



## EVIDÊNCIAS CONTEMPORÂNEAS SOBRE O TRATAMENTO DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO: REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

*Contemporary evidence on the treatment of patients with multiple myeloma: review of clinical trials*

Jessé Rodrigues de Moraes<sup>1</sup>, Mateus Henrique Reinato<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Serviço de Clínica Médica. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF). Bragança Paulista - SP

### Resumo

**Introdução:** O mieloma múltiplo é um câncer incurável de células plasmáticas monoclonais localizadas na medula óssea, resultando no acúmulo de células plasmáticas anormais e na eventual destruição da arquitetura normal da medula óssea e na interrupção da função óssea fisiológica adequada. Existem várias opções de tratamento para o mieloma múltiplo, embora não existam tratamentos padrão ou uniformes. As opções tradicionais têm sido os inibidores de proteassoma, como o bortezomib, e os medicamentos imunomoduladores, como a talidomida e a lenalidomida. Porém, várias terapias foram recentemente desenvolvidas e aprovadas, incluindo daratumumab. **Objetivo:** Revisar a literatura recente incluindo ensaios clínicos referentes ao tratamento de mieloma múltiplo, buscando sintetizar as principais terapias, seus efeitos adversos e segurança do paciente. **Método:** A base de dados utilizada neste trabalho foi a PUBMED, os resultados foram obtidos empregando-se a seguinte estratégia: "*multiple myeloma*"[title] AND *treatment*[title]. Somente ensaios clínicos publicados no último ano foram selecionados. Foram excluídos da amostra trabalhos que não discutissem o tema proposto de forma adequada. **Resultados:** Este trabalho contou com 11 ensaios clínicos que responderam adequadamente a estratégia de busca estabelecida previamente. **Conclusão:** A maior parte dos estudos tem se focado no tratamento de mieloma múltiplo refratário ou com recidivas (RRMM), uma vez que existem muitos casos em que as primeiras linhas de tratamento falham, mesmo com a diversidade de agentes disponíveis. Entre os tratamentos mais utilizados para pacientes previamente tratados, em especial com lenalidomida, estão aqueles com pomalidomida, daratumumab, bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona em baixas doses, inclusive em combinações. Ainda não há um protocolo definido para escolha da terapia a ser utilizada, de forma que estes estudos apresentam um importante avanço no sentido de reunir evidências para determinar vantagens e desvantagens, não só de cada fármaco e suas combinações, mas também de dosagem e via de aplicação (intravenoso ou subcutâneo).

**Palavras-chave:** Mieloma Múltiplo. Tratamento. Oncologia. Câncer Refratário

### Abstract

**Background:** Multiple myeloma is an incurable cancer of monoclonal plasma cells in the bone marrow, caused by the accumulation of abnormal plasma cells and the eventual destruction of the normal bone marrow architecture and the interruption of physiological bone function. There are several treatment options for multiple myeloma, but there are no uniform standard treatments. Traditional options have been proteasome inhibitors, such as bortezomib, and immunomodulatory drugs, such as thalidomide and lenalidomide, but several new therapies have been developed and approved for the treatment of this type of cancer, including daratumumab. **Aim:** To review the current



literature on clinical trials related to the treatment of multiple myeloma to synthesize as main therapies, their adverse effects and patient safety. Method: the database used in this paper was PUBMED, the results were using the following strategy: "multiple myeloma"[title] AND treatment[title]. Only clinical trials published in the last year were selected. Papers that did not adequately discuss the proposed topic were excluded from the sample. Results: This paper included 11 clinical trials that returned to the search strategy. Conclusion: Most studies have focused on the treatment of refractory or relapsing multiple myeloma (RRMM), as there are many cases where the first lines of treatment fail, despite the diversity of agents available. Among the most used treatments for patients treated, especially with lenalidomide, are those with pomalidomide, daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in low doses, including in models. There is still no defined protocol for choosing the therapy to be used, so these studies present an important advance in terms of gathering evidence to determine the advantages and disadvantages not only of each drug and its solutions, but also of dosage and route application (intravenous or subcutaneous).

**Keywords:** Multiple Myeloma. Treatment. Oncology. Refractory Cancer

### **Introdução**

O mieloma múltiplo é um câncer incurável de células plasmáticas monoclonais localizadas na medula óssea, resultando no acúmulo destas células e na eventual destruição da arquitetura normal da medula óssea, assim como na interrupção da função fisiológica dos ossos. Este tipo de neoplasia é o terceiro câncer mais frequentemente identificado no sangue, depois do linfoma e da leucemia. Apesar do aumento das taxas de sobrevivência, o mieloma múltiplo permanece incurável, e a maioria dos pacientes tende a apresentar progressão da doença após o tratamento. Portanto, a terapêutica atual visa atingir uma quantidade considerável de depuração de células cancerosas e prolongar o período de remissão (MAIESE et al., 2018).

Existem várias opções de tratamento para o mieloma múltiplo, mas não existem tratamentos padrão uniformes. As opções tradicionais têm sido os inibidores de proteassoma, como o bortezomib, e os medicamentos imunomoduladores, como a talidomida e a lenalidomida. Novas terapias foram desenvolvidas e aprovadas para o tratamento deste tipo de câncer, incluindo daratumumab, um anticorpo monoclonal, aprovado em novembro de 2016 pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos. Esta aprovação foi baseada em 2 ensaios clínicos randomizados de Fase III, o CASTOR (daratumumab associado ao bortezomib e à dexametasona *versus* bortezomib associado à dexametasona, ambos para mieloma múltiplo recidivante ou refratário), e o POLLUX (daratumumab associado à lenalidomida e dexametasona *versus* lenalidomida com dexametasona no tratamento de mieloma múltiplo recorrente ou refratário). Porém, ainda são necessárias evidências de uso destas novas combinações e medicamentos para garantir a segurança dos pacientes, dada sua fragilidade inerente à doença (MAIESE et al., 2018).

Este trabalho se propôs a revisar a literatura recente, incluindo estudos clínicos que discutissem o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo. Com isso, pretende-se fornecer informações que poderão ser consultadas com facilidade no intuito de guiar a terapêutica frente a casos de tão complexa neoplasia, como é o caso do mieloma múltiplo.



## Objetivo

Revisar os ensaios clínicos recentes que discutiram o tratamento de mieloma múltiplo buscando sintetizar informações relacionadas às principais terapias, seus efeitos adversos e segurança do paciente.

## Método

Este trabalho tem caráter exploratório e baseia-se no método de revisão da literatura com síntese de evidências clínicas. A base de dados utilizada na seleção dos ensaios foi a PUBMED, com o emprego da seguinte estratégia de busca: "*multiple myeloma*"[title] AND *treatment*[title]. Somente ensaios clínicos publicados no último ano foram selecionados. Foram excluídos da amostra artigos que não englobavam o tema proposto.

## Resultados

A busca foi realizada no dia 22 de outubro de 2021. De início foram identificados 129 artigos que responderam à estratégia de busca pré-estabelecida. Após a leitura dos títulos e resumos, apenas um trabalho foi excluído por se tratar de uma carta a um editor de um periódico científico. Após esta etapa, os 11 artigos restantes foram lidos na íntegra, resumidos, e apresentados na seção de discussão em ordem cronológica considerando o ano e o mês de sua publicação.

## Discussão

Siegel et al. (2020), avaliaram a segurança e eficácia da pomalidomida, dexametasona em dose baixa e daratumumab em pacientes previamente tratados com lenalidomida que apresentaram mieloma múltiplo recidivante ou refratário (RRMM), após uma ou duas linhas de tratamento prévio em estudo de fase 2. Os pacientes receberam 4 mg de pomalidomida por dia entre os dias 1 e 21, e 40 mg de dexametasona por semana (em ciclos de 28 dias). O daratumumab foi administrado conforme recomendado na dose de 16 mg/kg. O objetivo primário do estudo foi avaliar a taxa de resposta geral (ORR) nos pacientes, e análises secundárias incluíram a sobrevivência livre de progressão (PFS) e segurança. Por protocolo, todos os pacientes (n = 112) haviam recebido lenalidomida em seu último regime de tratamento (sendo 75% refratários ao medicamento). A ORR foi de 77,7% (sendo de 76,2% dos pacientes eram refratários à lenalidomida), e o acompanhamento médio foi de 17,2 meses. A PFS mediana não foi alcançada (taxa de 75,1% em um ano) e o evento adverso hematológico mais comum foi neutropenia (62,5%). Além disso, infecções foram relatadas em 31,3% dos pacientes, sendo que 13,4% contraíram pneumonia. Esses resultados demonstraram a segurança e eficácia da terapia à base de pomalidomida como segunda linha de tratamento em pacientes com RRMM, mesmo imediatamente após a falha da lenalidomida, o que indicaria que a mudança da classe do agente imunomodulador não se mostra necessária.

Usmani e colaboradores (2021), realizaram uma pesquisa para avaliar a satisfação relatada pelos pacientes que passavam por terapia num estudo de fase 3, que utilizou daratumumab intravenoso (DARA IV) e subcutâneo (DARA SC), em pacientes com RRMM. Os medicamentos foram administrados separadamente de forma semanal (ciclos 1-2), a cada duas semanas (ciclos 3-6) e a cada 4 semanas (a partir do ciclo 7). Os pacientes preencheram uma versão modificada do Questionário de Satisfação com a Terapia para Câncer (CTSQ) em intervalos semanais (ciclos 1 e 2), mensais (a partir do ciclo 3) e no final do tratamento. Os resultados para cada item e a pontuação no domínio Satisfação com a Terapia (SWT) foram avaliados utilizando estatística descritiva, e a



distribuição das respostas para os itens individuais foi calculada para cada avaliação. A proporção de pacientes para os quais a alteração da pontuação do domínio SWT, desde a primeira avaliação, atingiu ou excedeu a diferença minimamente importante de 5,9 pontos, foi calculada em cada momento de aplicação da avaliação. Ao todo, 259 pacientes foram randomizados para DARA IV e 263 para DARA SC. As pontuações médias para as questões do domínio SWT foram altas e amplamente positivas durante o tratamento, e as respostas indicando percepções positivas da terapia foram dadas por uma proporção numericamente maior de pacientes no grupo DARA SC em comparação ao grupo DARA IV. As alterações, desde a primeira avaliação, nas pontuações do domínio SWT, atenderam ou excederam a diferença minimamente importante em uma média de aproximadamente 40% dos pacientes. Os autores concluíram que, neste estudo, os pacientes no grupo com aplicação de DARA SC se mostraram mais satisfeitos com sua terapia contra o câncer do que aqueles no grupo com aplicação de DARA IV.

Dimopoulos et al. (2021), realizaram um estudo clínico de fase 3 que demonstrou uma maior eficácia da administração de pomalidomida, bortezomib e dexametasona (chamada de PVd, em função dos nomes comerciais dos medicamentos) em comparação com apenas bortezomib e dexametasona (Vd), em pacientes com RRMM tratados com lenalidomida, incluindo aqueles refratários a ela. Em sua análise, os autores avaliaram os resultados em pacientes na primeira recaída (n = 226) em função do estado refratário de seus tumores à lenalidomida, exposição anterior ao bortezomib e transplante de células-tronco (SCT) anterior. O PVd, como segunda linha, melhorou significativamente o PFS se comparado ao Vd em pacientes refratários à lenalidomida (17,8 *versus* 9,5 meses), e pacientes não refratários à lenalidomida (22,0 *versus* 12,0 meses), pacientes com bortezomib prévio (17,8 *versus* 12,0 meses), e pacientes com SCT anterior (22,0 *versus* 13,8 meses) ou sem (16,5 *versus* 9,5 meses). Em pacientes sem bortezomib anterior, a mediana da PFS foi de 20,7 *versus* 9,5 meses. Uma melhora significativa na taxa de resposta geral também foi observada com PVd *versus* Vd em pacientes refratários à lenalidomida (85,9% *versus* 50,8%) e não refratários (95,7% *versus* 60,0%), com resultados semelhantes, independentemente de um tratamento anterior com bortezomib ou SCT. Esses dados, segundo os pesquisadores, demonstraram o benefício do PVd na primeira recaída, incluindo imediatamente após a falha do tratamento inicial com lenalidomida e outros tratamentos de primeira linha comuns.

Tzogani e colaboradores (2021), realizaram um estudo clínico que levou à aprovação da aplicação de mafotodina belantamab para pacientes com mieloma múltiplo na Europa. A autorização, concedida em agosto de 2020, abrangia pacientes adultos que receberam pelo menos quatro terapias anteriores e que se mostraram refratários a pelo menos um proteassoma inibidor (IP), um agente imunomodulador (IMiD) ou um anticorpo monoclonal anti-CD38 (mAb), e que demonstraram progressão da doença na última terapia. A mafotodina belantamab é um agente que combina um mAb, ligando-se especificamente ao antígeno de maturação de células B, com um agente citotóxico. A avaliação se deu no âmbito de um estudo aberto de fase 2, de dois grupos, multicêntrico, com pacientes com mieloma múltiplo que tiveram recidiva após o tratamento com pelo menos três terapias anteriores, que eram refratários a uma IMiD, um IP e um mAb anti-CD38, sozinho ou em combinação. Os pacientes foram randomizados para receber 2,5 mg/kg (n = 97) ou 3,4 mg/kg (n = 99) de mafotodina belantamab por infusão intravenosa a cada 3 semanas, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O medicamento alcançou ORR de 32% com uma duração mediana de resposta de 11 meses, e as reações adversas notificadas com mais frequência foram ceratopatia (31%), trombocitopenia (22%) e anemia (21%). Com relação aos riscos para córnea associados ao



tratamento, os pacientes precisariam ser submetidos a exames oftálmicos específicos para que quaisquer achados pudessem ser rápida e adequadamente gerenciados. Os pesquisadores concluíram que a ORR e a duração de resposta alcançadas foram clinicamente significativas. Dado o perfil de toxicidade controlável, e considerando que o medicamento utilizado tem um mecanismo de ação diferente daquele dos tratamentos autorizados neste grupo de pacientes, o risco benefício para a monoterapia com mafodotina belantamab foi considerado positivo, embora a evidência de eficácia e segurança não tenha sido tão abrangente como normalmente exigido. Os autores também ressaltaram que este foi o primeiro anticorpo monoclonal a atingir esse antígeno no mieloma múltiplo, o que representou uma verdadeira novidade do ponto de vista farmacológico.

Khan et al. (2021), relataram os resultados de um estudo de fase 1 que avaliou a segurança e a atividade anticâncer do linsitinib, inibidor do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1R), combinado com bortezomib e dexametasona em tratamento para RRMM. Dezenove pacientes foram incluídos em quatro grupos com escalonamento de dose (75-150 mg, duas vezes por dia). A dose máxima tolerada de linsitinib foi de 125 mg, e os efeitos adversos mais frequentes, que ocorreram em mais de 10% dos pacientes, foram trombocitopenia (53%), dor óssea (26%), neutropenia (21%), diarreia (14%), anemia (14%), erupção cutânea (10 %) e infecção pulmonar (10%). A interrupção do estudo devido a efeitos adversos relacionados ao tratamento foi baixa (16%). Em todos os grupos, a ORR média foi de 61%, e 3 respostas parciais ou maiores, além de uma doença estável, foram observadas em pacientes refratários ao IP (n = 5). A PFS mediana foi de 7,1 meses. Como conclusão, os pesquisadores relataram que linsitinib associado ao bortezomib e dexametasona demonstraram um perfil de segurança administrável, enquanto o benefício clínico, particularmente em pacientes refratários a IP, justificaria uma exploração mais aprofundada.

Jimenez-Zepeda et al. (2021), avaliaram os resultados do tratamento com diferentes combinações de fármacos em pacientes com mieloma múltiplo ineligível para transplante (TIMM). Considerou-se que o bortezomib era o tratamento preferencial de primeira linha no Canadá até a introdução da lenalidomida e da dexametasona em dose baixa, e que existiam poucos dados comparativos para justificar a seleção dos regimes. Para tanto, utilizaram o banco de dados da *Canadian Myeloma Research Group* para avaliar o resultado do tratamento de 1156 pacientes com TIMM, em quatro diferentes combinações: ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona ou prednisona (CyBorD/P); bortezomib, melfalano ou prednisona (VMP); bortezomib e dexametasona ou prednisona (VD/P); e lenalidomida e dexametasona em dose baixa (Ld). Ao todo, 82% destes pacientes receberam uma das combinações com bortezomib, enquanto 18% receberam Ld. A PFS mediana foi de 21,0; 21,1; 13,2 e 28,5 meses e a sobrevida geral (OS) mediana foi de 52,0; 63,6; 30,8 e 65,7 meses, nos grupos CyBorD/P, VMP, VD/P e Ld, respectivamente. Não houve diferença significativa na PFS e OS entre os dois regimes de trios com bortezomib e o tratamento com Ld foi associado a uma PFS mais longa, mas não a uma OS significativamente superior. Além disso, os resultados com a dupla de esteroides e bortezomib foram inferiores (VD/P). No entanto, a análise multivariada identificou características relacionadas à biologia da doença como um dos fatores prognósticos mais importantes para PFS e OS, o que provavelmente influenciou os resultados observados em diferentes regimes de tratamento, segundo os pesquisadores.

Fazzi e colaboradores (2021), realizaram um ensaio clínico de fase 2 para avaliar o tratamento com isoleucina 2 (IL2) e zoledronato após transplante autólogo de medula óssea em pacientes com mieloma múltiplo. Para isso, quarenta e quatro pacientes com diagnóstico histologicamente comprovado de mieloma múltiplo foram selecionados ao obter remissão parcial em amostras de



medula óssea após 3 meses do transplante autólogo. A IL2 foi administrada do dia 1 ao 7. No primeiro ciclo, a dose diária foi de  $2 \times 10^6$  UI, enquanto nos ciclos subsequentes a dose de IL2 foi progressivamente aumentada, com aumentos de 25% a cada ciclo, até evidência de toxicidade ou aumento para  $8 \times 10^6$  UI. Quatro mg de ácido zoledrônico foram infundidos no dia 2, e a análise de citometria de fluxo de linfócitos  $\gamma\delta$  foi realizada nos dias 1 e 8 dos ciclos de tratamento. Os autores reportaram um tempo médio de progressão de 22,5 meses, e a remissão completa com imunofixação negativa foi obtida em 18% dos pacientes, o que se correlacionou com um tempo significativamente maior de progressão. O tratamento foi bem tolerado sem toxicidades, e após uma semana de tratamento com IL2 e zoledronato, os linfócitos  $\gamma\delta$ , V $\gamma$ 9 $\delta$ 2, CD57 +, efetor, efetor tardio e  $\gamma\delta$  de memória aumentaram, embora nos ciclos subsequentes tenha havido redução progressiva dessa expansão. Os pesquisadores concluíram que o tratamento de manutenção com IL2 e zoledronato apresentou atividade modesta em pacientes com mieloma múltiplo após transplante autólogo de medula óssea.

Venner et al. (2021), estudaram o regime de carfilzomib, ciclofosfamida e dexametasona (wKCD) em um ensaio clínico de fase 2 de grupo único, explorando um regime livre de imunomoduladores (IMiD) em RRMM. O carfilzomib ( $20/70$  mg/m<sup>2</sup>), a dexametasona (40 mg) e a ciclofosfamida ( $300$  mg/m<sup>2</sup>) foram administrados semanalmente em ciclos de 28 dias. O parâmetro primário de análise foi a resposta geral após quatro ciclos. Já os secundários incluíram toxicidade, profundidade de resposta, PFS e OS. Os exploratórios incluíram o impacto da citogenética, exposição prévia à terapia e resultados no teste de Cadeias Leves Livres no Soro (sFLC). A pesquisa avaliou 76 pacientes e a ORR mediana foi de 85%, a OS foi de 27 meses, e a PFS de 17 meses. A citogenética de alto risco resultou em piores ORR (75% versus 97%) e OS mediana (18 meses versus não relatado), com uma tendência a uma pior PFS mediana (14 versus 22 meses). Aplicação anterior de inibidor de proteassoma ou lenalidomida não influenciaram a OS ou PFS, e o sFLC foi observado em 15% dos pacientes com uma mediana da PFS de 17 meses quando incluído como um evento de progressão. Os eventos adversos não hematológicos mais comuns foram infecciosos (40%), vasculares (17%) e cardíacos (15%). Os pesquisadores concluíram que o wKCD se mostrou um regime seguro e eficaz na recaída, especialmente para pacientes inelegíveis para terapias baseadas na lenalidomida.

Bringhen e colaboradores (2021), atuaram dentro do estudo ICARIA-MM, em que isatuximab em conjunto com pomalidomida-dexametasona mostrou prolongar a PFS mediana em pacientes com RRMM, como parte de um subgrupo que avaliou o benefício do tratamento com este medicamento em função das linhas anteriores de tratamento, assim como do estado refratário do paciente. Para tanto, um total de 307 pacientes foram randomizados para isatuximabe-pomalidomida-dexametasona (n = 154) ou pomalidomida-dexametasona (n = 153). O isatuximab (10 mg/kg por via intravenosa) foi administrado semanalmente no primeiro ciclo de 28 dias e, em seguida, a cada duas semanas, e doses padrão de pomalidomida-dexametasona foram administradas. No geral, 102 (66%) pacientes que receberam isatuximabe-pomalidomida-dexametasona, e 101 (66%) pacientes que receberam pomalidomida-dexametasona, receberam de 2 a 3 linhas de tratamento anteriores, e 52 (34%) e 52 (34%) receberam mais de 3 linhas anteriores, respectivamente. A PFS mediana foi maior com isatuximabe-pomalidomida-dexametasona versus pomalidomida-dexametasona para pacientes que receberam de 2 a 3 linhas anteriores de terapia (12,3 versus 7,8 meses), e mais de 3 linhas anteriores de terapia (9,4 versus 4,3 meses). A PFS mediana foi maior com isatuximab-pomalidomida-dexametasona versus pomalidomida-dexametasona para pacientes que eram refratários à lenalidomida (11,4 versus 5,6 meses), refratários à lenalidomida de última linha (11,6 versus 5,7



meses), refratários a um inibidor de proteassoma (11,4 *versus* 5,6 meses) e duplo-refratários (11,2 *versus* 4,8 meses). A ORR em pacientes recebendo isatuximab-pomalidomida-dexametasona *versus* pomalidomida-dexametasona foi de 59,0% *versus* 31,4% nos refratários à lenalidomida; 60,2% *versus* 32,2% em refratários a IP; e 58,6% contra 29,9% em pacientes duplo-refratários. Como conclusão, os pesquisadores relataram que a combinação isatuximab-pomalidomida-dexametasona melhorou a PFS e ORR, independentemente das linhas anteriores de terapia ou estado refratário.

Pimpinelli et al. (2021), avaliaram a segurança e imunogenicidade da vacina BNT162b2 para SARS-CoV-2 em 42 pacientes com mieloma múltiplo e 50 com doenças mieloproliferativas (MPM, sendo 20 leucemias mieloides crônicas e 30 neoplasias mieloproliferativas), todos em tratamento ativo contra o câncer, em comparação com grupo controle de 36 pacientes sem câncer. Os indivíduos testados positivos para SARS-CoV-2 foram excluídos. O objetivo primário foi comparar as concentrações de Imunoglobulina G (IgG) anti-SARS-CoV-2 e as taxas de soroproteção entre os grupos na terceira e quinta semanas após a primeira dose. Em 5 semanas, as concentrações médias geométricas de IgG no grupo controle foram de 353,3 UA/mL *versus* 106,7 UA/mL em pacientes com mieloma múltiplo e 172,9 UA/mL em pacientes com MPM. A taxa de soroproteção no ponto de corte de 15 UA/mL foi de 100% nos controles em comparação com 78,6% no grupo com mieloma múltiplo, e 88% nos pacientes com MPM. Um tratamento contínuo sem daratumumab foi associado a uma maior probabilidade de resposta em pacientes com mieloma múltiplo, e nenhum esfregaço mostrou-se positivo em testes realizados ao longo do estudo. Os autores concluíram que a vacina BNT162b2 demonstrou ser imunogênica em diferentes graus entre os grupos. A resposta foi de 88% em pacientes com MPM, mas os pacientes com mieloma múltiplo apresentaram resposta significativamente menor, particularmente aqueles em tratamento baseado em anti-CD38. Assim, a pesquisa sugeriu que esses últimos pacientes deveriam ser orientados a manter as máscaras e o distanciamento social, independentemente do estado de vacinação, e que seus familiares precisariam ser vacinados para reduzir o risco de contágio familiar.

Por fim, Tremblay e colaboradores (2021), realizaram um ensaio clínico multicêntrico de fase 2b, aberto e de grupo único, que avaliou a aplicação de selinexor com dexametasona em baixa dose para pacientes com RRMM. A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) foi um parâmetro secundário medido neste estudo por meio da Avaliação Funcional da Terapia do Câncer para Mieloma Múltiplo (FACT-MM). Os autores avaliaram o impacto do tratamento com selinexor neste parâmetro, e relataram duas abordagens para calcular diferenças clínicas minimamente importantes para a FACT-MM. Os dados para esta avaliação foram coletados no início do estudo, no dia 1 de cada ciclo de tratamento de 4 semanas, e no final do tratamento. Duas abordagens para avaliar diferenças mínimas clinicamente importantes foram exploradas, sendo a primeira definida como 10% do intervalo do instrumento, e a segunda com base nas diferenças de linha de base médias estimadas entre as pontuações de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS). A análise de diferença *post-hoc* comparou a mudança nas pontuações da linha de base no fim do tratamento para aqueles que responderam ou não responderam à terapêutica. No total, 80 pacientes foram analisados, com número médio de terapias anteriores de 7,9 e duração média do mieloma de 7,6 anos. Cada limite exploratório de diferenças clínicas minimamente importantes produziu resultados consistentes, em que a maioria dos pacientes não experimentou declínio na QVRS durante os primeiros seis ciclos de tratamento. Os que responderam ao tratamento experimentaram menos declínio na QVRS desde o início até o fim do tratamento, comparados aos que não responderam, o que foi significativo para apenas uma das análises realizadas, mas não para outras pontuações. Os



pesquisadores concluíram o estudo ressaltando que a maioria dos pacientes não apresentou declínio na QVRS com base em diferenças mínimas clinicamente importantes durante os ciclos iniciais de tratamento com selinexor e dexametasona.

### **Conclusão**

Este trabalho revisou 11 artigos recentes, publicados no último ano, com respeito a estudos clínicos realizados em pacientes com mieloma múltiplo. A maior parte dos estudos tem se focado no tratamento de mieloma múltiplo refratário ou com recidivas (RRMM), uma vez que existem muitos casos em que as primeiras linhas de tratamento falharam, mesmo com a diversidade de agentes disponíveis. Entre os tratamentos mais utilizados para pacientes previamente tratados, em especial com lenalidomida, estão aqueles com pomalidomida, daratumumab, bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona em baixas doses, inclusive em combinações. Ainda não há um protocolo definido para escolha da terapia a ser utilizada, de forma que estes estudos apresentam um importante avanço no sentido de reunir evidências para determinar vantagens e desvantagens não só de cada fármaco e suas combinações, mas também de dosagem e via de aplicação (intravenoso ou subcutâneo).

Outra questão abordada nos artigos avaliados foi a qualidade de vida dos pacientes com câncer submetidos a estes tratamentos, bem como o desenvolvimento de novas terapias que se mostrem mais promissoras para os casos de pacientes que se mostrem refratários a diversos tratamentos. Para os estudos futuros, sugere-se não só o desenvolvimento de medicamentos como a mafotodina belantamab, que explorem mais as possíveis vias bioquímicas de ação, mas também estudos que avaliem e comparem estes métodos. Tais trabalhos são essenciais para que haja mais evidências e, assim, clínicos poderão avaliar e selecionar os métodos mais promissores de tratamento para cada paciente, em especial contra casos que se mostram resistentes às terapias convencionais.

### **Referências**

- BRINGHEN, S. et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia Research*, v. 104, p. 106576, maio 2021.
- DIMOPOULOS, M. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): outcomes by prior treatment at first relapse. *Leukemia*, v. 35, n. 6, p. 1722–1731, jun. 2021.
- FAZZI, R. et al. Phase II Trial of Maintenance Treatment With IL2 and Zoledronate in Multiple Myeloma After Bone Marrow Transplantation: Biological and Clinical Results. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 573156, 2021.
- JIMENEZ-ZEPEDA, V. H. et al. Real-world outcomes with bortezomib-containing regimens and lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of transplant-ineligible multiple myeloma: a multi-institutional report from the Canadian Myeloma Research Group database. *British Journal of Haematology*, v. 193, n. 3, p. 532–541, maio 2021.
- KHAN, S. et al. A phase-1 trial of linsitinib (OSI-906) in combination with bortezomib and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*, v. 62, n. 7, p. 1721–1729, jul. 2021.
- MAIESE, E. M. et al. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*, v. 40, n. 3, p. 480- 494.e23, 1 mar. 2018.





PIMPINELLI, F. et al. Fifth-week immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with multiple myeloma and myeloproliferative malignancies on active treatment: preliminary data from a single institution. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 14, n. 1, p. 81, 2021.

SIEGEL, D. S. et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment. *Leukemia*, v. 34, n. 12, p. 3286–3297, dez. 2020.

TREMBLAY, G. et al. Quality of life analyses in patients with multiple myeloma: results from the Selinexor (KPT-330) Treatment of Refractory Myeloma (STORM) phase 2b study. *BMC cancer*, v. 21, n. 1, p. 993, 6 set. 2021.

TZOGANI, K. et al. EMA Review of Belantamab Mafodotin (Blenrep) for the Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *The Oncologist*, v. 26, n. 1, p. 70–76, jan. 2021.

USMANI, S. Z. et al. Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 147, n. 2, p. 619–631, fev. 2021.

VENNER, C. P. et al. Weekly carfilzomib plus cyclophosphamide and dexamethasone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: Final results from the MCRN-003/MYX.1 single arm phase II trial. *American Journal of Hematology*, v. 96, n. 5, p. 552–560, 1 maio 2021.