

# MANEJO DO MIELOMA MÚLTIPLO RECIDIVANTE/REFRATÁRIO: O PAPEL CADA VEZ MAIOR DO BCMA COMO ALVO MOLECULAR

[www.medscape.org/interview/refractory-multiple-myeloma-portuguese](http://www.medscape.org/interview/refractory-multiple-myeloma-portuguese)

## Segmento 1: Noções básicas sobre o BCMA

**Paola Neri, MD, PhD:** Olá a todos, e sejam bem-vindos à seção intitulada “Noções básicas sobre o BCMA”. Meu nome é Paola Neri, sou professora associada da Universidade de Calgary. Nesta seção, analisaremos o mecanismo de ação e o papel do BCMA no mieloma. Analisaremos as semelhanças e as diferenças entre as abordagens disponíveis para pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário.

Primeiro, vou analisar o que é o BCMA. O BCMA é um membro da superfamília TNF, um receptor de 2 importantes ligantes, o APRIL e o BAFF, presentes na medula óssea de pacientes com mieloma múltiplo. É expresso em células B de memória tardia, quando se transformam em células plasmáticas, e que a expressão de BCMA em outras células é mínima. Também sabemos que é essencial para a sobrevivência de células plasmáticas de vida longa. De fato, se eliminarmos o BCMA ou removermos o gene dos camundongos, eles terão um número normal de células B, mas não poderão ter células plasmáticas de longa duração.

Em específico, sabemos que, no mieloma, uma vez ligado a esses ligantes, é capaz de desencadear várias cascatas importantes. Elas são essenciais para a patogênese do mieloma, como se vê aqui. Dada essa importância biológica, não surpreende que agora tenhamos 3 maneiras diferentes de atingir o alvo. Temos conjugados anticorpo-fármaco contra BCMA, CAR-T anti-BCMA e biespecíficos.

A seguir, analisarei esses mecanismos de ação. Começando com o conjugado anticorpo-fármaco, belantamabe é um bom exemplo. Ele é composto por 3 segmentos diferentes. Temos uma parte que reconhece o antígeno, no caso o BCMA. Há um importante agente citotóxico, que neste caso é o MMAF, um ligante muito importante porque é aquele que fica internalizado nas células, como mostrado à direita, depois libera o agente citotóxico e induz a morte de células de mieloma. As outras 2 abordagens, CAR-T e biespecífica, são um pouco diferentes, pois temos 2 formas de educar nossas células T para reconhecer o tumor. À esquerda, vê-se um exemplo de CAR, esse receptor de antígeno quimérico que inserimos nas células T autólogas do nosso paciente. As coisas importantes a considerar com o CAR, há 3 segmentos, um domínio extracelular, o fragmento variável de cadeia única que reconhece o antígeno, um domínio transmembranar importante para a estabilidade do CAR e um domínio intracelular que adiciona todas as características de um receptor de células T, que é o que realmente induz a morte celular. À direita, um cartoon representa um biespecífico, que são proteínas recombinantes com 2 braços importantes, um ligando a um antígeno, reconhecendo um antígeno em células tumorais como o BCMA, e outro reconhecendo o CD3 nas células T. Ao fazer isso, eles usariam a imunossinapse, capaz de matar e permitir que as células T reconheçam as células tumorais.

Agora, se olharmos para as semelhanças e diferenças dessas abordagens, elas são, claro, como mencionei, diferentes de um mecanismo de ação [ponto de vista], mas também temos que considerar que o CAR-T, por exemplo, ainda requer fabricação in vitro e sua preparação logística é um pouco mais longa, enquanto o ADC anti-BCMA e o anti-BCMA biespecífico estão prontos para uso e disponíveis a qualquer momento. Quanto à administração, sabemos que o CAR-T é um evento único, e muitos pacientes gostam disso, enquanto as outras 2 abordagens são mais repetitivas, os pacientes precisam ir a um centro para a injeção subcutânea antiprogredão a cada semana, a cada duas semanas, ou a cada três semanas, para os conjugados anticorpo-fármaco.

A toxicidade também é muito diferente. Precisamos lembrar, por exemplo, da toxicidade corneana para anti-BCMA ADC, enquanto a SLC é comum para CAR-T e o biespecífico e a toxicidade neurológica parece ser mais presente com o CAR-T e menos com os biespecíficos. O custo também é outro fator a considerar. Assim, há vários elementos a lembrar ao escolher entre estas 3 estratégias. Na próxima seção, haverá mais sobre os dados clínicos desta estratégia que serão apresentados na ASH. Então, por enquanto, encerrarei dizendo que a decisão do tratamento precisa se basear de fato nas características do paciente, nas características da doença e na disponibilidade desses agentes. Com isso, agradeço a sua participação nesta atividade e espero que tenham gostado da seção. Muito obrigada.

## **Segmento 2: Anticorpos biespecíficos dirigidos ao BCMA**

**Noopur Raje, MD:** Olá, meu nome é Noopur Raje. Sou professora de medicina na Harvard Medical School e diretora do Center for Multiple Myeloma no Massachusetts General Hospital Cancer Center, em Boston. Falarei sobre os ativadores de células T biespecíficos dirigidos ao BCMA no mieloma múltiplo. O momento é interessante e empolgante para os ativadores de células T no mieloma, especificamente porque temos pelo menos o primeiro da classe aprovado para mieloma múltiplo. Falarei um pouco sobre o teclistamabe e, então, sobre alguns dos dados apresentados na reunião deste ano sobre o elranatamabe, que é outro ativador de células T biespecífico direcionado ao BCMA. E, como pelo menos um desses ativadores de células T biespecíficos foi aprovado, quero falar com vocês sobre algumas das considerações práticas na nossa visão do tratamento com o uso desses ativadores de células T biespecíficos.

Vamos começar com o teclistamabe. É o ativador de células T biespecífico mencionado, que visa o BCMA ou o antígeno de maturação de células B. No estudo MajesTEC-1, que teve mais de 150 pacientes, a taxa de resposta global nessa população de pacientes muito refratários foi de 63%. A sobrevida livre de progressão foi de cerca de 11,3 meses, e a sobrevida global dessa população de pacientes foi de 18 meses. São resultados notáveis em pacientes que eram, em sua maioria, triplo-refratários, com muitos também penta-refratários. Nos dados de teclistamabe, o acompanhamento mediano é de cerca de 14 meses.

Obviamente, é importante pensar nos eventos adversos. A toxicidade mais comum observada com esses ativadores de células T é a hematológica. Neutropenia foi observada em cerca de 70% dos pacientes, anemia e trombocitopenia, em 52% e 40%, respectivamente. Cerca de 80% dos pacientes apresentaram toxicidades de interesse específico, como a síndrome de liberação de citocinas. É importante destacar que, na SLC observada com os ativadores de células T, o grau é principalmente 1 ou 2, que é bem fácil de manejar. A ICANS também foi observada em um subconjunto de pacientes, embora bem poucos. O uso de tocilizumabe, ao

menos com teclistamabe, foi de cerca de 36%. Para eventos neurotóxicos, a taxa de ICANS foi bastante baixa. De novo, é fácil de manejar com o uso de esteroides oportunos e, às vezes, com tocilizumabe também.

Com esses dados realmente encorajadores, conseguimos a aprovação acelerada do teclistamabe pela FDA em 25 de outubro. E isso é para pacientes que receberam pelo menos 4 linhas anteriores de terapia, incluindo um inibidor do proteassoma, um fármaco imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38. Estou empolgada com essa nova classe de medicamentos, já aprovada e, espero, chegando a uma clínica perto de vocês.

Dados da combinação com o teclistamabe também foram apresentados nesta reunião da ASH, e sua combinação com daratumumabe subcutâneo e lenalidomida foi estudada em um subconjunto de pacientes. Taxas de resposta bem altas, de até 80%. Este é o conjunto de dados inicial que alimentará o estudo randomizado comparando com o nosso padrão ouro do estudo MAIA de DRd. Este estudo comparará DRd com DRd mais teclistamabe. Isso coloca teclistamabe no início do contexto do mieloma múltiplo, o que para mim é muito empolgante, pois estamos conseguindo todos esses novos tratamentos no início do tratamento.

Obviamente, os dados são muito, muito encorajadores, e estamos ansiosos para ver isso ser usado na configuração inicial também. Outros ativadores de células T biespecíficos apresentados em estudo no contexto do mieloma incluem o elranatamabe. Apresentamos dados sobre o estudo MagnetisMM-1. Foi o primeiro estudo em humanos, com 55 pacientes. Muito bem tolerado, sem nenhum ICANS observado nessa população. Com uma taxa SLC observada em cerca de 60% dos pacientes, sobretudo de grau 1 e 2. Então, em geral, elranatamabe, é um biespecífico muito bem tolerado. A taxa de resposta global do elranatamabe foi de cerca de 63%, com uma duração mediana da resposta de cerca de 17 meses e uma SLP mediana de cerca de 11,5 meses. Toxicidade muito fácil de manejar.

O MagnetisMM-3 também foi apresentado. É o estudo de fase 2 usando elranatamabe. Foi apresentado pelo Dr. Bahlis, em 123 pacientes. Eram pacientes não tratados com BCMA, e a taxa de resposta global foi de cerca de 61%, com sobrevida livre de progressão mediana e sobrevida global mediana não alcançadas em um acompanhamento de 9 meses. E teremos dados mais maduros em breve. Mencionarei, porém, que no estudo MagnetisMM-1, diferentemente do MagnetisMM-2, tivemos pacientes previamente tratados com BCMA, incluindo células CAR-T, bem como conjugados anticorpo-fármaco. E mesmo nos pacientes que já haviam recebido BCMA, a taxa de resposta foi de 54%, com algumas respostas completas (RCs) rigorosas e respostas completas nessa população. Foram apresentados outros ativadores de células T biespecíficos para BCMA, como alnuctamabe, em desenvolvimento neste momento. E esperamos mais dados nas próximas reuniões.

Mas e os outros alvos? Existem vários outros em desenvolvimento clínico agora. E há este conjunto de dados neste slide aqui com esta tabela.

Então, acho que, como temos o primeiro ativador de células T biespecífico aprovado no contexto do mieloma múltiplo, ele será usado pelo oncologista da comunidade e é importante para nós reconhecer os pacientes que podem usá-lo. Ao menos nos estágios iniciais, temos que passar por um programa de REMS para a primeira dose de todos os ativadores de células T biespecíficos. Precisaremos hospitalizar pacientes, acompanhá-los de perto para ICANS e SLC em ambiente hospitalar. Mas, do ponto de vista prático, acho importante reconhecer que ocorre neutropenia com esses ativadores de células T biespecíficos. Vemos uma alta taxa de

infecções com esses ativadores de células T e, portanto, a vigilância e o monitoramento adequados dessas toxicidades serão muito importantes no futuro, quando começarmos a usar esses ativadores de células T biespecíficos. Agradeço a sua presença neste episódio sobre ativadores de células T biespecíficos.

### **Segmento 3: Conjugados anticorpo-fármaco dirigidos ao BCMA**

**Rakesh Popat, MD:** Olá, meu nome é Rakesh Popat e sou hematologista do University College London Hospital, no Reino Unido. Nos próximos minutos, falarei com vocês sobre conjugados anticorpo-fármaco dirigidos ao BCMA no cenário de mieloma múltiplo.

O primeiro conjugado anticorpo-fármaco aprovado para o mieloma múltiplo é belantamabe mafodotina, do estudo DREAMM-2. Na ASH, foi apresentada a atualização final do DREAMM-2, e o que isso demonstrou é a confirmação da análise parcial preliminar. A taxa de resposta foi de 32% e a duração média da resposta agora é de 12,5 meses. Com os resultados finais, agora também se pode ver a sobrevida global mediana com o acompanhamento estendido, que é de 15,3 meses. E contextualizando isso para a população que tratamos, esta era uma população triplo-refratária, e sabemos que, nesses pacientes, a SLP mediana com o padrão de cuidado é de 3,4 meses e a sobrevida global mediana esperada não ultrapassa os 12 meses. É claro, o medicamento está associado a alguns eventos adversos e o evento adverso mais comumente associado foi a ceratopatia. Isso aparece de novo na análise final, com ceratopatia frequentemente observada. Também vemos incidência de infecções, mas o risco de infecções com belantamabe parece ser ligeiramente menor do que os da imunoterapia de redirecionamento de células T.

Obviamente, várias interrupções e modificações de dose foram necessárias devido a eventos adversos, e esse é o principal fator mitigador para continuar a administração. A base para manejar a toxicidade corneana com belantamabe mafodotina é o uso de colírios lubrificantes sem conservantes, e os pacientes devem evitar lentes de contato o tempo todo. Com toxicidade ocular de grau 1, pode-se continuar a administração. Com toxicidade ocular de grau 3, deve-se interromper a administração e reduzir para o próximo nível ao reiniciar. E, com grau 2, normalmente acato a opinião do médico sobre continuar ou adiar, mas é fundamental reduzir a dose com um evento de grau 2. Com acompanhamento prolongado, a maioria dos eventos oculares é resolvida, embora nem todos eles tenham se resolvido até o encerramento do estudo. Isso pode ser reconfortante para os pacientes. E os estudos de qualidade de vida demonstraram uma clara melhora nos sintomas gerais da doença e no funcionamento, e o motivo é a existência de um regime poupador de dexametasona.

O belantamabe mafodotina teve aprovação acelerada quando saíram os resultados do estudo e o DREAMM-3 foi um estudo confirmatório. Foi um estudo de fase 3 para pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário, que foram randomizados para belantamabe mafodotina a 2,5 miligramas por quilograma ou pomalidomida e dexametasona até a progressão da doença, com a SLP como desfecho primário. Sabemos e, como um investigador do programa DREAMM, fui notificado de que, infelizmente, o estudo não atingiu seu desfecho primário, com a proporção de risco de cerca de 1 em termos de sobrevida livre de progressão. No entanto, numericamente, a SLP foi mais longa, de 11,2 meses versus 7 meses. Sabemos que a sobrevida global não mostrou nenhum prejuízo com belantamabe mafodotina. Embora a taxa de resposta geral tenha sido igual, a profundidade da resposta foi maior para belantamabe

mafodotina e a durabilidade mediana da resposta foi significativamente maior do que a de pomalidomida e a dexametasona.

Avançando, o programa de desenvolvimento combina o medicamento com pomalidomida e dexametasona, o estudo de fase 3 está recrutando, e esperamos conhecer o resultado no próximo ano, ou seja, em 2023. Mas conhecemos a atualização apresentada na ASH do estudo de fase 1/2, o estudo ALGONQUIN, de Suzanne Trudel. Os pacientes tratados com belantamabe e pomalidomida têm altas taxas de resposta, em torno de 80%, com uma dose de 2,5 mg/kg a cada 8 semanas. E, com o acompanhamento estendido, a sobrevida livre de progressão média de todas as coortes é de 19,7 meses, a da coorte de 2,5 é de 21,2 meses, e a sobrevida global média é de 22,5 meses. O que vejo é que a toxicidade ocular é a observada anteriormente, mas, administrando belantamabe a cada 8 semanas, a toxicidade ocular será muito menor do que com a cada 3 semanas, e esse de fato é o caminho a seguir.

No geral, vejo uma necessidade não atendida para pacientes com pomalidomida e dexametasona que exigem outro ADC. Há alguns outros conjugados anticorpo-fármaco em avaliação. Temos o estudo HDP 101, que está usando uma carga útil tipo montanha e, mais importante, o estudo clínico de fase 1 CC-99712. Não há previsão de eventos adversos oculares, e aguardamos ansiosamente os dados de eficácia, que serão relatados muito em breve.

Em suma, creio que os conjugados anticorpo-fármaco representam uma classe nova e em evolução para o tratamento do mieloma múltiplo. É importante ter uma classe de tratamento diferente para os biespecíficos, ativadores de células T e as modalidades com células CAR-T, porque nem todos os pacientes toleram ou têm acesso a esses medicamentos.

#### **Segmento 4: Terapias de células CAR-T dirigidas ao BCMA**

**Krina Patel, MD, MSc:** Olá, meu nome é Krina Patel. Sou professora associada do Departamento de Linfoma Mieloma no MD Anderson Cancer Center em Houston, Texas. Falarei sobre as terapias de células CAR-T dirigidas ao BCMA. Neste capítulo, discutirei os principais dados de segurança e eficácia de estudos clínicos para as terapias de células CAR-T anti-BCMA atuais e emergentes. Começaremos com idecabtagene vicleucel, depois com ciltacabtagene autoleucel e, em seguida, falaremos um pouco sobre as terapias CAR-T emergentes e como podemos mudar as coisas no futuro. Por fim, abordaremos considerações práticas, seleção de pacientes, disponibilidade, sequenciamento, estratégias de combinação. Temos ótimos dados de estudos, mas como usamos isso no mundo real?

Começando com ide-cel, alguns ótimos resumos foram apresentados aqui na ASH este ano. Um dos que apresentei foi o da coorte 2A do KARMMA-2, que avaliou a eficácia e a segurança de ide-cel em pacientes com mieloma múltiplo de alto risco com recidiva precoce após transplante autólogo de células-tronco de primeira linha. Pelas características clínicas basais desses pacientes, e trata-se de pacientes de alto risco, com cerca de 1,6 meses ou anos de terapia, diagnóstico de cerca de 1,6 anos do tempo mediano até a triagem. Então, a SLP não foi longa a partir da primeira linha de terapia. Os pacientes tinham citogenética de alto risco. Há muitos dados ausentes para alguns pacientes, mas, na triagem, cerca de 50% apresentavam deleção de 17p, translocação de (4;14) ou (14;16). Dos pacientes, 10% eram de risco ultra-alto, ou seja, tinham 2 características diferentes de alto risco em sua citogenética. A maioria desses

pacientes usou lenalidomida (len) na manutenção, em monoterapia ou combinação. Em termos de resposta ao tratamento anterior, ou seja, na primeira linha, cerca de 24,3% dos pacientes tiveram RC, RC rigorosa, taxa baixa para terapia de indução. Mas, de novo, trata-se de pacientes de alto risco, e a maioria deles teve recidiva até 12 meses após o autotransplante.

E, nesse grupo de alto risco, a resposta geral do ide-cel na segunda linha foi de 83,8%. A taxa de RC é de 45,9%. Algo em torno de 22, 23% na primeira linha, mas 45,9% na segunda linha. Não há SLP para examinar entre os 2 grupos, mas respostas mais profundas. A mediana até a primeira resposta foi de 1 mês. Quanto à duração da resposta, de novo, para pacientes que responderam à esquerda, a duração mediana é de 15,7 meses. À direita, olhando para os pacientes que alcançaram uma RC maior, a SLP foi de 23,5 meses. De novo, os pacientes com resposta mais profunda se saíram melhor. Para uma resposta mais baixa, como uma RP, a duração da resposta também foi menor, cerca de 3 meses. Queremos a melhor remissão profunda possível. E, depois, a SLP. A mediana foi de 11,4 meses para todos os pacientes e o acompanhamento mediano é um pouco menor: 21,5 meses até agora. Mas, de novo, a sobrevida global, que é o que vemos nesses pacientes de alto risco, diminui. Mas aqui não atingimos a sobrevida global, que é de 84,7% em 24 meses.

Entrando em alguns outros resumos de ide-cel apresentados, a coorte 2C do KARMMA-2 tem uma população de alto risco diferente. Aqueles que não atingiram RC ou RC rigorosa obtiveram uma RPMB ou inferior com CAR-T de consolidação após o autotransplante. E, de novo, ótimas taxas de resposta, mas o grupo que mais nos empolga são cerca de 8 pacientes que receberam CAR-T seguido por len, que tiveram taxa de resposta de 100%. Até agora, em 2 anos, não tivemos nenhuma recidiva.

E, por fim, uma das outras apresentações do mundo real, tivemos 5 aqui na ASH, mas uma das mais práticas foram os resultados de ide-cel em pacientes com insuficiência renal. E a maioria desses pacientes não é elegível para estudos. E, de novo, estamos olhando para pacientes que tinham EGFR < 50, mas alguns tinham uma taxa de depuração de TFG ou taxa de depuração de creatinina < 30. E, de novo, isso só mostra que, com as mudanças na dose de fludarabina, pode-se ter uma terapia segura e eficaz com ide-cel no mundo real. Os pacientes tiveram uma taxa mais alta de citopenia no mês 1, mas no mês 3, em comparação com aqueles que tinham função renal normal, a taxa de citopenia foi igual. Precisamos de dados de longo prazo, mas isso mostra que é seguro e possível para pacientes que não estão necessariamente em estudos.

Agora o cilta-cel. Também houve um resumo sobre pacientes com terapia com BCMA anterior com um ADC ou um biespecífico que então receberam cilta-cel. De 20 pacientes, 13 tomaram ADC e 7, um biespecífico. Um paciente recebeu um ADC e um biespecífico. A SLP do grupo de biespecífico foi de cerca de 8,8 meses, significativamente menor do que o esperado em pacientes não tratados com BCMA. Isso é interessante nesse pequeno número de pacientes, mas talvez nos ajude a aprender a sequenciar corretamente. E, nas taxas de resposta entre a coorte completa versus a de ADC versus a de biespecífico, vemos que as taxas de resposta são um pouco mais baixas do que vimos nos pacientes não tratados com BCMA. Mas 61,5%, 57,1% são taxas bem maiores que a da maioria das outras terapias pós-BCMA disponíveis. Acho que a SLP será muito importante quando tivermos mais dados de longo prazo.

Os outros dados que foram atualizados aqui são de cilta-cel em pacientes com recidiva precoce após a terapia de indução. Agora, a maioria dos pacientes recebeu transplante, mas nem todos

receberam transplante. Naqueles que tinham doença de alto risco quanto ao 17p, foi um pouco menor, em 20%; ainda assim, esses pacientes tiveram recidiva 18 meses após a terapia inicial. Portanto, uma eficácia de 100% nesses pacientes de alto risco ainda é um fenômeno. E ainda observando a duração da resposta naquele swimmers plot, estes pacientes provavelmente não teriam se saído tão bem com nenhuma outra terapia. De novo, não é um estudo randomizado, só um ótimo resumo dessas novas terapias. Podermos mudar os resultados dos pacientes de alto risco é um fenômeno. E, voltando, sem grandes preocupações de segurança em comparação com o estudo original do cilta-cel, o CARTITUDE-1. Houve SLC e ICANS, mas, de novo, principalmente de grau 1/2. Não houve risco maior só porque esses pacientes estavam no início de suas linhas de terapia. Três pacientes morreram devido à progressão da doença.

Analisando rapidamente os CAR-Ts emergentes, há por aí muitos CAR-Ts anti-BCMA e novos alvos. Mas o CAR-T ddBCMA é um dos que estão iniciando seu estudo de fase 2, o que nos entusiasma. Há o estudo CT0503, que está em andamento e também já foi atualizado nesta reunião. Acho que, obtendo mais dados no longo prazo, será muito empolgante ver como eles se saem. E, é claro, quanto ao nosso produto pronto para uso, o ALLO-715, esperamos obter mais alguns dados da fase 2 no futuro para ver se ele será uma opção. Sobretudo para pacientes que não podem obter o CAR-T agora devido a problemas de fabricação.

Então, revendo rapidamente as considerações práticas de como escolho tratar pacientes no mundo real... Acho que o maior problema é não termos vagas suficientes para os pacientes. Inicialmente, estávamos recebendo pacientes que não tinham outras opções, mas agora, com os dados que acabei de apresentar sobre aqueles que já fizeram terapia com BCMA e talvez não tenham uma SLP tão boa, estamos tentando levar pacientes que estão na 5.<sup>a</sup>, 6.<sup>a</sup> linha, para não ter falhas de fabricação e não ter pacientes sucumbindo ao mieloma antes de obter suas células. Portanto, muitos de nós ajudam a descobrir essas características exatas a procurar nos pacientes para garantir que eles obtenham a melhor resposta e respostas ao produto CAR-T real. Se possível, evitamos alquilantes antes da coleta de aférese, em que vimos uma grande falha de fabricação. É preciso garantir que esses pacientes não tenham infecções importantes. As infecções após o CAR-T são algo que monitoramos muito de perto, é um cuidado de apoio. Garantimos que não só a resposta do mieloma seja ótima, mas que eles não tenham infecções importantes.

Com isso, agradeço a todos. Mal posso esperar pelas atualizações do próximo ano para todas essas terapias incríveis.

## **Segmento 5: O avanço**

**Paola Neri, MD, PhD:** Olá a todos. Sejam bem-vindos à seção intitulada “O avanço”. Meu nome é Paola Neri, sou professora associada da Universidade de Calgary. Discutirei brevemente um tema que pode orientar as decisões de tratamento para nossos pacientes com mieloma refratário recidivante. Em particular, abordaremos biomarcadores prognósticos e preditivos, o papel do BCMA solúvel e os mecanismos de resistência a medicamentos que até agora estão relacionados a terapias direcionadas anti-BCMA.

Quais são os biomarcadores prognósticos e preditivos em desenvolvimento no mieloma múltiplo? São marcadores que devem nos ajudar a entender até que ponto a doença do paciente é agressiva e se podemos saber se o tratamento que estamos escolhendo é mesmo o

mais adequado para ele. Nos últimos anos, vimos o desenvolvimento de todos esses biomarcadores. Alguns deles vêm do lado da imagem. O PET tem sido cada vez mais utilizado para estudar doenças, doenças extramedulares. Há muitos outros marcadores que procuramos nos fluidos, particularmente no sangue e no aspirado de medula óssea. Alguns deles já estão validados. Estamos usando isso na prática clínica para avaliar a resposta do nosso paciente e seu prognóstico no momento do diagnóstico, mas há muitos outros relacionados à genômica, que estão sendo investigados e um dia também nos ajudarão a entender se podemos prever a resposta à terapia.

O BCMA solúvel é com certeza um dos marcadores para prever resultados, especialmente em pacientes com terapia dirigida anti-BCMA. O BCMA solúvel encontra-se em nível baixo no soro ou plasma de doadores de transplante vivos. É geralmente elevado em pacientes com mieloma múltiplo. Também foi descoberto que se correlaciona com a previsibilidade de sobrevida da carga tumoral do mieloma no sentido de que, quando vemos altos níveis solúveis em um paciente, infelizmente, o prognóstico clínico é ruim. O BCMA solúvel também é um marcador substituto da resposta ao tratamento no mieloma. Estamos aprendendo com os estudos clínicos com terapias anti-BCMA que um declínio maior no nível de BCMA solúvel de um paciente também está associado a uma maior resposta ao tratamento. Mesmo reconhecendo a importância do BCMA sérico, também devemos lembrar de que alguns pacientes perdem BCMA devido a perda bialélica, devido a uma mutação. E, nesse caso, só a medição do BCMA solúvel não é suficiente como marcador preditivo.

Mas conhecemos isso como um mecanismo de resistência à terapia dirigida anti-BCMA. Este cartoon resume o que consideramos neste momento as 3 principais causas de resistência a essas terapias. E, claro, alguma resistência pode vir de fatores das células T. O que quero dizer com isso? Depende da adequação e do perfil das células T.

A segunda está obviamente relacionada ao microambiente imunossupressor que infelizmente nossos pacientes têm e onde as células do mieloma realmente crescem. O terceiro componente está relacionado com as características do tumor. Nos próximos minutos, resumirei o que sabemos até agora sobre todos esses mecanismos. Em específico, em fatores dependentes do tumor, há casos descritos em que a resistência a essa terapia é causada pela perda de antígeno devido à perda monoalélica ou bialélica de BCMA ou por perda monoalélica em associação com a mutação, que infelizmente desencadeia falta de resposta especificamente ao ativador de células T. Em relação aos fatores de células T para CAR-T, estamos aprendendo que a falta de expansão e persistência de CAR-T ocorre porque esse produto celular também pode afetar a durabilidade da terapia do paciente.

E terceiro, também temos que considerar fatores de células T para ativadores de células T porque, por exemplo, se houver células T disfuncionais no sangue periférico do paciente, não é possível expandir. Não se pode persistir no tratamento com ativadores de células T. Eles não ajudam a substituir células T da medula óssea, em geral estão esgotados. Essa é a principal causa de resistência aos 2 ativadores de células T.

Quanto às implicações terapêuticas, isso é extremamente importante porque, por exemplo, o escape de antígeno pode nos ajudar a decidir se é possível usar outro anti-BCMA ou, na falta do antígeno, se devemos mudar de alvo. Você saberá que GPRC5D e FCRL5 são novos alvos que precisam ser considerados. Por último em relação à disfunção de células T, sabendo da sua importância e seu papel na resistência, talvez devamos usar essa terapia mais cedo,

combiná-la com outros agentes para prevenir o esgotamento. E, como sabemos, a terapia que estamos discutindo nesta seção agora trata o estágio recidivado e refratário, mas está avançando. Agradeço a todos por participar desta atividade e espero que tenham gostado da seção. Muito obrigada.

*Esta transcrição foi editada quanto ao estilo e clareza.*

#### **Aviso legal**

Esse documento destina-se apenas a fins educacionais. Não serão dados créditos de Educação Médica Contínua (CME) pela leitura do conteúdo desse documento. Para participar dessa atividade, acesse [www.medscape.org/viewarticle/986336](http://www.medscape.org/viewarticle/986336)

Para dúvidas sobre o conteúdo dessa atividade, entre em contato com o fornecedor da atividade educacional pelo e-mail [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Para assistência técnica, entre em contato com [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net)

A atividade educacional apresentada acima pode envolver cenários baseados em casos simulados. Os pacientes representados nesses cenários são fictícios e nenhuma associação com nenhum paciente real é intencional ou deve ser inferida.

O material aqui apresentado não reflete necessariamente os pontos de vista da Medscape, LLC, ou das empresas que apoiam a programação educacional em [medscape.org](http://medscape.org). Esses materiais podem abordar produtos terapêuticos que ainda não foram aprovados pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA e usos fora da indicação de produtos aprovados. Um profissional de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar o produto terapêutico em questão. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar pacientes ou utilizar qualquer terapia descrita nesta atividade educacional.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC

Medscape