randomizado, Fase 3 de não-inferioridade (MMY-3021) comparou a eficácia e a segurança da administração subcutânea (SC) de **VELCADE®** versus a administração intravenosa (IV). Este estudo incluiu 222 pacientes com mieloma múltiplo recidivado, os quais foram randomizados a uma taxa de 2:1 para receber 1,3 mg/m<sup>2</sup> de **VELCADE®** pelas vias SC ou IV por 8 ciclos. Foi permitido aos pacientes que não tiveram uma resposta ótima [menos que a Resposta Completa (CR)] para o tratamento com **VELCADE®** isolado após 4 ciclos que recebessem 20 mg de dexametasona por dia no dia e após a administração de **VELCADE®**. Pacientes com neuropatia periférica Grau  $\geq 2$  na linha de base ou contagem de plaquetas  $< 50.000/\text{mcL}$  foram excluídos. Um total de 218 pacientes foram avaliáveis para resposta.

Os fatores de estratificação foram baseados no número de linhas de tratamento prévio que o paciente recebeu (1 linha anterior versus mais de 1 linha de tratamento), e no estágio do sistema de estadiamento internacional – ISS (incorporando microglobulina-beta<sub>2</sub> – níveis de microglobulina e albumina; Estádios I, II ou III).

As características dos pacientes e da doença na linha de base do estudo estão resumidas na **Tabela 8**.

**Tabela 8: Resumo das características dos pacientes e da doença no estudo clínico Fase 3 de VELCADE® IV versus SC**

<b>Características do paciente</b>	<b>IV</b>	<b>SC</b>
	<b>N = 74</b>	<b>N = 148</b>
Idade mediana em anos (faixa)	64,5 (38, 86)	64,5 (42, 88)
Sexo: masculino/feminino	64% / 36%	50% / 50%
Raça: caucasiano/asiático	96% / 4%	97% / 3%
Escore do “performance status” de Karnofsky 70	16%	22%
<b>Características da doença</b>		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/Cadeia leve	72% / 19% / 8%	65% / 26% / 8%
Estadiamento <sup>a</sup> ISS I/II/III (%)	27/41/32	27/41/32
Microglobulina-beta <sub>2</sub> mediana (9 mg/L)	4,25	4,20
Albumina mediana (g/L)	3,60	3,55
Depuração de creatinina $\leq 30$ mL/min [n (%)]	2 (3%)	5 (3%)
<b>Duração mediana do mieloma múltiplo desde o diagnóstico (anos)</b>	<b>2,93</b>	<b>2,68</b>
<b>Número de linhas terapêuticas prévias de tratamento</b>		
1 linha prévia	65%	62%
> 1 linha prévia	35%	38%

O estudo atingiu seu objetivo primário de não-inferioridade para taxa de resposta (CR + PR) após 4 ciclos de **VELCADE®** como agente isolado para ambas as vias SC e IV, 42% em ambos os grupos. Adicionalmente, os desfechos de eficácia relacionados à resposta secundária e ao tempo até o evento mostraram resultados consistentes para as vias de administração SC e IV. (**Tabela 9**)

**Tabela 9: Resumo da análise de eficácia para a via de administração SC de VELCADE® comparada à IV**

	<b>VELCADE® IV</b>	<b>VELCADE® SC</b>
<b>População de resposta avaliável<sup>a</sup></b>	<b>n = 73</b>	<b>n = 145</b>
<b>Taxa de resposta em 4 ciclos</b>		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
valor p <sup>b</sup>	0,00201	
CR n (%)	6(8)	9(6)
PR n (%)	25(34)	52(36)
nCR n (%)	4(5)	9(6)
<b>Taxa de resposta em 8 ciclos</b>		
ORR (CR+PR)	38(52)	76(52)
p-value <sup>b</sup>	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29(40)	61(42)
nCR n (%)	7(10)	14(10)
<b>População com intenção de tratar<sup>c</sup></b>	<b>n=74</b>	<b>n=148</b>
<b>Mediana do tempo de progressão, meses</b>	9,4	10,4
(IC 95%)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Taxa de risco (IC 95%) <sup>d</sup>	0,839 (0,564; 1,249)	
Valor p <sup>e</sup>	0,38657	
<b>Sobrevida livre de progressão, meses</b>	8,0	10,2
(IC 95%)	(6,7; 9,8)	(8,1;10,8)
Razão de risco (IC 95%) <sup>d</sup>	0,824 (0,574; 1,183)	
Valor p <sup>e</sup>	0,295	
<b>Sobrevida global de 1 ano (%)<sup>f</sup></b>	76,7	72,6
(IC 95%)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

<sup>a</sup> Todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos 1 dose não-zero da medicação do estudo e tiveram doença mensurável no início do estudo.

<sup>b</sup> Valor p é para a hipótese de não-inferioridade que o braço SC mantém pelo menos 60% da taxa de resposta no braço IV.

<sup>c</sup> 222 pacientes foram inscritos no estudo; 221 pacientes foram tratados com **VELCADE®**.

<sup>d</sup> A estimativa das razões de risco é baseada em um modelo Cox ajustado para os fatores de estratificação: estadiamento ISS e número de linhas anteriores.

<sup>e</sup> Teste de log rank ajustado para os fatores de estratificação: estadiamento ISS e número de linhas de tratamento anteriores.

<sup>f</sup> A duração mediana de acompanhamento é de 11,8 meses.

A **Tabela 10** apresenta um resumo de tabulação cruzada de melhor resposta por algoritmo após 4 ciclos versus após 8 ciclos para pacientes que receberam dexametasona. Oitenta e dois pacientes no grupo de tratamento SC e 39 pacientes no grupo de tratamento IV receberam dexametasona após o Ciclo 4.

Dexametasona teve efeito similar na melhora da resposta em ambos os braços de tratamento:

- 30% (SC) e 30% (IV) dos pacientes sem nenhuma resposta no final do Ciclo 4 obtiveram uma resposta mais tarde.
- 13% (SC) e 13% (IV) dos pacientes com PR no final do Ciclo 4 obtiveram um CR mais tarde.

**Tabela 10: Tabulação cruzada do resumo da melhor resposta após 4 ciclos versus após 8 ciclos para pacientes que receberam dexametasona**

Grupo de tratamento	----- Melhor resposta após 8 ciclos -----			
	(N=121)			
	Total	----- Categoria, n (%) -----		
Melhor resposta no Ciclo 4 <sup>a</sup>	n (%)	CR	PR	Não-responder
<b>IV</b>	39 (32)	3 (8)	20 (51)	16 (41)
CR	1 (1)	1 (100)	0	0
PR	15 (12)	2 (13)	13 (87)	0
Não-responder	23 (19)	0	7 (30)	16 (70)
<b>SC</b>	82 (68)	8 (10)	41 (50)	33 (40)
CR	4 (3)	4 (100)	0	0
PR	31 (26)	4 (13)	27 (87)	0
Não-responder	47 (39)	0	14 (30)	33 (70)

<sup>a</sup> Avaliação da resposta por algoritmo de computador validado. Este algoritmo incorpora uma avaliação consistente de todos os dados requeridos para resposta pelo critério modificado de EBMT.

Em relação aos resultados reportados anteriormente, a ORR após 8 ciclos de tratamento (52% em ambos os grupos de tratamento) e o tempo para progressão (mediana de 10,4 meses e 9,4 meses nos grupos de tratamento SC e IV, respectivamente), incluindo os efeitos da inclusão de dexametasona do Ciclo 5 em diante, foram maiores que o observado no estudo de registro anterior com **VELCADE®** IV como agente único (38% ORR e TTP mediana de 6,2 meses para o braço de **VELCADE®**). O tempo para progressão e ORR foram também maiores quando comparados ao subgrupo de pacientes que receberam apenas 1 linha de tratamento anterior (43% ORR e TTP mediana de 7,0 meses) (**Tabela 7**).

### **Retratamento com VELCADE® em mieloma múltiplo recidivado**

O estudo MMY-2036 (RETRIEVE) foi um estudo aberto, multicêntrico desenhado para determinar a eficácia e a segurança do retratamento com **VELCADE®** em 130 pacientes com mieloma múltiplo recidivado. Os pacientes haviam previamente tolerado 1,0 ou 1,3 mg/m<sup>2</sup> de **VELCADE®** isoladamente ou em combinação com outros agentes, apresentaram CR ou PR após a conclusão da terapia com

VELCADE® e, posteriormente, apresentaram recidiva. Tal como acontece com outros estudos, pacientes com dor neuropática ou neuropatia periférica Grau  $\geq 2$  não eram elegíveis.

Conforme avaliado pelos critérios EBMT, o desfecho primário da melhor resposta foi atingido em 40% dos pacientes que apresentaram uma resposta igual ou superior a PR incluindo 1% daqueles que a melhor resposta foi uma CR. Nestes 40% dos pacientes (n = 50) que apresentaram como melhor resposta uma resposta igual ou superior a PR, o tempo mediano para progressão (TTP) foi de 8,4 meses (faixa: 3,3 a 20,7 meses). A duração mediana da resposta nestes pacientes foi de 6,5 meses (faixa: 0,6 a 19,3 meses).

### Referências bibliográficas

1. <http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc.html>
2. Bladé J et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol.* 1998 102(5): 1115-23.
3. Paul G. Richardson, M.D., Pieter Sonneveld, M.D., Michael W. Schuster, M.D., David Irwin, M.D., Edward A. Stadtmauer, M.D., Thierry Facon, M.D., Jean-Luc Harousseau, M.D., Dina Ben-Yehuda, M.D., Sagar Lonial, M.D. et al., for the Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine.* 2005;352:2487-98.
4. Jesús F. San Miguel, M.D., Ph.D., Rudolf Schlag, M.D., Nuriet K. Khuageva, M.D., Ph.D., Meletios A. Dimopoulos, M.D., Ofer Shpilberg, M.D., Ph.D., Martin Kropff, M.D. et al., for the VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine.* 2008; 359:906-17.
5. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Rekhtman G, Masliak Z, Robak T, Shubina A, Arnulf B, Kropff M, Cavet J, Esseltine DL, Feng H, Girgis S, van de Velde H, Deraedt W, Harousseau JL. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011; 12(5): 431-40.
6. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 28(30):4621-9.

7. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, Granell M, Besalduch J, Palomera L, González Y, Etxebeste MA, Díaz-Mediavilla J, Hernández MT, de Arriba F, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, Cibeira MT, Mateos MV, Martínez J, Alegre A, Lahuerta JJ, San Miguel J, Bladé J; Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) group. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Journal of the American Society of Hematology*. 2012; 120(8):1589-96.
8. Maria T. Petrucci, Pilar Giraldo, Paolo Corradini, Adriana Teixeira, Meletios A. Dimopoulos, Igor W. Blau, Johannes Drach, Ralf Angermund, Nathalie Allietta, Esther Broer, Vivien Mitchell, Joan Bladé. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2013; 160(5):649-59.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

O bortezomibe é um inibidor reversível da atividade do tipo quimiotripsina do proteassoma 26S em células de mamíferos. O proteassoma 26S é um complexo proteico grande que degrada proteínas ubiquitinadas. A via da ubiquitina-proteassoma representa um papel essencial na regulação da concentração intracelular de proteínas específicas, mantendo, desta forma, a homeostase intracelular. A inibição do proteassoma 26S impede esta proteólise dirigida o que pode afetar as cascatas múltiplas de sinalização dentro da célula. Esta interrupção dos mecanismos normais de homeostasia pode levar à morte celular. Os experimentos demonstraram que o bortezomibe é citotóxico para uma variedade de tipos de células neoplásicas *in vitro*. O bortezomibe causa um retardo no crescimento tumoral *in vivo* em modelos tumorais pré-clínicos, incluindo mieloma múltiplo.

#### Propriedades Farmacocinéticas

Após a administração intravenosa em bolus de 1,0 mg/m<sup>2</sup> e 1,3 mg/m<sup>2</sup> em onze pacientes com mieloma múltiplo, a média da concentração plasmática máxima de bortezomibe foi, respectivamente, de 57 e 112 ng/mL após a primeira dose. Em doses subsequentes, a média observada da concentração plasmática máxima variou de 67 a 106 ng/mL para dose de 1,0 mg/m<sup>2</sup> e 89 a 120 ng/mL para a dose de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. A meia-vida média de eliminação de bortezomibe após o regime de múltiplas doses variou de 40 a 193 horas. O bortezomibe é eliminado mais rapidamente após a primeira dose do que após as



doses subsequentes. As médias totais de depuração corporal foram de 102 e 112 L/h após a primeira dose de 1,0 mg/m<sup>2</sup> e 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, e variou de 15 a 32 L/h após doses subsequentes de 1,0 mg/m<sup>2</sup> e 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

No sub-estudo de farmacocinética/farmacodinâmica do estudo Fase 3, após uma injeção IV em bolus ou SC de uma dose de 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pacientes com mieloma múltiplo (n = 14 para IV, n = 17 para SC), a exposição sistêmica total após a administração de repetidas doses (ASC<sub>último</sub>) foi equivalente para as vias de administração SC e IV. A C<sub>máx</sub> após administração SC (20,4 ng/mL) foi menor que a IV (223 ng/mL). A razão da média geométrica para ASC<sub>último</sub> foi 0,99 e intervalos de confiança de 90% foram 80,18% - 122,80%.

### **Distribuição**

O volume médio de distribuição de bortezomibe variou de 1659 a 3294 litros após a primeira dose ou após a administração de repetidas doses de 1,0 mg/m<sup>2</sup> ou 1,3 mg/m<sup>2</sup> em pacientes com mieloma múltiplo. Isto sugere que o bortezomibe se distribui amplamente através dos tecidos periféricos. A ligação do bortezomibe às proteínas plasmáticas foi em média 83% na faixa de concentração de 100-1000 ng/mL.

### **Metabolismo**

Estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos e isoenzimas do citocromo P450 humano indicam que o bortezomibe é metabolizado principalmente por oxidação via isoenzimas 3A4, 2C19 e 1A2 do citocromo P450. O metabolismo do bortezomibe pelas enzimas CYP 2D6 e 2C9 é mínimo. A principal via metabólica é remoção de um átomo de boro para formar dois metabólitos sem boro que subsequentemente sofrem hidroxilação para diversos metabólitos. Os metabólitos sem boro do bortezomibe são inativos como inibidores do proteossoma 26S. Dados agrupados do plasma de 8 pacientes aos 10 minutos e aos 30 minutos após a administração IV indicam que os níveis plasmáticos de metabólitos são baixos em comparação ao fármaco-mãe.

### **Eliminação**

As vias de eliminação do bortezomibe não foram caracterizadas em seres humanos.

### **Populações especiais**

#### **Idade, sexo e raça**

Os efeitos da idade, do sexo e raça sobre a farmacocinética do bortezomibe não foram avaliados.

A farmacocinética do bortezomibe foi caracterizada seguindo uma administração intravenosa por bolus com dose de  $1,3\text{mg}/\text{m}^2$ , duas vezes por semana a 104 pacientes pediátricos (2-16 anos) com leucemia linfoblástica aguda (LLA) ou leucemia mielóide aguda (LMA). Baseado em uma análise farmacocinética populacional, a depuração de bortezomibe aumentou com o aumento da área de superfície corporal (ASC). Média geométrica da depuração (%CV) foi  $7,79$  (25%)  $\text{L}/\text{hr}/\text{m}^2$ , volume de distribuição no estado de equilíbrio foi  $834$  (39%)  $\text{L}/\text{m}^2$ , e a meia-vida de eliminação foi de  $100$  (44%) horas. Após a correção para o efeito da ASC, outros fatores demográficos como idade, peso corporal e sexo não tiveram efeitos clinicamente significativos na depuração de bortezomibe. A depuração de bortezomibe normalizada para a ASC em pacientes pediátricos foi similar ao observado em adultos.

### **Insuficiência hepática**

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética do bortezomibe IV foi avaliado em 60 pacientes no tratamento com doses de bortezomibe variando de  $0,5$  a  $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ . Quando comparado aos pacientes com função hepática normal, a insuficiência hepática leve não altera a AUC da dose-normalizada de bortezomibe. Contudo, os valores médios de AUC da dose-normalizada foram aumentados em aproximadamente 60% em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Baixas doses iniciais são recomendadas em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, e esses pacientes devem ser cautelosamente monitorados.

### **Insuficiência renal**

Um estudo farmacocinético foi conduzido em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal. Os pacientes foram classificados de acordo com seus valores de depuração de creatinina (CrCL) dentro dos seguintes grupos: Normal (CrCL  $> 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ,  $n=12$ ), Intermediário (CrCL =  $40-59\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ,  $n=10$ ), Moderado (CrCL =  $20-39 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ,  $n=9$ ) e Grave (CrCL  $< 20\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ,  $n=3$ ). Um grupo de pacientes em diálise que recebeu a dose após a diálise também foi incluído no estudo ( $n=8$ ). Os pacientes receberam dose intravenosa de  $0,7-1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$  de bortezomibe 2 vezes por semana. A exposição ao bortezomibe (dose-normalizada ASC e  $C_{\text{máx}}$ ) foi comparável entre todos os grupos.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**VELCADE®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao bortezomibe, boro ou manitol.

### **Gravidez (Categoria D)**

Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante o tratamento com **VELCADE®**.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**VELCADE**<sup>®</sup> deve ser administrado sob a supervisão de médico com experiência no uso de tratamento antineoplásico.

Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de **VELCADE**<sup>®</sup> pela via intratecal. **VELCADE**<sup>®</sup> deve ser administrado somente pelas vias intravenosa e subcutânea. **VELCADE**<sup>®</sup> **NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.**

Em geral, o perfil de segurança de pacientes tratados com **VELCADE**<sup>®</sup> em monoterapia foi similar ao observado em pacientes tratados com **VELCADE**<sup>®</sup> combinado com melfalana e prednisona.

### **Neuropatia periférica**

O tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup> causa neuropatia periférica que é predominantemente sensorial. Entretanto, foram relatados casos de neuropatia motora grave com ou sem neuropatia sensorial periférica.

Pacientes com sintomas pré-existentes (dormência, dor ou sensação de queimação nos pés ou mãos) e/ou sinais de neuropatia periférica podem apresentar piora da neuropatia periférica (incluindo Grau  $\geq$  3) durante o tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup>. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sintomas de neuropatia, como sensação de queimação, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, desconforto, dor neuropática ou fraqueza. No estudo Fase 3 comparando **VELCADE**<sup>®</sup> IV versus SC, a incidência de eventos de neuropatia periférica Grau  $\geq$  2 foi de 24% para SC e de 41% para IV ( $p = 0,0124$ ). Neuropatia periférica Grau  $\geq$  3 ocorreu em 6% dos pacientes no grupo de tratamento SC, comparado a 16% no grupo de tratamento IV ( $p = 0,0264$ ) (**Tabela 19**). Portanto, pacientes com neuropatia periférica pré-existente ou com alto risco de neuropatia periférica podem se beneficiar com o uso de **VELCADE**<sup>®</sup> subcutâneo.

Pacientes que apresentarem piora ou aparecimento de neuropatia periférica podem exigir uma mudança de dose, esquema de tratamento ou via de administração para SC. Após o ajuste de doses, a melhora ou resolução da neuropatia periférica foi relatada em 51% dos pacientes com neuropatia periférica Grau  $\geq$  2 no estudo Fase 3 com agente único, de **VELCADE**<sup>®</sup> versus dexametasona. A melhora ou resolução da neuropatia periférica foi relatada em 73% dos pacientes que descontinuaram o medicamento devido à neuropatia periférica Grau 2 ou que apresentaram neuropatia periférica Grau  $\geq$  3 nos estudos Fase 2.

### **Hipotensão arterial**

Em estudos Fase 2 e 3 como agente único para o tratamento de mieloma múltiplo, a incidência de hipotensão (postural, ortostática e hipotensão inespecífica) foi de 11 a 12%. Estes eventos são observados ao longo do tratamento. Recomenda-se cautela ao tratar pacientes com história de síncope, pacientes recebendo medicamentos sabidamente associados com hipotensão e pacientes desidratados. A conduta na hipotensão ortostática/postural deve incluir ajuste da medicação anti-hipertensiva, hidratação ou administração de mineralocorticoides e/ou simpatomiméticos.

### **Alterações cardíacas**

Desenvolvimento agudo ou exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva e/ou início de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo têm sido relatados, incluindo relatos em pacientes com pouco ou nenhum risco de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Pacientes com fatores de risco ou com doença cardíaca pré-existente devem ser cuidadosamente monitorados. Em um estudo Fase 3 com agente único, de **VELCADE**<sup>®</sup> versus dexametasona, a incidência de qualquer alteração cardíaca que aparece com o tratamento foi de 15% e 13%, respectivamente. A incidência de eventos de insuficiência cardíaca (edema pulmonar agudo, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogênico e edema pulmonar) foi similar nos grupos de **VELCADE**<sup>®</sup> e dexametasona, 5% e 4%, respectivamente. Houve casos isolados de prolongamento do intervalo QT em estudos clínicos; a causalidade não foi estabelecida.

### **Eventos hepáticos**

Têm sido relatados casos raros de insuficiência hepática aguda em pacientes recebendo medicações concomitantes múltiplas e com sérias condições médicas de base. Outros eventos adversos relatados incluem aumento das enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia e hepatite. Estas alterações podem ser reversíveis com a descontinuação de **VELCADE**<sup>®</sup>. Há informações limitadas relacionadas à re-exposição nestes pacientes.

### **Distúrbios pulmonares**

Houve casos raros relatados de doença pulmonar infiltrante difusa aguda de etiologia desconhecida, tais como pneumonite, pneumonia intersticial, infiltração pulmonar, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ARDS) em pacientes recebendo **VELCADE**<sup>®</sup>. Alguns desses eventos têm sido fatais. Uma proporção mais elevada desses efeitos foi relatada no Japão. Na ocorrência de um evento pulmonar ou na piora de sintomas pulmonares já existentes, uma rápida avaliação diagnóstica deve ser realizada e os pacientes tratados apropriadamente.

Em um estudo clínico, dois pacientes que receberam altas doses de citarabina (2g/m<sup>2</sup> por dia) por infusão contínua com daunorrubicina e **VELCADE**<sup>®</sup> para recaída de leucemia mieloide aguda morreram com ARDS precocemente durante o tratamento.

### Exames laboratoriais

O resultado do hemograma completo deve ser frequentemente monitorado durante o tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup>.

### Trombocitopenia/ Neutropenia

**VELCADE**<sup>®</sup> está associado com trombocitopenia e neutropenia. As plaquetas tiveram seu nível mais baixo no Dia 11 de cada ciclo de tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup> e normalmente recuperaram seu nível basal no próximo ciclo. O padrão cíclico de redução e recuperação da contagem de plaquetas permanece consistente nos estudos de mieloma múltiplo, com nenhuma evidência de trombocitopenia ou neutropenia cumulativas em nenhum dos regimes estudados.

A contagem de plaquetas deve ser monitorada antes de cada dose de **VELCADE**<sup>®</sup>. O tratamento deve ser interrompido quando a contagem de plaquetas for < 25.000/mcL. Existem relatos de hemorragia gastrointestinal e intracerebral associadas com **VELCADE**<sup>®</sup>. Transfusão e cuidados de suporte devem ser considerados.

No estudo de mieloma múltiplo com **VELCADE**<sup>®</sup> como agente único versus dexametasona, a média das contagens mais baixas de plaquetas foi aproximadamente 40% da condição basal. A gravidade da trombocitopenia relacionada à contagem de plaquetas antes do tratamento está na **Tabela 11** para estudos de Fase 3 com agente único. A incidência de eventos de sangramento significativo (≥ Grau 3) foi similar em ambos os braços **VELCADE**<sup>®</sup> (4%) e dexametasona (5%).

**Tabela 11: Gravidade da trombocitopenia relacionada à contagem de plaquetas antes do tratamento nos estudos Fase 3 com agente único de VELCADE<sup>®</sup> versus dexametasona.**

Contagem de plaquetas antes do tratamento <sup>a</sup>	Número de pacientes (N=331) <sup>b</sup>	Número de pacientes com contagem de plaquetas < 10.000/mcL	Número (%) de pacientes com contagem de plaquetas entre 10.000 e 25.000 /mcL
≥ 75.000/mcL	309	8 (3%)	36 (12%)
≥ 50.000/mcL - < 75.000/mcL	14	2 (14%)	11 (79%)
≥ 10.000/mcL - < 50.000/mcL	7	1 (14%)	5 (71%)

<sup>a</sup> Níveis basais de contagem de plaquetas de 50000/mcL foi requerida para elegibilidade do paciente para o estudo.

<sup>b</sup> Faltam dados de contagem basal para 1 paciente.

### **Eventos adversos gastrintestinais**

O tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup> pode causar náusea, diarreia, constipação e vômito que exigem, algumas vezes, uso de anti-heméticos e medicamentos antidiarreicos. A reposição de líquidos e eletrólitos deve ser realizada para evitar a desidratação. Uma vez que alguns pacientes em tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup> podem apresentar vômito e/ou diarreia, os pacientes devem ser orientados como proceder para evitar a desidratação. Os pacientes devem ser instruídos para procurar o médico se apresentarem sintomas de vertigem, tontura ou desmaios.

### **Síndrome da lise tumoral**

Uma vez que **VELCADE**<sup>®</sup> é um agente citotóxico e pode matar células malignas rapidamente, as complicações da síndrome da lise tumoral podem ocorrer. Os pacientes sob risco de síndrome da lise tumoral são aqueles com carga tumoral alta antes do tratamento. Estes pacientes devem ser monitorados de perto e as precauções apropriadas devem ser tomadas.

### **Pacientes com insuficiência hepática**

O bortezomibe é metabolizado pelas enzimas hepáticas e sua exposição é aumentada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Esses pacientes devem ser tratados com doses iniciais reduzidas de **VELCADE**<sup>®</sup> e monitorados com relação à toxicidade.

### **Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)**

Foram relatados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em pacientes recebendo **VELCADE**<sup>®</sup>. SEPR é um distúrbio neurológico raro, reversível, que pode se apresentar com convulsões, hipertensão, cefaleia, letargia, confusão mental, cegueira, entre outros distúrbios visuais e neurológicos. Exames de imagem do cérebro, preferencialmente RMN (Ressonância Magnética Nuclear) são usados para confirmar o diagnóstico. Em pacientes com SEPR em desenvolvimento, descontinue **VELCADE**<sup>®</sup>. A segurança em reiniciar o tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup> em pacientes com histórico de SEPR não é conhecida.

### **Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade**

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com bortezomibe.

O bortezomibe demonstrou atividade clastogênica (aberrações cromossômicas estruturais) em teste *in vitro* de aberrações cromossômicas usando células de ovário de hamster Chinês. O bortezomibe não foi genotóxico no teste *in vitro* de mutagenicidade (teste de Ames) e no teste *in vivo* de micronúcleos em camundongos.

Não foram realizados estudos de fertilidade com bortezumibe, mas foi realizada avaliação dos tecidos reprodutivos nos estudos de toxicidade geral. No estudo de toxicidade de 6 meses em rato, foram observados efeitos degenerativos no ovário em doses  $\geq 0,3 \text{ mg/m}^2$  (um quarto da dose clínica recomendada) e alterações degenerativas nos testículos ocorreram com  $1,2 \text{ mg/m}^2$ . **VELCADE®** pode ter um potencial efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina.

### **Achados de toxicidade em animais**

Toxicidade cardiovascular:

Estudos em macacos mostraram que a administração de doses aproximadamente o dobro da dose clínica recomendada resultaram em aumento da frequência cardíaca seguido de significativa hipotensão progressiva, bradicardia e morte 12-14 horas após a administração. Doses  $\geq 1,2 \text{ mg/m}^2$  induziram alterações proporcionais à dose nos parâmetros cardíacos. O bortezumibe distribuiu-se para a maioria dos tecidos, incluindo o miocárdio. Em um estudo de toxicidade de dose repetida em macaco também foram observadas hemorragia, inflamação e necrose miocárdica.

### **Administração crônica:**

Em estudos em animais em dose e esquema posológico similar ao recomendado para pacientes (duas vezes por semana, durante duas semanas, seguido de uma semana de descanso), os sinais de toxicidade observados incluíram anemia grave e trombocitopenia, toxicidade gastrointestinal, neurológica e do sistema linfático. Efeitos neurotóxicos em estudos animais incluíram edema axonal e degeneração em nervos periféricos, raízes espinhais dorsais e tratos da medula espinhal. Adicionalmente, hemorragia multifocal e necrose no cérebro, olho e coração foram observadas.

### **Gravidez (Categoria D)**

Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante o tratamento com **VELCADE®**.

O bortezumibe não foi teratogênico em estudos pré-clínicos de toxicidade sobre o desenvolvimento em ratos e coelhos na maior dose testada [ $0,075 \text{ mg/kg}$  ( $0,5 \text{ mg/m}^2$ ) em ratos e  $0,05 \text{ mg/kg}$  ( $0,6 \text{ mg/m}^2$ ) em coelhos] quando administrado durante a organogênese. Estas doses são aproximadamente a metade da dose clínica de  $1,3 \text{ mg/m}^2$  com base na área de superfície corporal.

Coelhas prenhas que receberam  $0,05 \text{ mg/kg}$  ( $0,6 \text{ mg/m}^2$ ) de bortezumibe durante a organogênese apresentaram perda pós-implantação significativa e número reduzido de fetos vivos. Os fetos vivos destas ninhadas também apresentaram reduções significantes no peso fetal. A dose é aproximadamente metade da dose clínica de  $1,3 \text{ mg/m}^2$  com base na área de superfície corporal.



Não foram conduzidos estudos de transferência placentária de bortezumibe. Não existem estudos controlados em mulheres grávidas. Se **VELCADE®** for utilizado durante a gestação ou se a paciente engravidar durante o tratamento, ela deve ser informada sobre o potencial risco para o feto.

As pacientes devem ser orientadas sobre o uso de medidas contraceptivas eficazes e para evitar a amamentação durante o tratamento com **VELCADE®**.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### **Lactação**

Não existem dados sobre a excreção de bortezumibe no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes devido a **VELCADE®**, as mulheres devem ser alertadas para não amamentar durante o tratamento com **VELCADE®**.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Uma vez que **VELCADE®** pode estar associado à fadiga, tontura, síncope, visão turva, os pacientes devem ser orientados para não dirigir veículos ou operar máquinas se houver ocorrência de qualquer destes sintomas.

#### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

Não foram observadas diferenças gerais em segurança e efetividade entre pacientes com idade  $\geq 65$  anos e pacientes mais novos recebendo **VELCADE®**; nos pacientes estudados com mieloma múltiplo, entretanto, uma maior sensibilidade de alguns pacientes mais velhos não pode ser afastada.

A segurança e a eficácia de **VELCADE®** em crianças não foi estabelecida para mieloma múltiplo.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Estudos *in vitro* e *ex vivo* em animais indicam que o bortezumibe é um inibidor fraco das isoenzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 do citocromo P450. Baseado na ação limitada (7%) do CYP2D6 sobre o metabolismo do bortezumibe, não é esperado que o CYP2D6 afete a disposição global do bortezumibe. Um estudo de interação medicamentosa avaliando o efeito de cetoconazol, potente inibidor do CYP3A4, na farmacocinética de **VELCADE®**, demonstrou aumento na média de AUC de bortezumibe 35%, baseado em dados de 12 pacientes. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quando ocorrer administração concomitante de bortezumibe com potentes inibidores do CYP3A4 (como por exemplo: cetoconazol e ritonavir).

Em um estudo de interação medicamentosa avaliando o efeito do omeprazol, potente inibidor do CYP2C19, na farmacocinética de **VELCADE**<sup>®</sup>, não foi demonstrada alteração significativa na farmacocinética de bortezomibe, baseado em dados provenientes de 17 pacientes.

Um estudo de interação medicamentosa avaliando o efeito de rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, na farmacocinética de **VELCADE**<sup>®</sup> demonstrou uma redução média de AUC de bortezomibe de 45%, baseado nos dados obtidos de 6 pacientes. Portanto, o uso concomitante de **VELCADE**<sup>®</sup> com indutores potentes do CYP3A4 não é recomendado, já que a eficácia pode ser reduzida. Exemplos de indutores do CYP3A4 são rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e Erva-de-São-João. No mesmo estudo de interação medicamentosa, foi avaliado o efeito de dexametasona, um indutor fraco de CYP3A4. Baseado nos dados obtidos de 7 pacientes, não houve efeito significativo na farmacocinética de bortezomibe.

Um estudo de interação medicamentosa avaliando o efeito de melfalana-prednisona sobre **VELCADE**<sup>®</sup> mostrou um aumento de 17% na ASC média de bortezomibe baseado em dados de 21 pacientes. Isto não é considerado clinicamente relevante.

Pacientes que estão recebendo tratamento concomitante com **VELCADE**<sup>®</sup> e fármacos inibidores ou indutores da enzima 3A4 do citocromo P450 devem ser monitorados de perto no que se refere a sinais de toxicidade ou eficácia reduzida.

Durante os estudos clínicos, foram relatadas hipoglicemia e hiperglicemia em pacientes diabéticos recebendo hipoglicemiantes orais. Pacientes em tratamento com agentes antidiabéticos orais e que recebem **VELCADE**<sup>®</sup> podem necessitar monitoramento da glicemia e ajuste da dose da medicação antidiabética.

Os pacientes devem ser orientados sobre o uso de medicações concomitantes que podem estar associadas à neuropatia periférica, tais como amiodarona, antivirais, isoniazida, nitrofurantoína ou estatinas, ou com redução da pressão arterial.

### **Interações com exames de laboratório**

Não são conhecidas.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

As embalagens de **VELCADE**<sup>®</sup> devem ser mantidas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegidas da luz.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Após reconstituição, a solução resultante deve ser clara e incolor.

O medicamento reconstituído pode ser administrado em até 8 horas após o preparo se estiver a uma temperatura inferior a 25°C. A solução reconstituída pode ser armazenada por até 8 horas no frasco original, podendo permanecer em uma seringa por até 3 horas nesta mesma temperatura. Não pode ser armazenado a uma temperatura maior que 30°C.

**Após preparo, manter por até 8 horas no frasco original ou por até 3 horas na seringa, a uma temperatura inferior a 25°C.**

#### **Aspecto físico**

**VELCADE®** é um pó ou massa de cor branca a quase branca.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**VELCADE®** pode ser administrado por ambas as vias IV ou SC.

Para as diferentes vias de administração, diferentes volumes de solução de cloreto de sódio 0,9% são utilizados para reconstituir o medicamento. Após a reconstituição, a concentração de bortezomibe por mL de solução para a administração subcutânea (2,5 mg/mL) é maior que a concentração para a administração intravenosa (1,0 mg/mL).

**Como cada via de administração tem diferentes concentrações da solução reconstituída, deve-se ter cuidado ao calcular o volume a ser administrado.**

A embalagem de **VELCADE® 3,5 mg** contém adesivos que sinalizam a via de administração a ser utilizada. Estes adesivos devem ser colados diretamente no frasco-ampola e na seringa de **VELCADE®** durante sua reconstituição com a finalidade de alertar o profissional de saúde quanto à correta via de administração.

O conteúdo de cada frasco-ampola de **VELCADE®** deve ser reconstituído apenas com solução salina normal (0,9%), de acordo com as seguintes instruções baseadas na via de administração:

	IV	SC
--	----	----

Volume de diluente (solução salina – 0,9%) adicionado para reconstituir um frasco-ampola	3,5 mL	1,4 mL
Concentração final após reconstituição (mg/mL)	1,0 mg/mL	2,5 mg/mL

**VELCADE®** deve ser administrado em injeção intravenosa ou subcutânea. Quando administrado em injeção intravenosa, **VELCADE®** é injetado em bolus (3-5 segundos), através de cateter intravenoso periférico ou central, seguido por lavagem com solução de cloreto de sódio 0,9%.

Para administração subcutânea, a solução reconstituída é injetada na coxa (direita ou esquerda) ou abdome (esquerdo ou direito).

Os locais de injeção devem ser alternados para injeções sucessivas. Novas injeções devem ser administradas a, pelo menos, 2,5 cm do local anterior, e nunca em áreas em que o local esteja sensível, ferido, vermelho ou rígido.

Se ocorrerem reações no local da injeção após a administração subcutânea de **VELCADE®**, uma solução menos concentrada de **VELCADE®** (1 mg/mL ao invés de 2,5 mg/mL) pode ser administrada por via subcutânea, ou alterada para injeção IV.

Como cada via de administração apresenta diferente concentração da solução reconstituída, deve-se ter cuidado no momento de calcular o volume a ser administrado.

Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as administrações consecutivas de **VELCADE®**.

Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de **VELCADE®** pela via intratecal. **VELCADE®** deve ser administrado somente pelas vias intravenosa ou subcutânea. **VELCADE® NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.**

O retratamento com **VELCADE®** pode ser considerado para pacientes com mieloma múltiplo que haviam respondido previamente ao tratamento com **VELCADE®**.

O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses. Qualquer paciente que responde ao primeiro tratamento com **VELCADE®** (resposta completa ou parcial) é elegível ao retratamento. Pacientes refratários ao primeiro tratamento com **VELCADE®** não são elegíveis. A decisão de tratar é baseada na presença de sintomas e não é baseada na progressão dos sinais.

- **Monoterapia**

## Mieloma Múltiplo Recidivado

### Dose recomendada

A dose recomendada de **VELCADE**<sup>®</sup> é de 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dose administrada 2 vezes por semana durante 2 semanas (Dias 1, 4, 8 e 11), seguido por um período de repouso de 10 dias (Dias 12 a 21).

Este período de 3 semanas é considerado como um ciclo de tratamento. Para extensão do tratamento além de 8 ciclos, **VELCADE**<sup>®</sup> pode ser administrado no esquema padrão ou no esquema de manutenção de uma vez por semana por 4 semanas (Dias 1, 8, 15 e 22), seguido por um período de repouso de 13 dias (Dias 23 a 35). Deve ser observado intervalo de pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de **VELCADE**<sup>®</sup>.

Em estudos clínicos, pacientes com resposta completa (CR) confirmada receberam 2 ciclos adicionais de **VELCADE**<sup>®</sup>. Recomenda-se que pacientes que respondem ao **VELCADE**<sup>®</sup> recebam até 8 ciclos de tratamento.

### Modificação da dose e reinício do tratamento

O tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup> deve ser interrompido ao início de qualquer evidência de toxicidade não hematológica de Grau 3 ou hematológica de Grau 4, excluindo neuropatia (vide “Advertência e Precauções”). Após a remissão dos sintomas de toxicidade, o tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup> pode ser reiniciado com dose 25% menor (1,3 mg/m<sup>2</sup>/dose reduzida para 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dose; 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dose reduzida para 0,7 mg/m<sup>2</sup>/dose).

A **Tabela 12** a seguir contém a recomendação para modificação da dose em pacientes que apresentarem dor neuropática e/ou neuropatia sensorial periférica relacionada ao **VELCADE**<sup>®</sup>. Neuropatia autonômica severa resultando na interrupção ou descontinuação do tratamento foi reportada. Pacientes com neuropatia grave pré-existente devem ser tratados com **VELCADE**<sup>®</sup> somente após avaliação cuidadosa do risco-benefício.

**Tabela 12: Recomendação para modificação da dose de VELCADE<sup>®</sup> na presença de dor neuropática e/ou neuropatia periférica sensorial ou motora relacionada ao tratamento.**

Gravidade dos sinais e sintomas de neuropatia periférica <sup>a</sup>	Modificação do esquema posológico
Grau 1 (assintomática, perda dos reflexos tendinosos profundos ou parestesia) sem dor ou perda de atividade	Nenhuma ação
Grau 1 com dor ou Grau 2 (sintomas moderados, limitando as atividades instrumentais da vida)	Reduzir a dose de <b>VELCADE</b> <sup>®</sup> para 1,0 mg/m <sup>2</sup> ou alterar o esquema de tratamento para 1,3

<b>Gravidade dos sinais e sintomas de neuropatia periférica<sup>a</sup></b>	<b>Modificação do esquema posológico</b>
diária (AVD) <sup>b</sup>	mg/m <sup>2</sup> uma vez por semana.
Grau 2 com dor ou Grau 3 (sintomas graves, limitando as AVD de autocuidado <sup>c</sup> )	Interromper o tratamento com <b>VELCADE<sup>®</sup></b> até a remissão da toxicidade. Depois, reiniciar o tratamento com dose reduzida de <b>VELCADE<sup>®</sup></b> (0,7 mg/m <sup>2</sup> ) uma vez por semana.
Grau 4 (consequências que ameaçam a vida do paciente; indicado intervenção urgente)	Descontinuar o tratamento com <b>VELCADE<sup>®</sup></b> .

<sup>a</sup> Classificação baseada no NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0.

<sup>b</sup> AVD instrumentais: Refere-se a preparar refeições, comprar mantimentos ou roupas, usar o telefone, administrar o dinheiro etc.

<sup>c</sup> AVD de autocuidados: refere-se a tomar banho, vestir e despir-se, alimentar-se, usar o banheiro, tomar medicamentos e não estar acamado.

Obs.: A redução da dose de **VELCADE<sup>®</sup>**, recomendada quando da ocorrência de dor neuropática e/ou neuropatia sensorial periférica relacionada ao tratamento, pode levar à redução da eficácia do tratamento.

- **Terapia combinada**

### **Mieloma múltiplo não tratado previamente - Pacientes não elegíveis a transplante de células-tronco**

#### **Dose recomendada em combinação com melfalana e prednisona**

**VELCADE<sup>®</sup>** (bortezomibe) para injeção é administrado em combinação com melfalana e prednisona, por 9 ciclos de 6 semanas de tratamento. Nos Ciclos 1 a 4, **VELCADE<sup>®</sup>** é administrado 2 (duas) vezes por semana (Dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32). Nos Ciclos 5 a 9, **VELCADE<sup>®</sup>** é administrado uma vez por semana (Dias 1, 8, 22 e 29).

**Tabela 13: Regime de dose recomendada para **VELCADE<sup>®</sup>** quando usado em combinação com melfalana e prednisona para pacientes sem tratamento anterior para mieloma múltiplo e não elegíveis a transplante de medula óssea.**

<b>VELCADE® 2x (duas vezes) por semana (Ciclos 1 a 4)</b>												
Semana	1				2		3	4		5		6
<b>VELCADE®</b> (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dia 1	--	--	Dia 4	Dia 8	Dia 11	período de descanso	Dia 22	Dia 25	Dia 29	Dia 32	período de descanso
Mel (9 mg/m <sup>2</sup> ) Pred (60 mg/m <sup>2</sup> )	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--	--	período de descanso	--	--	--	--	período de descanso

<b>VELCADE® 1x (uma vez) por semana (Ciclos 5 a 9)</b>										
Semana	1				2	3	4	5	6	
<b>VELCADE®</b> (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dia 1	--	--	--	Dia 8	período de descanso	Dia 22	Dia 29	período de descanso	
Mel (9 mg/m <sup>2</sup> ) Pred (60 mg/m <sup>2</sup> )	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--	período de descanso	--	--	período de descanso	

Mel = melfalana, Pred = prednisona

### Guia de manuseio de dose para terapia combinada com melfalana e prednisona

Modificação de dose e reinício quando **VELCADE®** é administrado em combinação com melfalana e prednisona.

Antes de iniciar um novo ciclo de terapia:

- Contagem de plaquetas deve ser  $\geq 70 \times 10^9/L$  e a contagem absoluta de neutrófilos deve ser  $\geq 1,0 \times 10^9/L$ .
- Toxicidade não-hematológica deve ser resolvida até Grau 1 ou condição basal.

### Tabela 14: Modificação de dose durante os ciclos subsequentes.

Toxicidade	Modificação ou atraso na dose
<b>Toxicidade hematológica durante um ciclo:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Caso seja observada no ciclo anterior neutropenia ou trombocitopenia Grau 4 prolongada ou trombocitopenia com sangramento</li> </ul>	Considerar redução de 25% da dose de melfalana no próximo ciclo.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caso a contagem de plaquetas <math>\leq 30 \times 10^9/L</math> ou contagem absoluta de neutrófilos <math>\leq 0,75 \times 10^9/L</math> observada no dia de dose de <b>VELCADE®</b> (exceto Dia 1)</li> </ul>	<b>VELCADE®</b> deve ser interrompido.



- Se muitas doses de **VELCADE**<sup>®</sup> forem suspensas no mesmo ciclo ( $\geq 3$  doses durante a administração de duas vezes por semana ou  $\geq 2$  doses durante a administração semanal)

A dose de **VELCADE**<sup>®</sup> deve ser reduzida para um nível abaixo da dose (de 1,3 mg/m<sup>2</sup> para 1 mg/m<sup>2</sup>, ou de 1 mg/m<sup>2</sup> para 0,7 mg/m<sup>2</sup>).

Toxicidade não-hematológica  $\geq$  Grau 3

Terapia com **VELCADE**<sup>®</sup> deve ser interrompida até que os sintomas de toxicidade tenham sido resolvidos até Grau 1 ou condição basal. Então, **VELCADE**<sup>®</sup> pode ser reiniciado com uma redução de nível de dose (de 1,3 mg/m<sup>2</sup> para 1 mg/m<sup>2</sup>, ou de 1 mg/m<sup>2</sup> para 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Para dor neuropática e/ou neuropatia periférica relacionadas a **VELCADE**<sup>®</sup>, manter e/ou modificar **VELCADE**<sup>®</sup> conforme **Tabela 12**.

Para informação adicional relacionada a melfalana e prednisona, veja informações de bula do fabricante.

Para os ajustes da dose de **VELCADE**<sup>®</sup>, deverão ser seguidas as diretrizes de modificação da dose descritas em relação à monoterapia.

### **Dose recomendada para pacientes que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a transplante de células-tronco hematopoiéticas**

- Terapia combinada com dexametasona

**VELCADE**<sup>®</sup> é administrado por injeção intravenosa na dose recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> com base na área de superfície corporal duas vezes por semana durante duas semanas nos Dias 1, 4, 8, e 11, seguido por um período de repouso de 10 dias nos Dias 12 a 21. Este período de 3 semanas é considerado um ciclo de tratamento. São administrados quatro ciclos de tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup>. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de **VELCADE**<sup>®</sup>.

A dexametasona é administrada por via oral na dose de 40 mg nos Dias 1, 2, 3, 4 e Dias 8, 9, 10, 11 do ciclo de tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup>.

- Terapia combinada com dexametasona e talidomida

**VELCADE®** é administrado através de injeção intravenosa na dose recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> com base na área de superfície corporal duas vezes por semana durante duas semanas nos Dias 1, 4, 8, e 11, seguido por um período de repouso de 17 dias nos Dias 12 a 28. Este período de 4 semanas é considerado um ciclo de tratamento. São administrados quatro ciclos de tratamento com **VELCADE®**. Recomenda-se que os pacientes com pelo menos resposta parcial recebam 2 ciclos adicionais. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de **VELCADE®**.

A dexametasona é administrada por via oral na dose de 40 mg nos Dias 1, 2, 3, 4 e Dias 8, 9, 10, 11 dos ciclos de tratamento com **VELCADE®**.

A talidomida é administrada por via oral na dose de 50 mg por dia nos Dias 1 a 14 e, se tolerado, a dose é aumentada para 100 mg nos Dias 15 a 28, e posteriormente pode ser aumentada para 200 mg por dia.

**Tabela 15: Posologia para terapia combinada com VELCADE® para pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento prévio elegíveis a transplante de células-tronco hematopoiéticas.**

Vc + Dx	Ciclos 1 a 4				
	Semana	1	2	3	
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de repouso	
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	
Vc + Dx + T	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	4
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de repouso	Período de repouso
	T 50 mg	Diariamente (dias 1 a 7)	Diariamente (dias 8 a 14)	-	-
	T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Diariamente (dias 15 a 21)	Diariamente (dias 22 a 28)
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	-
	Ciclos 2 a 4 <sup>b</sup>				
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de repouso	Período de repouso
	T 200 mg	Diariamente (dias 1 a 7)	Diariamente (dias 8 a 14)	Diariamente (dias 15 a 21)	Diariamente (dias 22 a 28)
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	-

Vc = **VELCADE®**; Dx = dexametasona; T = talidomida

<sup>a</sup> A dose de talidomida é aumentada para 100 mg a partir da semana 3 do Ciclo 1 apenas se a dose de 50 mg for tolerada e para 200 mg do Ciclo 2 em diante se a dose de 100 mg for tolerada.

<sup>b</sup> Até 6 ciclos podem ser administrados aos pacientes que atingirem pelo menos uma resposta parcial após 4 ciclos.

A talidomida é uma substância ativa teratogênica humana conhecida, que causa malformações severas de risco à vida. A talidomida é contraindicada durante a gestação e em mulheres férteis, exceto se todas as condições do programa de prevenção de gestações da talidomida forem atendidas. Os pacientes que recebem **VELCADE**<sup>®</sup> em combinação com talidomida deverão aderir ao programa de prevenção de gestações da talidomida. Consulte a bula da talidomida para informações adicionais.

- Ajustes de dose para pacientes elegíveis a transplante

Para ajustes de dose de **VELCADE**<sup>®</sup> para neuropatia consulte a **Tabela 12**.

Adicionalmente, quando **VELCADE**<sup>®</sup> é administrado em combinação com outros medicamentos quimioterápicos, devem ser consideradas reduções de dose apropriadas para estes medicamentos no caso de toxicidades, de acordo com as recomendações nas bulas desses produtos.

### **Retratamento de mieloma múltiplo**

Pacientes que haviam respondido previamente ao tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup> (isolado ou em combinação) e que apresentaram recaída podem iniciar o retratamento com a última dose tolerada. Veja regime de dose em “Monoterapia”.

### **Populações especiais**

#### **Pacientes com insuficiência renal**

A farmacocinética de **VELCADE**<sup>®</sup> não é influenciada pela gravidade da insuficiência renal. Desta forma, não é necessário ajuste da dose de **VELCADE**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência renal. Uma vez que a diálise pode reduzir a concentração de **VELCADE**<sup>®</sup>, o medicamento deve ser administrado após o procedimento de diálise.

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

Pacientes com insuficiência hepática leve não requerem ajuste de dose inicial e devem ser tratados de acordo com a posologia recomendada de **VELCADE**<sup>®</sup>. Pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave devem iniciar o tratamento com **VELCADE**<sup>®</sup> utilizando uma dose reduzida de 0,7 mg/m<sup>2</sup> por injeção durante o primeiro ciclo e subseqüentes aumentos gradativos da dose para 1,0 mg/m<sup>2</sup> ou reduções de dose para 0,5 mg/m<sup>2</sup> podem ser considerados, com base na tolerância do paciente (veja **Tabela 16**).

**Tabela 16: Modificação da dose inicial recomendada para **VELCADE**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência hepática**

	Nível de bilirrubina	Nível de TGOs (AST)	Modificação na dose inicial
Leve	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Nenhuma
	> 1,0x – 1,5x ULN	Qualquer	Nenhuma
Moderada	> 1,5x – 3x ULN	Qualquer	Redução da dose de <b>VELCADE</b> <sup>®</sup> para 0,7 mg/m <sup>2</sup> no primeiro ciclo. Considerar aumentos gradativos da dose para 1,0 mg/m <sup>2</sup> ou redução para 0,5 mg/m <sup>2</sup> em ciclos subsequentes, com base na tolerância do paciente.
Grave	> 3x ULN	Qualquer	

Abreviações: TGOS = transaminase glutâmico oxaloacética sérica;  
AST = aspartato aminotransferase; ULN = acima do limite da faixa de normalidade.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo dos estudos clínicos de **VELCADE**<sup>®</sup> IV em pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário

A segurança e eficácia de **VELCADE**<sup>®</sup> foi avaliada em 3 estudos com a dose recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, incluindo um estudo Fase 3, randomizado, comparativo, versus dexametasona de 669 pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado que já haviam recebido de 1 a 3 linhas terapêuticas anteriores (M34101-039); um estudo Fase 2, braço único, aberto, multicêntrico com 202 pacientes que haviam recebido pelo menos 2 terapias anteriores e demonstraram progressão da doença na terapia mais recente (M34101-025); e um estudo clínico Fase 2, dose-resposta em mieloma múltiplo recidivado em pacientes que tiveram progressão ou recidiva da doença após terapia de primeira linha com **VELCADE**<sup>®</sup> 1,0 mg/m<sup>2</sup> ou 1,3 mg/m<sup>2</sup> (M34100-024).

**Tabela 17: Reações adversas ao medicamento **VELCADE**<sup>®</sup> em estudos de Fase 2 e Fase 3 de mieloma múltiplo refratário/recidivado**

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA Termo preferencial	Nº do estudo	
	M34101-039 (N = 331)	M34100-024/M34100-025 (N = 228 <sup>a</sup> )
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>		
Trombocitopenia	115 (35%)	97 (43%)
Anemia	87 (26%)	74 (32%)
Neutropenia	62 (19%)	55 (24%)
Leucopenia	24 (7%)	15 (7%)

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA Termo preferencial	Nº do estudo	
	M34101-039 (N = 331)	M34100-024/M34100-025 (N = 228 <sup>a</sup> )
Linfopenia	15 (5%)	11 (5%)
Pancitopenia	2 (< 1%)	6 (3%)
Neutropenia febril	1 (< 1%)	1 (< 1%)
<b>Distúrbios cardíacos</b>		
Arritmias	4 (1%)	2 (< 1%)
Taquicardia	9 (3%)	17 (7%)
Fibrilação atrial	6 (2%)	2 (< 1%)
Palpitações	5 (2%)	4 (2%)
Desenvolvimento agudo ou exacerbação de insuficiência cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca crônica	7 (2%)	8 (4%)
Edema pulmonar	6 (2%)	3 (1%)
Choque cardiogênico*	1 (< 1%)	-
Aparecimento de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo	1 (< 1%)	-
“Flutter” atrial	1 (< 1%)	-
Bradycardia	3 (< 1%)	1 (< 1%)
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>		
Audição prejudicada	1 (< 1%)	1 (< 1%)
<b>Distúrbios oftalmológicos</b>		
Visão turva	9 (3%)	25 (11%)
Infecção e irritação conjuntiva	14 (4%)	7 (3%)
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>		
Constipação	140 (42%)	97 (43%)
Diarreia	190 (57%)	116 (51%)
Náusea	190 (57%)	145 (64%)
Vômito	117 (35%)	82 (36%)
Dor gastrintestinal e abdominal, excluindo dor oral e na garganta	80 (24%)	48 (21%)
Dispepsia	32 (10%)	30 (13%)
Dor faringolaríngea	25 (8%)	19 (8%)
Refluxo gastroesofágico	10 (3%)	1 (< 1%)
Erução	2 (< 1%)	4 (2%)
Distensão abdominal	14 (4%)	13 (6%)

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA Termo preferencial	Nº do estudo	
	M34101-039 (N = 331)	M34100-024/M34100-025 (N = 228 <sup>a</sup> )
Estomatite e ulceração da boca	24 (7%)	10 (4%)
Disfagia	4 (1%)	5 (2%)
Hemorragia gastrointestinal (trato gastrointestinal superior e inferior) <sup>b</sup>	7 (2%)	3 (1%)
Hemorragia retal (incluindo diarreia hemorrágica)	7 (2%)	3 (1%)
Ulceração da língua	2 (< 1%)	1 (< 1%)
Ânsia de vômito	3 (< 1%)	2 (< 1%)
Hemorragia do trato gastrointestinal superior	1 (< 1%)	-
Hematêmese	1 (< 1%)	-
Petéquias da mucosa oral	3 (< 1%)	-
Íleo paralítico	1 (< 1%)	2 (< 1%)
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>		
Condições astênicas	201 (61%)	149 (65%)
Fraqueza	40 (12%)	44 (19%)
Fadiga	140 (42%)	118 (52%)
Letargia	12 (4%)	9 (4%)
Mal-estar	13 (4%)	22 (10%)
Pirexia	116 (35%)	82 (36%)
Rigidez	37 (11%)	27 (12%)
Edema de extremidades inferiores	35 (11%)	27 (12%)
Neuralgia	21 (6%)	5 (2%)
Dor no peito	26 (8%)	16 (7%)
Irritação e dor no local de administração	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Flebite no local de administração	1 (< 1%)	1 (< 1%)
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>		
Hiperbilirrubinemia	1 (< 1%)	-
Testes de função hepática anormais	3 (< 1%)	2 (< 1%)
Hepatite	2 (< 1%) no estudo M34101-040 <sup>c</sup>	-
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>		
Hipersensibilidade ao medicamento	1 (< 1%)	1 (< 1%)
<b>Infecções e infestações</b>		

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA Termo preferencial	Nº do estudo	
	M34101-039 (N = 331)	M34100-024/M34100-025 (N = 228 <sup>a</sup> )
Infecção do trato respiratório superior	26 (8%)	41 (18%)
Nasofaringite	45 (14%)	17 (7%)
Infecções do trato respiratório inferior e pulmões	48 (15%)	29 (13%)
Pneumonia <sup>b</sup>	21 (6%)	23 (10%)
Herpes zoster (incluindo forma multidérmica ou disseminada)	42 (13%)	26 (11%)
Herpes simples	25 (8%)	13 (6%)
Bronquite	26 (8%)	6 (3%)
Neuralgia pós-herpética	4 (1%)	1 (< 1%)
Sinusite	14 (4%)	15 (7%)
Faringite	6 (2%)	2 (< 1%)
Candidíase oral	6 (2%)	3 (1%)
Infecção do trato urinário	13 (4%)	14 (6%)
Infecção relacionada ao cateter	10 (3%)	6 (3%)
Sepse e bacteremia <sup>b</sup>	9 (3%)	9 (4%)
Gastroenterite	7 (2%)	-
<b>Lesão, envenenamento e complicações do procedimento</b>		
Complicações relacionadas ao cateter	7 (2%)	8 (4%)
<b>Investigações</b>		
Aumento de ALT (alanina aminotransferase)	3 (< 1%)	10 (4%)
Aumento de AST (aspartato aminotransferase)	5 (2%)	12 (5%)
Aumento da fosfatase alcalina	6 (2%)	8 (4%)
Aumento de GGT (Gama-glutamilttransferase)	1 (< 1%)	4 (2%)
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>		
Redução do apetite e anorexia	112 (34%)	99 (43%)
Desidratação	24 (7%)	42 (18%)
Hiperglicemia	5 (2%)	16 (7%)
Hipoglicemia	7 (2%)	4 (2%)
Hiponatremia	8 (2%)	18 (8%)
Síndrome da lise tumoral	2 (< 1%) no estudo M34101-040 <sup>c</sup>	-
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>		



Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA Termo preferencial	Nº do estudo	
	M34101-039 (N = 331)	M34100-024/M34100-025 (N = 228 <sup>a</sup> )
Dor nos membros	50 (15%)	59 (26%)
Mialgia	39 (12%)	32 (14%)
Artralgia	45 (14%)	60 (26%)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
Neuropatia periférica <sup>d</sup>	120 (36%)	84 (37%)
Parestesia e disestesia	91 (27%)	53 (23%)
Tontura, excluindo vertigem	45 (14%)	48 (21%)
Cefaleia	85 (26%)	63 (28%)
Disgeusia	17 (5%)	29 (13%)
Polineuropatia	9 (3%)	1 (< 1%)
Síncope	8 (2%)	17 (7%)
Convulsões	4 (1%)	-
Perda da consciência	2 (< 1%)	-
Ageusia	2 (< 1%)	-
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>		
Ansiedade	31 (9%)	32 (14%)
<b>Distúrbios renais e urinários</b>		
Insuficiência ou falência renal	21 (6%)	21 (9%)
Dificuldade na micção	2 (1%)	3 (1%)
Hematúria	5 (2%)	4 (2%)
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>		
Epistaxe	21 (6%)	23 (10%)
Tosse	70 (21%)	39 (17%)
Dispneia	65 (20%)	50 (22%)
Dispneia do exercício	21 (6%)	18 (8%)
Derrame pleural	4 (1%)	9 (4%)
Rinorreia	4 (1%)	14 (6%)
Hemoptise	3 (< 1%)	2 (< 1%)
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>		
Erupção cutânea, que pode ser prurítico, eritematoso, e pode incluir evidência de vasculite leucocitoclástica	61 (18%)	47 (21%)

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA	Nº do estudo	
	M34101-039 (N = 331)	M34100-024/M34100-025 (N = 228 <sup>a</sup> )
Termo preferencial		
Urticária	7 (2%)	5 (2%)
<b>Distúrbios vasculares</b>		
Hipotensão	20 (6%)	27 (12%)
Hipotensão ortostática/postural	14 (4%)	8 (4%)
Petéquias	6 (2%)	7 (3%)
Hemorragia cerebral <sup>b</sup>	1 (< 1%)	-

<sup>a</sup>Todos os 228 pacientes receberam **VELCADE**<sup>®</sup> na dose de 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup>Inclui desfecho fatal.

<sup>c</sup>O estudo de **VELCADE**<sup>®</sup> na dose recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> em pacientes com mieloma múltiplo que apresentaram progressão da doença após receber pelo menos quatro terapias prévias ou após receber alta dose de dexametasona no Protocolo M34101-039.

<sup>d</sup>Incluindo todos os termos preferenciais do MedDRA HTL “neuropatia periférica NEC”.

### Resumo dos estudos clínicos de **VELCADE**<sup>®</sup> IV versus SC em pacientes com mieloma múltiplo recidivado

A segurança e a eficácia de **VELCADE**<sup>®</sup> SC foram avaliadas em um estudo Fase 3 na dose recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Este foi um estudo randomizado, comparativo de **VELCADE**<sup>®</sup> IV versus SC em 222 pacientes com mieloma múltiplo recidivado.

**Tabela 18: Incidência de reações adversas ao medicamento **VELCADE**<sup>®</sup> relatadas em ≥ 10% dos pacientes em um estudo Fase 3 mieloma múltiplo recidivado comparando **VELCADE**<sup>®</sup> IV e SC**

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA	-----IV-----			-----SC-----		
	(N = 74)	Grau de Toxicidade, n (%)		(N = 147)	Grau de toxicidade, n (%)	
Termo preferencial	n (%)	3	> 4	n (%)	3	> 4
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>						
Anemia	26 (35)	6 (8)	0	53 (36)	14 (10)	4 (3)
Leucopenia	16 (22)	4 (5)	1 (1)	29 (20)	9 (6)	0
Neutropenia	20 (27)	10 (14)	3 (4)	42 (29)	22 (15)	4 (3)
Trombocitopenia	27 (36)	8 (11)	6 (8)	52 (35)	12 (8)	7 (5)
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>						
Dor abdominal	8 (11)	0	0	5 (3)	1 (1)	0
Dor abdominal alta	8 (11)	0	0	3 (2)	0	0
Constipação	11 (15)	1 (1)	0	21 (14)	1 (1)	0
Diarreia	27 (36)	3 (4)	1 (1)	35 (24)	2 (1)	1 (1)

Náusea	14 (19)	0	0	27 (18)	0	0
Vômito	12 (16)	0	1 (1)	17 (12)	3 (2)	0
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>						
Astenia	14 (19)	4 (5)	0	23 (16)	3 (2)	0
Fadiga	15 (2)	3 (4)	0	17 (12)	3 (2)	0
Pirexia	12 (16)	0	0	28 (19)	0	0
<b>Infecções e infestações</b>						
Herpes zoster	7 (9)	1 (1)	0	16 (11)	2 (1)	0
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>						
Diminuição do apetite	7 (9)	0	0	14(10)	0	0
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>						
Dor nas extremidades	8 (11)	2 (3)	0	8 (5)	1 (1)	0
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>						
Cefaleia	8 (11)	0	0	5 (3)	0	0
Neuralgia	17 (23)	7 (9)	0	35 (24)	5 (3)	0
Neuropatia sensorial periférica	36 (49)	10 (14)	1 (1)	51 (35)	7 (5)	0
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>						
Insônia	8 (11)	0	0	18 (12)	0	0
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>						
Dispneia	9 (12)	2 (3)	0	11 (7)	2 (1)	0

Nota: Porcentagens na coluna “Total” para cada grupo calculadas com o número de pacientes em cada grupo como denominador. Porcentagens dos subgrupos de grau de toxicidade calculadas com o número de pacientes em cada grupo como denominador.

\* Graduação da toxicidade tem por base os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

Embora geralmente os dados de segurança fossem similares para os grupos de tratamento IV e SC, a seguinte tabela destaca diferenças maiores que 10% na incidência global de reações adversas ao medicamento entre os dois braços do tratamento.

**Tabela 19: Incidência de reações adversas ao medicamento com diferença > 10% na incidência geral entre os braços de tratamento no estudo de mieloma múltiplo recidivado Fase 3, comparando VELCADE® IV e SC, por grau de toxicidade e descontinuação**

	-----IV-----			-----SC-----		
	(N = 74)			(N = 147)		
<b>Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA</b>	Categoria, n (%)			Grau de toxicidade, n (%)		
Termo preferencial	TEAE	G > 3	Disc	TEAE	G > 3	Disc

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA	-----IV-----			-----SC-----		
	(N = 74)			(N = 147)		
Termo preferencial	Categoria, n (%)			Grau de toxicidade, n (%)		
	TEAE	G > 3	Disc	TEAE	G > 3	Disc
Todos os pacientes com TEAE	73 (99)	52 (70)	20 (27)	140 (95)	84 (57)	33 (22)
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>						
Diarreia (excluindo infecciosa)	27 (36)	4 (5)	1 (1)	35 (24)	3 (2)	1 (1)
Dores gastrointestinais e abdominais (excluindo oral e garganta)	14 (19)	0	0	9 (6)	1 (1)	0
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>						
Condições astênicas	29 (39)	7 (9)	1 (1)	40 (27)	6 (4)	2 (1)
<b>Infecções e infestações</b>						
Infecções do trato respiratório superior	19 (26)	2 (3)	0	20 (14)	0	0
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>						
Neuropatias periféricas <sup>a</sup>	39 (53)	12 (16)	10 (14)	56 (38)	9 (6)	9 (6)

<sup>a</sup> Representa o termo de nível mais alto.

TEAE = Evento adverso emergente do tratamento.

G > 3 = Grau de toxicidade maior ou igual a 3.

Disc = Descontinuação de qualquer medicamento do estudo.

\* Graduação da toxicidade tem por base os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

Pacientes que receberam **VELCADE**<sup>®</sup> por via subcutânea comparada à administração intravenosa tiveram uma incidência geral 13% menor de reações adversas grau 3 ou superior relacionadas ao medicamento (57% e 70%, respectivamente) e uma incidência de descontinuação de **VELCADE**<sup>®</sup> 5% menor (22% vs 27%). A incidência geral de diarreia (24% no braço SC vs 36% no braço IV), condições astênicas (27% no braço SC vs 39% no braço IV), infecções do trato respiratório superior (14% no braço SC vs 26% no braço IV) e neuropatia periférica NEC (38% no braço SC vs 53% no braço IV) foi de 12%-15% menor no grupo subcutâneo quando comparado ao grupo intravenoso. Adicionalmente, a incidência de neuropatias periféricas que foram de grau 3 ou maiores em toxicidade foi 10% menor (6% para SC vs 16% para IV), e a taxa de descontinuação devido a neuropatias periféricas foi 8% menor para o grupo subcutâneo (5%) quando comparada ao grupo intravenoso (12%).

Em 6% dos pacientes houve o relato de reação adversa local com a administração SC, principalmente vermelhidão. Apenas em 2 (1%) dos pacientes foram relatadas reações adversas graves. Essas reações

locais graves foram 1 caso de prurido e 1 caso de vermelhidão. Essas reações raramente levaram a modificações da dose e todas foram resolvidas em um tempo mediano de 6 dias.

### Retratamento com VELCADE® em mieloma múltiplo recidivado

A tabela a seguir descreve as reações adversas ao medicamento relatadas por pelo menos 10% dos pacientes com mieloma múltiplo recidivado e que receberam retratamento com VELCADE® IV (Estudo MMY-2036).

**Tabela 20: Incidência de reações adversas ao medicamento VELCADE® relatados por pelo menos  $\geq 10\%$  dos pacientes (Estudo MMY-2036).**

	Retratamento com VELCADE® (MMY-2036)		
	Grau de toxicidade		
	Total	3	$\geq 4$
Situação de análise: Segurança, N	130		
Nº total de pacientes com reações adversas ao medicamento, n (%)	126 (97)		
<b>Sistema de Classe/Órgão do MedDRA</b>			
Termo preferencial			
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>			
Trombocitopenia	71 (55)	19 (15)	14 (11)
Anemia	48 (37)	5 (4)	1 (1)
Neutropenia	23 (18)	9 (7)	0
Leucopenia	20 (15)	5 (4)	0
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>			
Diarreia	45 (35)	9 (7)	0
Constipação	36 (28)	0	0
Náusea	14 (11)	0	0
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>			
Pirexia	31 (24)	2 (2)	0
Astenia	29 (22)	6 (5)	0
Fadiga	21 (16)	0	0
Edema periférico	15 (12)	0	0
<b>Infecções e infestações</b>			
Infecção do trato respiratório	17 (13)	3 (2)	1 (1)
Bronquite	13 (10)	1 (1)	0
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
Neuropatia sensorial periférica	22 (17)	4 (3)	0
Neuropatia periférica	13 (10)	3 (2)	0
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>			
Tosse	15 (12)	1 (1)	0
Dispneia	14 (11)	1 (1)	0

Nota: As porcentagens são calculadas com o número de pacientes em cada grupo como denominador.

Os eventos adversos são reportados usando o MedDRA (versão 4.1).

No estudo MMY-2036, para os eventos adversos em que apenas o grau de severidade é reportado, o grau de severidade é remapeado para um grau de toxicidade NCI CTCAE (National Cancer Institute / Common Toxicity Criteria for Adverse Events).

Eventos adversos sem grau de toxicidade são classificados como Grau 3.

### Resumo de estudos clínicos em pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento anterior:

A **Tabela 21** a seguir, descreve dados de segurança de 340 pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento anterior que receberam **VELCADE® IV** (1,3 mg/m<sup>2</sup>) em combinação com melfalana (9 mg/m<sup>2</sup>) e prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>) em um estudo prospectivo de Fase 3.

**Tabela 21: Reações Adversas relacionadas ao tratamento com o medicamento e relatadas em ≥ 10% dos pacientes tratados com VELCADE® em combinação com melfalana e prednisona**

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA	----- VMP -----			----- MP -----		
	(n = 340)			(n = 337)		
	eTotal	Grau de toxicidade, (%)		nTotal	Grau de Toxicidade, (%)	
Termo preferencial	n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>						
Trombocitopenia	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
Neutropenia	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
Anemia	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
Leucopenia	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
Linfopenia	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>						
Náusea	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (< 1)	0
Diarreia	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (< 1)	0
Vômito	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
Constipação	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
Dor no abdômen superior	34 (10)	1 (< 1)	0	20 (6)	0	0
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>						
Neuropatia periférica	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
Neuralgia	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (< 1)	0	0
Parestesia	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>						
Fadiga	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
Astenia	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
Pirexia	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (< 1)	1 (< 1)
<b>Infecções e infestações</b>						
Herpes zoster	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>						
Anorexia	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>						

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA	----- VMP ----- (n = 340)			----- MP ----- (n = 337)		
	Total	Grau de toxicidade, (%)		Total	Grau de Toxicidade, (%)	
Termo preferencial	n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
Erupção cutânea	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>						
Insônia	35 (10)	1 (< 1)	0	21 (6)	0	0

\*Graduação da toxicidade tem por base os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

### Reativação do vírus herpes zoster

Os médicos devem considerar o uso de profilaxia antiviral em pacientes que forem tratados com VELCADE®. Nos estudos de Fase 3 em pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento prévio, a incidência da reativação do herpes zoster foi mais comum em pacientes tratados com VMP comparado com MP (14% vs 4% respectivamente). Profilaxia antiviral foi administrada a 26% dos pacientes no grupo VMP. A incidência de herpes zoster entre pacientes sob tratamento com VMP foi de 17% para os pacientes que não receberam profilaxia antiviral comparado com 3% dos pacientes nos quais a profilaxia antiviral foi administrada.

A tabela a seguir descreve as reações adversas consideradas como tendo pelo menos uma possível relação causal com VELCADE® em pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento prévio, elegíveis a transplante de células-tronco hematopoiéticas e que receberam VELCADE® por via intravenosa (1,3 mg/m<sup>2</sup>). Quatrocentos e dez (410) pacientes foram tratados com VELCADE® em combinação com doxorubicina e dexametasona comparado com 411 pacientes tratados com VELCADE® em combinação com vincristina, doxorubicina e dexametasona no estudo MMY-3003, 239 foram tratados com VELCADE® em combinação com dexametasona isoladamente comparado com 239 pacientes tratados com vincristina, doxorubicina e dexametasona no estudo IFM 2005-01, e 130 foram tratados com VELCADE® em combinação com talidomida e dexametasona comparado com 126 pacientes tratados com talidomida e dexametasona no estudo MMY-3010. Para esses 3 estudos conduzidos no cenário de transplante (MMY-3003, IFM 2005-01, MMY-3010), apenas as reações adversas relatadas durante a fase de indução do tratamento são consideradas para a tabela.

**Tabela 22: Incidência das reações adversas emergentes mais frequentes (≥ 10% em todos os grupos de tratamento) durante o estágio de indução**

-----Baseado em VELCADE® ----- (N = 779)	--Não baseado em VELCADE®-- (N = 776)
---	--



Classificação MedDRA de Sistema Orgânico	Termo preferencial	Total			nTotal		
		n (%)	Grau de Toxicidade, n (%)		n (%)	Grau de Toxicidade, n (%)	
			2	≥ 3		2	≥ 3
<b>Nº total de pacientes com reações adversas ao medicamento</b>		715 (92)			679 (88)		
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>							
Constipação		242 (31)	89 (11)	10 (1)	214 (28)	67 (9)	8 (1)
Náusea		215 (28)	71 (9)	22 (3)	206 (27)	77 (10)	9 (1)
Diarreia		133 (17)	29 (4)	23 (3)	110 (14)	26 (3)	6 (1)
Vômito		95 (12)	30 (4)	18 (2)	87 (11)	35 (5)	6 (1)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>							
Neuropatia periférica		147 (19)	53 (7)	20 (3)	54 (7)	11 (1)	4 (1)
Parestesia		101 (13)	24 (3)	11 (1)	80 (10)	15 (2)	2 (< 1)
Neuropatia periférica sensorial		101 (13)	41 (5)	19 (2)	55 (7)	13 (2)	1 (< 1)
Cefaleia		64 (8)	23 (3)	4 (1)	76 (10)	23 (3)	1 (< 1)
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>							
Fadiga		158 (20)	50 (6)	21 (3)	161 (21)	68 (9)	21 (3)
Pirexia		153 (20)	56 (7)	25 (3)	159 (20)	40 (5)	36 (5)
Astenia		110 (14)	33 (4)	16 (2)	91 (12)	33 (4)	10 (1)
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>							
Trombocitopenia		239 (31)	54 (7)	63 (8)	171 (22)	27 (3)	27 (3)
Anemia		211 (27)	95 (12)	55 (7)	222 (29)	108 (14)	77 (10)
Leucopenia		196 (25)	51 (7)	109 (14)	206 (27)	53 (7)	120 (15)
<b>Infecções e infestações</b>							
Herpes Zoster		86 (11)	50 (6)	24 (3)	18 (2)	9 (1)	5 (1)
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>							
Hiperglicemia		122 (16)	46 (6)	26 (3)	18 (2)	9 (1)	5 (1)
Hiponatremia		100 (13)	2 (< 1)	29 (4)	82 (11)	6 (1)	12 (2)
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>							
Insônia		96 (12)	32 (4)	6 (1)	82 (11)	30 (4)	6 (1)

Vc = VELCADE®

Nota: As porcentagens para cada grupo foram calculadas com o número de pacientes em cada grupo como denominador.

A incidência é baseada no número de pacientes que apresentaram pelo menos 1 reação adversa, não no número de eventos.

Os eventos adversos foram classificados com base no MedDRA 13.1.

### Experiência pós-comercialização

Eventos adversos ao medicamento clinicamente significativos estão listados a seguir se não tiverem sido relatados anteriormente.

As frequências apresentadas a seguir refletem as taxas de relatos para reações adversas ao medicamento provenientes da experiência de pós-comercialização mundial de VELCADE®. As frequências a seguir refletem taxas de relato e estimativas mais precisas da incidência não podem ser feitas. As reações adversas ao medicamento estão listadas por frequência.

**Reação incomum (>1/1000 e ≤1/100):**

Distúrbios gastrintestinais: obstrução intestinal.

**Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000):**

Distúrbios do sangue e sistema linfático: coagulação intravascular disseminada;

Distúrbios cardíacos: bloqueio completo atrioventricular, tamponamento cardíaco;

Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez bilateral;

Distúrbios oftalmológicos: herpes oftálmica, neuropatia óptica, cegueira, calázio/blefarite;

Distúrbios gastrintestinais: colite isquêmica, pancreatite aguda;

Infecções e infestações: meningoencefalite herpética, choque séptico;

Distúrbios do sistema imunológico: angioedema;

Distúrbios do sistema nervoso: encefalopatia, neuropatia autonômica, síndrome de encefalopatia posterior reversível;

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: doença pulmonar infiltrativa difusa aguda, hipertensão pulmonar;

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: dermatose neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet).

**Reação muito rara (≤ 1/10.000, incluindo relatos isolados):**

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica;

Infecções e infestações: leucoencefalopatia multifocal progressiva<sup>a</sup>;

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: microangiopatia trombótica.

<sup>a</sup> Casos muito raros de infecção pelo vírus John Cunningham (JC) com causalidade desconhecida, resultando em LMP (Leucoencefalopatia multifocal progressiva) e morte foram relatados em pacientes tratados com VELCADE®.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

Estudos de farmacologia relacionados à segurança cardiovascular em macacos e cães mostraram que doses intravenosas aproximadamente duas a três vezes a dose clínica recomendada em uma base de  $\text{mg/m}^2$  estão associadas ao aumento na frequência cardíaca, redução na contratilidade, hipotensão e óbito. A redução na contratilidade cardíaca e a hipotensão responderam à intervenção aguda com agentes inotrópicos positivos ou hipertensores. Em estudos com cães, um pequeno aumento no intervalo QT corrigido foi observado na dose letal.

Em pacientes, superdose maior que duas vezes a dose recomendada tem sido associada com início agudo de hipotensão sintomática e trombocitopenia com evolução fatal.

Não há antídoto específico conhecido para superdose com **VELCADE**<sup>®</sup>. Em um evento de superdose, os sinais vitais do paciente devem ser monitorados e os cuidados de suporte apropriados devem ser fornecidos para manter a pressão sanguínea (como fluídos, agentes pressores e/ou inotrópicos) e a temperatura corpórea.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1236.3373

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Pierre Fabre Medicament Production

Idron – França

Ou

Fabricado por:

BSP Pharmaceuticals S.p.A.

Latina – Itália

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ. 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

Ou

Fabricado por:

Pierre Fabre Medicament Production

Idron – França

Ou

Fabricado por:

BSP Pharmaceuticals S.p.A.

Latina – Itália

Embalado (emb. secundária) por:

Janssen Pharmaceutica N.V.

Beerse – Bélgica

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ. 51.780.468/0002-68



® Marca Registrada.

**Venda sob prescrição médica.**


**Uso restrito a hospitais.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/09/2018.**



CCDS 1808

VPS09

										
Dados da submissão eletrônica				Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Velcade (bortezomibe)	04/11/2013	0924328/13-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/07/2012	0591489/1 2-2	Inclusão de Nova Via de Administração no País	22/10/2013	VP: Todos VPS: Todos	VP/VPS	3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
Velcade (bortezomibe)	06/08/2014	0637260/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2014	0637260/1 4-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2014	VP: 4, 5 e 8 VPS: 5, 7, 8 e 9	VP01/VPS 01	3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
Velcade (bortezomibe)	08/05/2015	0408090/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2015	0408090/1 5-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2015	VP: 8 VPS: 9	VP02/VPS 02	3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
Velcade (bortezomibe)	06/07/2015	0595566/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2015	0595566/1 5-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2015	VP: 4 VPS: 3 e 5	VP03/VPS 03	3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
Velcade (bortezomibe)	06/11/2015	0971438/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2015	0971438/1 5-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2015	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP04/VPS 04	3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
Velcade (bortezomibe)	15/09/2016	2289156/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2013	0922217/1 3-1	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	22/08/2016	VP: 1, 3, 6 e 8 VPS: 1, 2, 4, 8 e 9	VP05/VPS 05	3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
Velcade (bortezomibe)	03/01/2017	0010452/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/01/2017	0010452/1 7-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/01/2017	VP: Apresentação e Dizeres Legais VPS: Apresentação e Dizeres Legais	VP06/VPS 06	3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
Velcade (bortezomibe)	02/06/2017	1087816/17-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2017	1087816/1 7-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2017	VP: 6 VPS: 8	VP07/VPS 07	3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
Velcade (bortezomibe)	05/04/2018	0263767/18-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2013	0920822/1 3-4	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	26/03/2018	VP: 1 e 6 VPS: 1, 2, 3, 4, 5, 8 e 9	VP08/VPS 08	3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
Velcade (bortezomibe)	13/09/2018	NA	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2018	NA	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2018	VP: 8 VPS: 9	VP09/VPS 09	3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS