

A importância da pesquisa clínica no tratamento de Mieloma Múltiplo Recidivado/Refratário (MM-RR)

The importance of clinical research in the treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RR-MM)

Gabrielly Yukimi Kawamura Suguiura^{1*}, Rita Heloísa da Costa Yoem², Luis Felipe Gomes Michelin²

¹Universidade Anhembi Morumbi, Discente de Farmácia, São Paulo, São Paulo, Brasil. ²Universidade Anhembi Morumbi, Docente do Departamento da Faculdade de Saúde, São Paulo, São Paulo, Brasil. *Autor para correspondência. E-mail: suguiuragabrielly@gmail.com

Resumo: INTRODUÇÃO: Atualmente encontra-se um déficit no tratamento do mieloma múltiplo recidivado/refratário, visto que é uma doença considerada incurável e que necessita de diferentes protocolos de tratamento a cada recaída do paciente. Através de estudos clínicos, a clínica médica vem se beneficiando com a aprovação de novos tratamentos e os pacientes possuem a oportunidade de realizar tratamentos promissores sob assistência multiprofissional gratuita. REVISÃO: Realizou-se uma busca de estudos clínicos em andamento no Brasil no ClinicalTrials e publicações científicas contendo resultado clínicos de medicamentos já aprovados e utilizados comercialmente. DISCUSSÃO: Tem-se observado a necessidade da constante atualização e disponibilidade de novos tratamentos para o mieloma múltiplo recidivado/refratário, uma vez que se trata de uma doença ainda sem cura. É sabido que a utilização de medicamentos subsequentes com mecanismos de ação distintos aos já utilizados trazem uma resposta maior e mais duradoura ao paciente, sendo necessário estudos constantes para entender o perfil da doença e quais as melhores associações para a resposta desejada. CONSIDERAÇÕES FINAIS: Através das informações obtidas durante a revisão da literatura, verificou-se que a condução de estudos clínicos é benéfica para o paciente que consente em participar da pesquisa quanto para a atualização de condutas médicas.

Palavras-chaves: mieloma múltiplo, neoplasia hematológica, estudos clínicos, câncer, medula óssea.

Abstract: INTRODUCTION: There is currently a deficit in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma, since it is a disease that is considered incurable and requires different treatment protocols with each relapse. Through clinical studies, the medical clinic has benefited from the approval of new treatments and patients have the opportunity to undergo promising treatments under free multi-professional assistance. REVIEW: A search was carried out on ClinicalTrials for ongoing clinical studies in Brazil and scientific publications containing clinical results of drugs already approved and used commercially. DISCUSSION: There has been a need for constant updating and availability of new treatments for relapsed/refractory multiple myeloma since it is still a disease without a cure. It is known that the use of subsequent drugs with different mechanisms of action to those already in use bring a greater and longer-lasting response to the patient, and constant studies are needed to understand the profile of the disease and which are the best combinations for the desired response. FINAL REMARKS: The information obtained from the literature reviews showed that conducting clinical trials is beneficial for the patient who consents to take part in the research and for updating medical practices.

Keywords: multiple myeloma, hematologic neoplasm, clinical studies, cancer, bone marrow.

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica que envolve a proliferação desordenada de plasmócitos anormais que se acumulam na medula óssea e que comprometem a produção de outras células sanguíneas e o crescimento ósseo (Hungria & Maiolino, 2007; Guedes et al., 2023).

O diagnóstico da doença é feito por um hematologista através da eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias, bem como pelo PET Scan e ressonância magnética. Atualmente o MM é considerado uma doença incurável, porém tratável. O tratamento da neoplasia é feito em pacientes sintomáticos, com o objetivo de aumentar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente (BRASIL, 2022; Guedes et al., 2023).

Atualmente o MM é considerado uma doença incurável, porém tratável. O tratamento da neoplasia é feito em pacientes sintomáticos, com o objetivo de aumentar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente (Hungria & Maiolino, 2007; BRASIL, 2022; Guedes et al., 2023).

Segundo dados do DATASUS atualizados em 15 de março de 2024, a incidência do mieloma múltiplo no Brasil ocorre majoritariamente após os 50 anos, sendo mais comum em pacientes do sexo masculino, como pode ser verificado nas tabelas 1 e 2 (DATASUS, 2024).

Tabela 1. Casos de MM em pessoas do sexo feminino.

		Faixa etária (anos)					Total
		20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +	
Ano de diagnóstico	2020	18	167	653	601	118	1557
	2021	21	165	704	743	149	1782
	2022	50	251	824	893	184	2202
	2023	26	130	633	741	159	1689

Fonte: DATASUS (2024), Painel-Oncologia Brasil.

Tabela 2. Casos de MM em pessoas do sexo masculino.

		Faixa etária (anos)					Total
		20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +	
Ano de diagnóstico	2020	31	191	759	728	120	1829
	2021	26	235	806	835	157	2059
	2022	38	250	889	976	179	2332
	2023	29	182	712	779	143	1845

Fonte: DATASUS (2024), Painel-Oncologia Brasil.

O MM quando não responsivo a tratamentos ou progressivo durante a terapia ou 60 dias após o término do tratamento pós resposta parcial ou completa (conforme critérios do IMWG – International Myeloma Working Group), é considerado um mieloma múltiplo recidivado/refratário (MM-RR). Embora tenha tratamentos disponíveis para MM, a grande maioria dos pacientes têm recidiva após 2 anos, evoluindo para MM-RR (Alves et al., 2023; BRASIL, 2022).

O tempo de remissão até a recaída da doença e taxa de sobrevida diminui a cada regime de tratamento, e a escolha de um novo plano varia de paciente a paciente, sempre considerando o tempo de recaída, resposta à terapia prévia, agressividade da recaída, status de performance (ECOG) e tratamentos realizados anteriormente (Alves et al., 2023; Guedes et al., 2023).

A atividade e recaída da doença é avaliada através da quantificação de proteínas séricas e urinárias, análise sérica de parâmetros bioquímicos, PET-CT e avaliação anatomopatológica e imunohistoquímica da biópsia e aspirado de medula óssea. Essas avaliações são repetidas periodicamente para a avaliação de resposta durante o tratamento para MM-RR (BRASIL, 2022; Guedes et al., 2023).

Com base no International Myeloma Working Group (IMWG), estes resultados são avaliados e, sempre que identificada uma piora da doença ou resposta mínima refratária, novos protocolos de tratamento são escolhidos levando em consideração os medicamentos já utilizados anteriormente. Até o momento, não há um consenso em relação a sequência de tratamentos a serem realizados em pacientes com a doença em sua forma recidivada ou refratária, mas, verifica-se que o controle da neoplasia (MM-RR) a longo prazo é mais bem alcançado quando utilizado combinações de terapias com mecanismos de ação diferentes, associando sinergicamente inibidores de proteassoma, imunomoduladores, anticorpos monoclonais e esteroides em diferentes tipos de combinações como estratégia de tratamento (BRASIL, 2022; Guedes et al., 2023).

Métodos

A pesquisa foi realizada através da revisão bibliográfica de artigos acadêmicos e científicos publicados sobre o mieloma múltiplo recidivado/refratários e os atuais tratamentos disponíveis para a neoplasia. Foram encontrados 7 protocolos de tratamentos altamente recomendados, e esta revisão bibliográfica optou por se aprofundar em 3 linhas de tratamentos mencionadas em artigos científicos publicados na revista *New England Journal of Medicine*.

Também foi realizada busca na plataforma ClinicalTrials referente a estudos clínicos disponíveis no Brasil para quantificá-los, e foram encontrados 13 protocolos em andamento no Brasil disponíveis para MM-RR (CLINICALTRIALS, 2024).

Discussões

Os pacientes de MM-RR são subdivididos em lenalidomida refratário, daratumumabe refratário e lenalidomida + daratumumabe refratário, e tais classificações são levadas em consideração para a escolha do próximo protocolo de tratamento a ser realizado. Ponderando a necessidade de utilizar mecanismos de tratamentos diferentes aos anteriores para uma melhor e mais duradoura resposta, têm-se que o grupo lenalidomida + daratumumabe refratário possui uma menor gama de tratamentos subsequentes disponíveis. Os protocolos usualmente recomendados na prática clínica estão dispostos na Tabela 3 (BRASIL, 2022; BRASIL, 2024; Guedes et al., 2023).

Tabela 3. Tratamentos disponíveis e aprovados para MM-RR.

Protocolo de tratamento	Medicamentos associados
DVD	Daratumumabe + Bortezomibe + Dexametasona
EloRD	Elotuzumabe + Lenalidomida + Dexametasona
DRD	Daratumumabe + Lenalidomida + Dexametasona
KRD	Carfilzomibe + Lenalidomida + Dexametasona
IxaRD	Ixazomibe + Lenalidomida + Dexametasona
DKd	Daratumumabe + Carfilzomibe + Dexametasona
KD	Carfilzomibe + Dexametasona
IsaKD	Isatuximabe + Carfilzomibe + Dexametasona

Fonte: adaptado de Brasil/CONITEC (2022), Brasil/ANS (2024) e Guedes et al. (2023).

Para a aprovação de novos tratamentos é necessário que sejam feitos estudos clínicos para a comprovação da superioridade e benefício ao paciente através de dados que comprovem a boa tolerabilidade, segurança e eficácia dos medicamentos em estudo. Como já mencionado, até o momento não há um tratamento para MM-RR que traga a cura da doença, e por esse motivo, é grande a necessidade de uma constante atualização e disponibilidade de tratamentos alternativos para controle da neoplasia, principalmente para os pacientes considerados lenalidomida + daratumumabe refratário (BRASIL, 2022; Guedes et al., 2023).

A pesquisa clínica é fundamental não só para o estudo e aprovação de novos medicamentos, mas é uma oportunidade de nova chance de tratamento para pacientes que já esgotaram as opções de protocolos para a doença, ou ainda para os pacientes que não possuem acesso ao acompanhamento médico e condições de tratamento. Segundo informações retiradas do ClinicalTrials em 01 de Abril de 2024, para a indicação de mieloma múltiplo recidivado/refratário (MM-RR), há 13 protocolos clínicos abertos para recrutamento de pacientes no Brasil, distribuídos em 9 estados diferentes, conforme delineado na Tabela 4 (CLINICALTRIALS, 2024).

Tabela 4. Estudos clínicos disponíveis no Brasil para MM-RR.

Estudo clínico	Tratamento em estudo	Localização do centro de pesquisa
PHE885 CAR-T	Terapia com células CAR-T	Bahia São Paulo
DREAMM-20	Belantamabe Mafodotin	Bahia São Paulo
DREAMM-14	Belantamabe Mafodotin	Bahia São Paulo Rio de Janeiro Paraná Rio Grande do Sul Santa Catarina
MAGNETISMM-5	Elranatamabe	Bahia São Paulo Rio de Janeiro Rio Grande do Sul
DREAMM-8	Belantamabe Mafodotin + Dexametasona + Pomalidomida	Paraná Rio de Janeiro São Paulo Rio Grande do Sul Santa Catarina
EXCALIBER-RRMM	Iberdomida, Daratumumabe and Dexametasona	São Paulo Rio de Janeiro Paraná Rio Grande do Sul
DREAMM-5	Belantamabe Mafodotin	Bahia São Paulo

		Rio Grande do Sul
ACT17453	Isatuximabe + Carfilzomibe + Dexametasona	São Paulo Rio Grande do Sul
BGB-11417-105	BGB-11417	Distrito Federal Rio Grande do Sul São Paulo
SUCCESSOR-2	Mezigdomide + Carfilzomibe + Dexametasona	Rio de Janeiro Bahia São Paulo Rio Grande do Sul
SUCCESSOR-1	Mezigdomide + Bortezomibe + Dexametasona	Rio de Janeiro São Paulo Bahia Rio Grande do Sul
MAJESTEC-9	Teclistamabe	Santa Catarina São Paulo Distrito Federal Paraná Rio grande do Norte Rio de Janeiro Bahia
MONUMENTAL-3	Talquetamabe + Daratumumabe	São Paulo Minas Gerais Distrito Federal Rio de Janeiro Paraná Santa Catarina Rio grande do Norte Rio Grande do Sul Bahia

Fonte: ClinicalTrials (2024).

Durante a condução dos estudos clínicos, os participantes de pesquisa que consentirem livre e voluntariamente são submetidos ao tratamento que foram alocados e são acompanhados por uma equipe multiprofissional. Nestes estudos clínicos, os pacientes realizam visitas regulares aos centros de pesquisa alocados, recebem atendimento e orientações multiprofissionais de médicos, enfermeiros e farmacêuticos, realizam exames laboratoriais séricos, urinários, exames de imagem e procedimentos médicos periódicos para o acompanhamento do MM-RR. Toda a assistência prestada e tratamento disponibilizado são gratuitos e não se diferem entre pacientes que possuem convênios de saúde particulares ou utilizam o Sistema Único de Saúde (SUS). Por se tratar de terapias em estudo, os pacientes de pesquisa clínica recebem maior assistência durante o tratamento através de consultas médicas e exames mais frequentes, bem como a revisão e acompanhamento de eventos adversos e manejo de toxicidades. Sempre que um paciente apresenta suspeitas de progressão da doença durante a participação em um estudo clínico, uma nova biópsia e aspirado de medula é recomendada e avaliações de amostras séricas e urinárias e PET-CT são realizados. Além do médico responsável pelo tratamento do paciente na pesquisa clínica, um comitê médico qualificado e escolhido pela indústria farmacêutica patrocinadora do estudo clínico realizam uma avaliação dos resultados do paciente para adjudicação e confirmação da progressão da doença, de tal modo a anular qualquer possibilidade de avaliação errada da doença. Por meio da pesquisa clínica, estudos de fase 3 foram conduzidos a fim de estudar a eficácia e segurança dos atuais protocolos para MM-RR aprovados. A Tabela 5 descreve as taxas de resposta completa (CR) e resposta parcial muito boa (VGPR), bem como a duração da resposta até que seja necessário o início de um novo protocolo de tratamento, contemplados nos ensaios KRd, IxaRD e EloRD (Stewart et al., 2015; Moreau et al., 2016; Lonial et al., 2015).

Tabela 5. Respostas dos tratamentos KRd, IxaRD e EloRD.

Resposta geral ao tratamento	ESTUDO ASPIRE, KRd		ESTUDO TOURMALINE, IxaRD			ELOQUENT, EloRD	
	Carfilzomibe + Lenalidomida + Dexametasona	Lenalidomida + Dexametasona	Ixazomibe + Lenalidomida + Dexametasona	Lenalidomida + Dexametasona	Lenalidomida + Dexametasona	Elotuzumabe + Lenalidomida + Dexametasona	Lenalidomida + Dexametasona
CR	31,80%	9,30%	14,00%	8,00%	4,00%	7,00%	
VGPR	69,90%	40,40%	36,00%	32,00%	28,00%	21,00%	

Duração da resposta	da	26,3 meses	17,6 meses	20,6 meses	14,7 meses	19,4 meses	14,9 meses
---------------------	----	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Fonte: Stewart et al. (2015), Moreau et al. (2016) e Lonial et al. (2015).

Nos resultados dos estudos de fase 3 verificou-se que ao associar carfilzomibe ou ixazomibe junto a lenalidomida e dexametasona, os participantes dos estudos clínicos ASPIRE e TOURMALINE apresentaram superioridade em respostas completas (CR), respostas parciais muito boas (VGPR) e no tempo de duração das respostas (Stewart et al., 2015; Moreau et al., 2016).

No estudo ELOQUENT, ao associar o elotuzumabe, verificou-se uma menor resposta completa e uma baixa superioridade de VGPR e duração de resposta, porém foi observado uma redução de 30% de risco de progressão da doença ou morte quando comparado ao braço controle, dessa forma garantindo o benefício ao utilizar a associação em estudo. Através dos estudos clínicos citados acima, foi possível agregar três novos protocolos de tratamentos na conduta clínica para pacientes daratumumabe refratário (Stewart et al., 2015; Moreau et al., 2016; Lonial et al., 2015; Guedes et al., 2023).

Considerações finais

Verifica-se que a contribuição da pesquisa clínica para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado/refratário não se limita somente a comprovação de eficácia e segurança para a aprovação de novos medicamentos para a neoplasia, mas possui extrema relevância para a atualização das condutas médicas e aumento da sobrevida dos pacientes acometidos. Os estudos clínicos possibilitam aos pacientes de MM-RR a oportunidade de uso de medicamentos promissores - porém ainda não realização de exames periódicos, de forma voluntária e gratuita.

Deve ser destacada a importância da condução de estudos com novas associações medicamentosas, visando agregar mais opções de tratamentos para pacientes com doença avançada e pouco responsiva. Ter novas linhas de tratamentos subsequentes disponíveis pode ser entendido como uma possibilidade de respostas mais longas e duradouras, dando a chance ao paciente de ter uma maior sobrevida com o MM-RR controlado e qualidade de vida.

Referências

- Alves, L., et al. 2023. Sobrevida e resposta ao tratamento de mieloma múltiplo refratário ou recidivado após tratamento de primeira linha: Análise retrospectiva em serviço de referência do SUS. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 45, S948–S949.
- Brasil. 2022. Mieloma múltiplo. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220526_ddt_mieloma_multiplo_cp.pdf
- ClinicalTrials. Relapsed refractory multiple myeloma. Recuperado em 1 de abril de 2024, de <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Relapsed%20Refractory%20Multiple%20Myeloma>
- Guedes, A., Becker, R. G., & Moreira, E. 2023. Mieloma múltiplo (parte 1): Atualização sobre epidemiologia, critérios diagnósticos, tratamento sistêmico e prognóstico. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 58(3), 361–367.
- Hungria, V., & Maiolino, A. 2007. Mieloma múltiplo: Progressos e desafios. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 29, 1–2.
- Lonial, S., et al. 2015. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 373(7), 621–631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505654>
- Moreau, P., et al. 2016. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 374(17), 1621–1634. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>
- Stewart, A. K., et al. 2015. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 372(2), 142–152. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>
- TabNetBD 1.0.2024. Painel-Oncologia - Brasil. Recuperado em 15 de março de 2024, de http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/webtabx.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def

Como citar: Suguiura, G.Y.K., Yoem, R. H.C., Michelin, L.F.G. 2024. A importância da pesquisa clínica no tratamento de Mieloma Múltiplo Recidivado/Refratário (MM-RR). PubSaúde, 17, a512. DOI: <https://dx.doi.org/10.31533/pubsau17.a512>

Recebido: 27 mai. 2024.

Revisado e aceito: 12 jun. 2024.

Conflito de interesse: os autores declaram, em relação aos produtos e companhias descritos nesse artigo, não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0).