

Medicamentos para o tratamento do Mieloma Múltiplo

Introdução

O presente documento resulta das atribuições da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), nomeadamente “Promover a elaboração e aprovar os critérios de utilização de medicamentos, a incluir no FNM;” e “Elaborar protocolos de utilização de medicamentos”.

O mieloma múltiplo tem beneficiado de um conjunto alargado de novas opções terapêuticas que permitem prolongar a duração e qualidade de vida dos doentes. No entanto, este alargado leque de opções aumenta a complexidade do tratamento, e justifica o seu enquadramento no presente documento. Na elaboração desta orientação, optou-se por não estabelecer uma hierarquia nas opções apresentadas para cada contexto, tendo-se reunido as terapêuticas consideradas clinicamente válidas, aprovadas para utilização no Serviço Nacional de Saúde (SNS), ou utilizadas em *off label* (com evidência robusta e consolidada utilização na prática clínica), ou, excecionalmente e na ausência de alternativa, ao abrigo de Programa de Acesso Precoce (PAP) deferido pelo INFARMED, IP.

Com estas orientações, pretende-se sugerir uma sequência terapêutica adequada na qual possa ser enquadrada a utilização dos medicamentos para o tratamento do mieloma múltiplo, de modo a garantir a coerência das opções terapêuticas entre as instituições do SNS.

1ª linha – Indução

DOENTES < 70 ANOS E CANDIDATOS A AUTO-TRANSPLANTE

Os regimes triplos com inibidor de proteossoma, IMiD e Dexametasona têm superioridade sobre aqueles com alquilante em vez de IMiD. Se clinicamente inviável o início da indução com o tripleto com IMiD, poderá ser considerado VCD ou VD ad initio com escalada para tripleto mais eficaz logo que possível.

- VTD x 4-6 ciclos - Em doentes com insuficiência renal (Cl de Creatinina \leq 30 ml/ min)
- VRD x 4-6 ciclos - Embora *off label*, trata-se da opção clinicamente mais adequada
- VCD x 4 ciclos - Em doentes com doença venosa trombótica
- VD ou RD, se neuropatia. A seleção será de acordo com a etiologia da neuropatia e condição clínica.

Se R \geq RP ao 4º ou 6º ciclo – colhe PBPCs.

Se R < RP ao 4º-6ª ciclo de 1ª linha ou se refratária ao 2º ciclo de indução () passa para 2ª linha.

Nota: os critérios de resposta a serem aplicados são os do IMWG

MOBILIZAÇÃO DE PRECURSORES HEMATOPOIÉTICOS

- Regime de mobilização: G-CSF SC ou vinorelbina + G-CSF ou CFF+G-CSF

Se doente tratado com IMiD, deve fazer uma pausa de no mínimo 21 dias.

Após a colheita os doentes podem ser medicados com lenalidomida + dexametasona até ao transplante (enquanto com resposta mantida), se o tempo de espera for previsivelmente superior a 30 dias.

CONDICIONAMENTO E AUTO-TRANSPLANTE

- Melfalano 140-200 mg/m² IV

CONSOLIDAÇÃO

Dever realizar-se o mesmo regime da indução, em função da tolerância. Duração de 2 a 4 ciclos.

MANUTENÇÃO

A iniciar 4 semanas após fim da consolidação.

- Lenalidomida (R) 10 mg/dia (nos doentes sem consolidação), ou 15 mg (nos doentes com consolidação) X 21 dias em 3 ciclos de 28 dias, seguido de 15 mg / dia X 21 dias, em ciclos de 28 dias, durante 12 (mínimo) a 36 (máximo ideal) ciclos, consoante a

tolerância do doente. O esquema poderá ter pausa de duas semanas se a tolerabilidade hematopoiética o recomendar ou ser mantido em 10 ou 5 mg / dia apenas.

Nota: a possibilidade de iniciar lenalidomida aos 100 dias após transplante seria equacionável num contexto em que não fosse realizada consolidação.

DOENTES ≥ 70 ANOS OU NÃO ELEGÍVEIS PARA AUTO-TRANSPLANTE

- VMP VISTA x 9 ciclos - 1ª escolha não havendo contra-indicação
- VMP VISTA Light (bortezomib Dose Level -1) x 6 ciclos - Se doentes "moderately frail" ou score "moderate go"
- VMP VISTA Light (bortezomib Dose Level -2) x 6 ciclos - Se doentes "very frail" ou score "slow go"

Notas:

O regime VMP VISTA refere-se ao regime VMP "convencional" (sem modificações).

No regime VMP VISTA Light as doses variam de acordo com a fragilidade (redução de doses); após conclusão dos 6 ciclos previstos com melfalano, deve-se continuar com VD até atingir a dose de bortezomib equivalente à dose no VMP convencional (Dose total de 62,4 mg / m² para VMP convencional).

- VTD x 6 ciclos - Se intolerância hematológica que impeça cumprimento de dose prevista de melfalano e insuficiência renal na apresentação
- VCD x 6 ciclos ou VCD Light x 6 ciclos (eventualmente 8 ciclos) - Se intolerância hematológica que impeça cumprimento de dose prevista de melfalano e insuficiência renal na apresentação e neuropatia

Nota:

Regime VRD não está financiado, tendo sido indeferido na avaliação prévia nesta indicação

2ª linha e subsequentes

O tratamento de um doente com MM em recaída ou refratário constitui sempre um desafio que deve ser individualizado para cada doente, num contexto em que o plano terapêutico incluirá critérios relativos à condição clínica do doente, resposta prévia e disponibilidade de fármacos. Cabe ao médico assistente confirmar o cumprimento cumulativo dos critérios de recaída e dos critérios para iniciar tratamento.

SELECÇÃO DA TERAPÊUTICA

Não existe tratamento ideal para o tratamento da recaída/refratoriedade, nem existe esquema de sequência ideal.

A seleção da terapêutica pode depender de vários fatores, designadamente eficácia e tolerabilidade a regimes anteriores, número de linhas terapêuticas prévias, tempo até à recaída, agressividade da recaída, idade, comorbilidades e PS.

Em geral, pode admitir-se que em caso de progressão/ recaída, sejam considerados fármacos/ regimes ainda não utilizados em linhas prévias, sempre que existam alternativas terapêuticas, desde que financiadas.

Deve, contudo, também referir-se, que em caso de recaída após uma resposta sem progressão de um período superior a 12 meses, e atento aos fatores acima expostos, há alguma evidência que o retratamento com o mesmo(s) fármaco(s) utilizados em linha(s) prévia(s) ou em associação com outros fármacos pode ainda induzir uma segunda remissão.

Nas situações de intensificação da terapêutica, possam ser mantidos fármacos/ regimes que já estão a ser utilizados.

Deverão, assim, ser considerados os seguintes aspectos:

1. Características dos doentes

- a. Idade
- b. PS / Karnofsky
- c. Fragilidade – critérios do International Myeloma Working Group Frailty Index (IMWG-FI)
- d. Escala de polineuropatia – a especificar
- e. Comorbilidades (I Renal, I cardíaca, neuropatia, risco trombótico)
- f. Reserva hematológica
- g. Adequação à situação socioeconómica do doente (terapêutica oral vs terapêutica IV; distância ao Hospital, cuidador)
- h. Eventual elegibilidade para ensaio clínico

2. Características da doença/ re-estadiamento

- a. Risco citogenético

- b. Aumento rápido da duplicação proteína M (tempo entre 2 consultas)
- c. Doença extra-medular

3. Fármacos disponíveis e autorizados pelo SNS

4. Fármacos previamente utilizados

○ Progressão em doentes sob terapêutica com lenalidomida

1 - Tratamento com inibidor proteossoma

- a. Doente não frágil/PS
 - i. Tripleto com BORTEZOMIB
 - Dara-VD
 - VCD
 - ii. Tripleto com CARFILZOMIB (se polineuropatia)
 - KRd
 - KCD (off label)
 - Dara-KD (tem PAP) (pedido sob AUE)
- b. Se doente frágil (dupleto)
 - RD
 - KD

2 - (Re)tratamento com lenalidomida

Uma progressão sob terapêutica de manutenção com lenalidomida não exclui a possibilidade de um tripleto com lenalidomida

- a. Doente não frágil/PS
 - Dara-RD
 - IxaRD
 - KRd

b. Doente frágil

- RD

3 - Tratamento com Pomalidomida

- PomaDexa

Nota: - regimes PomaVD ou IsaKD não estão financiados

○ **Progressão em doentes sem lenalidomida ou na ausência de refractoriedade à lenalidomida**

1 - Tratamento com lenalidomida

a. Doente não frágil/PS

- Dara-RD
- KRD
- IxaRD

b. Se doente frágil

i. RD

ii. KD

2 - Tratamento com inibidor proteossoma

- Retratamento com inibidor proteossoma se última administração > 6 meses.
- VTD
- VCD
- VRD
- KRD (se polineuropatia)
- KD (se frágil)

○ **Doente primariamente refractário a esquema com lenalidomida + bortezomib**

- PomaDexa
- Dara monoterapia
- Dara-KD (PAP) (mediante AUE)

Recaídas em doentes candidatos a auto-transplante

Em doentes que não tenham feito melfalano em alta-dose na intensificação da 1ª resposta, deverão fazê-lo em 2ª resposta.

Se duração de reposta após melfalano em alta-dose <3 anos, não deverão ser candidatos a 2ª intensificação com melfalano.

Em doentes ≤ 70 anos e resposta após melfalano de alta dose ≥ 3 anos, induzir reposta e propor 2ª tratamento com melfalano em alta dose.

Existem esquemas alternativos de salvage, que têm sido utilizados, embora com evidência reduzida

- Metilprednisolona (1000 mg/semana 21/21 dias X3 ciclos);
- Dexametasona 40 mg/dia D1-D8, cada 21/21 dias X4ciclos ou em dias 1-4, 9-12 e 17-20 em 28/28 dias (este esquema poderá ser usado em 1ª linha imediata quando é preciso administrar imediatamente um medicamento anti-mieloma, em particular se há compromisso neurológico ou insuficiência renal);
- Melfalano 50 a 100 mg/EV ± corticosteróide 28/28 dias;
- Melfalano+prednisolona x 12 ciclos (melfalano 9 mg/m²/d x 7 dias e prednisolona 40 mg/m²/d x 7 dias) 28/28 dias;
- Ciclofosfamida+dexametasona x 12 ciclos (ciclofosfamida 300 a 500 mg/semana PO X 3 21/21 dias e dexametasona 20 mg/semana);
- Talidomida 50 a 100 mg / dia, em contínuo, com dexametasona semanal ± alquilante (melfalano, bendamustina ou ciclofosfamida)
- Ciclofosfamida 50mg/dia x 21 dias + Prednisolona 30mg dias alternados
- Melfalano 2mg x 28 dias + corticóide em baixa dose.

Nota:

Embora estes esquemas alternativos de salvage/paliativos não apresentem uma evidência robusta, enunciam-se como possível orientação, num contexto em que a realização de ensaios clínicos (que permitisse obter outro tipo de evidência) é escassa.

- Estas Orientações devem ser revistas sempre que passem a estar disponíveis novos fármacos (ou associações) com indicação financiada

Condições específicas de financiamento – Restrições na utilização

As condições de financiamento no SNS devem ser sempre equacionadas. As restrições atualmente existentes são as seguintes:

Dara-VD

MM com pelo menos uma terapêutica anterior, nos seguintes grupos:

- Doentes com idade ≤ 75 anos e tratados previamente com menos de 3 linhas terapêuticas;
- Doentes que apresentam alto risco citogenético.

KRD

MM com pelo menos uma terapêutica prévia, desde que cumpridos cumulativamente os seguintes critérios:

- Nos doentes com tratamento prévio com bortezomib, os que não mostraram progressão da doença durante o tratamento e que não sejam não responsivos ao bortezomib;
- Nos doentes com tratamento prévio com lenalidomida e dexametasona, os que não descontinuaram a terapia por eventos adversos, que não mostraram progressão da doença durante os primeiros 3 meses de tratamento, e que não mostraram progressão da doença sob lenalidomida e dexametasona se esta associação fosse o tratamento mais recente;
- Doentes com razoável estado de performance (ECOG \leq 2)

PomaDexa

Financiada:

Tratamento de doentes com mieloma múltiplo refratário a um inibidor do proteasoma e a um imuno-modulador (dupla refratoriedade).

(Indicação aprovada: em combinação com dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário que tenham recebido pelo menos dois tratamentos prévios, incluindo lenalidomida e bortezomib, e demonstraram progressão da doença na última terapêutica)

PAP autorizado

Dara-KD

Tratamento de adultos com mieloma múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia e que sejam refratários ou para os quais sejam contraindicados lenalidomida e bortezomib.

Regime indeferido na avaliação prévia

VRD

Em terapêutica combinada com bortezemib e dexametasona é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior.

Aprovado pela CNFT a 10 de dezembro de 2021.

Glossário - acrónimos

Esquemas terapêuticos:

Dara – daratumumab

Dara-KD – daratumumab + carfilzomib + dexametasona

Dara-RD – daratumumab + lenalidomida + dexametasona

Dara-VD – daratumumab + bortezomib + dexametasona

Ixa-RD – ixazomib + lenalidomida + dexametasona

IsaKD – Isatuximab, carfilzomib, dexametasona

KD – carfilzomib + dexametasona

KCD – carfilzomib + ciclofosfamida + dexametasona

KRD – carfilzomib + lenalidomida + dexametasona

PomaDexa – pomalidomida + dexametasona

PomaVD – pomalidomida, bortezomib, dexametasona

RD – lenalidomida + dexametasona

VCD – bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona

VD – bortezomib + dexametasona

VMP – bortezomib + melfalano + prednisona

VRD – bortezomib + lenalidomida + dexametasona

VTD – bortezomib + talidomida + dexametasona

Outros:

AUE – Autorização Utilização Especial

G-CSF – Factor de crescimento dos granulócitos

IMiD – imunomodulador

PAP – Programa acesso precoce

PBPCs – Células progenitoras hematopoiéticas periféricas

PS – Performance status

R – Resposta

RP – Resposta parcial