

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA  
FARMACÊUTICA**

MARINA XAVIER TEIXEIRA

**DESCONTINUAÇÃO DA PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO DE PACIENTES  
COM MIELOMA MÚLTIPLO: COORTE HISTÓRICA**

Belo Horizonte

2022

MARINA XAVIER TEIXEIRA

**DESCONTINUAÇÃO DA PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO DE PACIENTES  
COM MIELOMA MÚLTIPLO: COORTE HISTÓRICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Cristiane A. Menezes de Pádua

Coorientador: Prof. Adriano Max Moreira Reis

Belo Horizonte

2022

T266d Teixeira, Marina Xavier.  
Descontinuação da primeira linha de tratamento de pacientes com mieloma múltiplo [recurso eletrônico] : coorte histórica / Marina Xavier Teixeira. – 2022.  
1 recurso eletrônico (88 f. : il.) : pdf

Orientadora: Cristiane A. Menezes de Pádua.  
Coorientador: Adriano Max Moreira Reis.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Mieloma múltiplo – Teses. 2. Tratamento farmacológico – Teses. 3. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos – Teses. 4. Estudos de coortes – Teses. I. Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. II. Reis, Adriano Max Moreira. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD:616.994



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

DESCONTINUAÇÃO DA PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO: COORTE  
HISTÓRICA

MARINA XAVIER TEIXEIRA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 16 de DEZEMBRO de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Cristiane Aparecida Menezes de Padua - Orientadora (FAFAR-UFMG)  
Adriano Max Moreira Reis - Coorientador (FAFAR-UFMG)  
Mariana Martins Gonzaga do Nascimento (FAFAR-UFMG)  
Laís Lessa Neiva Pantuzza (Ministério da Saúde/DIGITS)



Documento assinado eletronicamente por Laís Lessa Neiva Pantuzza, Usuária Externa, em 16/12/2022, às 10:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Servidor(a), em 16/12/2022, às 10:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Adriano Max Moreira Reis, Professor do Magistério Superior, em 16/12/2022, às 11:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Cristiane Aparecida Menezes de Padua, Professora do Magistério Superior, em 17/12/2022, às 12:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0),

informando o código verificador 1959108 e o código CRC B83505A9.

Dedico este trabalho a todos os  
pacientes com Mieloma Múltiplo.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me conceder coragem e persistência para trilhar o caminho dos meus sonhos.

À minha mãe Terezinha, pelo apoio, cumplicidade e amor incondicional. Por sempre acreditar em mim e permitir a realização de mais um sonho.

Ao meu pai Sérgio, pelo carinho, motivação e paciência. Por todos os sábios conselhos oferecidos ao longo dessa jornada.

À minha madrinha Alice, por me acolher como filha em tantos momentos desta caminhada.

Às minhas avós Luzia e Irani, por todo carinho e cuidado.

Ao Domingos, por toda ajuda e companheirismo, por tornar cada dia mais alegre e descontraído.

Aos meus familiares por todo apoio e carinho em cada momento desta etapa tão importante.

À Cristiane, pela oportunidade, confiança e por conduzir a orientação com tanta humanidade. Obrigada por toda dedicação, paciência e incentivo.

Ao Adriano, pelas considerações oportunas, disponibilidade, atenção e por todos os grandes conhecimentos compartilhados.

À Paula, por todos os ensinamentos, amizade e paciência.

A todos os meus grandes amigos, pela amizade sincera e bons momentos compartilhados.

À toda a equipe do “Projeto Mieloma” por toda ajuda e disponibilidade.

*“Mas se desejarmos fortemente o melhor e, principalmente, lutarmos pelo melhor...  
O melhor vai se instalar em nossa vida. Porque sou do tamanho daquilo que vejo, e  
não do tamanho da minha altura.”*

*Carlos Drummond de Andrade*

## RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença hematológica maligna de células plasmáticas e apresenta sinais e sintomas variáveis. O tratamento é recomendado para os pacientes sintomáticos, com o objetivo de controlar a doença, promover a remissão e aumentar a sobrevida e a qualidade de vida. Entretanto, descontinuações dos esquemas terapêuticos acontecem frequentemente devido a vários fatores, como inefetividade do tratamento, problemas no acesso aos medicamentos e ocorrência de eventos adversos. O objetivo do estudo é avaliar a descontinuação do tratamento antineoplásico de pacientes com MM em início de tratamento. Trata-se de um estudo de coorte histórica conduzida em ambulatórios de onco-hematologia no período de 2009 a 2020. Os desfechos do estudo foram a descontinuação da primeira linha de tratamento definida como descontinuação transitória para o término da primeira linha e recebimento da segunda linha de tratamento e descontinuação permanente para interrupção do esquema de terapia antineoplásica de primeira linha em que os pacientes não receberam linhas de tratamento subsequentes no período do estudo. Variáveis de exposição selecionadas compreenderam variáveis sociodemográficas, clínicas e farmacoterapêuticas. Os dados foram coletados a partir de prontuários e exames laboratoriais. Realizou-se cálculo de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e de dispersão das variáveis do estudo. A incidência acumulada da descontinuação transitória, com intervalo de confiança (IC) de 95%, foi estimada por meio da análise não paramétrica de riscos competitivos na presença de eventos competitivos (motivos da descontinuação permanente - resposta ao tratamento, doença estável, eventos limitantes, óbitos e descontinuações sem registro do motivo - censura). A descontinuação transitória foi comparada de acordo com as variáveis de exposição por meio do teste de Gray, considerando o nível de significância de 5%. Um total de 260 pacientes foi selecionado para o estudo. Aproximadamente metade dos participantes tinha menos de 65 anos de idade (média 63,3 anos; desvio padrão - DP=11,9), 50,7% eram do sexo feminino, 56,2% eram vinculados à instituição privada e 27,3% e 72,7% iniciaram o tratamento nos períodos de 2009-2014 e 2015-2020, respectivamente. Os esquemas de tratamento baseados em talidomida corresponderam a 47,7%, baseados em bortezomibe 40,3%, baseados em talidomida + bortezomibe 6,2% e outros esquemas terapêuticos 5,8%. O uso de polifarmácia foi identificado para 68,5% dos participantes e 97,3% apresentavam

comorbidades. A média do tempo de tratamento na primeira linha de tratamento foi de 7,4 meses (DP=4,9). Dos participantes, 125 (48%) apresentaram descontinuação transitória e 135 pacientes (52%) apresentaram descontinuação permanente da primeira linha de tratamento. O principal motivo de descontinuação transitória foi a ocorrência de evento limitante com predominância dos EAs, enquanto alcançar uma resposta ao tratamento foi o principal motivo da descontinuação permanente. A incidência acumulada da descontinuação transitória foi significativamente diferente entre os períodos de início de tratamento 2009-2014 e 2015-2020 ( $p < 0,0001$ ). A prevenção e manejo da descontinuação por motivos modificáveis devem contribuir para a obtenção de melhores desfechos do tratamento do MM.

Palavras-chave: mieloma múltiplo; descontinuação de tratamento; resposta ao tratamento; eventos adversos; coorte histórica.

## ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a hematologic malignancy of plasma cells and presents variable signs and symptoms. The treatment is recommended for symptomatic patients in order to control the disease, promote remission, and increase survival and quality of life. However, discontinuation of treatment regimens often occurs due to several factors, such as ineffectiveness of treatment, problems in access to drugs, and the occurrence of adverse events. The aim of the study is to evaluate the discontinuation of antineoplastic treatment of MM patients initiating treatment. This is a historical cohort study conducted in onco-hematology outpatient clinics from 2009 to 2020. Study endpoints were first-line treatment discontinuation defined as transient discontinuation for termination of first-line and receipt of second-line treatment and permanent discontinuation for discontinuation of first-line antineoplastic therapy regimen in which patients did not receive subsequent lines of treatment within the study period. Selected exposure variables comprised sociodemographic, clinical, and pharmacotherapy variables. Data were collected from medical records and laboratory tests. Absolute and relative frequencies, measures of central tendency and dispersion of the study variables were calculated. The cumulative incidence of transient discontinuation, with a 95% confidence interval (CI), was estimated by nonparametric analysis of competitive risks in the presence of competitive events (reasons for permanent discontinuation - response to treatment, stable disease, limiting events, deaths, and discontinuations with no recorded reason - censoring). Transient discontinuation was compared according to exposure variables using Gray's test, considering a significance level of 5%. A total of 260 patients were selected for the study. Approximately half of the participants were younger than 65 years of age (mean 63.3 years; standard deviation - SD=11.9), 50.7% were female, 56.2% were linked to the private institution, and 27.3% and 72.7% started treatment in the periods 2009-2014 and 2015-2020, respectively. Thalidomide-based treatment regimens accounted for 47.7%, bortezomib-based 40.3%, thalidomide + bortezomib-based 6.2%, and other therapeutic regimens 5.8%. Polypharmacy use was identified for 68.5% of participants and 97.3% had comorbidities. The mean treatment time in first-line treatment was 7.4 months (SD=4.9). Of the participants, 125 (48%) experienced transient discontinuation and 135 patients (52%) experienced permanent discontinuation of first-line treatment. The main reason for transient discontinuation was the occurrence of a limiting event

with AEs predominating, while achieving a response to treatment was the main reason for permanent discontinuation. The cumulative incidence of transient discontinuation was significantly different between the 2009-2014 and 2015-2020 treatment initiation periods ( $p < 0.0001$ ). Prevention and management of discontinuation for modifiable reasons should contribute to better MM treatment outcomes.

Keywords: multiple myeloma; treatment discontinuation; treatment response; adverse events; historical cohort.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios para avaliação no Sistema de Estadiamento de Durie & Salmon.....	19
Tabela 2: Critérios para avaliação no Sistema Internacional de Estadiamento Revisado (RISS).....	20
Tabela 3: Classificação dos eventos adversos hematológicos.....	32
Tabela 4: Classificação dos eventos adversos hepáticos. ....	33
Tabela 5: Classificação dos eventos adversos renais.....	34
Tabela 6: Classificação de neuropatia periférica.....	34

## Lista de abreviaturas, siglas, símbolos e unidades

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
$\beta$ 2M	$\beta$ 2 microglobulina
CID	Classificação Internacional de Doenças
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Células tronco hematopoéticas
Dara-VTd	Daratumumabe, bortezomibe, talidomida e dexametasona
Dara-VRd	Bortezomibe, lenalidomida e dexametasona
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DL	Decilitro
DSS	Durie-Salmon <i>stage</i>
DRd	Daratumumabe, lenalidomida e dexametasona
EA	Evento adverso
FIC	Função de incidência acumulada
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
G	Gramma
GMSI	Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado
H	Hora
HB	Hemoglobina
IA-4	Integrina alfa-4
Ig	Imunoglobulina
IMiDs	Imunomoduladores
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPs	Inibidores da proteassoma
ISS	<i>International Staging System</i>
L	Litro
LDH	Lactato desidrogenase
LRA	Lesão renal aguda
LSN	Limite superior normal
MAV-1	Molécula de adesão vascular 1
MG	Miligramma

MO	Medula óssea
MM	Mieloma múltiplo
MM <sup>3</sup>	Milímetros cúbicos
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
RISS	<i>Revised International Staging System</i>
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TACTH	Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VCd	Bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona
VMP	Bortezomibe, prednisona e melfalano
VRd	Bortezomibe, lenalidomida e dexametasona
VTd	Bortezomibe, talidomida e dexametasona

## SUMÁRIO

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....</b>	<b>16</b>
<b>1.1 Mieloma múltiplo.....</b>	<b>17</b>
<b>1.2 Fisiopatologia.....</b>	<b>17</b>
<b>1.3 Estadiamento.....</b>	<b>19</b>
<b>1.4 Tratamento.....</b>	<b>20</b>
<b>1.5 Descontinuação de tratamento.....</b>	<b>23</b>
<b>1.6 Eventos adversos.....</b>	<b>25</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
<b>2.1 Objetivo geral .....</b>	<b>28</b>
<b>2.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>28</b>
<b>3 MÉTODOS .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1 Delineamento e local do estudo .....</b>	<b>29</b>
<b>3.2 População do estudo.....</b>	<b>29</b>
<b>3.3 Fonte de dados e variáveis do estudo .....</b>	<b>29</b>
<b>3.3.1 Desfecho.....</b>	<b>30</b>
<b>3.3.2 Variáveis de exposição .....</b>	<b>34</b>
<b>3.4 Análise de dados.....</b>	<b>35</b>
<b>4 ARTIGO DE RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>56</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>57</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>58</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>63</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>75</b>

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia de células plasmáticas que se acumulam na medula óssea (MO), caracterizada pelo desenvolvimento frequente de lesões ósseas osteolíticas, resultado do aumento da atividade dos osteoclastos que ocorre junto às células cancerígenas (LENTZSCH *et al.*, 2007).

É o segundo tipo de câncer hematológico mais frequente no mundo ocidental (SPAAN *et al.*, 2018), apresenta alta letalidade (50%) e baixa prevalência globalmente, sendo responsável por cerca de 20% dos óbitos por cânceres hematológicos (KUMAR *et al.*, 2014; BARLOGIE *et al.*, 2001).

No Brasil, dados epidemiológicos em relação ao MM são limitados, principalmente porque a doença não consta nas estimativas periódicas do Instituto Nacional de Câncer (INCA). A transição demográfica, o envelhecimento populacional e as mudanças sociais e econômicas impactaram o modo de viver da população. Com isso, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como o MM, vêm se destacando como um importante desafio de saúde pública, principalmente porque os idosos compõem o subgrupo populacional mais afetado pela doença (MONTEIRO *et al.*, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Dentre os diagnosticados com MM 85% são representados por pacientes com mais de 65 anos e há um aumento de duas vezes na incidência em negros. A sintomatologia é variável, destacando-se as dores ósseas, distúrbios metabólicos e renais e sintomas secundários à anemia (MICHELS; PETERSEN, 2017).

O crescimento não controlado dos plasmócitos tem muitas consequências que incluem destruição esquelética, insuficiência da MO, supressão da produção de imunoglobulinas e disfunção renal. Com a disponibilidade de novos tratamentos como imunomoduladores (IMiDs), inibidores da proteassoma (IPs), anticorpos monoclonais e o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH), avanços significativos vêm sendo alcançados na terapia do MM garantindo um aumento na sobrevida dos pacientes e melhora na qualidade de vida (KEHRER, 2017). Entretanto, eventos adversos (EA) clinicamente relevantes, problemas de acesso aos medicamentos e ineficácia terapêutica, podem comprometer a eficácia do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes, podendo levar à descontinuação do tratamento (BERTOLOTTI, 2017).

## 1.1 Mieloma múltiplo

O MM é um câncer dos plasmócitos na MO, sendo responsável por 1% de todos os cânceres e aproximadamente 10% de todas as neoplasias hematológicas (RAJKUMAR; DIMOPOULOS; PALUMBO *et al.*, 2014). É uma doença mais comum em homens e entre indivíduos negros (LANDGREN; WEISS, 2009).

As principais características do MM resultam do acúmulo anormal, desregulado e clonal de plasmócitos na MO, os quais produzem e secretam imunoglobulina monoclonal ou fragmento dessa chamada proteína M (MANGAN, 2005), podendo causar comprometimento da função normal da MO, levando a destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e maior risco de infecções (KYLE *et al.*, 2003).

O diagnóstico do MM é baseado em uma série de fatores, dentre eles presença sérica ou urinária de imunoglobulina monoclonal (proteína M), excesso de plasmócitos na medula (HAROUSSEAU, 2004) e evidência de dano orgânico relacionado ao MM, especificamente, os critérios CRAB: C para cálcio sérico elevado, R para disfunção renal, A para anemia e B para lesões ósseas (do inglês, *bone*) (RAJKUMAR, 2016).

Os sintomas são causados pelos efeitos da massa tumoral que levam à compressão medular, pela produção de citocinas diretamente pelos plasmócitos malignos ou, indiretamente, pelas células medulares e ósseas em resposta à adesão de células tumorais e pelo depósito tecidual de cadeias leves das imunoglobulinas (LICHTMAN *et al.*, 2006).

A qualidade de vida dos portadores dessa patologia é consideravelmente afetada, principalmente devido à anemia e à doença óssea. Apesar dos avanços mais recentes na terapêutica terem melhorado a qualidade de vida desses pacientes, EAs associados ao tratamento ainda permanecem frequentes, levando à constantes descontinuações da terapia dos pacientes (KUMAR *et al.*, 2017).

## 1.2 Fisiopatologia

As células de MM com crescimento desordenado se aderem às células do estroma da MO e à matriz extracelular através de uma grande variedade de moléculas de adesão, das quais se destacam a molécula de adesão vascular 1 (MAV-1) e a integrina alfa-4 (IA-4), inibindo a apoptose das células cancerígenas e estimulando a

liberação de citocinas, que culminam na proliferação do MM (HOFFBRAND; MOSS, 2016). Geralmente, a doença é precedida pela Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI), doença maligna rara assintomática, definida por uma concentração de imunoglobulina monoclonal no soro menor do que 3 g/dL, com risco de evoluir para MM (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

As lesões osteolíticas ocorrem com a alta produção da substância chamada ligante RANKL por plasmócitos, mediador fundamental da ativação dos osteoclastos. A destruição óssea conduz a fraturas, compressão da medula espinhal e dor óssea (BERTOLOTTI, 2017). Além disso, outra característica da doença óssea no MM é a inibição dos osteoblastos, responsáveis pela cicatrização óssea e produção de novos ossos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013), que podem levar ao comprometimento da função renal em pacientes com MM, que se deve, em grande parte, aos níveis elevados de cálcio e ácido úrico, causado pelo aumento da perda óssea. Em outros casos a disfunção renal resulta da deposição de cadeias leves nos túbulos distais (RAJKUMAR, 2020).

A anemia normocítica e normocrômica acontece em aproximadamente 70% dos pacientes com MM (BERTOLOTTI, 2017). Ocorre principalmente devido ao deslocamento físico dos precursores dos eritrócitos na medula e pela inibição específica da produção de eritrócitos causada pelo efeito das citocinas (RAJKUMAR, 2009). A trombocitopenia é um evento raro, exceto quando induzido pelo próprio tratamento (KASPER *et. al*, 2015).

Em relação às infecções, sabe-se que essa é a principal característica individual dos pacientes com MM. Várias causas contribuem para o aumento da susceptibilidade, principalmente devido à imunidade comprometida causada pelo próprio mieloma e pelo número reduzido de leucócitos devido ao crescimento das células na medula óssea (HOFFBRAND; MOSS, 2013). Alguns agentes terapêuticos utilizados também suprimem a resposta imune e aumentam essa predisposição, sendo as infecções bacterianas e por herpes zoster as mais comuns (BERTOLOTTI, 2017).

O tecido nervoso, também é frequentemente afetado em pacientes com MM pelos efeitos diretos de anticorpo das proteínas do mieloma contra os nervos (bainhas de mielina são um exemplo) ou devido ao depósito de fibrilas amiloides nos nervos que acabam resultando em neuropatias periféricas (RICHARDSON *et al.*, 2011). Além

disso, a hipercalcemia pode acarretar fraqueza, letargia, depressão e confusão (GAY; PALUMBO, 2010).

### 1.3 Estadiamento

O aumento da incidência de MM nos últimos anos, se deve principalmente à melhora nos recursos laboratoriais e ao aumento da expectativa de vida mundial (HIDESHIMA *et al.*, 2004). Sendo assim, logo após a confirmação do diagnóstico de MM, os pacientes são avaliados em relação ao seu prognóstico (GREIPP *et al.*, 2005).

Em 1975, foi proposto por Durie & Salmon o sistema de estadiamento clínico Durie-Salmon *stage* – DSS, amplamente utilizado, baseando-se na combinação de fatores como hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal, acometimento ósseo e creatinina sérica que se correlacionam à massa tumoral e subdivide os pacientes em três grupos e subclassifica em A ou B de acordo com a função renal (Tabela 1) (DURIE *et al.*, 2003).

Tabela 1: Critérios para avaliação no Sistema de Estadiamento de Durie & Salmon.

ESTÁGIO	CRITÉRIOS
I	Baixa massa tumoral; HB > 10g/dL; cálcio normal; IgG < 5g/dL; IgA < 3g/dL; Proteína urinária monoclonal < 4g/24h; ausência ou lesão óssea única.
II	Intermediário entre os estádios I e III.
III	Alta massa tumoral; Hb < 8,5g/dL; cálcio > 12mg/dL; IgG > 12 g/dL; IgA > 5g/dL; proteína urinária monoclonal > 12g/24h; múltiplas lesões osteolíticas e fraturas.
A	Quando a creatinina sérica for < 2mg/dL (Função renal relativamente normal).
B	Quando a creatinina sérica for > 2mg/dL (Função renal anormal).

Fonte: Adaptado de SALEMA; CARVALHO, 2019.

Um novo critério de estadiamento proposto, denominado *International Staging System* (ISS), revisado (RISS), baseia-se nos valores de  $\beta 2$  microglobulina ( $\beta 2M$ ) e albumina sérica, sendo um sistema de estadiamento simples e confiável, possibilitando também, uma divisão em três estádios clínicos (Tabela 2) (GREIPP *et al.*, 2005).

Tabela 2: Critérios para avaliação no Sistema Internacional de Estadiamento Revisado (RISS).

RISS	FATORES
I	$\beta$ 2M sérica < 3,5mg/L e nível de albumina $\geq$ 3,5g/dL, citogenética não é considerada de alto risco e os níveis de LDH são normais.
II	Não cumpre os critérios do estágio I ou III.
III	$\beta$ 2M sérica $\geq$ 5,5mg/L, citogenética é considerada de alto risco e/ou os níveis de LDH são altos.

Fonte: Adaptado de *American Cancer Society*, 2018.

Ambos os sistemas de estadiamento possuem capacidade para caracterizar e estratificar o MM na determinação de taxas de sobrevida e resposta à terapia (FILONZI *et al.*, 2017), porém o sistema de estadiamento DSS entrou em desuso.

#### 1.4 Tratamento

Utilizando os critérios recomendados pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG), os pacientes com MM são classificados como: assintomáticos ou sintomáticos (HAUKSDÓTTIR, 2017). Aproximadamente 10% dos pacientes com MM são assintomáticos e apresentarão evolução insignificante, com uma progressão lenta da doença por muitos anos (MATEOS; GONZALÉZ, 2017). Dessa maneira, os pacientes sintomáticos são elegíveis para a terapia inicial, definida como primeira linha de tratamento, objetivando controlar a doença, assegurar a remissão e aumentar a sobrevida e a qualidade de vida. (HAUKSDÓTTIR, 2017).

No Brasil, ainda não existem protocolos bem definidos para o tratamento do MM, sendo a talidomida o principal medicamento indicado para a primeira linha de tratamento disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). No contexto da iniciativa privada, a primeira linha de tratamento é realizada com a lenalidomida – medicamento derivado da talidomida – e bortezomibe, medicamento que foi recentemente incorporado ao SUS (BRASIL, 2020; AGUIAR *et al.* 2017).

Existem três fases para o tratamento do MM. A primeira fase é chamada de indução de remissão, que tem como objetivo reduzir a massa tumoral de células plasmocitárias. A terapia de indução destrói a maior parte de células malignas, assim como as células saudáveis (ENGELHARDT, 2014). Após completar a terapia de indução, o paciente seguirá para a fase de consolidação, responsável por destruir as

células remanescentes do MM, denominada doença residual mínima, que tenham um potencial de crescimento e possam causar uma recaída. A fase de manutenção é a fase final do tratamento, com propósito de eliminar células cancerígenas residuais e prolongar o período de remissão da doença (KYLE; RAJKUMAR, 2004).

Dentre as categorias de tratamento estão a terapia de indução, seguida de quimioterapia de alta dose, com TACTH sendo uma das principais estratégias terapêuticas para o tratamento do MM, pelo seu potencial superior de melhorar sobrevida livre de eventos e sobrevida livre de progressão além de aumentar as taxas de resposta aos tratamentos (MAIOLINO *et al.*, 2010). Entretanto, a maioria dos pacientes com MM não é candidato ao TACTH, por não apresentarem condições clínicas e/ou funcionais que os tornem elegíveis ao transplante (MOREAU *et al.*, 2017). Sendo critérios de elegibilidade: idade inferior a 75 anos, bilirrubina direta até 2 mg/dL, creatinina sérica até 2,5 mg/dL, exceto se estiver em diálise crônica e estável, capacidade funcional 0, 1 ou 2 pela escala Zubrod, exceto se comprometida principalmente por dor óssea e função cardíaca preservada (BERENSON *et al.*, 2016).

Em pacientes elegíveis ao TACTH, existe atualmente, recomendação para terapia de indução incluindo poliquimioterapia. Para estes pacientes a coleta das células-tronco hematopoiéticas deve ser realizada previamente ao uso de agentes alquilantes, os quais potencialmente prejudicam a mobilização destas células e a recuperação hematopoiética pós-transplante. Dessa maneira, são preferíveis protocolos de quimioterapia que utilizem dexametasona em baixas dosagens para minimizar a toxicidade (RAJKUMAR, 2020). Posterior à terapia de indução, é realizada a coleta de células tronco hematopoiéticas (CTH) para o TACTH (ENGELHARDT, 2014) e para a terapia de manutenção pós-transplante, a talidomida é frequentemente utilizada (MOREAU, 2015).

Para os pacientes inelegíveis ao TACTH, há uma fase de indução prolongada, com o objetivo de alcançar o *plateau*, onde existe uma retificação da curva de redução da proteína monoclonal, seguido de uma fase de manutenção (MOREAU, 2015; TORIMOTO, 2015).

As principais opções de terapia para os pacientes inelegíveis ao TACTH incluem os esquemas VRd (bortezomibe, lenalidomida e dexametasona) e DRd (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona). Os regimes à base de melfalano não são recomendados devido a preocupações com danos às células-tronco e síndrome

mielodisplásica secundária e leucemia, sendo recomendados apenas se houver problemas com o acesso à lenalidomida. Ainda nessas situações, os riscos do melfalano podem ser reduzidos pelo uso da ciclofosfamida e, os estudos mostram que essa substituição não altera a eficácia. Assim, o esquema VCd (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona) pode ser considerado uma modificação menor do esquema VMP (bortezomibe, melfalano e prednisona), no qual a ciclofosfamida é usada como agente alquilante no lugar do melfalano. Essa variação tem a vantagem de não afetar a mobilização das células-tronco com dosagem mais previsível (RAJKUMAR, 2020).

Além disso, esquemas de tratamento contendo quatro medicamentos incluindo daratumumabe, tem se mostrado promissores. Um estudo randomizado, avaliou o esquema de tratamento com daratumumabe, bortezomibe, talidomida e dexametasona (Dara-VTd) que apresentou taxas de resposta superiores em comparação ao esquema VTd (MOREAU *et al.*, 2019). Outro estudo randomizado de fase II inferiu que o esquema contendo daratumumabe e VRd (Dara-VRd) aumenta a taxa de resposta à terapia e prolonga sobrevida livre de progressão em comparação ao esquema VRd (VOORHEES *et al.*, 2019). Entretanto, considera-se prudente o uso de regimes contendo quatro medicamentos apenas para pacientes com MM de alto risco, justificando a adição de custos e os riscos potenciais a longo prazo, enquanto novos estudos são realizados (RAJKUMAR, 2022).

A terapia de manutenção para pacientes ineligíveis ao TACTH ainda é bastante indeterminada, visto que os benefícios são acompanhados de uma quantidade considerável de EAs, sendo necessário, portanto, realizar uma escolha individualizada (MOREAU, 2015; TORIMOTO, 2015).

Inevitavelmente, as células de mieloma dos pacientes com MM acabam desenvolvendo resistência aos agentes terapêuticos disponíveis aumentando a quantidade de recidivas da doença. À medida que os pacientes passam por múltiplas recaídas, a eficácia dos esquemas refratários é reduzida, o que acaba por reduzir a duração das respostas (KUMAR *et al.*, 2012), aumentando os sinais e sintomas e diminuindo a qualidade de vida dos pacientes. Desse modo, modificações terapêuticas serão necessárias para o manejo e continuação do tratamento do MM. A radioterapia é utilizada em áreas sintomáticas específicas que não respondem à quimioterapia sistêmica (BERENSON *et al.*, 2016).

## 1.5 Descontinuação de tratamento

A inefetividade do tratamento, que aumenta o número de recidivas dos pacientes e os problemas de acesso aos medicamentos são justificativas comuns para descontinuação de esquemas terapêuticos (KUMAR *et al.*, 2012; BAUMER, 2004). A ocorrência de EAs também podem contribuir para o ajuste de doses que podem ser consideradas sub terapêuticas e para o aumento da morbimortalidade (BATASSINI *et al.*, 2018).

Um estudo observacional transversal foi realizado por Raab e colaboradores na Europa durante o ano de 2014 com objetivo de ampliar a compreensão sobre o tratamento. O estudo avaliou a frequência e as principais causas de descontinuação do tratamento em 7635 pacientes com MM. A revisão de prontuários compreendeu componentes transversais e retrospectivos com questionário contendo informações sobre as características dos pacientes e o tratamento atual de cada um. Os resultados demonstraram que 52% dos pacientes eram homens e 62% com idade acima de 65 anos. 74% da amostra apresentava estágio II ou III de acordo com o critério de estadiamento RISS e 46% dos pacientes estavam recebendo terapia de primeira linha. Em geral, na configuração de primeira linha, os esquemas terapêuticos mais utilizados continham bortezomibe e os esquemas de segunda linha continham lenalidomida, refletindo as recomendações das diretrizes europeias. A única exceção para este padrão foi o Reino Unido com uso predominante de talidomida para esquemas de primeira linha e bortezomibe para segunda linha. O estudo também demonstrou que aproximadamente 39% dos pacientes não recebem uma segunda linha de tratamento devido a EA ou por evoluírem ao óbito antes de chegarem à próxima linha de tratamento (RAAB, *et al.* 2016).

Em um estudo realizado em 2014 por Yong e colaboradores, avaliou-se a evolução de 7500 pacientes diagnosticados com MM com objetivo de investigar os fatores que influenciam nas decisões da terapia. Foram coletados questionários contendo informações sobre as características dos pacientes e do tratamento, incluindo o diagnóstico, resposta ao tratamento, EAs e os principais motivos para descontinuação do tratamento. 58% dos pacientes eram do sexo masculino e 64% possuíam mais de 65 anos. A maioria dos pacientes (53%) recebeu esquemas contendo bortezomibe no tratamento de primeira linha e, a lenalidomida apesar de raramente ser utilizada em esquemas de primeira linha (2%), era comumente utilizada

em combinações na segunda linha (46%). O estudo demonstrou que os principais EAs descritos nos esquemas de primeira linha foram neuropatia periférica (45%), anemia (23%), neutropenia (22%) e trombocitopenia (15%), em que 60% dos pacientes apresentou pelo menos um EA ao final da primeira linha de tratamento. Em relação ao tempo de duração do tratamento, foi observado que esquemas de primeira linha tiveram uma duração mediana de seis meses. O estudo evidenciou que a progressão da doença e o agravamento das condições gerais dos pacientes foram circunstâncias que influenciaram nas descontinuações de tratamento, além de gerar atrasos, interrupções e recaídas precoces (YONG, *et al.* 2016).

Um estudo realizado em um hospital universitário espanhol avaliou retrospectivamente a frequência e as causas de descontinuação do tratamento de 108 pacientes abrangendo o período de janeiro de 2010 a março de 2017. Os pacientes foram classificados de acordo com a última linha de tratamento recebida até o momento da entrevista de coleta dos dados. Aqueles que não receberam uma linha de tratamento subsequente foram avaliados quanto a causa da descontinuação do tratamento e se ela foi permanente ou transitória. Os principais motivos de descontinuação permanente foram os EAs limitantes ou óbito por diferentes causas. 47% dos pacientes possuíam idade superior a 75 anos e 75% não foram considerados elegíveis para o TACTH. Todos os pacientes incluídos no estudo receberam uma primeira linha de tratamento, mas 32% não receberam uma segunda linha. Esquemas com bortezomibe foram administrados em 50% dos pacientes e melfalano e prednisona foram administrados em 20% dos pacientes na primeira linha de tratamento. Na segunda linha de tratamento o esquema mais frequentemente administrado foi lenalidomida-dexametasona e até 30% dos pacientes foram tratados com ciclofosfamida e/ou prednisona. A causa mais frequente de descontinuação do tratamento na primeira linha era ter alcançado uma resposta ao tratamento (31% dos casos descontinuados), um desfecho favorável. A progressão da doença foi responsável pela descontinuação do tratamento em 14% dos casos da primeira linha de tratamento e os demais motivos de descontinuação foram óbitos relacionados à terapia, causas secundárias e EAs (SENÍN, *et al.* 2019).

## 1.6 Eventos adversos

Por ser uma doença ainda incurável, o tratamento do MM tem como objetivo reduzir as manifestações clínicas e seus sinais e sintomas (PICOT *et al.*, 2011). Contudo, os medicamentos utilizados para o tratamento do MM também são potenciais causadores de eventos indesejáveis.

Entre os fatores que contribuem para o aparecimento de EAs em pacientes em tratamento do MM estão a idade, a presença de comorbidades, o histórico de EAs, o uso de polifarmácia, a dose do medicamento administrado, o estado nutricional, os fatores ambientais e os hábitos sociais. Além disso, contribuem os fatores inerentes ao próprio medicamento decorrentes do seu mecanismo de ação, a falta ou insuficiência de orientação sobre o tratamento, a prescrição de medicamentos inapropriados, a não adesão ao tratamento e a falta de acompanhamento terapêutico, comprometendo a segurança do paciente ou até mesmo exigindo a descontinuação do tratamento (SCRIPCARU, 2017; BIRD *et al.*, 2011). Os EAs são apontados como uma das principais razões para as descontinuações no tratamento dos pacientes com MM. Neste âmbito destacam-se alguns dos principais EAs, que embora não sendo exclusivos da terapêutica, associam-se frequentemente a ela.

Dentre os EAs hematológicos, destaca-se a neutropenia, que pode aumentar os riscos de infecção grave. Em pacientes com MM o monitoramento constante dos neutrófilos pode prevenir a ocorrência de neutropenia. Em alguns casos, podem ser necessárias reduções e descontinuações de doses, além do uso de antimicrobianos como profilaxia para evitar a ocorrência de infecções (SONNEVELD *et al.*, 2007; ATTAL *et al.*, 2007). A anemia pode acontecer devido a infiltração da medula óssea por células neoplásicas e efeito mielossupressivo e nefrotóxico dos medicamentos antineoplásicos sendo a complicação hematológica mais comum nos pacientes com MM (BIRGEGARD *et al.*, 2005).

Comumente, também são observadas infiltrações hepáticas causadas majoritariamente por plasmócitos. Embora as alterações hepáticas não sejam os EAs mais frequentes, são ainda muito comuns (BHANDARI, 2007). As lesões hepáticas podem variar desde alterações assintomáticas das enzimas hepáticas até uma evolução com necessidade de transplante hepático e, podem ser consequência da interação entre o uso de medicamentos e propensões genéticas e ambientais dos indivíduos (BITTENCOURT *et al.*, 2017).

A lesão renal aguda (LRA), também é um evento adverso frequente na evolução da doença de pacientes com MM (LEUNG *et al.*, 2014), estando sempre associada a menor sobrevivência e a maior taxa de mortalidade precoce (BLADÉ *et al.*, 1998). Fatores como a hipercalcemia, a desidratação e/ou utilização de medicamentos nefrotóxicos contribuem para o desenvolvimento da lesão renal, que em pacientes com MM determina maior taxa de hospitalização, aumento da incidência de infecções, aumento da toxicidade relacionada ao tratamento e necessidade de ajuste de doses e descontinuidade da terapêutica, além de redução na qualidade de vida (GAVRIATOPOULOU *et al.*, 2016).

A neuropatia periférica, evento adverso grave, frequentemente associado a pacientes em tratamento de MM, foi considerada por muito tempo como secundária à própria discrasia de células plasmáticas (DISPENZIERI; KYLE, 2005). Geralmente se apresenta com sintomas sensoriais ou motores, como dormência, formigamento, dor nas mãos e nos pés ou fraqueza, que pode ou não interferir nas atividades cotidianas dos pacientes com MM. Os sintomas podem ocorrer mesmo após o término da terapia. Comumente, é um evento adverso reversível com redução da dose ou descontinuação da terapia, embora possa ser irreversível em alguns pacientes, mesmo após a descontinuação (GHOBRIAL; RAJKUMAR, 2003).

Apesar dos avanços significativos alcançados na terapia do MM, que já demonstram um aumento na sobrevida dos pacientes e melhora na qualidade de vida, descontinuações na terapia, muitas vezes, são decorrentes da ineficácia terapêutica que aumenta o número de recidivas, da baixa adesão aos medicamentos e de EAs clinicamente relevantes que podem ocorrer durante o tratamento, podendo contribuir para o aumento do número de internações de pacientes e aumentar os índices de morbimortalidade. Também podem ser limitantes para o seguimento do tratamento e influenciar na qualidade e duração da resposta (BRASIL, 2016; PAIVA, *et al.*, 2014).

Dessa maneira, diante da escassez de estudos no Brasil relacionados ao MM e, considerando as diferenças dos esquemas terapêuticos disponíveis no Brasil para os tratamentos dos países desenvolvidos, onde a maioria dos estudos clínicos são realizados, é necessário expandir o conhecimento sobre os principais motivos de descontinuações dos esquemas terapêuticos. Sendo assim, essa investigação com dados de mundo real contribui para orientar o desenvolvimento de políticas públicas

efetivas, integradas, sustentáveis e baseadas em evidências científicas para a prevenção, o controle e o cuidado do MM no Brasil.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Calcular a incidência e avaliar os motivos de descontinuação do tratamento antineoplásico de primeira linha de pacientes com MM que iniciaram a terapia no período 2009 a 2020 em ambulatórios de uma capital do sudeste do Brasil.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Descrever o perfil sociodemográfico, clínico e farmacoterapêutico dos pacientes com MM.
- Calcular a incidência acumulada de descontinuação transitória e descontinuação permanente e descrever os motivos da descontinuação.
- Comparar a incidência acumulada de descontinuação transitória na presença de eventos competitivos em relação a variáveis de exposição selecionadas.

### **3 MÉTODOS**

Este trabalho faz parte de um projeto de pesquisa “Eventos adversos, adesão ao tratamento e qualidade de vida de pacientes com mieloma múltiplo”, realizado em pacientes de serviços de saúde da rede pública e privada de Belo Horizonte, Minas Gerais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) (CAAE 05400818.3.0000.5149 e 05400818.3.3004.5119 - Anexos A e B) e autorizado pelo Serviço de Hematologia da clínica particular. Toda a pesquisa foi conduzida seguindo a Resolução 466/12, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil.

#### **3.1 Delineamento e local do estudo**

Trata-se de um estudo de coorte histórica de pacientes com MM acompanhados a partir do início de tratamento até a descontinuação da primeira linha da terapia antineoplásica. O estudo foi desenvolvido em ambulatórios de onco-hematologia de um hospital de ensino, um hospital geral de porte médio ambos mantidos pelo SUS e uma clínica de onco-hematologia privada em Belo Horizonte, Minas Gerais.

#### **3.2 População do estudo**

Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, cadastrados locais de estudo, que iniciaram tratamento entre 2009 e 2020 com diagnóstico inicial de MM (CID C90.0) foram incluídos no estudo. A seleção dos pacientes elegíveis foi realizada a partir do cadastro de pacientes (n=470) disponíveis nos serviços de saúde participantes.

#### **3.3 Fonte de dados e variáveis do estudo**

Os dados foram coletados a partir de prontuários de pacientes e exames laboratoriais. Foi utilizado um formulário estruturado para esta coleta, os pesquisadores foram devidamente treinados e um estudo piloto foi realizado para padronização dos procedimentos da coleta de dados dos desfechos e das variáveis de exposição de interesse.

### 3.3.1 Desfecho

*I. Descontinuação transitória da terapia antineoplásica para o MM durante a primeira linha do tratamento* - circunstância que não desqualificou o paciente de receber tratamento adicional no futuro, considerando que ele poderá receber múltiplas linhas de tratamento por se tratar de uma doença incurável. A descontinuação transitória foi caracterizada pelo término da primeira linha e recebimento da segunda linha de tratamento quando: i) ocorreu a adição não planejada de um novo medicamento ou a mudança para um medicamento diferente (ou combinação de medicamentos) por qualquer motivo; ii) um novo TACTH foi realizado em pacientes previamente submetidos a TACTH, considerando-se nova linha de tratamento, independentemente se o esquema antineoplásico utilizado foi o mesmo ou diferente (RAJKUMAR *et al.*, 2015).

*II. Descontinuação permanente da terapia antineoplásica para o MM durante a primeira linha do tratamento* - interrupção do esquema de terapia antineoplásica de primeira linha em que os pacientes não receberam linhas de tratamento subsequentes no período do estudo.

Os motivos para descontinuação da terapia foram coletados de acordo com o registro em prontuário, considerando que sua definição seguiu diretrizes estabelecidas para o MM no período do estudo:

*Resposta ao tratamento* - *i. resposta completa* - paciente apresenta imunofixação negativa no sangue e urina, com desaparecimento <5% de plasmócitos na medula óssea; *ii. resposta parcial muito boa* - proteína monoclonal sérica e urinária são detectáveis por imunofixação mas não por eletroforese, havendo uma redução da proteína monoclonal sérica em 90% e proteína monoclonal urinária menor que 100mg/24h; *iii. resposta parcial*, com redução de 50% na proteína monoclonal sérica e redução na proteína monoclonal urinária >90% ou <200mg/24h (DURIE *et al.*, 2006).

*Doença estável* - situação que não atende aos critérios de classificação para resposta completa, resposta parcial muito boa, resposta parcial ou progressão de doença (DURIE *et al.*, 2006).

*Óbito* - por qualquer motivo, quando registrado em prontuário.

*Não descrito* – descontinuações de tratamento que não tiveram registro do motivo descrito em prontuário.

*Evento limitante* - impede que o paciente prossiga com a primeira linha de tratamento, mas não obrigatoriamente impede que ele seja submetido a outras linhas de tratamento, podendo ser caracterizado como: *i. ausência de resposta ao tratamento* – falha terapêutica com menos de 50% de redução da proteína monoclonal e células plasmáticas na medula óssea (BLADÉ *et al.*, 1998). *ii. desabastecimento de medicamentos* - indisponibilidade do medicamento utilizado no esquema terapêutico no mercado farmacêutico devido a desabastecimento. *iii. recusa de tratamento* - situação em que o paciente recusa por vontade própria o procedimento terapêutico prescrito por profissional de saúde legalmente habilitado. *iv. progressão de doença* – apresentar no mínimo um dos critérios de aumento  $\geq 25\%$  no componente monoclonal sérico (aumento no valor absoluto  $\geq 0,5\text{g/dL}$ ); Aumento  $\geq 25\%$  no componente monoclonal urinário (aumento no valor absoluto  $\geq 200\text{mg/24h}$ ); Aumento  $\geq 25\%$  na diferença entre cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas (aumento no valor absoluto  $\geq 10\text{mg/dL}$ ); Aumento  $\geq 25\%$  no percentual de células plasmáticas na medula óssea (aumento absoluto  $\geq 10\%$ ); Surgimento de novas lesões osteolíticas ou de novos plasmocitomas ou de lesões osteolíticas ou plasmocitomas preexistentes; Desenvolvimento de hipercalemia (cálcio sérico  $> 11,5\text{mg/dL}$ ) atribuível ao MM (DURIE *et al.*, 2006); *v. EA* - qualquer ocorrência negativa ou prejudicial que ocorreu durante o tratamento, que pode ou não estar associada a um medicamento (UPPSALA, 2020). No estudo foram considerados os EA identificados nos prontuários dos pacientes a partir da análise da história clínica e dos exames laboratoriais. Para a identificação dos EA hematológicos, hepáticos, renais e neuropatia sensorial periférica empregou-se as definições do *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* (*National Cancer Institute*, 2017). Também foram analisados os registros de infecções e outros EA especificados em prontuário.

O CTCAE define a seguinte classificação para os níveis de gravidade de cada evento adverso do tratamento do câncer:

Grau 1 – leve; assintomático ou leve sintoma; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção;

Grau 2 – moderado; indicada intervenção mínima, local ou não invasiva;

Grau 3 – grave ou, do ponto de vista médico, algo significativo que não representa risco à vida. Indicada hospitalização ou prolongamento desta; incapacitante;

Grau 4 – consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente;

Grau 5 – morte relacionada ao evento adverso. Por se tratar de uma graduação em que não há uma descrição específica do evento, esta coluna não constará nas tabelas.

As seguintes categorias de EAs (Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5 e Tabela 6) foram identificadas segundo as definições do CTCAE v.5.0, 2017.

Eventos adversos hematológicos: foram considerados os registros médicos em prontuário e dos exames laboratoriais de neutrófilos e hemoglobina disponíveis no prontuário utilizando as definições do CTCAE.

Tabela 3: Classificação dos eventos adversos hematológicos.

Evento adverso	Grau			
	1	2	3	4
Neutropenia	< 1.500/mm <sup>3</sup>	< 1.000 - 1.500/mm <sup>3</sup>	< 500 - 1.000/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>
Anemia	Hb <LSN - 10,0 g/dL; <LSN - 6,2 mmol/L; <LSN - 100g/L	Hb <10,0 - 8,0 g/dL; <6,2 - 4,9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hb <8,0 g/dL; <4,9 mmol/L; <80 g/L; transfusão indicada	Consequências fatais; indicada intervenção urgente

Fonte: Adaptado de CTCAE versão 5.0, 2017.

Eventos adversos hepáticos: foram considerados os registros médicos em prontuário e os resultados dos exames laboratoriais que revelam níveis plasmáticos anormais de bilirrubina, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase.

Tabela 4: Classificação dos eventos adversos hepáticos.

Evento adverso	Grau			
	1	2	3	4
Aumento de bilirrubina total sérica	> LSN - 1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x LSN	> 3,0 - 10,0 x LSN	> 10,0 x LSN
Aumento de fosfatase alcalina	> LSN - 2,5 x LSN	> 2,5 - 5,0 x LSN	> 5,0 - 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
Aumento de AST (aspartato aminotransferase)	> LSN - 3,0 x LSN	Assintomático com AST > - 3,0 - 5,0 x LSN; > 3 x LSN, com aparecimento de piora da fadiga, náusea, vômito, dor ou sensibilidade no quadrante superior direito, febre, rash ou eosinofilia	> 5,0 - 20,0 x LSN > 5 x LSN por duas semanas	> 20,0 x LSN
Aumento de ALT (alanina aminotransferase)	> LSN - 3,0 x LSN	Assintomático com ALT > - 3,0 - 5,0 x LSN; > 3 x LSN, com aparecimento de piora da fadiga, náusea, vômito, dor ou sensibilidade no quadrante superior direito, febre, rash ou eosinofilia	> 5,0 - 20,0 x LSN; > 5 x LSN por duas semanas	> 20,0 x LSN

LSN: Limite superior normal;

Fonte: Adaptado de CTCAE versão 5.0, 2017.

Eventos adversos renais: foram considerados os registros médicos em prontuário e as LRA de acordo com o aumento dos níveis de creatinina sérica, considerando o valor basal da creatinina do paciente. O valor basal foi definido como a função renal antes do desenvolvimento de alterações laboratoriais da creatinina que caracterizem LRA segundo o CTCAE.

Tabela 5: Classificação dos eventos adversos renais.

Evento adverso	Grau			
	1	2	3	4
Lesão renal aguda	>1 - 1,5 x valor basal: > LSN - 1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x valor basal > 1,5 - 3,0 x LSN	>3,0 valor basal > 3,0 - 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN

Fonte: Adaptado de CTCAE versão 5.0, 2017.

Neuropatia periférica: foram considerados os registros médicos em prontuário descrevendo a ocorrência de neuropatia periférica, que foi classificada segundo diretrizes do CTCAE considerando o seu impacto sobre as atividades de vida diária instrumentais e básicas relatadas no prontuário e, intervenções clínicas realizadas.

Tabela 6: Classificação de neuropatia periférica.

Evento adverso	Grau			
	1	2	3	4
Neuropatia periférica	Assintomático; somente observações clínicas ou de diagnóstico; intervenções não são indicadas	Sintomas moderados, limitando as atividades da vida cotidiana	Sintomas severos, trazendo limitação ao autocuidado e às atividades da vida cotidiana; dispositivos de apoio indicados	Consequências fatais; indicada intervenção urgente

Fonte: Adaptado de CTCAE versão 5.0, 2017.

### 3.3.2 Variáveis de exposição

Foram avaliadas as seguintes variáveis de exposição:

- Variáveis sociodemográficas: sexo e idade;
- Variáveis clínicas: comorbidades e estadiamento do MM (considerando o ISS);
- Variáveis farmacoterapêuticas: polifarmácia (uso  $\geq 5$  medicamentos, excluindo os medicamentos utilizados no esquema de tratamento para o MM), ano do início do tratamento e esquemas de tratamento. Os esquemas foram organizados em

quatro grupos de acordo com a maior frequência na população do estudo: 1. Baseado em talidomida; 2. Baseado em bortezomibe; 3. Baseado em talidomida + bortezomibe; 4. Outros esquemas terapêuticos (que não possuem talidomida e/ou bortezomibe);

- Local de atendimento: público e privado.

### 3.4 Análise de dados

Foram realizadas análises descritivas por meio do cálculo de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e de dispersão, observando-se as premissas estatísticas relativas à natureza da distribuição dos dados.

A análise não paramétrica de riscos competitivos foi empregada para estimar a função de incidência acumulada (FIC) dos eventos. Este método é um tipo especial de análise de sobrevivência que estima a probabilidade de ocorrência do evento de interesse na presença de eventos competitivos (SENÍN *et al.*, 2019). No nosso estudo, os motivos da descontinuação permanente atuam como eventos competitivos ao tratamento com segunda linha da terapia antineoplásica (descontinuação transitória). As curvas de FIC para a descontinuação transitória foram comparadas de acordo com as variáveis de exposição selecionadas por meio do teste de Gray, considerando o nível de significância de 5%. Para fins de análise estatística, os tempos livres dos eventos foram definidos como o intervalo (em meses) entre o início da primeira linha de tratamento e o início da segunda linha de tratamento (descontinuação transitória, independente do motivo - evento=1); o intervalo entre o início da primeira linha de tratamento e o evento limitante (evento=2); o intervalo entre o início da primeira linha de tratamento e o óbito (evento=3); o intervalo entre o início da primeira linha de tratamento e o registro de doença estável (evento=4) e o intervalo entre o início da primeira linha de tratamento e o registro de alguma resposta ao tratamento (evento=5). Pacientes que não receberam segunda linha de tratamento sem registro do motivo de descontinuação foram considerados como censura (perda de seguimento). Os tempos livres do evento foram calculados como intervalo entre o início da primeira linha de tratamento e a descontinuação sem motivo descrito (evento=0).

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software *Statistical SAS® OnDemand for Academics*.

#### 4 ARTIGO DE RESULTADOS

Situação: submetido a *Current Medical Research and Opinion*.

#### **INCIDENCE AND REASONS FOR DISCONTINUING FIRST LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: RESULTS FROM A HISTORICAL COHORT, BRAZIL 2009-2020**

Marina Xavier Teixeira<sup>a</sup>, Adriano Max Moreira Reis<sup>b</sup>, Paula Lana de Miranda Drummond<sup>a,c</sup>, <sup>a</sup>Jéssica Soares Malta, Lívia Pena Silveira<sup>a,d</sup>, Cristiane Aparecida Menezes de Pádua<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Department of Social Pharmacy, Federal University of Minas Gerais - UFMG, Brazil,* <sup>b</sup>*Department of Pharmaceutical Products, Federal University of Minas Gerais - UFMG, Brazil,* <sup>c</sup>*Ezequiel Dias Foundation - Funed, Brazil,* <sup>d</sup>*Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, Brazil.*

## **INCIDENCE AND REASONS FOR DISCONTINUING FIRST LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: RESULTS FROM A HISTORICAL COHORT, BRAZIL 2009-2020**

### **ABSTRACT**

Objective: To evaluate the incidence and reasons for discontinuation of first line antineoplastic treatment in patients with multiple myeloma (MM) who started therapy in outpatient clinics in a state capital city in southeastern Brazil from 2009 to 2020. Methods: Historical cohort study of not-treated MM patients followed from initiation of treatment until discontinuation of first line anticancer therapy. Discontinuation was characterized as transitory, qualifying the patient for additional treatment in the future (second line), and permanent when the patient did not receive a subsequent line of treatment. The reasons for discontinuation included response to treatment, stable disease, limiting events, deaths, and discontinuations without recording the reason. The cumulative incidence function (CIF) of transitory discontinuation (outcome) was estimated using non-parametric competing risk analysis with a 95 % confidence interval. The effect of sociodemographic, clinical, and pharmacotherapeutic variables on CIF was obtained using the Gray's test at a significance level of 5 %. Results: Of the study participants (n=260), 125 (48 %) reported transitory discontinuation up to the 30<sup>th</sup> month of the first line of treatment, which corresponds to a probability of permanent discontinuation of 52 %. Approximately half of the patients were female (50.7 %; n=132), and younger than 65 years (n=135; 51.9 %). The main reason for transitory discontinuation was the occurrence of a limiting event, and for permanent discontinuation was to achieve a treatment response. The cumulative incidence of transitory discontinuation was higher in the period 2009-2014 (p<0.0001). Conclusion: A slight predominance of the proportion of permanent discontinuation of first line therapy was observed.

Keywords: multiple myeloma; treatment discontinuation, historical cohort.

## INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is a neoplasm of plasma cells that accumulate in the bone marrow, accounting for 1 % of all cancers and approximately 10 % of all hematologic malignancies [1]. It affects patients over 65 years old, who represent 85 % of those diagnosed, being more common in men and among black individuals [2]. In 2019, there were 2.01 new cases of MM per 100,000 inhabitants, a prevalence of 5.05 per 100,000 inhabitants and about 113,474 deaths, accounting for an age-standardized rate of 30.26 DALYs (disability-adjusted life-years) per 100,000 worldwide [3]. In Brazil, official data on MM are scarce, since the disease is not included in the periodic estimates of the National Cancer Institute (*Instituto Nacional de Câncer - INCA*) [4].

Approximately 10 % of patients with MM are asymptomatic and will have a negligible course, with a slow progression of the disease over many years [5]. In this way, and because it is an incurable neoplasm, only symptomatic patients are eligible for treatment, aiming to control the disease, ensure remission, and increase survival and quality of life [6].

Among the treatment categories for MM are induction therapy, followed by high-dose chemotherapy, with autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) being one of the main therapeutic strategies for the treatment of MM [7]. However, despite significant advances being achieved in MM therapy with the incorporation of new immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors, and monoclonal antibodies, myeloma cells end up developing resistance to available therapeutic agents and patients may undergo multiple lines of treatment [8,9]. In addition, clinically relevant adverse events (AEs), problems with access to medication, and therapeutic ineffectiveness, can compromise the continuity of therapy and the quality of life of patients, which may lead to discontinuation of treatment [10].

Real world studies have shown that most patients do not receive a second line of treatment due to AEs or because they evolve to death. In addition, it is observed that the progression of the disease and the worsening of the patients' general conditions are circumstances that influence treatment discontinuation, in addition to generating delays and early relapses. However, in some cases the most frequent reason for discontinuing first line treatment is to achieve a response to therapy, being a favorable outcome [11-13].

In Brazil and in other Latin American countries, approval and access to new drugs for the treatment of MM occur unevenly compared to developed countries, where most clinical studies

are performed [14]. Discontinuation of treatment in these contexts can occur for different reasons, as well as its impact on treatment and the demands generated for health services.

Thus, the objective of this study is to evaluate the occurrence of discontinuations in the first line antineoplastic treatment of patients with MM, who started therapy in the period between 2009 and 2020, in onco-hematology outpatient clinics in a state capital city in southeastern Brazil.

## **METHOD**

### **Study design and location**

This is a historical cohort study of patients with MM followed from initiation of treatment until discontinuation of first line antineoplastic therapy. The study was carried out in onco-hematology outpatient clinics of a teaching hospital, a medium-sized general hospital both maintained by the Public Health Service (*Sistema Único de Saúde* - SUS), and a private onco-hematology clinic in Belo Horizonte, in the state of Minas Gerais.

### **Study population**

Patients aged 18 years or older, of both sexes, registered in the three study sites who started treatment between 2009 and 2020 with a diagnosis of MM (ICD C90.0) were included in the study. The selection of eligible patients was carried out from the patient register (n=470) available at the participating health services.

### **Data collection**

Data were collected from patient charts and laboratory tests. A structured form was used for this collection; the researchers were duly trained and a pilot study was carried out to standardize the procedures for collecting data on the outcomes and selected exposure variables.

### **Study variables**

#### ***Discontinuation of treatment and reasons***

Discontinuation of first line treatment was subdivided into transitory and permanent discontinuation, defined as:

I. Transitory discontinuation - circumstance that qualified the patient to receive additional treatment in the future (second line), considering that they could receive multiple lines of treatment because of an incurable disease. Transitory discontinuation was characterized by termination of the first line and receiving the second line of treatment when: i) the unplanned addition of a new drug or the change to a different drug (or combination of drugs) occurred for any reason; ii) a new AHSCT was performed in patients previously submitted to AHSCT, considering a new line of treatment, regardless of whether the antineoplastic regimen used was the same or different [15].

II. Permanent discontinuation - discontinuation of the first line antineoplastic therapy regimen where the patient has received no detectable subsequent line of treatment within the study period.

The reasons for discontinuation were characterized as response to treatment, death, limiting event, and reasons not described. The reasons were collected according to the information in the medical records, considering that their definition followed the guidelines established for MM during the study period [16,17].

*Response to treatment* (complete response - CR, very good partial response - VGPR, partial response - PR), stable disease [16].

*Death* - for any reason, when recorded in the medical record.

*Not described* - discontinuations without recording the reason in the medical record.

*Limiting event*: makes it impossible for the patient to continue with the first line of treatment, but does not necessarily make it impossible for them to receive other lines of treatment in the future, which may be lack of response to treatment [17], drug shortages, refusal of treatment, disease progression [16], and EA [18].

AEs were identified in the medical records based on the analysis of the clinical history and laboratory tests. Hematological, hepatic, renal, and peripheral sensory neuropathy AEs were characterized according to the definitions of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [19]. Records of infections and other AEs specified in the medical records were also analyzed.

### **Sociodemographic, clinical and pharmacotherapeutic variables**

The variables sex and age, comorbidities and staging of MM (International Staging System - ISS), polypharmacy (use  $\geq 5$  drugs, excluding drugs used in the treatment regimen for MM), date of initiation of treatment, place of service (public and private), AHSCT, and treatment schedules were collected. Regimens were organized into four groups according to the highest frequency in the study population: 1. thalidomide based; 2. bortezomib based; 3. thalidomide + bortezomib based; 4. Other therapeutic regimens (which do not have thalidomide and/or bortezomib).

### **Data analysis**

Descriptive analyzes were carried out by calculating absolute and relative frequencies, measures of central tendency, and dispersion, observing the statistical assumptions related to the nature of data distribution.

Non-parametric competing risk analysis was used to estimate the cumulative incidence function (CIF) of the outcome. This method is a special type of survival analysis that estimates the probability of occurrence of the event of interest in the presence of competing events [13]. In our study, the reasons for permanent discontinuation act as competitive events to transitory discontinuation (following the treatment with the second line of treatment), defined as the main outcome of the study. The CIF curves for transitory discontinuation were compared according to the exposure variables selected using the Gray test, considering a significance level of 5 %. For the purposes of statistical analysis, event-free times were defined as the interval (in months) between the start of the first line of treatment and the start of the second line of treatment (transitory discontinuation, regardless of the reason (event=1); the interval between starting the first line of treatment and the limiting event (event=2); the interval between the beginning of the first line of treatment and death (event=3); the interval between starting the first line of treatment and registering stable disease (event=4); and the interval between starting the first line of treatment and registering some response to treatment (event=5). Patients who did not receive second line treatment without registering the reason for discontinuation were considered as censored (lost to follow-up). Event-free times were calculated as the interval between the start of the first line of treatment and discontinuation for no known reason (event=0).

All statistical analyzes were performed using the SAS® On Demand for Academics software.

## Ethical considerations

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (UFMG) and the Hospital Foundation of the State of Minas Gerais (FHEMIG) (CAAE 05400818.3.0000.5149 and 05400818.3.3004.5119).

## RESULTS

The study was conducted with 260 patients with valid records at participating services. A total of 121 patients were excluded, corresponding to patients who received another diagnosis, deaths of patients with treatment initiation prior to 2009, and patients whose follow-up time was after the first line of treatment. No records of 89 patients were found (either as deaths or at any other time of recruitment) (Figure 1).

Just over half of the patients were female (50.7 %; n=132), aged less than 65 years (51.9 %; n=135). The mean age of the patients was 63.3 years (standard deviation - SD=11.9) and the mean time since the first line of treatment (follow-up time) was 7.4 months (SD=4.9). Most patients came from a private health service (56.2 %, n=146), most were not using polypharmacy (68.5 %; n=178), and 97.3 % (n=253) of patients had at least one comorbidity. Regarding antineoplastic treatment, most patients started therapy between 2015-2020 (72.7 %; n=189), with regimens containing thalidomide being the most used (47.7 %, n=124) (Table 1).

Transitory discontinuation was identified in the treatment of 148 patients (48 %), corresponding to a probability of permanent discontinuation of 52 % (n=135) (Table 2). Figure 2 shows the times until the occurrence of events. Transitory discontinuation and permanent discontinuation occurred up to the 30<sup>th</sup> and 33<sup>rd</sup> months after starting the first line of treatment, respectively. The maximum times for permanent discontinuation to occur were 12 months due to death, 13 months due to stable illness, 20 months due to treatment response, and 33 months due to limiting events (results not shown).

The likelihood of permanent discontinuation was highest for treatment response (12.7 %; 95 % confidence interval (CI)=8.9 %-17.1 %), followed by stable disease (5.6 %; 95%CI=3.2 %-8.9 %), limiting events (4.7 %; 95%CI=2.6 %-7.9 %), and death (2.8 %; 95%CI=1.2 %-5.3 %) in the first six months, while in the first 12 months there was a higher probability of occurrence

of limiting events (7.8 %; 95%CI=4.9 %-11.6 %) compared to stable disease (6.8 %; 95%CI=4.2 %-10.4 %) (Figure 2).

The main reason for permanently discontinuing treatment was response to treatment (25.7 %, n=67), with no predominance among the three types of responses evaluated (Table 2). Among those with transitory discontinuation, response to treatment corresponded to 15.4 % (n=40) and the most frequent determinant was limiting events (23.1 %, n=60). Among the 60 limiting events related to transitory discontinuation, 33 were AEs. Limiting events corresponded to 8.8 % (n=23) of the reasons for permanent discontinuation of treatment, with a predominance of AEs, which corresponded to 16 of the 23 limiting events described. Stable disease as a determinant of discontinuation was similar between the two types assessed.

AEs differ as reasons for discontinuation, with peripheral neuropathy, anemia, and liver dysfunction described only for transitory treatment discontinuation. The infection determined a greater number of permanent discontinuations. The occurrence of other AEs was higher among patients with transitory discontinuation, as well as drug shortages.

The cumulative incidence of transitory discontinuation was significantly higher among patients who started treatment between 2009-2014 compared to the period 2015-2020 ( $p<0.0001$ ). A higher probability of transitory discontinuation was observed among patients with ISS III in the period 2009-2014, however, no significant difference was observed between the study periods (Figure 3). No significant differences were observed for transitory discontinuation when comparing treatment regimens and other selected variables (results not shown).

## **DISCUSSION**

To the best of the authors' knowledge, the present study is a pioneer in analyzing first line treatment discontinuation among patients with MM in Latin America. In the analyzed cohort, there was a slight predominance of permanent discontinuation. The main reason for permanent discontinuation was to present a satisfactory response to treatment, not requiring subsequent lines of antineoplastic therapy during the observation period. AEs were the main limiting events of transitory discontinuation without disqualifying the patient from receiving the second line of treatment.

Treatment response was also the main reason for permanent discontinuation among 108 first line MM patients in Barcelona [13]. In the longitudinal component of the study, the authors observed a probability of permanent discontinuation due to toxicity or death of 22 % at 60 months of treatment, whereas in our study, approximately 25 % of patients permanently discontinued the first line by the 33<sup>rd</sup> month of treatment due to limiting events, stable illness, or death. Most of the patients in our study had ISS I and ISS II at baseline, which may have contributed to treatment response as being the main reason for permanent discontinuation. It is likely that these patients did not receive other lines of treatment during follow-up because they had a prolonged progression-free survival interval after the first line.

Other works demonstrate that with the increase in the number of lines of treatment there is a reduction in response to treatment and an increase in discontinuation due to low tolerance of the proposed antineoplastic therapy, including AEs and disease progression [12,13]. A study of 7635 patients in Europe demonstrates that the percentage of patients treated with each subsequent line of treatment declined markedly, reflecting the increasing number of individuals who did not receive other lines of therapy after each relapse, or who died before reaching the next treatment line [11].

The shortage of medicines is a limiting event and a clear and growing challenge in the care of cancer patients, covering antineoplastic drugs and others used in supportive therapy [20]. However, this was an infrequent event in our study, but it should be prevented to avoid problems with patient safety, effectiveness impairment, and discontinuation of treatment lines [21].

AEs were the main cause of limiting events described for permanent discontinuation of treatment, with infections being the most frequent type of AE. The increased susceptibility to infections by patients with MM is mainly due to the immunodeficiency associated with the underlying disease and also the immunosuppression of the treatments received. In addition, there are additional risks such as: advanced age, hyperglycemia induced by the use of corticosteroids, renal dysfunction, and bone disease [22-24]. Infections are considered an important morbidity and the main cause of mortality in patients with MM [25].

Neutropenia was the second most frequent type of AE for permanent treatment discontinuation. Neutropenia induced by antineoplastic treatments is one of the main AEs and directly interferes with the continuity of therapy [26]. According to Pathak et al. [27], fever-associated neutropenia is a potentially fatal AE that leads to greater health care and expenses due to the high

hospitalization rate of these patients. Thus, the occurrence of neutropenia is associated with an increase in mortality rates, morbidity, costs, and continuity of therapy, directly affecting the effectiveness of cancer treatment [27,28].

Limiting events were the main reason for transitory discontinuation, with AEs predominating. In addition to those already described for permanent discontinuation, peripheral sensory neuropathy stands out as one of the main AEs found. It is described in the literature that peripheral sensory neuropathy is among the most common AEs of patients with MM undergoing antineoplastic treatment [29]. Its risk factors include specific characteristics of the treatment such as: medication, duration, cumulative dose, and use of other drugs with neurotoxic potential such as bortezomib, thalidomide and cyclophosphamide, as well as patient-specific factors such as age and comorbidities [30-32]. The presence of peripheral sensory neuropathy has a great impact not only on quality of life [33], but also on disease progression and overall survival, since the management of this AE often consists of reducing the dose or discontinuing the treatment [32].

The greater probability of transitory discontinuation in the period 2009-2014 occurred in patients with worse staging, with a worse prognosis for the disease, and requiring a change in the regimen and receiving second line treatment due to limiting events, such as AEs and MM progression [34].

The study has as a limitation the retrospective review of medical records, which may have led to errors in the classification of treatment discontinuation, as well as the accurate characterization of its reasons. Furthermore, the study results cannot be generalized to all patients with MM in Brazil, considering the participation of only three onco-hematology centers. Despite this, the study presents real-world data on both discontinuation of, and of regimens available in the context of a Latin American country, contributing to the prevention and management of discontinuation of first line MM treatment and the achievement of better outcomes. Future studies should be conducted to evaluate the discontinuation of other lines of treatment for patients with MM, helping to prevent and manage discontinuation for modifiable reasons relevant to clinical practice.

## **CONCLUSION**

In the analyzed cohort, there was a slight predominance of permanent discontinuation. The main reason for transitory discontinuation was the occurrence of limiting events, while achieving a treatment response was the main reason for permanent discontinuation.

## REFERENCES:

- 1- Rajkumar S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):538-548.
- 2- Landgren O, Weiss B, Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia.* 2009;23:1691–1697.
- 3- Global Burden Disease. GBD compare. Available in: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Access in: November 14, 2022.
- 4- Brazil. *Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 708, de 6 de agosto. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo.* DOU 07/08/2015, 2015.
- 5- Mateos M, González V. Smoldering Multiple Myeloma: Who and when to treat. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17:2152-2650.
- 6- Hauksdóttir B, Klinke M, Sigrídur G, et al. Patients' Experiences With Multiple Myeloma: A Meta-Aggregation of Qualitative Studies. *Oncol Nurs Forum.* 2017;44(2):64-81.
- 7- Maiolino A, Solza C, Barros J, et al. Transplante de células tronco hematopoiéticas em gamopatias monoclonais [Hematopoietic stem cell transplantation in monoclonal gammopathies]. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2010;32:115-124. Portuguese.
- 8- Kofler D, Gawlik B, Gianella-Borradori A, et al. Phase 1b trial of atacicept: a recombinant protein binding BLyS and APRIL, in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2012;26:841-844.
- 9- Kehrer M, Koob S, Strauss A, et al. Multiple Myeloma - Current Status in Diagnostic Testing and Therapy. *Europe PMC.* 2017;155(5)575-586.
- 10- Bertolotti, P, Pierre A, Rome S, et al. Evidence-Based Guidelines for Preventing and Managing Side Effects of Multiple Myeloma. *Semin. Oncol. Nurs.* 2017;1: 1-16.
- 11- Raab M, Cavo M, Delforge M, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br. J. Haematol.* 2016;175:66–76.
- 12- Young K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br. J. Haematol.* 2016;175(2):252–264.
- 13- Senín A, García-Pallarols F, Azaiz R, et al. Study of the frequency and reasons for discontinuation of different lines of treatment in patients with multiple myeloma. *Ann. Hematol.* 2019;98:705–711.
- 14- Hungria V, Chiattonne C, Pavlovsky M, et al. Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. *J. Glob. Oncol.* 2019;5:1–19.
- 15- Rajkumar S, Richardson P, Miguel J. Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood,* 2015;126(7).
- 16- International Myeloma Working Group (IMWG) Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma. *International Myeloma Foundation.* Available in: <https://www.myeloma.org/resource-library/international-myeloma-working-group-imwg-uniform-response-criteria-multiple>. Access in: October 12, 2022.
- 17- Dimopoulos A, Kastritis E, Rosinol L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia.* 2008;22:1485–1493.

- 18- Uppsala Monitoring Centre; Organización Mundial de la Salud. *The WHO Programme Pharmacovigilance*. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre/Organización Mundial de la Salud; 2020.
- 19- National Cancer Institute (US). Division of Cancer Treatment and Diagnosis. Common toxicity criteria [computer program]. Version 5.0. NCI; 2017. Available in: <[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)>. Access in: October 12, 2022.
- 20- McBride A.; Hudson S.; Pilz J.; et. al. National Survey on the Effect of Oncology Drug Shortages in Clinical Practice: A Hematology Oncology Pharmacy Association Survey. *J. Oncol. Pract.* 2022;18(8):1289-1296.
- 21- Rosa M, Reis A, Perini E. Drug shortage: a public health problem. *Cad Saude Publica*. 2016;32(10).
- 22- Butler S, Btaiche F. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2005;25(7):963-796.
- 23- Cesana C, Nosari A, Klersy C, et al. Risk factors for the development of bacterial infections in multiple myeloma treated with two different vincristine-adriamycin-dexamethasone schedules. *Haematologica*. 2003;88(9):1022-1028.
- 24- Knudsen L, Nielsen B, Gimsing P, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *Eur. J. Haematol.* 2005;75(1):27-33.
- 25- Oshima K, Kanda Y, Nannya Y, et al. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2001;67(1):1-5.
- 26- Ma R, Chen C, Zhang W, et al. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia at the first cycle in invasive breast cancer. *Medicine*, 2016;95(13):3240.
- 27- Pathak R, Giri S, Raj M, et al. Mortality, length of stay, and health care costs of febrile neutropenia-related hospitalizations among patients with breast cancer in the United States. *Support. Cancer Ther.* 2015;23(3):615-617.
- 28- Ishikawa T, Sakamaki K, Narui K, et al. Prospective cohort study of febrile neutropenia in breast cancer patients with neoadjuvant and adjuvant chemotherapy: CSPOR-BC FN study. *J. Clin. Oncol.* 2016;46(7):692-695.
- 29- Holt S. Multiple myeloma: risk factors, diagnosis and treatments. New York, USA: *Nova Biomedical*, 2014.
- 30- Brazil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2014. Available in: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_clinicos\\_diretrizes\\_terapeuticas\\_oncologia.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf). Access in: August 13, 2022.
- 31- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple myeloma. Washington, PA; NCCN; 2014. Available in: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma-portuguese.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma-portuguese.pdf). Access in: August 15, 2022.
- 32- Dowling M, Kelly M, Meenaghan T. Multiple myeloma: managing a complex blood cancer. *Br. J. Sch. Nurs.* 2016;25(16):18-28.
- 33- Drummond P, Santos R, Reis A, et al. Health-related quality of life of multiple myeloma patients after the first-line treatment: results of a prospective cohort study. *Res. Soc. Dev.* 2022;11(12)e351111234709.

34- Rajkumar S. Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am. J. Hematol.* 2022;97(8):1086-1107.

**Table 1: Socio-demographic, clinical, pharmacotherapeutic profile, and place of patient care (n=260)**

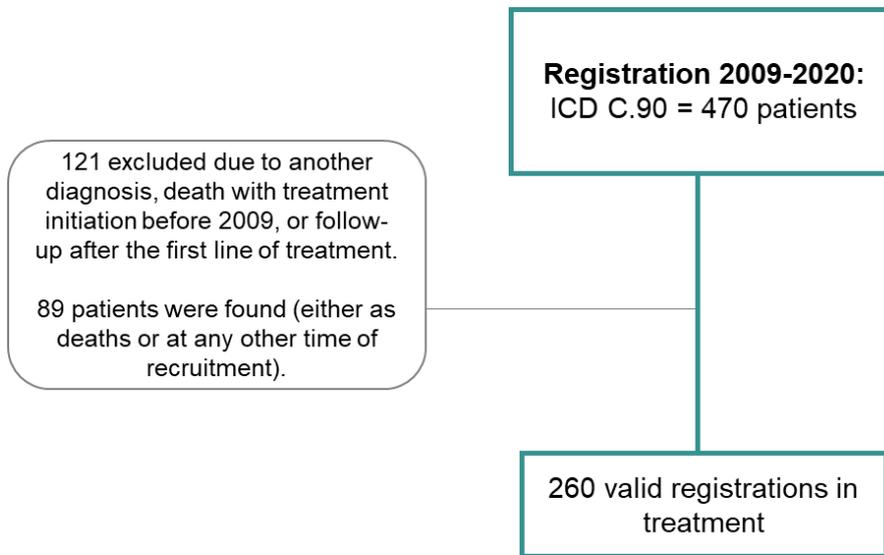
<b>Variable</b>	<b>Absolute frequency, n</b>	<b>Relative frequency, %</b>
<b>Sex</b>		
Female	132	50.7
Male	128	49.2
<b>Age</b>		
<65 years	135	51.9
≥65 years	125	48.1
<b>Comorbidities</b>		
No	7	2.7
Yes	253	97.3
<b>Staging of MM*</b>		
ISS I	73	28.1
ISS II	73	28.1
ISS III	78	30.0
Not described	36	13.8
<b>Polypharmacy</b>		
No	178	68.5
Yes	82	31.5
<b>Year of treatment initiation</b>		
2009 - 2014	71	27.3
2015 - 2020	189	72.7
<b>AHSCT**</b>		
2009 - 2014	16	6.2
2015 - 2020	65	25.0
Not received	179	68.8
<b>Treatment regimens</b>		
Thalidomide based	124	47.7
Bortezomib based	105	40.3
Thalidomide + bortezomib based	16	6.2
Others	15	5.8
<b>Service location</b>		
Public	114	43.8
Private	146	56.2

\* *International Staging System*

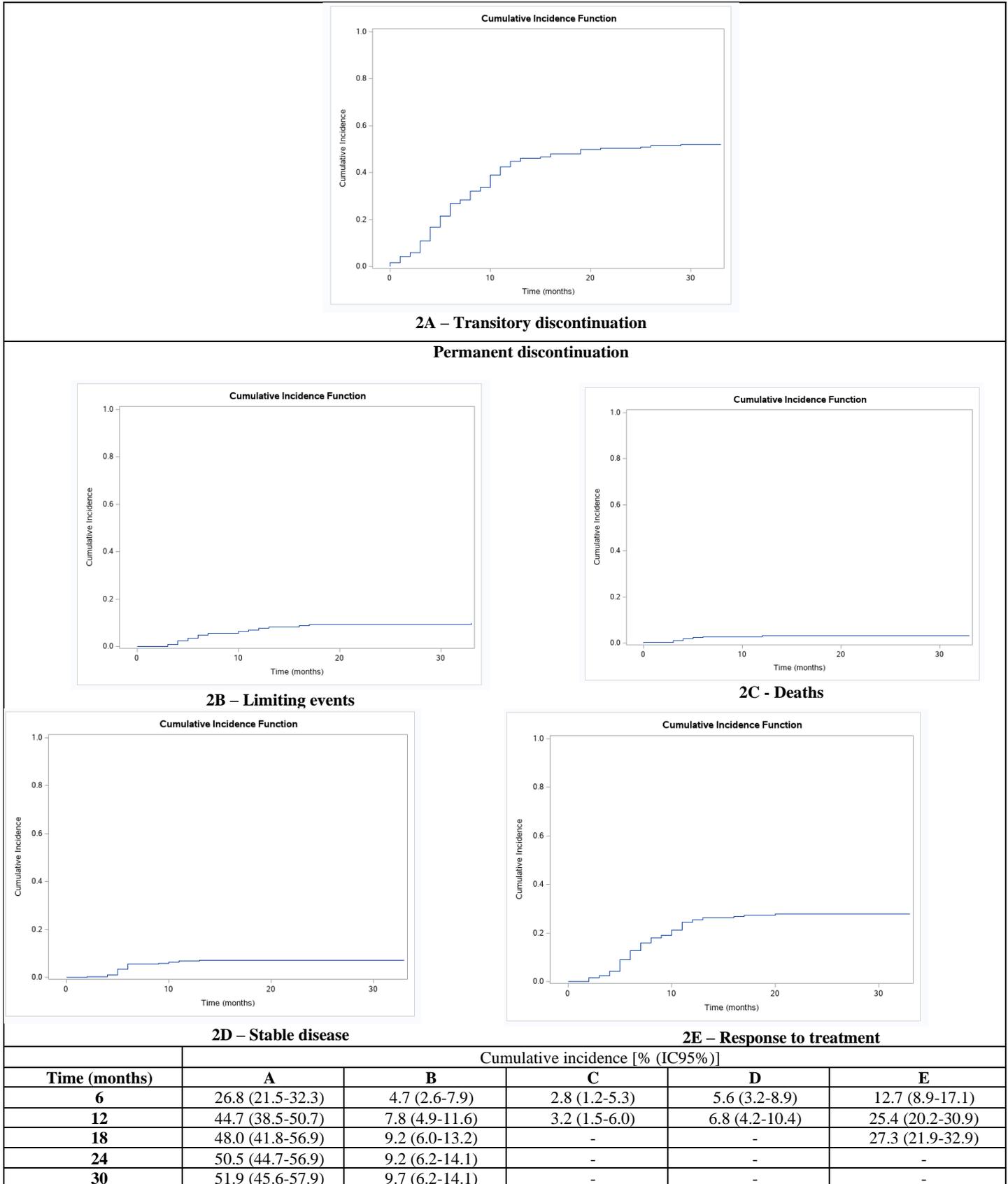
\*\* Autologous hematopoietic stem cell transplantation

**Table 2: Reasons for permanent discontinuation (n=135) and transitory discontinuation (n=125) of first line antineoplastic treatment**

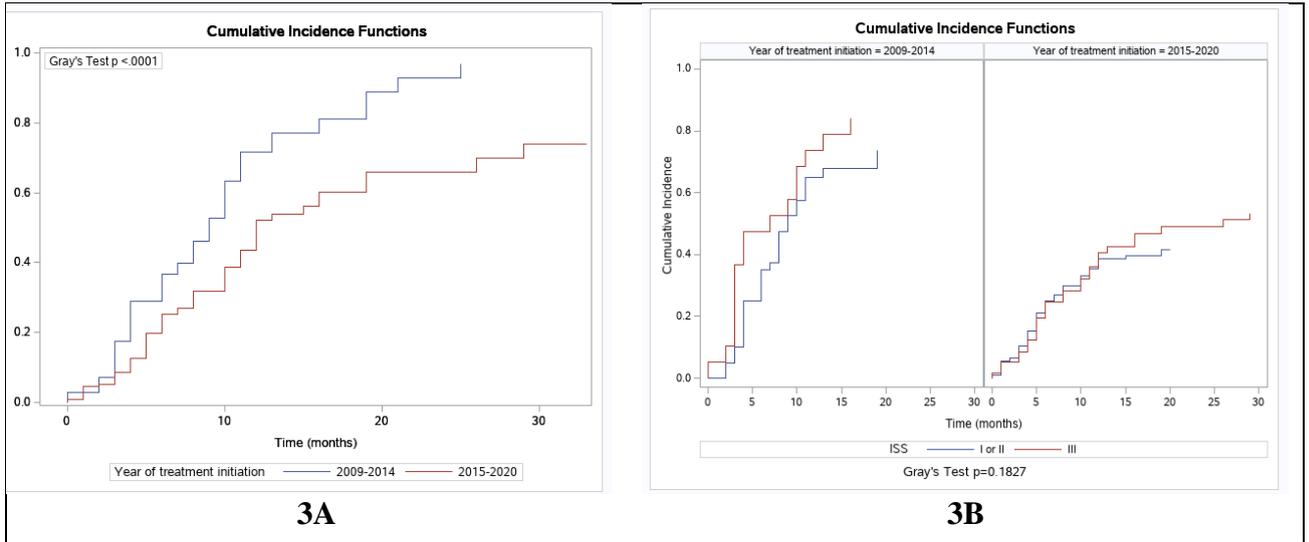
<b>Reasons</b>	<b>Permanent discontinuation, n (%)</b>	<b>Transitory discontinuation, n (%)</b>
<b>Response to treatment</b>	67 (25.7)	40 (15.4)
Complete response	22	14
Very good partial response	22	11
Partial response	23	15
<b>Limiting event</b>	23 (8.8)	60 (23.1)
No response to treatment	0	3
Shortage of medicines	2	8
Refusal of treatment	1	0
Disease progression	4	16
Adverse events	16	33
Infections	8	5
Others	2	14
Neutropenia	4	4
Peripheral sensory neuropathy	0	4
Acute kidney injury	2	2
Anemia	0	3
Liver disfunction	0	1
<b>Stable disease</b>	18 (6.9)	13 (5.0)
<b>Death</b>	8 (3.1)	0 (0.0)
<b>Not described</b>	19 (7.3)	12 (4.7)



**Figure 1** – Flowchart for selection of patients included in the study



**Figure 2** - Cumulative incidence function curves of transitory discontinuation (2A) and reasons for permanent discontinuation (2B-2D) that disqualified patients from receiving second line treatment



**Figure 3** - Cumulative incidence function curves for transitory discontinuation. 3A - Comparison between treatment initiation period and 3B - Comparison of treatment initiation period stratified by ISS

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente estudo foi possível calcular a incidência e avaliar os motivos de descontinuação do tratamento antineoplásico de primeira linha de pacientes com MM que iniciaram a terapia no período 2009 a 2020 em ambulatorios de uma capital do sudeste do Brasil. Além disso, foi possível descrever o perfil sociodemográfico, clínico e farmacoterapêutico dos pacientes com MM e comparar a incidência acumulada de descontinuação transitória na presença de eventos competitivos em relação a variáveis de exposição selecionadas.

Considerando que o paciente com MM poderá receber múltiplas linhas de tratamento por se tratar de uma doença incurável e diante da diferença no acesso de novos medicamentos para o tratamento do MM no Brasil e outros países da América Latina, quando comparados aos países desenvolvidos, tornam-se relevantes e necessárias as investigações de mundo real com intuito de contribuir para o desenvolvimento de políticas públicas baseadas em evidências científicas que propiciem o cuidado integral ao paciente com MM.

Ao melhor do nosso conhecimento, até o presente momento, este estudo é o primeiro analisando a descontinuação de primeira linha de tratamento entre pacientes com MM no Brasil e América Latina. Na coorte estudada, a descontinuação permanente foi mais frequente e o principal motivo para sua ocorrência foi alcançar uma resposta a terapia proposta não sendo necessário o recebimento de linhas subsequentes da terapia antineoplásica no período de observação. Os eventos adversos representaram o principal evento limitante para a descontinuação transitória do tratamento de primeira linha, o que não desqualificou o paciente de receber uma próxima linha de tratamento.

Os resultados dessa investigação são relevantes para a prática assistencial, pois apresentam dados de mundo real sobre a descontinuação do tratamento de pacientes com MM, considerando os esquemas de tratamento disponíveis no Brasil e no SUS. Entretanto, destacamos a importância da realização de estudos que avaliem a descontinuação para as demais linhas de tratamento para corroborar nossos achados e subsidiar tomadas de decisão sobre o acesso e aprovação de novos medicamentos para o tratamento do MM.

## **6 CONCLUSÃO**

No presente estudo a descontinuação permanente da primeira linha de tratamento foi frequente e apresentar resposta ao tratamento foi o principal motivo para este tipo de descontinuação. Os EAs foram predominantes dentro dos eventos limitantes que obtiveram maior frequência na descontinuação transitória, principalmente por exercer uma função decisiva para a continuidade do tratamento com o esquema antineoplásico proposto.

## REFERÊNCIAS

- AGUIAR, P. M. *et al.* Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 113, p. 195–212, 2017.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Multiple Myeloma Stages: The Revised International Staging System. *American Cancer Society*, 2018.
- ATTAL M.; *et al.* Management of non-haematological toxicity of len/dex. *Haematologica*, v. 92, n. 2, p. 1123, 2007.
- BARLOGIE B.; *et al.* Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*, v. 98, p. 492-494, 2001.
- BATASSINI E.; BEGHETTO M. Distúrbios gastrointestinais: mais frequentes em pacientes críticos em uso de nutrição enteral? *Clinical and Biomedical Research*, v. 38, p. 1967, 2018.
- BAUMER A.; *et al.* National survey of the impact of drug shortages in acute care hospitals. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 61, p. 2015-2022, 2004.
- BHANDARI M.; *et al.* Liver Involvement in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, v. 7, n. 8, p. 538-540, 2007.
- BERENSON J.; *et al.* Advances in the Management of Multiple Myeloma. *Journal of Community and Supportive Oncology*, v. 14, p. 232-238, 2016.
- BERTOLOTI, P.; *et al.* Evidence-Based Guidelines for Preventing and Managing Side Effects of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*, v. 1, p. 1-16, 2017.
- BIRGEGARD G.; AAPRO M.; BOKEMEYER C.; *et al.* Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology*, v. 68, p. 3-11, 2005.
- BITTENCOURT, P. *et al.* *Manual de Cuidados Intensivos em Hepatologia*. São Paulo: Manole, 2017.
- BIRD J.; *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology*, v. 154, n. 1, p. 32-75, 2011.
- BLADÉ, J.; *et al.* Renal failure in multiple myeloma. *Archives of Internal Medicine*, v. 158, p.1889– 1893, 1998.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Implantação do Núcleo de Segurança do Paciente em Serviços de Saúde. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária –Brasília: ANVISA, 2016.
- DISPENZIERI A., KYLE R. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Practice & Research: Clinical Haematology*, v. 18, n. 4, p. 673-88,

2005.

DURIE B.; *et al.* Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Journal of Hematology*, v. 4, n. 6, p. 379-98, 2003.

ENGELHARDT M.; *et al.* European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*, v. 99, n. 2, p. 232-42, 2014.

FILONZI, G. *et al.* A comparison of different staging systems for multiple myeloma: Can the mri pattern play a prognostic role? *American Journal of Roentgenology*, v. 209, n. 1, p. 152-158, 2017.

FRITZ E.; *et al.* Shortened platelet half-life in Multiple Myeloma. *Blood*, v. 68, n. 2, p. 514-520, 1986.

GAY, F.; PALUMBO, A. Management of disease and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Humana Press*, v. 27, p. 43-52, 2010.

GAVRIATOPOULOU, M.; *et al.* Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, p. 2165-2177, 2016.

GHOBRIAL, I. M.; RAJKUMAR, S. V. Management of thalidomide toxicity. *The Journal of Supportive Oncology*, v. 1, n. 3, p. 194–205, 2003.

GREIPP P.; *et al.* International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n. 15, p. 3412-3420, 2005.

HAROUSSEAU J.; Multiple Myeloma. *Hematology*, v. 1, p; 237 – 256, 2004.

HAUKSDÓTTIR B.; *et al.* Patients' Experiences With Multiple Myeloma: A Meta-Aggregation of Qualitative Studies. *Oncology Nursing Forum*, v. 44, n. 2, p. E64-E81, 2017.

HIDESHIMA T.; *et al.* Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood*, v. 104, n. 3, p. 607-618, 2004.

HOFFBRAND A.; MOSS P. *Fundamentos em hematologia*. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HOFFBRAND A.; MOSS P. *Hoffbrand's Essential Haematology*. Reino Unido: Wiley Blackwell; 2016.

KASPER, L. *et al.* *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Nova York: McGraw Hill Education. P. 1018-1027, 2015.

KEHRER, M.; *et al.* Multiple Myeloma - Current Status in Diagnostic Testing and Therapy. *Europe PMC*, v. 155, n. 5, p. 575-586, 2017.

KYLE R.; *et al.* Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 78, n. 1, p. 21-33, 2003.

KYLE R.; RAJKUMAR S. Multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, v. 15, n. 351, p. 1860- 1873, 2004.

KUMAR S.; *et al.* Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*, v. 119, n. 19, p. 4375-4382, 2012.

KUMAR S.; *et al.* Phase 1b trial of atacept: a recombinant protein binding BLyS and APRIL, in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, v. 26, p. 841-844, 2012.

KUMAR S.; *et al.* Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*, v. 28, n. 5, p. 1122-1128, 2014.

KUMAR S.; *et al.* Multiple myeloma. *Nature reviews Disease primers*, v. 3, p. 17046, 2017.

LANDGREN O.; WEISS B.; Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*, v. 23, p. 1691–1697, 2009.

LEUNG, N.; *et al.* Myeloma-related Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, v. 21, p. 36–47, 2014.

LENTZSCH, S. *et al.* Pathophysiology of multiple myeloma bone disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 21, n. 6, p. 1035-1049, 2007.

LICHTMAN, M.; *et al.* *Williams Hematology*. Nova York: McGraw Hill Education,. P. 1488-1524, 2006.

MAIOLINO A. *et al.* Transplante de células tronco hematopoiéticas em gamopatias monoclonais. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São Paulo, v. 32, p. 115-124, 2010.

MANGAN P.; Recognizing multiple myeloma. *Nurse Practitioner*, v. 30, n; 3, p. 14-27, 2005.

MATEOS, M.; GONZÁLEZ V. Smoldering Multiple Myeloma: Who and when to treat. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, v. 17, p. 2152-2650, 2017.

MICHELS, T.; PETERSEN, K. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, v. 95, n. 6, p. 373-383, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasília: Ministério da Saúde. 2012.

MONTEIRO C.; *et al.* Surveillance of risk factors for chronic diseases through telephone interviews. *Revista Saúde Pública*, v. 39, n. 1, p. 47-57, 2005.

MOREAU P.; *et al.* Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*, v. 125, n. 20, p. 3076-3084, 2015.

MOREAU P.; *et al.* Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Internal Medicine*, v. 1, n. 28, p. 52-61, 2017.

MOREAU P.; Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, v. 1, p. 1-11, 2017.

MOREAU P.; ATTAL M.; HULIN C.; *et al.* Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, v. 394, p. 29-38, 2019.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (US). Division of Cancer Treatment and Diagnosis. Common toxicity criteria [computer program]. Version 5.0. NCI; 2017.

Disponível em:  
<[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)>. Acesso em: 12 de setembro de 2021.

PAIVA, M.; *et al.* Motivos da equipe de enfermagem para a notificação de eventos adversos. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 22, n. 5, p. 747-754, 2014.

PICOT J.; *et al.* The clinical effectiveness and cost- effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first- line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, v. 15, n.41, p. 1-204, 2011.

RAAB M.; *et al.* Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *British Journal of Haematology*, v. 175, p. 66–76, 2016.

RAJKUMAR S. Multiple myeloma: Current Problems Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 33, n 1, p. 7-64, 2009.

RAJKUMAR S.; DIMOPOULOS M.; PALUMBO A.; *et al.* International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. *Lancet Oncology*, v. 15, n. 12, p. 538-548, 2014.

RAJKUMAR S.; *et al.* Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood*, v. 126, n. 7, 2015.

RAJKUMAR S.; KUMAR S. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 91, n. 1, p. 101-119, 2016.

RAJKUMAR S. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, v. 95, n. 5, p. 548-567, 2020.

RAJKUMAR S. Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *American Journal of Hematology*, v. 97, n. 8, p. 1086-1107, 2022.

RICHARDSON P.; *et al.* Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in myeloma. *Leukemia*, v. 26, n. 4, p. 595-608, 2011.

SALEMA, C.; CARVALHO, C. Diagnoses, treatments and prognostics of multiple myeloma. *Revista Científica FUNVIC*, v. 4, n. 1, p. 1-9, 2019.

SCRIPCARU G.; *et al.* Adverse drug events - analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. *Plos One*, v. 12, n. 6, 2017.

SENÍN, A.; *et al.* Study of the frequency and reasons for discontinuation of different lines of treatment in patients with multiple myeloma. *Annals of Hematology*, v. 98, p. 705–711, 2019.

SPAAN, I.; *et al.* Wnt signaling in multiple myeloma: a central player in disease with therapeutic potential. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 11, p. 67, 2018.

SONNEVELD P.; *et al.* Recommended management of cytopenia for len/dex in MM. *Haematologica*. v. 92, n. 2, p. 1122, 2007.

TORIMOTO Y.; *et al.* Current therapeutic strategies for multiple myeloma. *International Journal of Clinical Oncology*, v. 20, n. 3, p. 423-430, 2015.

UPPSALA MONITORING CENTRE; Organización Mundial de la Salud. *The WHO Programme Pharmacovigilance*. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre/Organización Mundial de la Salud; 2020.

VOORHEES P.; KAUFMAN J.; LAUBACH J.; *et al.* Depth of Response to Daratumumab (DARA), Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) Improves over Time in Patients (pts) with Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Griffin Study Update. *Blood*, p. 134:691, 2019.

YE, H. *et al.* Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World Journal of Gastroenterology*, v. 24, n. 13, p. 1373–1385, 2018.

YONG, K. *et al.* Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British Journal of Haematology*, v. 175, n.2, p. 252–264, 2016.

ZAGO M.; FALCÃO R.; PASQUINI R.; *Tratado de hematologia*. São Paulo: Atheneu, 2013.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – Análise de riscos competitivos utilizando o software SAS

```
/* Análise de riscos competitivos
- Curvas função de incidência acumulada descontinuação transitória na presença de eventos competitivos
-
```

```
Codificação da variável desfecho (evento)
```

```
0 = "Não descrito (censura)"
1 = "Descontinuação transitória"
2 = "Eventos limitantes"
3 = "Óbitos"
4 = "Doença estável"
5 = "Resposta de tratamento";*/
```

```
Title 'Probabilidade de receber a 2a linha (descont transitória) vs. eventos competitivos';
proc lifetest data=discont3 plots=cif(test) timelist=6 12 18 24 30 OUTCIF=OUT;
    time 'Time (months)'n*event(0)/eventcode;
    FORMAT event eventf.;
```

```
Title 'Probabilidade de receber 2a linha de acordo com variáveis selecionadas';
proc lifetest data=discont3 plots=cif(test) timelist=6 12 18 24 30 OUTCIF=OUT;
    time 'Time (months)'n*event(0)/eventcode=1;
    strata 'Age (years)'n;
    FORMAT 'Age (years)'n agef.;
```

```
proc lifetest data=discont3 plots=cif(test) timelist=6 12 18 24 30 OUTCIF=OUT;
    time 'Time (months)'n*event(0)/eventcode=1;
    strata 'Type of clinic'n;
    FORMAT 'Type of clinic'n SUS_PARTf.;
```

```
proc lifetest data=discont3 plots=cif(test) timelist=6 12 18 24 30 OUTCIF=OUT;
    time 'Time (months)'n*event(0)/eventcode=1;
    strata Gender;
```

```
proc lifetest data=discont3 plots=cif(test) timelist=6 12 18 24 30 OUTCIF=OUT;
    time 'Time (months)'n*event(0)/eventcode=1;
    strata 'MM regimens'n;
    FORMAT 'MM regimens'n esquemaf.;
```

```
proc lifetest data=discont3 plots=cif(test) timelist=6 12 18 24 30 OUTCIF=OUT;
    time 'Time (months)'n*event(0)/eventcode=1;
    strata Comorbidity;
    FORMAT Comorbidity comorbf.;
```

```
proc lifetest data=discont3 plots=cif(test) timelist=6 12 18 24 30 OUTCIF=OUT;
    time 'Time (months)'n*event(0)/eventcode=1;
    strata Polypharmacy;
    FORMAT Polypharmacy $poliff.;
```

```
proc lifetest data=discont3 plots=cif(test) timelist=6 12 18 24 30 OUTCIF=OUT;
    time 'Time (months)'n*event(0)/eventcode=1;
    strata ISS;
    FORMAT ISS ISSf.;
```

```
proc lifetest data=discont3 plots=cif(test) timelist=6 12 18 24 30 OUTCIF=OUT;
    time 'Time (months)'n*event(0)/eventcode=1;
    strata 'Year of treatment initiation'n;
    FORMAT 'Year of treatment initiation'n ano_ttof.;
```

```
/* Comparação descontinuação transitória de acordo com período de tratamento estratificado por ISS*/
proc lifetest data=discont3 plots=cif(test) timelist=6 12 18 24 30 OUTCIF=OUT;
    time 'Time (months)'n*event(0)/eventcode=1;
    strata 'Year of treatment initiation'n /group=ISS order=internal;
    FORMAT 'Year of treatment initiation'n ano_ttof. ISS ISSf.;
```

## APÊNDICE B - Probabilidade de receber segunda linha de tratamento de acordo com variáveis selecionadas utilizando o software SAS

### The LIFETEST Procedure

Failed Event: event=1

#### Summary of Failure Outcomes

Stratum	Age (years)	Failed Events	Competing Events	Censored	Total
1	<65	61	71	3	135
2	=>65	64	45	16	125
Total		125	116	19	260

#### Cumulative Incidence Function Estimates

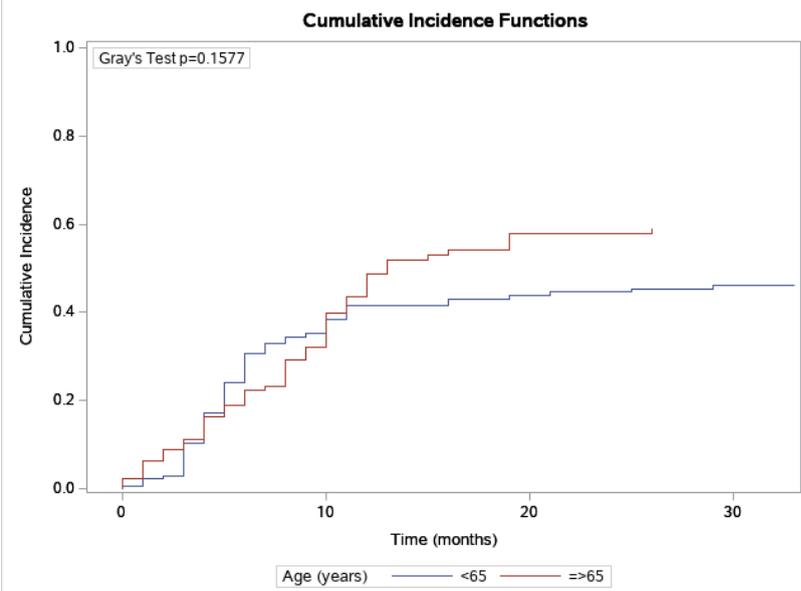
Stratum 1: Age (years) = <65

Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.3077	0.0397	0.2321	0.3864
12	11	0.4146	0.0418	0.3322	0.4948
18	16	0.4303	0.0419	0.3474	0.5104
24	21	0.4461	0.0420	0.3625	0.5261
30	29	0.4618	0.0424	0.3772	0.5422

#### Cumulative Incidence Function Estimates

Stratum 2: Age (years) = =>65

Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.2228	0.0380	0.1532	0.3006
12	12	0.4885	0.0472	0.3934	0.5769
18	16	0.5410	0.0467	0.4452	0.6272
24	19	0.5788	0.0469	0.4814	0.6643
30	.	.	.	.	.



#### Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions

Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
1.9963	1	0.1577

Probabilidade de receber 2a linha de acordo com variáveis selecionadas  
The LIFETEST Procedure

Failed Event: event=1

Summary of Failure Outcomes

Stratum	Type of clinic	Failed Events	Competing Events	Censored	Total
1	Private	68	61	17	146
2	Public	57	55	2	114
Total		125	116	19	260

Cumulative Incidence Function Estimates

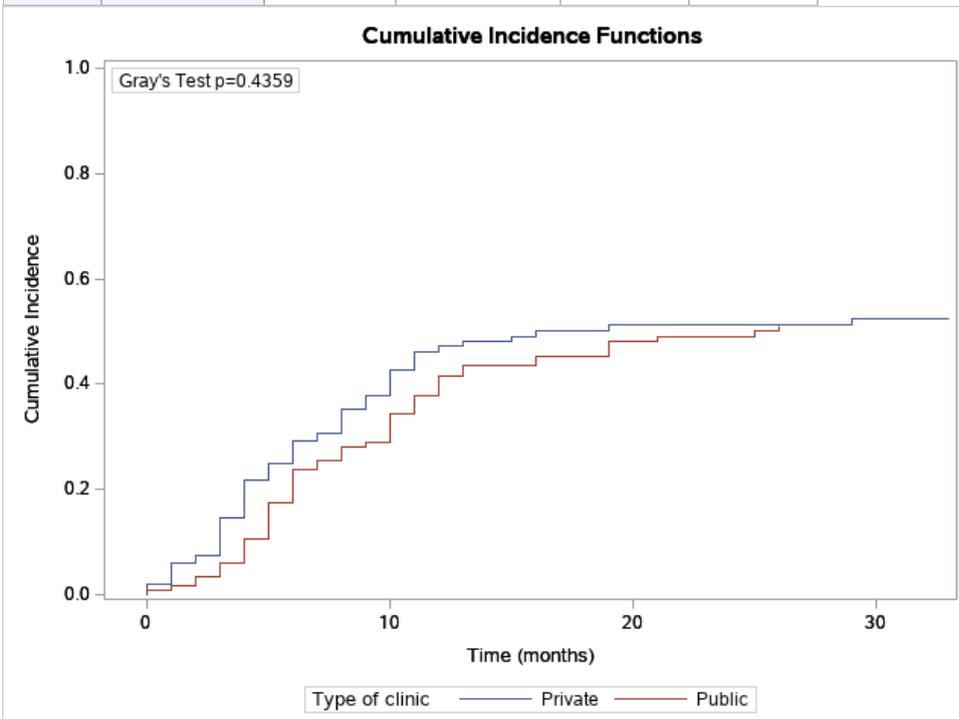
Stratum 1: Type of clinic = Private

Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.2924	0.0385	0.2194	0.3690
12	12	0.4719	0.0429	0.3860	0.5529
18	16	0.5005	0.0430	0.4137	0.5811
24	19	0.5132	0.0436	0.4247	0.5947
30	29	0.5259	0.0440	0.4362	0.6078

Cumulative Incidence Function Estimates

Stratum 2: Type of clinic = Public

Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.2368	0.0397	0.1637	0.3177
12	12	0.4166	0.0457	0.3266	0.5041
18	16	0.4540	0.0459	0.3624	0.5410
24	21	0.4914	0.0463	0.3980	0.5781
30	.	.	.	.	.



Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions

Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
0.6070	1	0.4359

Probabilidade de receber 2a linha de acordo com variáveis seleccionadas  
The LIFETEST Procedure

Failed Event: event=1

Summary of Failure Outcomes

Stratum	gender	Failed Events	Competing Events	Censored	Total
1	Female	63	59	10	132
2	Male	62	57	9	128
Total		125	116	19	260

Cumulative Incidence Function Estimates

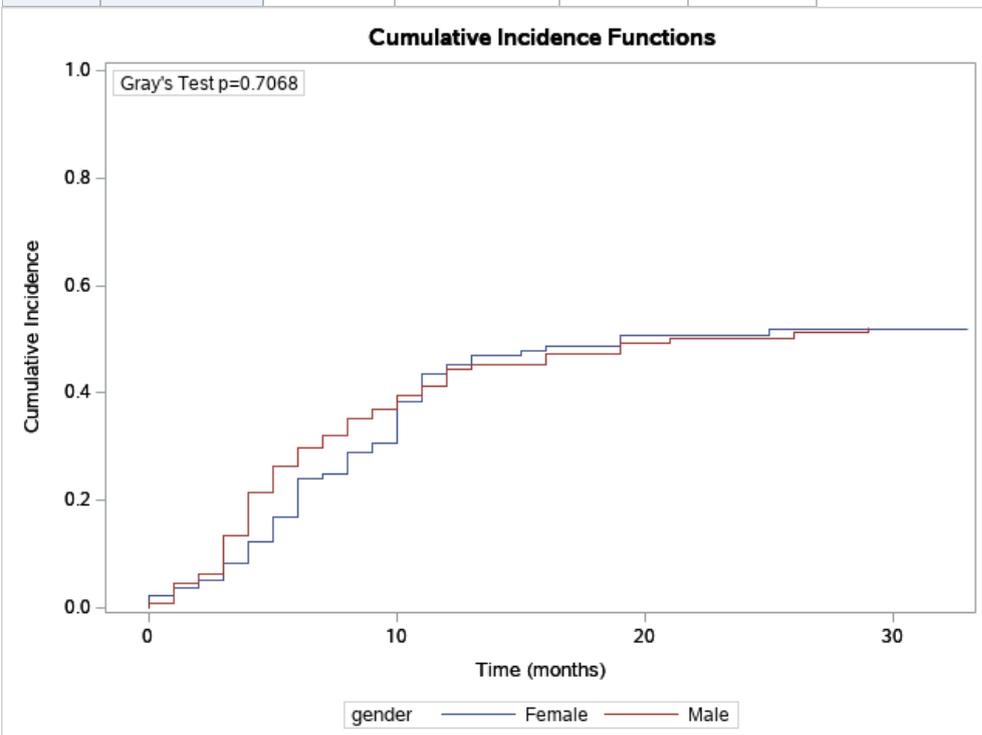
Stratum 1: gender = Female

Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.2403	0.0376	0.1706	0.3167
12	12	0.4533	0.0442	0.3653	0.5372
18	16	0.4879	0.0441	0.3991	0.5709
24	19	0.5081	0.0445	0.4181	0.5913
30	25	0.5182	0.0449	0.4269	0.6020

Cumulative Incidence Function Estimates

Stratum 2: gender = Male

Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.2971	0.0409	0.2196	0.3785
12	12	0.4432	0.0447	0.3544	0.5281
18	16	0.4728	0.0450	0.3827	0.5577
24	21	0.5025	0.0453	0.4109	0.5872
30	.	.	.	.	.



Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions

Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
0.1415	1	0.7068

Probabilidade de receber 2a linha de acordo com variáveis selecionadas  
The LIFETEST Procedure

Failed Event: event=1

Summary of Failure Outcomes					
Stratum	MM regimens	Failed Events	Competing Events	Censored	Total
1	Bortezomid-based	44	47	14	105
2	Others	9	4	2	15
3	Thal+bort-based	5	10	1	16
4	Thalidomide-based	67	55	2	124
Total		125	116	19	260

Cumulative Incidence Function Estimates				
Stratum 1: MM regimens = Bortezomid-based				
Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
0	0	0	.	.
0	0.00952	0.00952	0.000832	0.0472
1	0.0381	0.0188	0.0124	0.0879
2	0.0478	0.0210	0.0177	0.1011
3	0.1173	0.0320	0.0639	0.1882
4	0.1876	0.0390	0.1183	0.2693
5	0.2177	0.0412	0.1431	0.3026
6	0.2579	0.0437	0.1771	0.3462
7	0.2788	0.0448	0.1951	0.3686
8	0.3003	0.0459	0.2137	0.3915
9	0.3335	0.0474	0.2429	0.4266
10	0.3814	0.0494	0.2852	0.4768
11	0.4194	0.0506	0.3196	0.5158
13	0.4339	0.0509	0.3329	0.5305
15	0.4483	0.0513	0.3462	0.5451
16	0.4628	0.0517	0.3593	0.5599
29	0.4917	0.0591	0.3719	0.6009

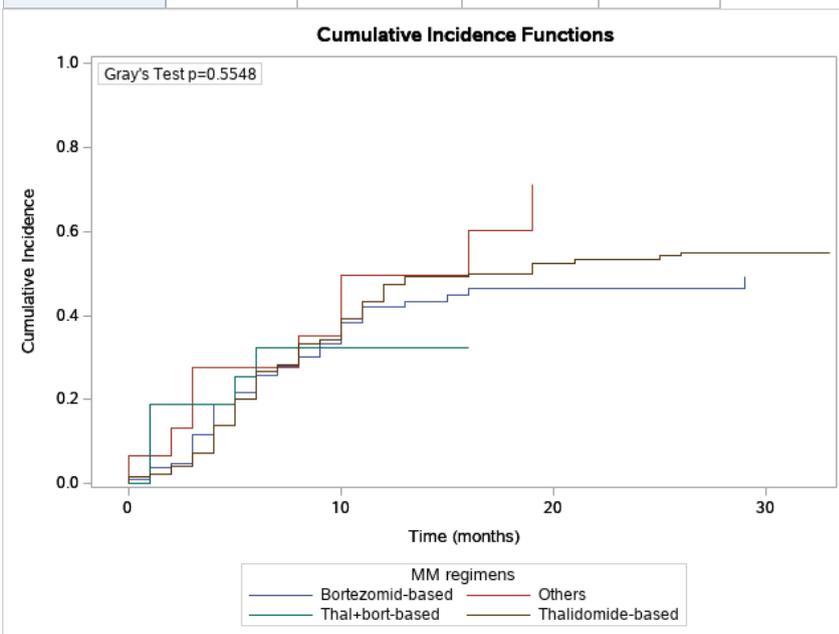
  

Cumulative Incidence Function Estimates				
Stratum 2: MM regimens = Others				
Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
0	0	0	.	.
0	0.0667	0.0667	0.00376	0.2690
2	0.1333	0.0910	0.0200	0.3543
3	0.2778	0.1234	0.0798	0.5225
8	0.3500	0.1334	0.1178	0.5974
10	0.4944	0.1428	0.2074	0.7296
16	0.6028	0.1604	0.2421	0.8347
19	0.7111	0.1691	0.2625	0.9168

Cumulative Incidence Function Estimates				
Stratum 3: MM regimens = Thal+bort-based				
Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
0	0	0	.	.
1	0.1875	0.1008	0.0432	0.4098
5	0.2557	0.1149	0.0741	0.4892

Cumulative Incidence Function Estimates				
Stratum 3: MM regimens = Thal+bort-based				
Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	0.3239	0.1245	0.1109	0.5611
Cumulative Incidence Function Estimates				
Stratum 4: MM regimens = Thalidomide-based				
Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
0	0	0	.	.
0	0.0161	0.0114	0.00313	0.0521
1	0.0242	0.0139	0.00653	0.0638
2	0.0403	0.0177	0.0150	0.0859
3	0.0726	0.0234	0.0355	0.1272
4	0.1371	0.0310	0.0834	0.2040
5	0.2023	0.0362	0.1367	0.2772
6	0.2675	0.0397	0.1931	0.3474
7	0.2838	0.0404	0.2077	0.3645
8	0.3327	0.0421	0.2520	0.4154
9	0.3409	0.0423	0.2595	0.4238
10	0.3909	0.0435	0.3058	0.4749
11	0.4326	0.0441	0.3452	0.5168
12	0.4743	0.0443	0.3854	0.5580
13	0.4910	0.0443	0.4018	0.5742
16	0.4994	0.0442	0.4100	0.5822
19	0.5244	0.0441	0.4347	0.6064
21	0.5327	0.0441	0.4427	0.6147
25	0.5411	0.0442	0.4506	0.6229
26	0.5494	0.0443	0.4585	0.6313



**Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions**

Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
2.0856	3	0.5548

Probabilidade de receber 2a linha de acordo com variáveis selecionadas  
The LIFETEST Procedure

Failed Event: event=1

Summary of Failure Outcomes

Stratum	Comorbidity	Failed Events	Competing Events	Censored	Total
1	No	5	2	0	7
2	Yes	120	114	19	253
Total		125	116	19	260

Cumulative Incidence Function Estimates

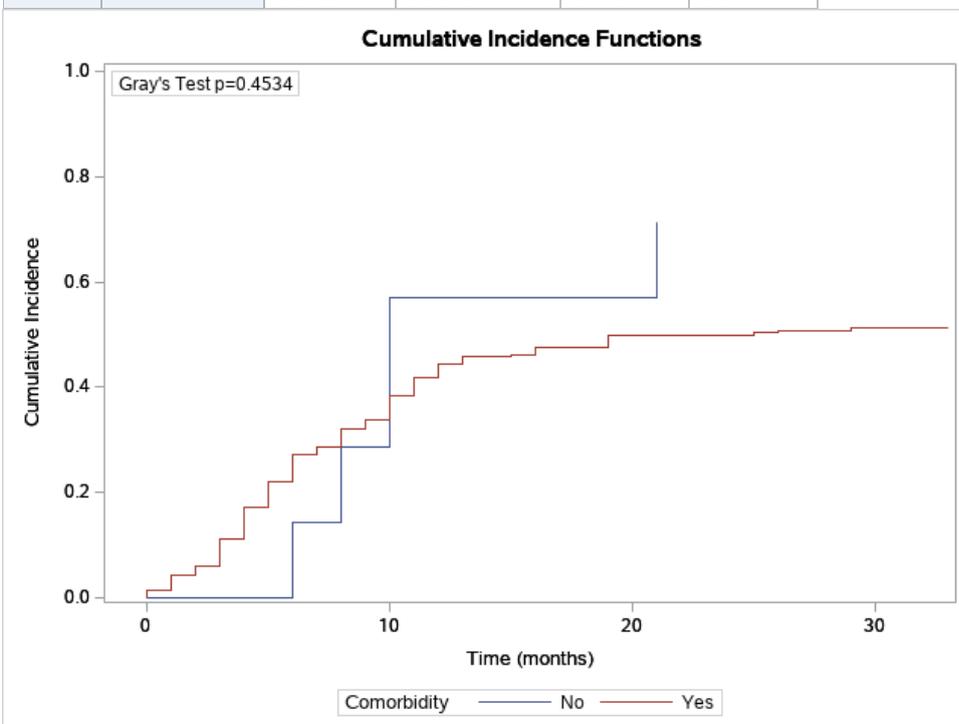
Stratum 1: Comorbidity = No

Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.1429	0.1448	0.00451	0.4961
12	10	0.5714	0.2156	0.1227	0.8613
18	10	0.5714	0.2156	0.1227	0.8613
24	.	.	.	.	.
30	.	.	.	.	.

Cumulative Incidence Function Estimates

Stratum 2: Comorbidity = Yes

Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.2715	0.0282	0.2177	0.3279
12	12	0.4435	0.0316	0.3808	0.5043
18	16	0.4770	0.0317	0.4138	0.5374
24	19	0.4979	0.0317	0.4342	0.5582
30	29	0.5135	0.0320	0.4491	0.5741



Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions

Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
0.5622	1	0.4534

Probabilidade de receber 2a linha de acordo com variáveis selecionadas  
The LIFETEST Procedure

Failed Event: event=1

Summary of Failure Outcomes

Stratum	Polypharmacy	Failed Events	Competing Events	Censored	Total
1	No	81	81	16	178
2	Yes	44	35	3	82
Total		125	116	19	260

Cumulative Incidence Function Estimates

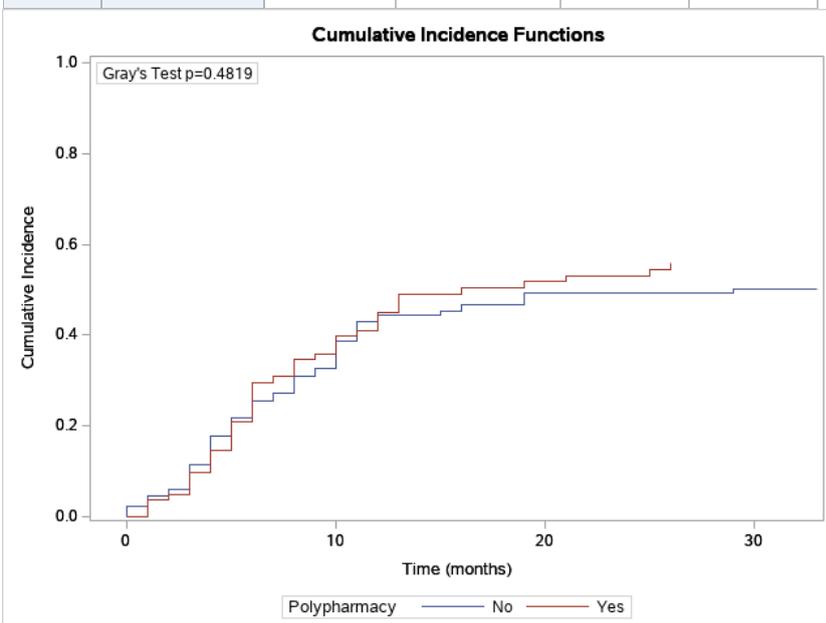
Stratum 1: Polypharmacy = No

Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.2545	0.0331	0.1922	0.3212
12	12	0.4455	0.0381	0.3699	0.5183
18	16	0.4670	0.0382	0.3906	0.5396
24	19	0.4919	0.0385	0.4144	0.5648
30	29	0.5003	0.0389	0.4218	0.5736

Cumulative Incidence Function Estimates

Stratum 2: Polypharmacy = Yes

Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.2960	0.0507	0.2011	0.3970
12	12	0.4510	0.0552	0.3409	0.5548
18	16	0.5044	0.0556	0.3913	0.6070
24	21	0.5311	0.0559	0.4162	0.6333
30	.	.	.	.	.



Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions

Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
0.4945	1	0.4819

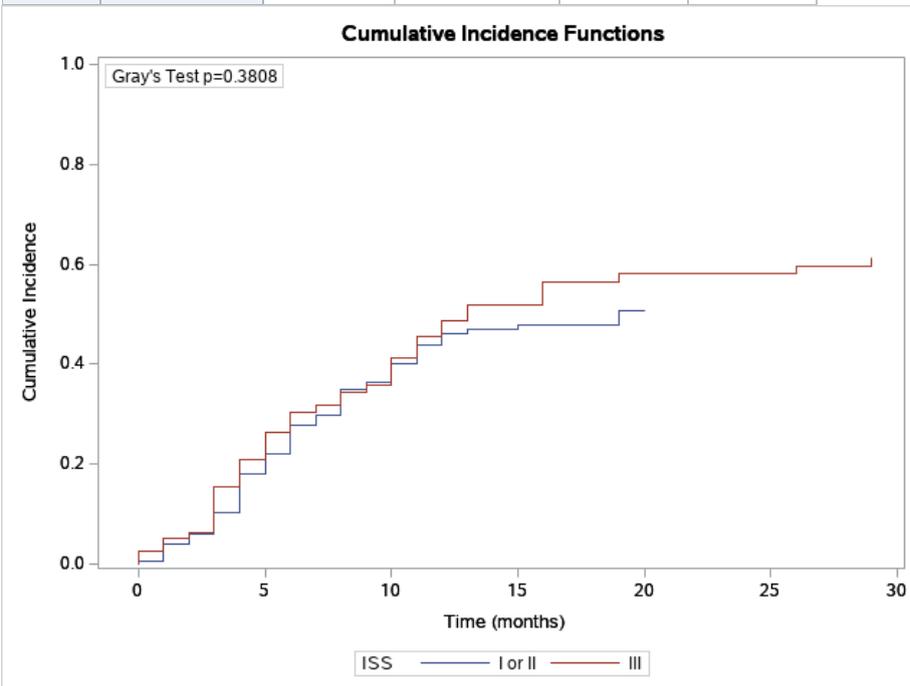
Probabilidade de receber 2a linha de acordo com variáveis selecionadas  
The LIFETEST Procedure

Failed Event: event=1

Summary of Failure Outcomes					
Stratum	ISS	Failed Events	Competing Events	Censored	Total
1	I or II	70	68	8	146
2	III	44	28	6	78
Total		114	96	14	224

Cumulative Incidence Function Estimates					
Stratum 1: ISS = I or II					
Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.2770	0.0372	0.2068	0.3515
12	12	0.4624	0.0413	0.3800	0.5408
18	15	0.4784	0.0413	0.3956	0.5564
24	.	.	.	.	.
30	.	.	.	.	.

Cumulative Incidence Function Estimates					
Stratum 2: ISS = III					
Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.3040	0.0531	0.2044	0.4094
12	12	0.4880	0.0584	0.3698	0.5960
18	16	0.5658	0.0581	0.4444	0.6704
24	19	0.5814	0.0584	0.4586	0.6857
30	.	.	.	.	.



Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions		
Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
0.7681	1	0.3808

Probabilidade de receber 2a linha de acordo com variáveis seleccionadas  
The LIFETEST Procedure

Failed Event: event=1

Summary of Failure Outcomes					
Stratum	Year of treatment initiation	Failed Events	Competing Events	Censored	Total
1	2009-2014	52	16	1	69
2	2015-2020	73	100	18	191
Total		125	116	19	260

#### Cumulative Incidence Function Estimates

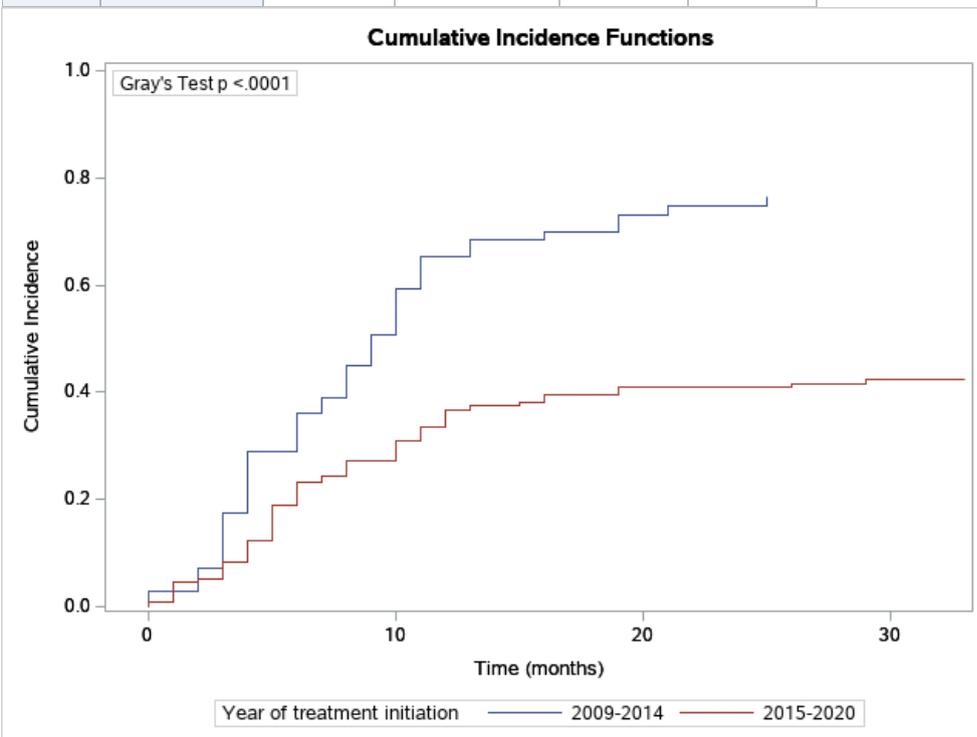
Stratum 1: Year of treatment initiation = 2009-2014

Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.3623	0.0583	0.2503	0.4751
12	11	0.6522	0.0569	0.5284	0.7509
18	16	0.7000	0.0549	0.5775	0.7932
24	21	0.7478	0.0531	0.6255	0.8353
30	.	.	.	.	.

#### Cumulative Incidence Function Estimates

Stratum 2: Year of treatment initiation = 2015-2020

Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
6	6	0.2329	0.0310	0.1749	0.2958
12	12	0.3681	0.0357	0.2985	0.4378
18	16	0.3944	0.0361	0.3236	0.4644
24	19	0.4093	0.0365	0.3374	0.4797
30	29	0.4241	0.0371	0.3508	0.4953



#### Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions

Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
25.7372	1	<.0001

Probabilidade de receber 2a linha de acordo com variáveis selecionadas  
The LIFETEST Procedure

Failed Event: event=1

Summary of Failure Outcomes						
Stratum	Year of treatment initiation	ISS	Failed Events	Competing Events	Censored	Total
1	2009-2014	I or II	29	10	1	40
1	2009-2014	III	16	3	0	19
Subtotal			45	13	1	59
2	2015-2020	I or II	41	58	7	106
2	2015-2020	III	28	25	6	59
Subtotal			69	83	13	165
Total			114	96	14	224

#### Cumulative Incidence Function Estimates

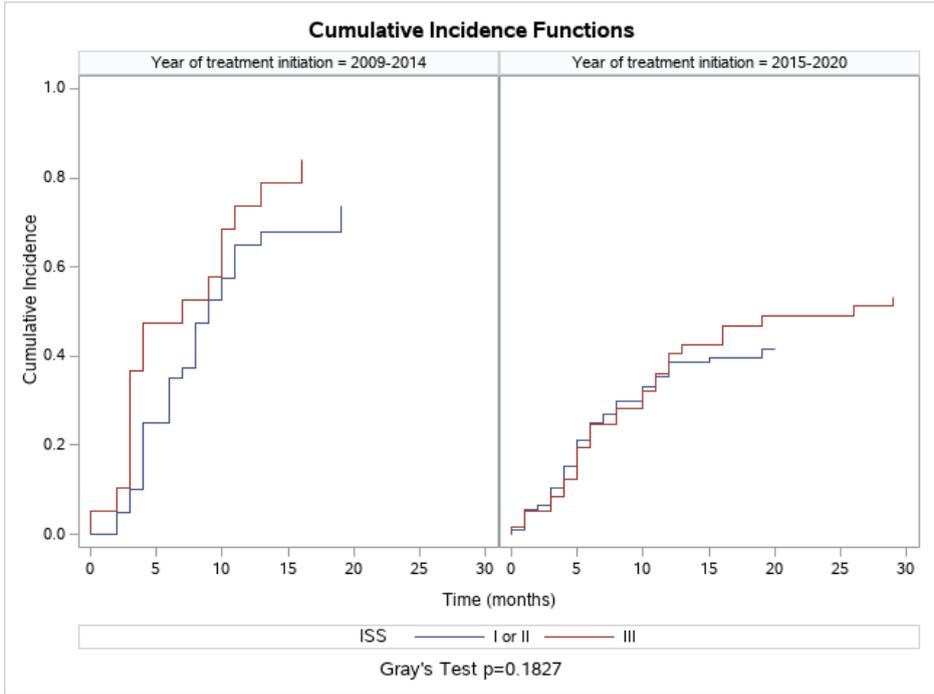
Stratum 1: Year of treatment initiation = 2009-2014

ISS	Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
I or II	6	6	0.3500	0.0764	0.2064	0.4974
I or II	12	11	0.6500	0.0760	0.4803	0.7765
I or II	18	13	0.6792	0.0757	0.5063	0.8026
I or II	24	.	.	.	.	.
I or II	30	.	.	.	.	.
III	6	4	0.4737	0.1186	0.2367	0.6788
III	12	11	0.7368	0.1060	0.4634	0.8858
III	18	.	.	.	.	.
III	24	.	.	.	.	.
III	30	.	.	.	.	.

#### Cumulative Incidence Function Estimates

Stratum 2: Year of treatment initiation = 2015-2020

ISS	Timelist	Time (months)	Cumulative Incidence	Standard Error	95% Confidence Interval	
I or II	6	6	0.2488	0.0423	0.1707	0.3347
I or II	12	12	0.3867	0.0477	0.2937	0.4786
I or II	18	15	0.3977	0.0479	0.3039	0.4897
I or II	24	.	.	.	.	.
I or II	30	.	.	.	.	.
III	6	6	0.2478	0.0579	0.1442	0.3661
III	12	12	0.4043	0.0673	0.2730	0.5316
III	18	16	0.4689	0.0689	0.3302	0.5958
III	24	19	0.4904	0.0699	0.3484	0.6178
III	30	.	.	.	.	.



Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions		
Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
1.7759	1	0.1827

## ANEXOS

## Anexo A – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EVENTOS ADVERSOS, ADESIÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

**Pesquisador:** Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 05400818.3.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.186.543

#### Apresentação do Projeto:

O mieloma múltiplo é um câncer incurável das células monoclonais do plasma localizadas na medula óssea. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10% a 15% das neoplasias hematológicas, embora sejam escassas as estimativas de diagnóstico desse câncer. O tratamento para mieloma múltiplo vem se desenvolvendo recentemente. No início dos anos 2000, com a introdução dos imunomoduladores (como talidomida e lenalidomida) e inibidores de protease (como o bortezomibe), a expectativa de vida dos pacientes aumentou entre cinco a dez anos aproximadamente. Apesar das maiores taxas de sobrevivência, o mieloma múltiplo mantém-se incurável e, na maioria dos pacientes, a doença tende a progredir após o tratamento. No Brasil, não há protocolo de tratamento bem definido, ficando a critério médico o esquema terapêutico mais adequado para cada paciente. Além disso, os eventos adversos apresentados pelos pacientes costumam ser o fator limitante do tratamento, comprometendo a adesão e a qualidade de vida. A falta de Diretrizes bem estabelecidas e de estudos clínicos que comparem diretamente os diferentes esquemas de tratamento, cria a necessidade de se compreender melhor quais seriam as melhores escolhas terapêuticas para estes pacientes. Neste contexto, o estudo tem como objetivo avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo. Aspectos importantes relacionados ao tratamento, como a adesão ao tratamento, a presença de comorbidades, o uso de múltiplos medicamentos e a qualidade de vida dos pacientes serão também avaliados. Trata-se de estudo observacional, que consiste no

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4892 E-mail: coep@pq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.1.00.540

acompanhamento de pacientes (estudo de coorte), recém-diagnosticados, ao longo da terapia de indução e análise seccional de pacientes em qualquer tempo de tratamento para mieloma múltiplo, em serviços de saúde de Belo Horizonte. Serão avaliados eventos adversos graves (desfecho) e fatores sociodemográficos/socioeconômicos, clínicos e relacionados ao tratamento, como adesão e polifarmácia, além de avaliação da qualidade de vida dos pacientes. Este estudo será importante na tomada de decisão clínica e no planejamento de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Hipótese:**

Pacientes em tratamento para mieloma múltiplo, que contenha talidomida apresentam qualidade de vida, adesão ao tratamento e perfil de segurança diferentes de pacientes cujos tratamentos não incluem este medicamento.

**Objetivo Primário:**

Avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo.

**Objetivo Secundário:**

- Descrever as características sociodemográficas/socioeconômicas, clínicas, relacionadas ao uso de medicamentos e qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo;
- Estimar a incidência (tempo até ocorrência) de eventos adversos graves entre pacientes em tratamento de mieloma múltiplo utilizando esquemas terapêuticos com e sem talidomida, e verificar potenciais fatores associados.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os riscos para os pacientes serão aqueles inerentes à própria patologia e inerentes ao tratamento, como reações adversas. Participar da pesquisa em questão não trará riscos adicionais ao paciente, uma vez que o tratamento definido pelos médicos e a conduta médica não serão alterados em nenhuma hipótese pelo grupo de pesquisa, pois se trata de estudo observacional. Algum constrangimento poderá ocorrer no momento da entrevista durante o relato de informações como renda, religião, escolaridade. O paciente será informado de que a recusa em responder quaisquer perguntas não trará prejuízo em relação a sua participação no estudo ou ao seu atendimento no serviço de saúde. O anonimato dos pacientes será preservado com banco de dados codificados e

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4892 E-mail: ccep@ppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.186.543

acesso restrito aos envolvidos na pesquisa. A entrevista não será gravada, nem filmada. Um inconveniente para os pacientes envolvidos será o tempo a mais no hospital/clínica para responder à entrevista. Para minimizar quaisquer desconfortos, propõe-se realizar a entrevista em momento oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo incômodo e evitando constrangimentos. O nome do paciente não constará em nenhuma publicação do estudo, pois os dados serão analisados agrupados, de modo que não permita a identificação de participantes.

#### Benefícios:

Os benefícios para os participantes serão indiretos, considerando-se que os conhecimentos obtidos a partir do estudo poderão promover melhoria na qualidade, segurança e assistência para os pacientes. Além disso, o estudo poderá ser um direcionador para tomada de decisão de profissionais de saúde atuantes no cuidado dos pacientes com mieloma múltiplo, contribuindo para o estabelecimento de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para a Farmacologia, Medicina (Hematologia, Oncologia, Saúde Pública). Término previsto para 30/11/2021. O estudo terá como Centros Coparticipantes: ASSOCIAÇÃO MÁRIO PENNA, Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais, HEMATOLOGICA - CLINICA DE HEMATOLOGIA S/A. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Departamento Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG e pelos responsáveis nos centros co-participantes.

Em relação ao TCLE, recomenda-se numerar as páginas, acrescentar o correio eletrônico da Pesquisadora responsável e acrescentar informações sobre o armazenamento do material obtido na pesquisa (onde, por quanto tempo serão arquivados).

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Esse parecer foi elaborado com base nos seguintes documentos anexados:

- Informações Básicas do Projeto;
- Folha de Rosto;
- Projeto Detalhado / Brochura Investigador;
- Orçamento;
- Parecer Hematologia do HC-UFMG;
- Parecer Farmácia do HC-UFMG;
- Email de aceite do Instituto Mário Penna;
- Parecer aprovado pelo Departamento Farmácia Social;

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4892 E-mail: coep@ppq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.106.543

- Parecer de aprovação e aceite do projeto pela Hematológica;
- Parecer GEP - HC-UFMG;
- Cronograma de execução da pesquisa;
- TCLE.

**Recomendações:**

Recomenda-se que o projeto de pesquisa "EVENTOS ADVERSOS, ADEÇÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO" da Pesquisadora Responsável Profa Dra Cristiane Aparecida Menezes de Pádua seja aprovado, solicitando gentileza de realizar pequenos ajustes no TCLE (numerar as páginas, acrescentar o correio eletrônico da Pesquisadora responsável e acrescentar informações sobre o armazenamento do material obtido na pesquisa).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado, com recomendação de que sejam realizados pequenos ajustes no TCLE (numerar as páginas, acrescentar o correio eletrônico da Pesquisadora responsável e acrescentar informações sobre o armazenamento do material obtido na pesquisa).

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1258338.pdf	20/12/2018 11:30:32		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinada.PDF	20/12/2018 11:28:51	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investidor	ProjetoMM.pdf	20/12/2018 11:28:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	20/12/2018 11:28:09	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 51 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.181.543

Outros	Parecer_Hematologia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:46:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_FAS_UFMG.pdf	18/12/2018 16:38:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Acelto_Hematologica.pdf	18/12/2018 16:37:53	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Email_Acelto_Instituto_Mario_Penna.pdf	18/12/2018 16:37:29	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_farmacia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:54	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_GEP_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:28	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	18/12/2018 16:32:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/12/2018 16:21:01	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 08 de Março de 2019

Assinado por:

**Eliane Cristina de Freitas Rocha  
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 31.208-908  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4892 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** EVENTOS ADVERSOS, ADESAO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

**Pesquisador:** Cristiane Aparecida Menezes de Fátua

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 05400818.3.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.660.546

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de solicitação de emenda ao projeto já aprovado por este CEP "Título da Pesquisa: EVENTOS ADVERSOS, ADESAO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO". Projeto aprovado pelo CEP/FHEMIG em 09/07/2019 (caae: 05400818.3.0004.5119).

ORIGINALMENTE, a proposta é composta por um estudo observacional, que será conduzido para avaliação da segurança de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo em tratamento em serviços de saúde da rede pública e privada em Belo Horizonte. A população de estudo compreende pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo recém-diagnosticados (vírgens de tratamento) e em tratamento prévio, acompanhados em serviços de saúde da rede pública e privada em Belo Horizonte, Minas Gerais. Serão conduzidas análises longitudinais

(estudo de coorte) em pacientes que estejam iniciando a terapia de indução e análises seccionais com pacientes que já iniciaram tratamento e estejam em qualquer momento de outras terapias possíveis para o mieloma, com foco na segurança do tratamento, na avaliação da qualidade de vida e adesão ao tratamento do mieloma múltiplo.

**Centros co-participantes:** Fundação Hospitalar do Estado de Márcia Mascarenhas Almeida

Minas Gerais/Hospital Alberto Cavalcanti - FHEMIG; Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais.

Na versão anterior, foram anexados NA PRESENTE EMENDA, os pesquisadores solicitam a inclusão

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 51 2006

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4892

E-mail: coep@ppq.ufmg.br

Continuação do Protocolo: 3.000.540

de um Centro de Coletas de Dados, o NUCLEO DE HEMATOLOGIA E TRANSPLANTE DE MEDULA OSSEA DE MINAS GERAIS LTDA, e anexam carta de anuência de participação do diretor deste centro o Dr. Wellington Moraes de Azevedo. Pediram ainda, ampliação do período de consulta aos prontuários dos pacientes, com o objetivo de realizar pesquisa (retrospectiva) desde a primeira prescrição de quimioterápicos e inclusão do dado de pesquisa relacionado aqueles que evoluíram para óbito e que não puderam ser identificados durante o período de recrutamento do estudo. De acordo com os pesquisadores, poderá gerar viés no resultado final do estudo. Recomendou-se a inclusão do Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), para acesso aos dados dos pacientes.

**Objetivo da Pesquisa:**

O estudo tem como objetivo avaliar a segurança dos tratamentos para mieloma múltiplo utilizados nos serviços de Belo Horizonte.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Serão aqueles inerentes à própria patologia e inerentes ao tratamento, como reações adversas. Participar da pesquisa em questão não trará riscos adicionais ao paciente, uma vez que o tratamento definido pelos médicos e a conduta médica não serão alterados em nenhuma hipótese pelo grupo de pesquisa, pois se trata de estudo observacional. Algum constrangimento poderá ocorrer no momento da entrevista durante o relato de informações como renda, religião, escolaridade. O paciente será informado de que a recusa em responder quaisquer perguntas não trará prejuízo em relação a sua participação no estudo ou ao seu atendimento no serviço de saúde. O anonimato dos pacientes será preservado com banco de dados codificados e acesso restrito aos envolvidos na pesquisa. A entrevista não será gravada, nem filmada. Um inconveniente para os pacientes envolvidos será o tempo a mais no hospital/clínica para responder à entrevista. Para minimizar quaisquer desconfortos, propõe-se realizar a entrevista em momento oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo incômodo e evitando constrangimentos. O nome do paciente não constará em nenhuma publicação do estudo, pois os dados serão analisados agrupados, de modo que não permita a identificação de participantes.

Os benefícios para os participantes serão indiretos, considerando-se que os conhecimentos obtidos a partir do estudo poderão promover melhoria na qualidade, segurança e assistência para os pacientes. Além disso, o estudo poderá ser um direcionador para tomada de decisão de profissionais de saúde atuantes no cuidado dos pacientes com mieloma múltiplo, contribuindo

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2006  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4892 E-mail: csep@ppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.660.546

para o estabelecimento de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

ORIGINALMENTE, trata-se de projeto de pesquisa observacional para acompanhamento de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo, em início de terapia de indução ou em qualquer tempo de tratamento, para avaliação de eventos adversos, qualidade de vida e adesão ao tratamento. Os pacientes serão entrevistados, por meio de questionários próprios e validados, e seus prontuários médicos serão acessados para coleta de dados clínicos.

Foi solicitado a inclusão do Termo de Consentimento de Utilização de Dados (TCUD), para acesso aos dados dos pacientes, de acordo como modelo disponibilizado por este CEP.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos estão adequados na sua apresentação, foram anexados:

-Carta de solicitação ao Emenda ao projeto;

Relatando a inclusão do Termo de Consentimento de Utilização de Dados (TCUD), para acesso aos dados dos pacientes.

-Informações Básicas do Projeto, anexado em 17/09/2019;

-Carta de anuência de participação do Núcleo de Hematologia e Oncologia;

-Carta de anuência de participação do Hospital Alberto Cavalcanti/FHEMIG;

Carta de aprovação da GEP/HC-UFMG/Essef, para realização do estudo no Hospital das Clínicas;

-Folha de Rosto assinada pelo Diretor da Faculdade de Farmácia;

-Projeto completo;

-Carta de Anuência do diretor do Serviço de Hematologia e Oncologia do HC/UFMG;

-Cronograma de atividades;

-TCLE

**Recomendações:**

Não há recomendações.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 51 3006

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4892

E-mail: coep@ppq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.660.546

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Tendo em vista que todas as diligências foram atendidas, sou, SMJ favorável à aprovação da Emenda ao projeto "EVENTOS ADVERSOS, ADESAO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO" cujo pesquisador responsável é Cristiane Aparecida Menezes de Pádua.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_143710_6_E2.pdf	08/10/2019 17:05:16		Acelto
Outros	TCUD.pdf	08/10/2019 17:04:36	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Carta_para_cep.pdf	08/10/2019 17:02:57	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Acelte_pesquisa_MM_nucleo.pdf	17/09/2019 15:22:27	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Carta_Emenda_17092019.pdf	17/09/2019 15:05:04	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Acelte_Onco_HAC.pdf	15/04/2019 13:04:41	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinada.PDF	20/12/2018 11:28:51	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMM.pdf	20/12/2018 11:28:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	20/12/2018	Paula Lana de	Acelto

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 51 2006  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4802

E-mail: ccep@pq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.600.546

Orçamento	ORCAMENTO.pdf	11:28:09	Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_Hematologia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:46:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_FAS_UFMG.pdf	18/12/2018 16:38:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Acelte_Hematologica.pdf	18/12/2018 16:37:53	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Email_Acelte_Instituto_Mario_Penna.pdf	18/12/2018 16:37:29	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_farmacia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:54	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_GEP_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:28	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	18/12/2018 16:32:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/12/2018 16:21:01	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 24 de Outubro de 2019

Assinado por:

**Ellane Cristina de Freitas Rocha  
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 51 2006

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

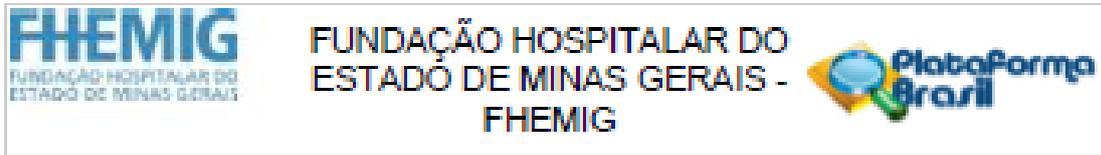
UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4802

E-mail: ccep@prpq.ufmg.br

**Anexo B – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação hospitalar do Estado de Minas Gerais.**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** EVENTOS ADVERSOS, ADESIÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

**Pesquisador:** Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 05400818.3.3004.5119

**Instituição Proponente:** Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.374.819

**Apresentação do Projeto:**

- Estudo reencaminhado ao CEP para a solução de Pendências.

Projeto devidamente encaminhado, contando com aprovação do CEP da Instituição Proponente – UFMG - Número do Parecer: 3.305.726 de 06 de Maio de 2019.

O projeto conta com introdução e justificativa consistentes e bem referenciados. O estudo tem como objetivo avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo. Aspectos importantes relacionados ao tratamento, como a adesão ao tratamento, a presença de comorbidades, o uso de múltiplos medicamentos e a qualidade de vida dos pacientes serão também avaliados. Trata-se de estudo observacional, que consiste no acompanhamento de pacientes (estudo de coorte), recém-diagnosticados, ao longo da terapia de indução e análise seccional de pacientes em qualquer tempo de tratamento para mieloma múltiplo, em serviços de saúde de Belo Horizonte. Serão avaliados eventos adversos graves (desfecho) e fatores sociodemográficos/socioeconômicos, clínicos e relacionados ao tratamento, como adesão e polifarmácia, além de avaliação da qualidade de vida dos pacientes. Este estudo será importante na tomada de decisão clínica e no planejamento de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100  
 Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3239-6692 Fax: (31)3239-6692 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO  
ESTADO DE MINAS GERAIS -  
FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.374.819

**Objetivo da Pesquisa:**

**GERAL**

Avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo.

**ESPECÍFICOS**

- Descrever as características sociodemográficas/socioeconômicas, clínicas, relacionadas ao uso de medicamentos e qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo;
- Estimar a incidência da neuropatia periférica e de outros eventos adversos graves entre pacientes em tratamento de mieloma múltiplo utilizando esquemas terapêuticos com e sem talidomida, e verificar potenciais fatores associados.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

- **RISCOS:** o estudo apresenta baixos riscos, pois se baseia em entrevistas e preenchimento de questionários, sem intervenção clínica.
- **BENEFÍCIOS:** não há benefícios diretos para os participantes, mas há para a comunidade científica em geral e para a FHEMIG.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- Projeto: Relevante, pertinente e de valor científico;
- Metodologia: Adequada para se alcançar o objetivo proposto;
- Currículos: Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- Cronograma: Adequado;
- Aspectos Éticos: O projeto cumpre a Res.466/2012 do CNS-MG.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Projeto: devidamente descrito.
- FR: devidamente preenchida e assinada.
- Parecer GEP: aprovado.
- Cronograma: adequado.
- Orçamento: R\$ 16.000,00 de responsabilidade dos próprios autores.

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100  
Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3239-9882 Fax: (31)3239-8552 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO  
ESTADO DE MINAS GERAIS -  
FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.374.616

- TCLE: adequado para o perfil da amostra.

**Recomendações:**

- Enviar semestralmente ao CEP-FHEMIG os relatórios parciais e/ou final da pesquisa via Plataforma Brasil.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

**SOLUÇÃO DE PENDÊNCIAS:**

**PENDÊNCIA 1.** Incluir no TCLE o contato do CEP-FHEMIG (...)

**SOLUÇÃO.** Foi encaminhado novo TCLE contemplando todas as exigências da Res.466/2012.

**PENDÊNCIA 2.** Atestar por meio de documento a parte a responsabilidade do orçamento de R\$ 16.000,00 custeado por qual dos pesquisadores.

**SOLUÇÃO.** Encaminhada carta com comprovação dos valores e especificação que a maior parte dos custos já estão contemplados com equipamentos do CEMED-UFMG.

- O estudo pode ser realizado com base na metodologia e nos documentos apresentados.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_FROJETO_1350810.pdf	04/06/2019 16:28:08		Acelto
Outros	Termo_estagio.pdf	04/06/2019 16:25:54	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Acelto
Outros	Patrimonio_CEMED.pdf	04/06/2019 16:25:11	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versao_UFMG_Fhemig.pdf	04/06/2019 16:24:42	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Acelto
Outros	CartaCEP_FHEMIG_ProjetoMM.pdf	04/06/2019 16:20:26	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Acelto
Outros	PNAP672019HAC.docx	07/05/2019 10:03:46	Jacqueline Soares Pereira	Acelto
Outros	Acelto_Onco_HAC.pdf	15/04/2019 13:04:41	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100  
Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3239-6692 Fax: (31)3239-6692 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br

Continuação do Parecer: 3.374.818

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMM.pdf	20/12/2018 11:28:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_Hematologia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:46:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_FAS_UFMG.pdf	18/12/2018 16:38:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Acelto_Hematologica.pdf	18/12/2018 16:37:53	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Email_Acelto_Instituto_Mario_Penna.pdf	18/12/2018 16:37:29	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_farmacia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:54	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_GEP_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:28	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/12/2018 16:21:01	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 06 de Junho de 2019

Assinado por:

 Vanderson Acelto Romualdo  
 (Coordenador(a))

 Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100  
 Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-280  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3239-6692 Fax: (31)3239-6692 E-mail: csp@fhemig.mg.gov.br