

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



# **Avaliação da eficácia das terapias CAR-T em Mieloma Múltiplo**

**Mariana Alexandra Pereira Santana**

Monografia orientada pelo professor Doutor João Manuel Braz Gonçalves,  
Categoria: Professor Catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade de  
Lisboa

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2024**



**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



# **Avaliação da eficácia das terapias CAR-T em Mieloma Múltiplo**

**Mariana Alexandra Pereira Santana**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo professor Doutor João Manuel Braz Gonçalves,  
Categoria: Professor Catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade de  
Lisboa

**2024**

## Agradecimentos

O desenvolvimento desta monografia não teria sido possível sem a ajuda de muitas pessoas, pessoas estas que marcaram o meu percurso de vida.

Primeiramente, ao Professor Doutor João Gonçalves, que tornou a elaboração desta monografia muito mais simples e interessante. Graças a si, às suas aulas, despertei um grande interesse na temática das Terapias Avançadas e dos Medicamentos Biológicos, espero um dia poder aprofundar ainda mais os meus conhecimentos nesta área.

Aos professores do MIFC que me acompanharam ao longo destes 5 anos que me permitiram crescer enquanto futura profissional de saúde.

Aos meus amigos, todos os que me acompanharam até aqui e aos que ficaram pelo caminho, todos os que me marcaram e fizeram parte do meu percurso, obrigada por tudo, marcaram-me para sempre, estarão sempre comigo.

Queria agradecer ainda à minha família por sempre me ter apoiado ao longo do curso e por estar sempre ao meu lado em todas as etapas mais importantes da minha vida.

Em especial, queria agradecer ao meu pai e à minha mãe, Paulo e Celeste Santana, muito obrigada por tudo o que me proporcionaram, todos os sacrifícios que fizeram por mim e por todo o amor. Obrigada por todo o vosso apoio incondicional, por serem como são e por me tornarem na pessoa que sou, estou eternamente grata por tudo.

Gostaria de deixar ainda um profundo agradecimento ao meu avô, Estêvão Santana, que foi o meu mentor, meu grande amigo e o meu modelo a seguir durante muitos anos da minha vida. Obrigada por toda a tua ajuda, por todo o teu carinho e toda a tua sabedoria, sei que sem ti não teria chegado onde estou, espero que onde quer que estejas continues orgulhoso de mim.

Por fim, mas não menos importante, quero agradecer ao meu namorado, Sérgio Requixa, por teres sido o meu melhor amigo ao longo destes últimos 4 anos, por sempre me apoiares e me fazeres acreditar em mim e por me fazeres ser melhor.

## Resumo

As terapias CAR-T são um tratamento inovador em constante desenvolvimento científico. Ao dia de hoje, têm sido analisados e avaliados os processos de fabrico, o perfil de benefício-risco destas terapias, bem como criadas resoluções para os problemas identificados, de modo a melhorar este tipo de terapêutica biológica.

Nesta monografia, foram analisados os problemas inerentes à atual produção das terapias CAR-T, bem como o seu perfil de benefício-risco. Com as informações obtidas, realizou-se uma avaliação do risco e obtiveram-se possíveis soluções para os problemas identificados. Existem vários métodos em estudo que permitiriam melhorar tanto o alcance das terapias CAR-T, como o seu custo e tempo de produção.

O Mieloma Múltiplo, sendo uma doença que deteriora multidimensionalmente a qualidade de vida da população afetada, é alvo de muitos estudos. Terapias CAR-T foram autorizadas recentemente para esta patologia, onde têm revolucionado a qualidade de vida dos doentes que vivem com Mieloma Múltiplo Recidivante/Refratário. O ide-cel e o cilta-cel, as terapias mais recentes para esta patologia, foram alvo de comparação e análise escrutinada nesta monografia. Tendo em conta os perfis de eficácia e segurança, tanto nos estudos pivotais como nos dados a longo prazo, bem como através das perspetivas dos doentes, foi possível comparar estudos, examinar dados, verificar relatos de doentes e muito mais. Com toda a informação angariada ao longo deste trabalho, concluiu-se que o cilta-cel tinha mais benefícios clínicos e um quadro de efeitos secundários menor, relativamente ao ide-cel. Independentemente dos dados estatísticos, as duas medicações obtiveram resultados muito benéficos e foram consideradas muito favoráveis, tanto pela análise dos dados de eficácia e segurança, como pelos relatos dos doentes.

Estas medicações surgiram como um grande avanço na terapêutica do mieloma múltiplo e, à custa delas, milhares de avanços científicos a nível das terapias com células CAR-T se encontram em estudos pré-clínicos e clínicos. Estes avanços são fulcrais para tentar mitigar os efeitos da doença na população e restaurar a sua qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Mieloma Múltiplo (MM); CAR-T; ide-cel; cilta-cel; BCMA.

## **Abstract**

CAR-T therapies are an innovative treatment undergoing constant scientific development. Today, the manufacturing processes, the benefit-risk profile of these therapies have been analysed and evaluated, as well as solutions to the problems identified, in order to improve this type of biological therapy.

This monograph analyses the problems inherent in the current production of CAR-T therapies, as well as their benefit-risk profile. With the information obtained, a risk assessment was carried out and possible solutions to the problems identified were obtained. There are several methods currently being studied that could improve the reach of CAR-T therapies, as well as their cost and production time.

Multiple Myeloma, being a disease that multidimensionally deteriorates the quality of life of the affected population, is the subject of many studies. CAR-T therapies have recently been authorised for this pathology, where they have revolutionised the quality of life of patients living with relapsed/refractory Multiple Myeloma. Ide-cel and cilta-cel, the most recent therapies for this pathology, have been compared and scrutinised in this paper. Taking into account efficacy and safety profiles both in pivotal studies and in long-term data, as well as through the patient perspectives, it was possible to compare studies, examine data, verify patient reports and much more. With all the information gathered in the course of this work, it was concluded that cilta-cel had more clinical benefits and a lower side-effect profile than ide-cel. Regardless of the statistical data, both medications obtained very beneficial results and were considered very favourable, both by analysing the efficacy and safety data and by patient reports.

These drugs have emerged as a major breakthrough in multiple myeloma therapy and, thanks to them, thousands of scientific advances in CAR-T cell therapies are in pre-clinical and clinical studies. These advances are crucial in trying to mitigate the effects of the disease on the population and restore their quality of life.

**Keywords:** Multiple Myeloma (MM); CAR-T; ide-cel; cilta-cel; BCMA.

# Índice:

<b>Agradecimentos</b> .....	4
<b>Resumo</b> .....	5
<b>Abstract</b> .....	6
<b>Introdução</b> .....	8
O que é o Mieloma Múltiplo? .....	8
Quais são as terapias existentes para o Mieloma Múltiplo? .....	8
Terapias CAR-T .....	10
Processo de produção até à receção das células .....	10
Mecanismos de Resistência às Terapias CAR-T .....	14
Avaliação de Risco: Limitações e como as ultrapassar .....	16
<b>Terapias CAR-T para o MM</b> .....	18
Idecabtagene vicleucel e Ciltacabtagene autoleucel.....	18
Diferenças dos mecanismos de ação e em que é que isso se traduz .....	19
Estudos de Eficácia e Segurança .....	20
KarMMa .....	20
MMY2001 .....	21
<b>Comparações e Resultados</b> .....	21
Caracterização dos Estudos .....	22
Análise do Perfil de Eficácia .....	24
Dados de Eficácia a longo prazo .....	25
Análise do Perfil de Segurança .....	26
Dados de Segurança a longo prazo.....	28
Perspetivas dos doentes (Análise de Eficácia e Segurança).....	29
Ciltacabtagene autoleucel (CARTITUDE 1).....	30
Idecabtagene vicleucel (KarMMa 2).....	33
<b>Terapias CAR-T em desenvolvimento para o MM</b> .....	39
<b>Conclusão</b> .....	41
<b>Referências:</b> .....	43

# Introdução

## O que é o Mieloma Múltiplo?

O mieloma múltiplo (MM) é um tipo de cancro não hereditário que afeta os plasmócitos da medula óssea (1,2). Estes plasmócitos, ao ficarem disfuncionais, começam a produzir proteínas anormais em excesso, chamadas proteína M, que estão no âmago dos problemas associados a esta patologia.

As proteínas M, também conhecidas como imunoglobulinas monoclonais, atuam no aumento da produção de cadeias leves livres, que prejudicam a função renal e a longo prazo podem levar a casos de insuficiência renal. Estas situações são muito perigosas pois podem ser assintomáticas e por isto, ser indetetáveis até à realização de análises laboratoriais.

Outros efeitos destas proteínas ocorrem a nível do sangue, tornando-o mais espesso e podendo causar lesões preocupantes com formação de coágulos sanguíneos, mais especificamente a níveis cerebral, renal, cardíaco e do sistema periférico. A população com MM apresenta então um risco mais elevado de desenvolvimento de um AVC, enfarte do miocárdio ou neuropatia.

O aparecimento de células tumorais na medula óssea leva à diminuição de células saudáveis e normais deste órgão, tais como as células precursoras dos plasmócitos e das células sanguíneas. Dado estas alterações, é normal ocorrerem casos de anemia e a longo prazo, diminuição leucocitária, plaquetária e de imunoglobulinas, tornando esta população que sofre de MM mais suscetível a desenvolver infeções.

Outra função muito importante de uma medula óssea funcional e saudável é a produção de citocinas através dos plasmócitos. As citocinas desempenham funções muito importantes no organismo humano, como a regeneração óssea. Ao haver decréscimo do número de plasmócitos saudáveis devido à replicação celular das células cancerígenas, irá ocorrer um declínio na regeneração óssea e passar a haver maior reabsorção de cálcio dos ossos, o que origina fragilidade óssea e maior probabilidade de fraturas. Alguns dos ossos mais afetados por esta fragilidade são os ossos longos, os das costelas, vértebras e crânio. Ao haver perda de cálcio ósseo, pode também originar situações de hipercalcemia, o que pode originar alterações da função renal e do estado de consciência. (1)

## Quais são as terapias existentes para o Mieloma Múltiplo?

Embora exista muita pesquisa feita sobre esta doença, o mieloma múltiplo permanece uma patologia sem cura. No entanto, existem vários tratamentos no mercado para prolongar o tempo e qualidade de vida do doente. Alguns dos tratamentos aprovados incluem a quimioterapia, através de medicamentos como doxorrubicina ou etoposido, corticosteroides como dexametasona e prednisolona (3), imunomoduladores como a talidomida e lenalidomida, inibidores do proteossoma como bortezomib e carfilzomib, anticorpos monoclonais anti-CD38 como daratumumab (2), terapias CAR-T entre outras.

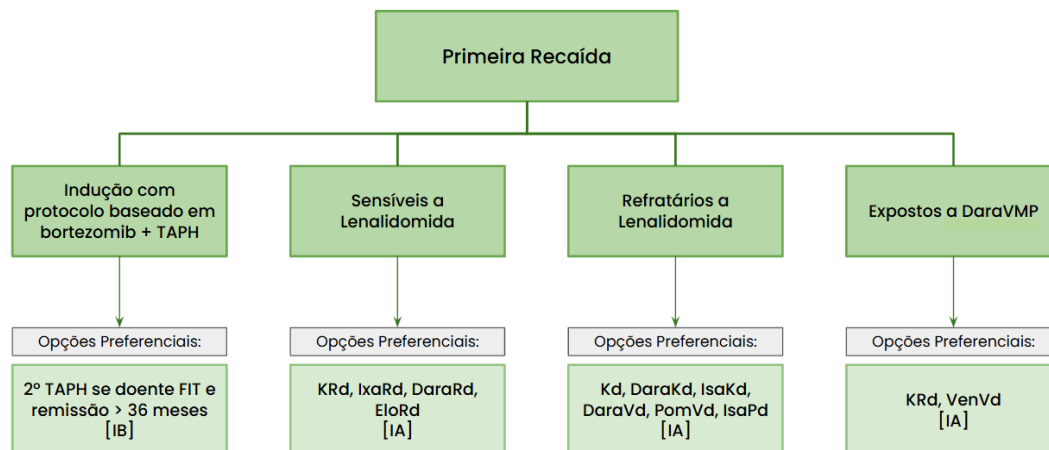
As opções terapêuticas Standard of Care (SoC) variam consoante a idade, gravidade e extensão da doença e também consoante a elegibilidade para transplante de células estaminais.

No caso de doentes saudáveis e mais jovens e elegíveis para transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH), as opções de primeira linha são as terapêuticas quádruplas DaraVTD (daratumumab + bortezomib + dexametasona + talidomida) ou DaraVRD (daratumumab + bortezomib + dexametasona + lenalidomida). No caso de não ser elegível para TAPH, a primeira linha trata-se de Dara-VMP (daratumumab + bortezomib + melfalano), ou DaraRD (daratumumab + dexametasona + lenalidomida).

A segunda linha terapêutica vai ser escolhida, tendo em conta as comorbilidades do doente, a sua saúde, gravidade do MM, fragilidades, toxicidades e terapêutica administrada em primeira linha. Saber a terapia administrada em primeira linha permite avaliar a resistência a certas terapias, perceber qual foi a causa da recidiva e tentar escolher grupos terapêuticos diferentes para uma nova abordagem, de modo a encontrar a terapêutica mais eficaz para cada doente.

Após a primeira recaída, normalmente para analisar que terapêutica instituir, tem-se em conta a resposta à lenalidomida pelo doente. Se a doença progredir num período de 60 dias após a terapêutica padrão com lenalidomida, é considerado um caso de doença refratária à lenalidomida. Caso contrário, os doentes são considerados sensíveis à lenalidomida se a recaída ou progressão for registada após mais de 60 dias de tratamento com lenalidomida ou se os doentes estiverem apenas a receber lenalidomida de manutenção. (4)

Abaixo (Figura 1) encontra-se um esquema terapêutico baseado nas recomendações publicadas na Acta Médica Portuguesa em 2023. (5)



**Figura 1: Esquema terapêutico após a primeira recaída da terapêutica para o MM**

Adaptado de: João C, Bergantim R, Santos J, Afonso C, Bernardo P, Coelho H, et al. Recomendações do Grupo Português do Mieloma Múltiplo para Tratamento do Mieloma Múltiplo. Acta Med Port. 3 de Julho de 2023;36(7–8):517–26. (5)

Relativamente às terapias CAR-T, estas estão aprovadas para MM recidivante e/ou refratário, que mesmo após a utilização de 3 grupos terapêuticos diferentes (agente imunomodulador, inibidor de proteossomas e anticorpo anti-CD38), existe progressão de doença devido à falta de eficácia/duração dos efeitos terapêuticos.

Apesar de haver um grande leque de terapêuticas para esta população, continuam a haver muitos casos de pessoas com Mieloma Múltiplo Recidivante/Refratário (MMRR). Esta parte da

população com MM desenvolve resistência ou progressão de doença desde a 1ª linha até às medicações mais inovadoras.

Apenas uma pequena percentagem dos doentes sofre uma reação refratária à primeira linha terapêutica. É preciso ter em conta vários fatores quando se lida com uma situação de MMRR, já que dependendo da duração da remissão da resposta inicial, se pode ou não, considerar repetir terapêuticas com os mesmos agentes. Devem ainda ser considerada a possibilidade de resistência cruzada entre fármacos do mesmo grupo terapêutico, já que vai impactar a escolha da medicação administrada. (4)

Tudo isto vai impactar a vida das populações com MMRR, e por isto, procura-se cada vez mais encontrar medicações eficazes, seguras e duradouras para esta população.

## Terapias CAR-T

As terapias CAR-T são relativamente recentes, tendo sido aprovadas pela FDA pela primeira vez em agosto de 2017. As últimas AIM para células CAR-T atribuídas foram exatamente as aprovações para o tratamento do MMRR. (6)

Até ao dia de hoje apenas existem 2 terapias CAR-T aprovadas para o MM. O idecabtagene vicleucel ou ide-cel (ABECMA) foi aprovado a março de 2021 (7) e o ciltacabtagene autoleucel, ou cilta-cel (CARVYKTI), aprovado em fevereiro de 2022. (8)

Estas terapias têm por base a atuação de células T autólogas que têm um recetor de antigénio quimérico (CAR) que se liga seletivamente a antigénios das células cancerígenas, tendo como objetivo final a eliminação do cancro. (9)

### Processo de produção até à receção das células

Este tipo de terapia avançada tem todo um processo de produção de várias etapas pelo qual é necessário passar até poder ser administrado ao doente. É este processo que torna esta terapia tão única, pois torna-a numa terapia personalizada, sendo por isso um processo demorado, dispendioso e complexo.

A primeira etapa da terapia com células CAR-T é a seleção dos doentes elegíveis. A elegibilidade dos doentes depende do estado e complicação da doença, das linhas terapêuticas anteriores, dos fatores de risco, das comorbilidades, do estado de desempenho e dos fatores sociais. Uma vez determinada a elegibilidade do doente e aprovada financeiramente, o passo seguinte é a recolha de células, que é normalmente realizado através de leucoaférese.(10) O isolamento das células para recolha implica a seleção do tipo de células T que se quer isolar de modo a permitir uma replicação e eficácia mais elevadas do tratamento. Verificou-se que ao isolar e recolher células T naïve e de memória, atinge-se um produto com robustez e promissor ao nível dos perfis de segurança e eficácia (11). As células T extraídas são geneticamente modificadas para expressar o CAR específico de interesse, sendo seguidamente expandidas ex-vivo e armazenadas até serem utilizadas. Atualmente utiliza-se um destes 3 métodos para realizar a modificação das células T: utilização de vetores  $\gamma$ -retrovirais, vetores lentivirais ou o

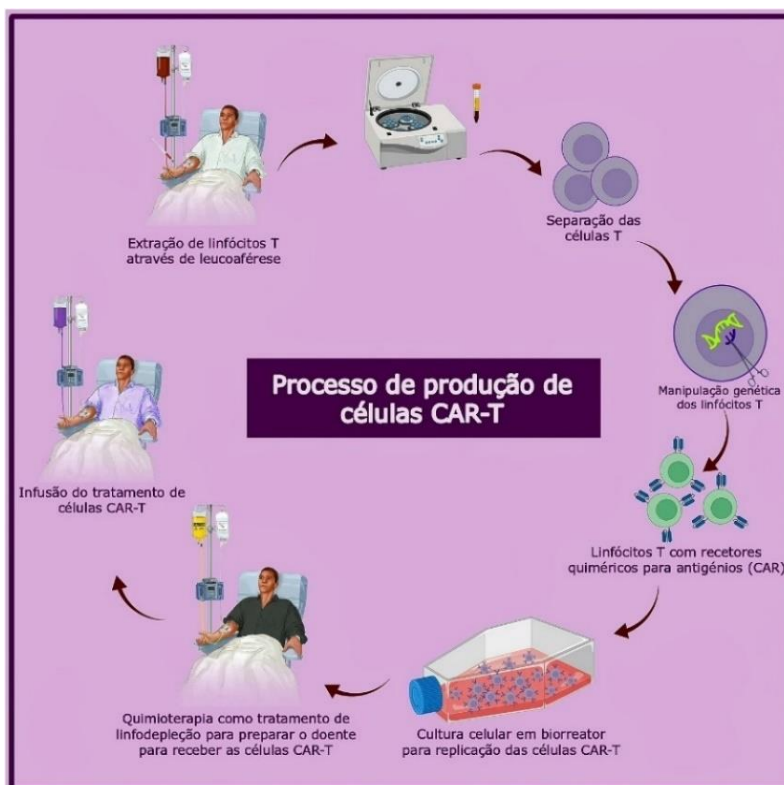
sistema de transposição/transposase. (10). Tanto o ide-cel como o cilta-cel foram produzidos através da utilização de vetores de modificação lentivirais. (12)

A aplicabilidade dos vetores lentivirais recombinantes para modificação das células do doente é um método bastante versátil, já que vão atuar tanto em células mais especializadas que não sofrem divisão celular, bem como em células ainda em divisão. Ademais, este processo é considerado muito seguro e duradouro, já que permite a transmissão do transgene para as células filhas através da integração do genoma viral. Estas são as características essenciais para permitir que independentemente de todas as replicações e divisões celulares realizadas, o transgene é mantido e continua a ser expresso em todas as células modificadas, tornando este processo de modificação genética dos linfócitos T eficaz, repetível e seguro. (13)

Enquanto decorre o processo de produção das células CAR-T, que pode demorar várias semanas, o doente irá receber uma “terapia de ponte”, que permite controlar a doença até à produção das CAR-T estar finalizada. Quando a terapia avançada estiver disponível, o doente recebe um ciclo curto de quimioterapia para linfodepleção, de modo a preparar o organismo para a receção das CAR-T. (14)

Após a receção das células, é necessário monitorizar rigorosamente os doentes, já que após a infusão, as células CAR T se expandem nos doentes tendo um pico típico de expansão por volta de 1 a 2 semanas pós-infusão. O pico da expansão, em conjunto com a linfodepleção realizada, podem causar efeitos adversos (EA), sendo necessário um acompanhamento minucioso dos doentes, para que sejam vigiados durante algumas semanas pós infusão. Para isto, os doentes podem optar por internamento hospitalar ou por permanecer perto de um centro de tratamento para monitorização de EA (10), de modo a evitar o desenvolvimento de EA muito graves sem acompanhamento médico.

Na Figura 2 está representado um esquema das etapas do processo de produção das células CAR-T.



**Figura 2. Etapas de produção das células CAR-T**

Adaptada de: Sheykhhasan M, Ahmadieh-Yazdi A, Vicidomini R, Poondla N, Tanzadehpanah H, Dirbaziyan A, et al. CAR T therapies in multiple myeloma: unleashing the future. *Cancer Gene Ther.* 4 de Maio de 2024;31(5):667–86 (15)

## Possíveis soluções para otimizar a produção de terapias CAR-T

O método de produção das terapias CAR-T, embora fiável, seguro e minucioso, é muito demorado e dispendioso, tanto em recursos materiais como monetários. Por estas razões, reduz o acesso dos doentes à terapêutica. (12)

Um estudo realizado em 2023 verificou que 90% dos doentes com MM sofrem progressão da doença e 25% sucumbem à doença enquanto estão em lista de espera para a produção de células CAR-T dirigidas por BCMA. Os períodos de espera desta lista variam de 1 a 10 meses e só depois são submetidos a aférese. Durante o período de espera, as células têm que passar por processos longos e demorados de modificação e expansão ex-vivo e ainda têm, após o seu fabrico, de ser submetidas a rigorosos testes de controlo de qualidade. Só depois de todos estes processos morosos e escrupulosos é que termina o período de espera e se realiza a leucoaférese. A seguir à realização da aférese, ainda existe o tempo de espera necessário para o seu transporte seguro do local de fabrico de volta para o doente.

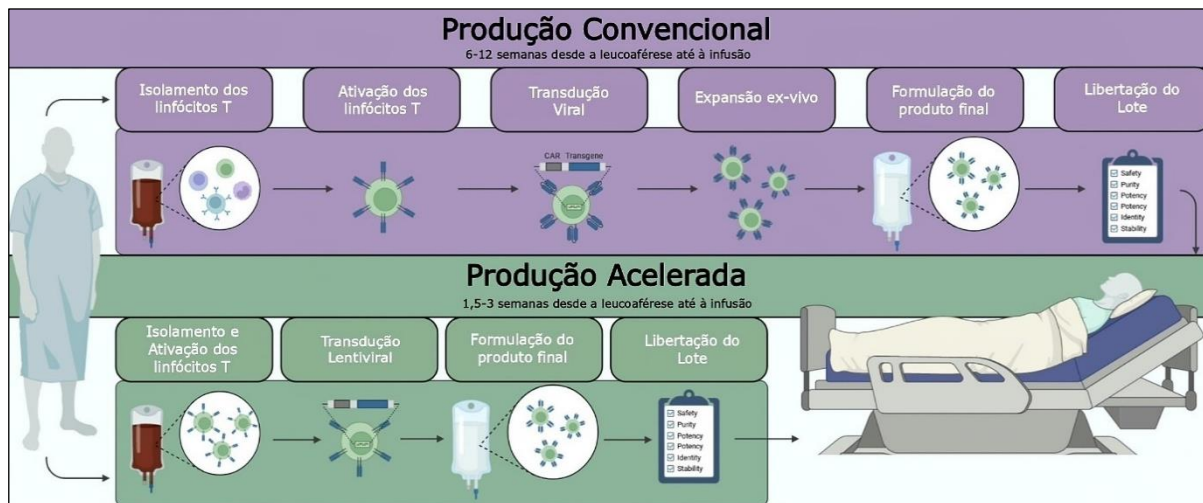
A maioria dos doentes necessita de uma terapêutica ponte para impedir o agravamento e extensão da doença para outros órgãos durante a produção das células. Isto pode originar uma demora ainda mais acentuada do tempo de espera até à infusão da terapêutica, caso os doentes sofram de alguma reação adversa associada à terapia de transição. Mesmo em casos onde não ocorram complicações médicas durante o período de veia a veia (tempo desde a recolha e células T do doente, até à infusão das células CAR-T), 4-7% dos doentes não recebem os seus produtos de células CAR-T devido a falhas no processo de fabrico. Existem várias explicações para o sucedido, já que há vários fatores de risco a ter em conta relativamente à probabilidade de sucesso de manufatura destas terapias. Uma das características a ter em conta é que a terapia CAR-T é utilizada como tratamento de 4<sup>a</sup> linha, e, portanto, o doente já foi alvo de múltiplas linhas de tratamento e por isto as suas células T já não estão aptas para passarem por este processo extenso de modificação. As opções terapêuticas após o fabrico mal-sucedido do produto incluem a repetição da aférese ou a transição para terapias alternativas, embora os resultados de sobrevivência sejam fracos em ambos os casos. (16)

Com estes dados recentes podemos verificar quão fulcral é a necessidade de tornar o processo de produção mais eficaz, rápido e simplificado, de modo a originar um acesso expedito e permitir salvar mais vidas que até aqui estavam em risco devido ao processo de produção ineficiente e obsoleto.

Com tudo isto em conta, é necessário trazer para a mesa medidas que de facto reduzam o tempo de produção tanto como a utilização de recursos, de modo a tornar o acesso mais facilitado, tanto a nível económico como temporal.

Para reduzir o tempo de espera, já foram desenvolvidos processos de produção acelerada, com o objetivo de reduzir substancialmente o tempo de fabrico. O propósito desta inovação no processo de produção é poder alcançar a formulação do produto final apenas em um dia, aumentando drasticamente o poder de acesso dos doentes à terapêutica. A alteração deste processo caracteriza-se por essencialmente reduzir o tempo da expansão ex-vivo, limitando assim o aumento da contagem de células que poderia ser alcançado. No entanto, o número reduzido de divisões celulares ex-vivo também pode resultar numa população de células T menos diferenciada, com maior potencial proliferativo a longo prazo após a infusão. (12)

Abaixo na Figura 3 está exemplificada a descrição das etapas do processo de produção de células CAR-T utilizado hoje em dia, comparado às etapas do novo método proposto de produção acelerada.



**Figura 3: Esquemática dos métodos de produção das células CAR-T**

Adaptada de: Parikh RH, Lonial S. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma: A comprehensive review of current data and implications for clinical practice. *CA Cancer J Clin.* 10 de Maio de 2023;73(3):275–85 (10)

Outra inovação que se poderia considerar era a automatização do processo de fabrico, já que ajudaria a reduzir o custo de produção e da mão de obra, bem como a sua especialização, e também reduzir o erro humano e contaminação em pontos de contacto. Adicionalmente, tornariam a possibilidade de utilizar células frescas em vez de criopreservadas mais viável. Um estudo realizado em doentes com linfoma não-Hodgkin onde a população foi dividida em 2 braços, um com administração de células CAR-T frescas e o outro com infusão de células criopreservadas, demonstrou taxas de resposta completa bastante mais elevadas para os doentes que receberam infusão de células frescas, comparativamente aos que tinham recebido infusão de células criopreservadas (80% vs 29%). (17,18)

Embora haja grandes progressos e vantagens na introdução da automatização de processo, não se pode deixar de ter em conta as dificuldades da sua aplicação. Para alargar esta prática a vários centros médicos, era preciso assegurar com certeza que seria possível garantir a qualidade e segurança do produto final, independentemente do centro médico que se encontrasse. Outra adversidade seria a realização de testes de libertação de longa duração em produtos frescos, já que apresenta uma janela temporal estreita e teriam de ser instituídos planos de contingência caso houvesse problemas na estabilidade do produto. (12)

Uma outra solução para a otimização do processo seria a troca de manipulação e expansão de células em ex-vivo por in-vivo. Vários estudos pré-clínicos demonstraram a capacidade de transduzir células T in-vivo utilizando lentivírus ou vírus adenoassociados (19,20). Além disso, foi demonstrado que as nanopartículas lipídicas (LNPs) e os nano-transportadores podem transportar cargas de ácidos nucleicos para as células T in-vivo (21). No entanto, continua a ser fundamental que o transgene não seja introduzido em células malignas, uma vez que tal evento de integração poderia resultar em proteínas CAR que mascaram o antígeno alvo e protegem a célula tumoral da deteção por células efectoras que expressam CAR. Além disso, a entrega de genes fora do alvo aumenta o risco de genotoxicidade no caso dos vetores virais que podem

conseguir uma integração estável do transgene. Por último, serão necessárias demonstrações aprofundadas de farmacocinética e segurança antes da tradução clínica das plataformas de fabrico de células CAR-T in-vivo. Apesar dos muitos obstáculos que subsistem, a capacidade de contornar o fabrico de células ex-vivo tem o potencial de reduzir significativamente os custos e aumentar o acesso à terapia com células CAR-T para os doentes que necessitam desta opção de tratamento. (12)

Abaixo encontra-se uma tabela resumo das vantagens e desvantagens das sugestões de inovação. (Tabela 1)

<b>Estratégias Inovadoras de Produção de células CAR-T</b>		
-	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<b>Processo de produção acelerada</b>	Redução do tempo de espera entre a aférese e a infusão (veia a veia) Redução possível da dosagem de células T Utilização de menos recursos Células T menos diferenciadas	Maior probabilidade de contaminação do produto com células tumorais Possibilidade de toxicidade associada a fenótipos demasiado ativos das células T Complexidade de avaliação do produto final para libertação
<b>Automatização da produção</b>	Diminuição da mão de obra e dos custos de infraestruturas Redução da probabilidade de erro humano Possibilidade de produção local que permita a utilização de produtos celulares frescos	Diminuição da capacidade de resposta a comportamentos celulares específicos a cada doente durante o fabrico Desafio de garantir consistência da produção em diferentes locais de tratamento Capacidade limitada de realizar avaliações de libertação de lote a longo prazo em produtos frescos
<b>Fabrico das células in-vivo</b>	Poupança de tempo e custos devido à eliminação da necessidade de produção de células ex-vivo Possibilidade de menor diferenciação das células T Possibilidade de utilização de reagentes pronto a usar em vez de produtos específicos a cada doente	Probabilidade de genotoxicidade e imunogenicidade Possibilidade da inserção do transgene em células não T Resistência incerta Segurança incerta

**Tabela 1. Vantagens e desvantagens das estratégias de produção inovadoras de células CAR-T**

Adaptada de: Parikh RH, Lonial S. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma: A comprehensive review of current data and implications for clinical practice. CA Cancer J Clin. 10 de Maio de 2023;73(3):275–85. (10)

## Mecanismos de Resistência às Terapias CAR-T

Atualmente já existem vários estudos que analisaram as possíveis causas de falência e/ou resistência às terapias CAR-T no tratamento do MM. Vários dados encontrados indicam que a resistência pode estar associada a fatores intrínsecos às células T, através da criação de um microambiente imunossupressor do tumor (MAT) da medula óssea (MO) e da perda do antígeno alvo devido a mutações nas células tumorais.

No caso dos doentes com MMRR, pode ocorrer exaustão das células T, composta por presença elevada de recetores inibitórios, baixa expansão/proliferação das células e processos de transcrição irregulares, devido a todos os tratamentos aos quais os doentes já foram submetidos e obtiveram resistência. Isto origina atividade antitumoral baixa com duração e eficácia insuficientes contra o cancro. (22)

Outro fator que reduz a eficácia desta terapia é a presença do MAT-MO em conjunto com as células plasmáticas malignas. O MAT é característico pela sua composição e interações únicas, que pode criar um ambiente hostil que dificulta a eficácia das células CAR-T. Fatores como a presença de pontos de controlo imunitário inibitórios, citocinas imunossupressoras e células imunitárias reguladoras podem impedir a função das células CAR-T e limitar a sua capacidade de eliminar eficazmente os plasmócitos malignos. (22) As interações entre o MM e as células do estroma, juntamente com os fatores solúveis associados (IL-6, IL-10 e TGF- $\beta$ ), criam um ambiente de tolerância e supressão. As células mieloides inibidoras (células supressoras derivadas de mielóides (MDSC), células dendríticas plasmocitóides (pDCs) e as células T reguladoras (Treg)), já detetadas em doentes com MM, inibem a proliferação da ativação das células T, conduzindo à falha da resposta do sistema imunitário (SI) contra o MM.

Uma estratégia para prevenir a evasão do SI e limitar a exaustão das células T é o controlo/tratamento do MAT-MO. Algumas das estratégias em estudo são a utilização de agentes capazes de desativar as MDSC (inibidores da COX2 e da ARG1), de diferenciar as MDSC em células maduras (ATRA ou vitaminas A ou D3) e de impedir o desenvolvimento das MDSC (inibidores das tirosina-cinases e do STAT3). As células dendríticas (CD) também podem influenciar a capacidade de resposta às imunoterapias, estando atualmente a ser estudadas várias estratégias para inverter a tolerância mediada pelas CD. Estas incluem a utilização de agentes que promovem a ativação/mobilização das CDs (GM-CSF e FLT3L), as suas funções imunogénicas (agonistas de TLR7/TLR8) e a prevenção das suas funções imunossupressoras (inibidores de IDO e STAT3). A combinação de terapias baseadas em células T com outras imunoterapias (inibidores do ponto de controlo imunitário e fármacos imunomoduladores) e pequenas moléculas capazes de modular o microambiente da MO está também atualmente a ser investigada. Estas combinações podem ser eficazes para combater a exaustão das células T e a imunossupressão induzida pela MO, e restaurar a imunidade das células T contra o MM, conduzindo a melhores resultados. (22)

Um dos principais mecanismos de resistência pelas células tumorais é a evasão antigénica. Este fenómeno é causado por mutações no tumor que levam a uma expressão antigénica baixa ou nula, impedindo a sua eliminação pelas células CAR-T. Isto ocorreu em doentes que recaíram após tratamento com as células CAR-T, tendo-se verificado uma diminuição/desregulação do antigénio BCMA nos doentes recidivantes. (15)

Para evitar a evasão antigénica do tumor, está também a ser investigado o tratamento de novos antigénios, isoladamente ou em combinação com o BCMA. O recetor acoplado à proteína G, classe C grupo 5 D (GPRC5D) e o recetor Fc-homolog 5 (FcRH5) são altamente expressos nas células do MM e foram recentemente testados com resultados promissores como novos alvos. Foram também investigadas estratégias de segmentação dupla de células CAR-T (BCMA com CD19, GPRC5D e SLAMF7), que se encontram atualmente em fase inicial de ensaios clínicos para demonstrar a sua atividade. Por último, a utilização de agentes farmacológicos capazes de

aumentar a densidade do antígeno alvo nas células MM (inibidores GS) para o BCMA também tem sido explorada para reduzir o risco de recaída.(22)

Outro mecanismo que pode levar a uma diminuição do antígeno-alvo é a trogocitose mediada pelas células CAR-T, que consiste na remoção dos antígenos da superfície das células através de contacto direto com linfócitos. Pensa-se que as células CAR-T possam estar associadas à remoção do BCMA da superfície das células malignas através deste mecanismo, levando à diminuição da eficácia por falta de antígeno-alvo e subsequente eliminação.

Para além dos fatores relacionados com os antígenos, a falta de persistência das células CAR-T foi identificada como outro aspeto que contribui para a recorrência em doentes com MM. A presença transitória de células CAR-T no corpo limita a sua capacidade de proporcionar efeitos terapêuticos sustentados. Estão a ser feitos esforços para aumentar a persistência das células CAR-T através de várias estratégias, incluindo modificações genéticas e a utilização de moléculas co-estimuladoras, a fim de melhorar os resultados do tratamento. (15)

O sucesso clínico das terapias baseadas em células T depende da aptidão global das células T. A sua qualidade inicial e a proliferação vão determinar a persistência e a citotoxicidade do tratamento e estão correlacionadas com respostas duradouras. Algumas estratégias que promovem a resposta duradoura e a eficácia deste tratamento consistem em modificar o sistema de transdução para sistemas de transdução mais recentes, incluindo métodos não virais, como o sistema de transposição piggyBac, e alternativas aos scFvs e aos domínios co-estimuladores. Além disso, está a ser avaliada a utilização de produtos como o inibidor da fosfoinositídeo 3 quinase (PI3K) bb007 e modificações genéticas do TET2 para gerar produtos de células T com fenótipo semelhante ao da memória.

Em suma, o desenvolvimento de terapias baseadas em células T proporcionou novas opções de tratamento para os doentes com MM, mas, atualmente, a sua utilização é limitada pela capacidade de gerar respostas duradouras de células T anti-MM. (22) Os esforços das investigações em curso centram-se no desenvolvimento de estratégias para aumentar a expressão do antígeno alvo, melhorar a persistência das células CAR-T e ultrapassar as barreiras imunossupressoras no microambiente tumoral. (15)

Em complementaridade, uma análise genómica e transcriptómica exaustiva do tumor, juntamente com a análise do repertório de células imunitárias, poderia ajudar a identificar os doentes com maior probabilidade de recidiva e conduzir ao desenvolvimento de estratégias de prevenção. Estas abordagens podem orientar o desenvolvimento de biomarcadores dinâmicos de resposta a terapias baseadas em células T que capturem a evolução do tumor e da resposta imunitária e prevejam os resultados clínicos (22), originando terapias CAR-T mais inovadoras, melhoradas e com possibilidade de melhorar ainda mais a qualidade de vida de toda a população com MM.

### Avaliação de Risco: Limitações e como as ultrapassar

As células CAR-T, embora tenham registado elevadas taxas de resposta em doentes com MMRR nos ensaios clínicos feitos, também têm os seus inconvenientes. Os principais fatores desfavoráveis destas terapias incluem o tempo e os custos de fabrico, a necessidade de

tratamento ponte através de leucoaférese e a utilização de quimioterapia e infusão em ambiente hospitalar para a gestão das toxicidades associadas.

Um outro problema relacionado com estas terapias está relacionado com a taxa de crescimento das células CAR-T, que, se for baixa pode originar mecanismos de resistência o que em contacto com o microambiente adverso do mieloma nas células plasmáticas, pode assim originar efeitos terapêuticos limitados após um ano, com falência secundária de resposta.

Notavelmente, o anticorpo anti-CAR positivo constitui um fator de alto risco de recaída e estudos demonstraram que doentes que receberam um transplante autólogo prévio de células estaminais hematopoiéticas obtiveram respostas terapêuticas mais duradouras. As terapias CAR-T contra o BCMA representam uma promissora reviravolta para o MM já que para além dos seus elevados resultados de eficácia, também se prevê grande estabilidade na segurança, já que a maioria dos efeitos adversos é clinicamente controlável. (40)

Embora a eficácia e a segurança dos agentes BCMA tenham sido demonstradas, estão também a surgir dados relativos à resistência contra eles, embora os mecanismos exatos de resistência a estes agentes não tenham sido totalmente compreendidos. Pensa-se que a doença óssea possa ser um reservatório para a recorrência da doença e um dos mecanismos de resistência. A fim de prevenir e controlar a remissão da doença, utiliza-se a imagiologia como forma de deteção de doença residual fora da medula óssea ou na doença extramedular, embora ainda não se saiba como é que o antigénio BCMA pode ser expresso em células plasmáticas fora da medula óssea. Outra das manifestações que se pensa estar relacionada com a resistência às terapias CAR-T anti-BCMA é a regulação negativa do BCMA na superfície das células plasmáticas. As imunoterapias multidirecionadas ou a combinação de agentes direcionados para o BCMA com inibidores da  $\gamma$ -secretase poderiam ultrapassar a perda de BCMA e ambas as estratégias estão a ser investigadas em ensaios clínicos e pré-clínicos, sendo que o CD138, CD38, CD19, GPRC5D, SLAMF7 e a integrina  $\beta 7$  são alguns dos alvos que já se encontram a ser analisados em ensaios clínicos (40,41), de modo a tentar demonstrar a sua eficácia contra este desafio. A técnica de referência utilizada para detetar MM ativo é o PET-CT, no entanto, existem também estudos que demonstraram que a técnica de RM de corpo inteiro apresenta sensibilidade igual ou semelhante à do PET-CT e podem por isto ser utilizados para o mesmo fim. (39)

Embora estas terapias sejam muito promissoras para o futuro dos indivíduos que sofrem de MM, é preciso serem tidos em consideração os efeitos adversos destas terapias. Um dos grandes efeitos adversos já em estudo é a síndrome da tempestade das citocinas (STC). Através de vários estudos feitos para analisar este fenómeno, verificou-se que elevadas concentrações de BCMA e do marcador citogenético del (17p) bem como a elevação da IL-6 são os principais indicadores de STC grave. (40)

Outros efeitos indesejáveis relacionados com a administração de CAR-T são a síndrome de encefalopatia, a citopenia e infeções. As infeções tornam-se muito prevalentes nesta população devido à grande imunodeficiência dos doentes, já que têm que passar por um processo de quimioterapia de depleção para serem elegíveis à administração deste tipo de terapia avançada e por estas razões deve-se então implementar uma suplementação de imunoglobulinas e tratamentos profiláticos contra infeções para estes doentes que se encontram imunocomprometidos (41).

As terapias com células CAR-T, embora sejam personalizadas para cada doente através da utilização das suas próprias células, não implica sempre que por isto sejam eficazes.

Existem mais fatores a ter em conta do que apenas a viabilidade das células CAR-T produzidas. Um dos fatores mais importantes para determinar a exequibilidade da terapêutica com sucesso e com resultados duradouros, é a verificação dos fenótipos. Verificou-se que o êxito da terapêutica com multiplicação das CAR-T está correlacionado com a existência de uma maior proporção de células naïve e células memória, com uma menor expressão de marcadores de exaustão pelas células T, bem como com uma menor presença de células T reguladoras. (12) Como dito anteriormente, o facto desta terapia estar apenas autorizada para quarta linha de tratamento, implica que muitos doentes já possam ter as suas células T exaustas e por isso, que não seja possível executar a produção das células CAR-T e perdendo assim a hipótese da utilização desta terapia. Este é um problema real deste medicamento que pode ser resolvido no futuro se for possível aprovar este tratamento para uma linha terapêutica inicial, já que, com as células mais saudáveis, melhor seria o processo de produção e melhores seriam os resultados de eficácia do tratamento.

Outra desvantagem relevante desta terapêutica é o seu longo processo de fabrico e tempo de espera, que diminui substancialmente a quantidade de doentes que têm acesso a este medicamento. Várias estratégias estão em movimento para tentar alterar o atual paradigma da produção das células CAR-T, mas atualmente, este ainda é dos maiores problemas associados a este tratamento.

Com todos os fatores em consideração, esta terapêutica ainda não está otimizada para poder ser distribuída para toda a população com MMRR em estados muito graves. Tal como outras terapias em desenvolvimento, procura-se sempre inovar e investigar maneiras mais eficientes e seguras de produzir um melhor efeito e da melhor forma e, como tal, as terapias CAR-T, sendo ainda recentes no mercado, especialmente para este fim terapêutico, estão a ser alvo de muitos estudos e avaliações. Por isto, é de esperar que num futuro próximo seja possível e viável a produção destas células de forma mais económica e em menor tempo, de modo a permitir que um maior leque populacional possa usufruir e ter acesso a esta medicação.

## **Terapias CAR-T para o MM**

### Idecabtagene vicleucel e Ciltacabtagene autoleucel

As terapias CAR-T disponíveis para o MM (Ide-cel e Cilta-cel), apenas podem ser prescritas em doentes adultos que receberam pelo menos quatro tipos de regimes terapêuticos diferentes que não surtiram efeito ou deixaram de funcionar.

Relativamente ao ide-cel, este é um medicamento sujeito a receita médica, prescrito (23) na forma de dispersão para infusão e trata-se de um medicamento constituído por células T positivas para o recetor de antigénio quimérico (CAR) com alvo seletivo para o antigénio de maturação das células B (BCMA), que é expresso na superfície de células plasmáticas normais e malignas. A construção CAR inclui um domínio de orientação específico para o antigénio, scFv anti-BCMA, um domínio transmembranar, um domínio de ativação de células T CD3-zeta

e um domínio de coestimulação 4-1BB. A ativação específica do antígeno BCMA pelo medicamento resulta na proliferação de células T CAR-positivas, na secreção de citocinas e na subsequente cascata de citocinas e morte citolítica de células que expressam o antígeno BCMA. (24)

Tal como o ide-cel, o cilta-cel trata-se de uma terapia à base de células T autólogas geneticamente modificadas para conter um transgene que codifique para CAR (25) e que foram transduzidas ex-vivo utilizando um vetor lentiviral incompetente para o processo de replicação de modo a estarem codificadas para atuarem contra o antígeno de maturação das células B (BCMA). A construção CAR é semelhante à do ide-cel, que inclui dois anticorpos de domínio único ligados ao CAR, um domínio único de anticorpos ligados a um domínio co-estimulador 4-1BB e a um domínio de sinalização CD3-zeta. (26)

### Diferenças dos mecanismos de ação e em que é que isso se traduz

As grandes diferenças entre os mecanismos de ação do ide-cel e do cilta-cel são a maneira em como eles se ligam ao BCMA.

Enquanto o ide-cel se liga apenas a um local do BCMA e apresenta um domínio sinalizador CD3 $\zeta$  e um domínio scFv, o cilta-cel apresenta 2 anticorpos, liga-se a dois locais do BCMA e apresenta um domínio CD3 $\zeta$  em conjunto com o domínio co-estimulador 4-1BB. A junção destes 2 domínios no cilta-cel e a presença de dois anticorpos em vez de um aumenta a avidéz da ligação ao alvo BCMA, o que pode estar relacionado com os melhores resultados a nível do tipo de resposta e duração da resposta do cilta-cel.

O BCMA é um membro da superfamília 17 de recetores do TNF, expresso em plasmócitos e plasmoblastos diferenciados em condições fisiológicas e quase em todas as células tumorais do MM. Os ligandos do BCMA incluem o APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) e o BAFF (B-cell activating fator), que estão envolvidos na maturação e diferenciação das células plasmáticas. O APRIL pode ligar-se ao BCMA mais avidamente do que o BAFF, e ambos podem induzir sinais a jusante do BCMA para PI3K-PKB/Akt (fosfoinosítideo-3-quinase-proteína quinase B/Akt), para RAS/MAPK (sarcoma de rato/proteína quinase ativada por mitogénio) e também para NF- $\kappa$ B (fator nuclear kappa-B), induzindo um aumento da proliferação e sobrevivência das células plasmáticas.

O BCMA está sobre-expresso nas células plasmáticas do MM em comparação com as células plasmáticas normais, e os seus níveis de expressão estão elevados independentemente do estadio do MM. Além disso, em comparação com controlos saudáveis, os níveis séricos de APRIL e BAFF são 5 vezes mais elevados em doentes com MM. (39)

## Estudos de Eficácia e Segurança

### KarMMa

KarMMa foi um estudo open-label, multicêntrico de 1 braço que avaliou a eficácia e segurança do ide-cel, com nome comercial ABECMA, em participantes adultos com mieloma múltiplo refratário e recidivante que já tinham sido tratados previamente com, no mínimo, 3 terapias anti-mieloma, incluindo agentes imunomoduladores, inibidores do proteossoma e um anticorpo anti-CD38 e que foram refratários ao último tratamento feito.

Entraram 140 participantes para este estudo (receberam leucoaférese), dos quais 128 receberam injeção de ide-cel.

Dos 140 doentes, apenas um não recebeu o medicamento devido a defeito na produção. Onze outros doentes não foram tratados com ABECMA, devido a decisão médica (n = 3), desistência do doente (n = 4), efeitos adversos (n = 1), doença progressiva (n = 1) ou morte (n = 2) antes de receberem ide-cel.

A terapia ponte, terapia anticancerígena para controlo da doença, foi administrada entre a aférese e a quimioterapia de linfodepleção, tendo sido a sua última dose administrada 14 dias antes da quimioterapia de linfodepleção.

Esta terapia ponte foi administrada a 87,5% dos 128 participantes.

Este estudo teve como dosagens alvo 150, 300 ou 450 x10<sup>6</sup> células positivas CAR-T por infusão.

A tabela abaixo mostra os níveis de dose alvo utilizados no estudo clínico com base no total de células T CAR-positivas (viáveis e não viáveis) e o intervalo correspondente de dose real administrada definida como células T viáveis CAR-positivas.

Dose alvo baseada na totalidade de células CAR-T positivas (viáveis e não viáveis) (x10 <sup>6</sup> )	Intervalo de dosagem das células CAR-T positivas viáveis (x10 <sup>6</sup> )
150	133 a 181
300	254 a 299
450	307 a 485

**Tabela 2. Dosagem total de células CAR-T positivas e o seu respetivo intervalo de dosagem real correspondente às células CAR-T positivas viáveis (x10<sup>6</sup>)**

A eficácia foi avaliada com base na taxa de resposta global (ORR), na taxa de resposta completa (CR) e na duração da resposta (DOR), conforme determinado por um comité de revisão independente. Outros parâmetros de eficácia incluíram a doença residual mínima (DRM) utilizando a sequenciação de nova geração (NGS).

O seguimento mediano foi de 19,9 meses para todos os doentes tratados com ABECMA. (24)

Tanto as características da população como os critérios de exclusão bem como o processo de tratamento deste estudo serão apresentados no separador Comparações e Resultados.

## MMY2001

O MMY2001 foi um estudo de Fase 1b/2 aberto, de braço único, multicêntrico para avaliação da eficácia e segurança de cilta-cel, de nome comercial CARVYKTI, para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que tivessem recebido pelo menos 3 linhas anteriores de terapêuticas anti-mieloma, incluindo um inibidor do proteossoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38 e que apresentassem progressão da doença no prazo de 12 meses após o último regime.

No total, 113 doentes foram submetidos a leucoaférese e, para estes, foi-lhes fabricado o tratamento de cilta-cel.

A mediana do tempo desde o dia a seguir a terem recebido o material de leucoaférese nas instalações de fabrico até à libertação do medicamento para perfusão foi de 29 dias (intervalo: 23 a 64 dias) e a mediana do tempo desde a leucoaférese inicial até à perfusão de CARVYKTI foi de 47 dias (intervalo: 41 a 167 dias).

Após a leucoaférese e antes da administração do medicamento, 73 dos 97 doentes (75%) receberam terapêutica de ponte.

Os agentes utilizados com mais frequência como terapêuticas de ponte ( $\geq 20\%$  dos doentes) incluíram:

- dexametasona: 62 doentes (63,9%);
- bortezomib: 26 doentes (26,8%);
- ciclofosfamida: 22 doentes (22,7%)
- pomalidomida: 21 doentes (21,6%).

Cilta-cel foi administrado como uma única perfusão IV 5 a 7 dias após o início de uma quimioterapia de depleção linfocitária (ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa diariamente e fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa diariamente durante 3 dias).

Noventa e sete doentes receberam CARVYKTI a uma dose mediana de  $0,71 \times 10^6$  células T CAR-positivas viáveis/kg (intervalo: 0,51 a  $0,95 \times 10^6$  células/kg).

Todos os doentes foram hospitalizados para a perfusão de CARVYKTI e durante um mínimo de 10 dias depois. Dezasseis doentes não foram tratados com cilta-cel (n=12 após leucoaférese e n=4 após terapêutica de depleção linfocitária), devido a retirada do doente (n=5), doença progressiva (n=2) ou morte (n=9). (26)

Tanto as características da população como os critérios de exclusão bem como o processo de tratamento deste estudo serão apresentados no separador Comparações e Resultados.

## Comparações e Resultados

Nesta secção, procedeu-se à comparação entre as duas terapias aprovadas para o MM, tanto relativamente à caracterização do estudo e população (Tabela 3), à eficácia (Tabela 4 e 5) e segurança (tabela 6, 7, 8 e 9).

Esta comparação tem como objetivo verificar qual das terapias apresenta maior eficácia e segurança e associar esta relação ao processo de fabrico ou às suas diferenças enquanto células CAR-T.

### Caracterização dos Estudos

<b>ESTUDO</b>	<b>ABECMA KarMMa</b>	<b>CARVYKTI MMY2001/CARTITUDE 1</b>
Fase	3	1b/2
Tipo de estudo	Open label, multicêntrico de braço único	Open label, multicêntrico de braço único
Objetivo	Avaliar a eficácia e segurança do ABECMA	Avaliar a eficácia e segurança do CARVYKTI
Crítérios de Exclusão	<p>Participantes com comprometimento do SNC devido ao MM</p> <p>Doentes anteriormente expostos a outros tratamentos anti-BCMA</p> <p>Participantes com prévia terapêutica com células T geneticamente modificadas</p> <p>Participantes com prévia terapia génica</p> <p>Participantes com funções do SNC, renal, hepática, cardíaca, pulmonar ou da medula óssea comprometida</p> <p>Participantes com terapias imunossupressoras</p>	<p>Participantes com historial de doença do SNC significativa ativa ou anterior conhecida, incluindo MM do SNC</p> <p>Doentes anteriormente expostos a outros tratamentos anti-BCMA, transplante alogénico de células estaminais no prazo de 6 meses antes da aférese ou tratamento em curso com imunossupressores</p> <p>Depuração da creatinina &lt; 40 ml/min</p> <p>Concentração de linfócitos &lt; 300/µl</p> <p>Transaminases hepáticas 3x ↑ ao normal</p> <p>Fração de ejeção cardíaca &lt; 45%</p> <p>Infeção grave ativa</p>
Etapas do Estudo	pré-tratamento (screening, leucoaférese, terapia ponte (se necessário)), tratamento (quimioterapia de linfodepleção e infusão de ABECMA) e pós-tratamento por um mínimo de 24 meses no seguimento das infusões de ABECMA ou até deixar de haver progressão documentada da doença	screening, leucoaférese, terapia ponte (se necessário)), tratamento (quimioterapia de linfodepleção e infusão de CARVYKTI); Avaliação pós-infusão até ao dia 100 e avaliação pós tratamento do dia 101 até ao fim do estudo e por fim follow-up 2 ou mais anos após o estudo
Participantes	140 participantes, dos quais 128 receberam o tratamento	113 participantes, dos quais 97 receberam o tratamento
Tipo de participantes	doentes adultos com MMRR que tinham recebido pelo menos 3 linhas anteriores de terapêuticas anti-mieloma, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteossomas e um anticorpo anti-CD38, e foram refratários ao último regime de tratamento	doentes adultos com MMRR, que tinham recebido pelo menos 3 linhas anteriores de terapêuticas anti-mieloma, incluindo um inibidor do proteossoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38 e que apresentassem progressão da doença no prazo de 12 meses após o último regime
Características dos participantes	Idade mediana: 60,5 anos	Idade mediana: 61 anos
	59,3% eram homens	58,8% eram homens
	80,5% eram caucasianos	71,1% eram caucasianos
	Estadio ISS inicial: I: 10,9% II: 70,3% III: 16,4% Desconhecido: 2,3%	Estadio ISS inicial: I: 62,9% II: 22,7% III: 14,4%

Características dos participantes	Estado de desempenho funcional ECOG: 0: 44,5% 1: 53,1% 2: 2,3%	Estado de desempenho funcional ECOG 0: 40,2% 1: 55,7% 2: 4,1%
	Doentes com plasmacitoma extramedular: 39,1%	Doentes com plasmacitoma extramedular: 13,4%

**Tabela 3. Comparação das Características dos Estudos KarMMA e MMY2001**

**Discussão:** A população alvo dos estudos é bastante semelhante, tal como os seus critérios de exclusão. Ambos os estudos avaliam a eficácia e segurança através das mesmas etapas de preparação e avaliação. Para além disto, a população doente escolhida é a mesma e apresentam números e características semelhantes.

Tendo também em conta as características da população, embora seja um grupo populacional semelhante, é necessário ter em conta as diferenças, nomeadamente relativamente aos critérios avaliados do Estadio ISS e do Desempenho Funcional ECOG.

O estadio ISS é uma categorização em 3 estadios que se caracteriza pela avaliação de 2 parâmetros séricos, a albumina sérica com a microglobulina  $\beta_2$  sérica, que foram definidas como fatores ótimos e eficazes de identificar o prognóstico de sobrevivência ao MM (27), bem como pela avaliação do risco de desenvolver anormalidades cromossómicas e também pela quantificação dos níveis de lactato desidrogenase. Portanto, este método de avaliação encontra-se verificado e considerado viável para diferenciar a disseminação e gravidade da doença. Através da análise dos dois estudos pivotais podemos verificar que a população escolhida para receber ABECMA apresentava-se de um modo geral em estadios mais elevados de ISS, comparativamente à população escolhida para ser tratada com CARVYKTI, já que mais de 70% no primeiro caso se apresentava no estadio II enquanto que no segundo, mais de 60% se encontrava no estadio I. Isto pode ter implicações a nível dos resultados dos estudos já que a maioria da população a ser administrada com cilta-cel apresentava um caso clínico menos grave que a população do estudo KarMMA, o que pode ter levado a melhores resultados por parte do estudo MMY2001.

O desempenho funcional ECOG determina as atividades normais/saúde geral que os doentes apresentam, de modo a entender a progressão da doença e a debilitação causada pela mesma no estilo e qualidade de vida da pessoa. Tendo isto em conta e verificando os dados da Tabela 3, pode-se afirmar que as populações de ambos os estudos se apresentam em estadios de ECOG semelhantes o suficiente para poder ser desprezado este parâmetro como alvo de comparação dos resultados de eficácia e segurança de cada estudo.

Podemos assim concluir que a comparação das terapêuticas é de facto possível e objetiva, já que os estudos apresentam várias semelhanças comparáveis e passíveis de escrutinação. No entanto, devem sempre ser tidos em conta as diferentes populações com as suas características, já que, embora existam parâmetros comparáveis tanto nas populações como nos métodos utilizados para a avaliação, os fatores de diferenciação não deixam de ser importantes e não podem ser ignorados aquando de uma análise comparativa. (24,26)

## Análise do Perfil de Eficácia

<b>EFICÁCIA</b>	<b>ABECMA KarMMA (T=140 e A=128)</b>	<b>CARVYKTI MMY2001/CARTITUDE 1 (T=113 e C=97)</b>
Doses	1. 150×10 <sup>6</sup> ; 2. 300×10 <sup>6</sup> ; 3. 450×10 <sup>6</sup> células	0,71×10 <sup>6</sup> células
ORR <sup>a</sup>	73,4% 1. 50%; 2. 68,6%; 3. 81,5%	97,9%
CR <sup>b</sup> ou melhor	32,8% 1. 25%; 2. 28,6%; 3. 38,9%	<b>82,5%</b>
VGPR <sup>c</sup>	<b>53,1%</b> 1. 50%; 2. 44,3%; 3. 64,8%	12,4%
RP <sup>d</sup>	-	3,1%
Tempo até à resposta (Mediana)	1 mês 1. (1 a 1) 2. (0,5 a 8,8) 3. (0,9 a 2)	0,95 meses (0,9 a 10,7)
Duração da Resposta (Mediana)	1. 15,8 meses 2. 8,5 meses 3. 11,3 meses	NE (28,3 meses a NE)

**Tabela 4. Comparação dos Resultados de Eficácia dos Estudos KarMMA e MMY2001 (24,26)**

<sup>a</sup>- ORR “Overall Response Rate/Taxa de Resposta Global”; <sup>b</sup>- CR “Complete Response/Resposta Completa”;

<sup>c</sup>- VGPR “Very good Partial Response/Resposta Parcial Muito Boa”; <sup>d</sup>- PR “Parcial Response/Resposta Parcial”

**Discussão:** No geral, CARVYKTI apresentou resultados de eficácia melhores que ABECMA, no entanto, é necessário ter em consideração que os participantes do KarMMA foram divididos por diferentes dosagens de ide-cel, enquanto que no CARTITUDE-1, foi apenas estudada uma dosagem mediana, o que leva a resultados com maior peso porque não foi necessário dividir a população para várias doses, e por isto foi realizado uma análise a um maior número de participantes, o que em geral garante resultados mais confiáveis.

Regra Geral, a maioria dos participantes do estudo KarMMA apresentou RPMB ao ide-cel, enquanto que no caso do MMY2001 a maioria dos participantes obteve RC para o cilta-cel. Relativamente à duração da resposta, a terapia com CARVYKTI apresentou melhores resultados relativamente ao tempo mínimo de duração, sendo que não é possível comparar a duração máxima.

É importante salientar novamente, que uma das grandes diferenças destes estudos é o facto de o MMY2001 apenas avaliar a eficácia numa dose, o que leva a resultados mais representativos e relevantes para essa dose, já que há mais participantes a serem avaliados pois não foram distribuídos por outras dosagens, ao contrário do que aconteceu no estudo KarMMA, onde os participantes foram distribuídos por 3 dosagens diferentes, o que reduz a população em estudo para cada dose, tornando os resultados menos representativos da realidade. Portanto, é necessário ter em conta que deveriam ter sido feitos mais estudos de eficácia com apenas 1 dosagem para o ABECMA, de modo a verificar se os resultados comparativos deste estudo estão a ser enviesados ou se representam a realidade. (24,26)

## Dados de Eficácia a longo prazo

### CARVYKTI:

Foi realizado um estudo 2 anos após a infusão de cilta-cel, onde se verificou que, dos 97 participantes que receberam tratamento com cilta-cel, apenas 66 permaneceram neste estudo, já que dos participantes iniciais, 30 faleceram e 1 retirou-se do estudo.

Realizou-se uma biópsia à medula óssea aos 97 doentes durante o estudo inicial, onde apenas 96 se verificaram viáveis. Através da biópsia, foi possível detetar que 21,9% dos doentes tinham uma carga elevada da doença ( $\geq 60\%$  de células plasmáticas) e que em 19,6% (19) foram descobertos plasmocitomas.

Para analisar os dados de eficácia, teve-se em consideração os 97 doentes que receberam a perfusão 27,7 meses após a administração de CARVYKTI. Os dados obtidos estão maioritariamente representados na Tabela 4. Para além disso, foi possível verificar que a taxa de resposta global (ORR) ao medicamento foi de 97,9%, a taxa mediana de sobrevivência livre de progressão (PFS) foi de 54,9% na população geral e de 64,2% nos doentes com RC. A taxa de sobrevivência global (OSR) aos 27 meses na população geral foi de 70,4%.

Para grupos populacionais com quadros clínicos mais graves (estádios ISS de grau III, doentes com plasmocitomas, MM de elevada progressão, etc.) verificou-se que a PFS e/ou a OSR foram inferiores em relação à da população global, no entanto verificou-se que, para esta população, o cilta-cel foi mais eficaz do que as terapêuticas previamente disponíveis no mercado. (28)

### ABECMA:

Os dados de eficácia obtidos a longo prazo, resultaram de um seguimento por 24,8 meses dos doentes (128) do KarMMA. Grande parte destes dados podem ser encontrados na Tabela 4.

Verificou-se ainda que os doentes que responderam melhor ao tratamento foram os que obtiveram RC ou melhor, tendo obtido duração mediana de resposta de 21,5 meses, enquanto que a população global obteve 10,9 meses comparativamente. A OSR até aos 18 meses foi de 65%, tendo havido uma diminuição acentuada relativamente aos dados de sobrevivência global até aos 24 meses, que foi de 51%. Por fim, analisou-se a PFS que foi de 8,6 meses. (29)

### Discussão:

	ABECMA	CARVYKTI
Duração do Estudo	24,8 meses	2 anos ( $\approx 28$ meses)
Participantes Avaliados	128	97
ORR	73,4%	97,9%
OSR	51% <sup>a</sup> ; 65% <sup>b</sup>	70,4% <sup>c</sup>
PFS	8,6 meses	15,2 meses

**Tabela 5: Comparação dos dados a longo prazo de eficácia para o KarMMA e o CARTITUDE-1 (28,29)**

<sup>a</sup>: OSR analisada até aos 24 meses; <sup>b</sup>: OSR analisada até aos 18 meses; <sup>c</sup>: OSR analisada até aos 27 meses.

É possível verificar que, mesmo após aproximadamente 2 anos de estudos da eficácia e segurança de ambas as terapias CAR-T, o cilta-cel continua a demonstrar melhores resultados,

tanto a nível da qualidade da resposta, como na sua duração e taxa de sobrevivência. No entanto, é preciso ter em conta que mais estudos são necessários, com grupos de maiores dimensões, para englobar o maior número de casos e verificar se os medicamentos se comportam da mesma forma quando comparados numa escala maior. Independentemente de qualquer análise feita, há sempre viés dos estudos a ter em consideração, e por isso apenas se pode concluir com certeza que ambas as terapias apresentam um perfil de eficácia bastante favorável.

### Análise do Perfil de Segurança

SEGURANÇA	ABECMA KarMMA e CRB-401 (P=184)	CARVYKTI (T = 187) MMY2001 (P = 106) MMY2003 (P = 81)
Duração	15,5 meses	Incerto
RA mais frequentes (>20%)	<b>neutropenia</b> (91,3%), <b>STC</b> (81,0%), <b>anemia</b> (70,7%), <b>trombocitopenia</b> (66,8%), infeções por agente patogénico não especificado (53,8%), <b>leucopenia</b> (48,4%), <b>fadiga</b> (39,1%), <b>diarreia</b> (36,4%), <b>hipocaliemia</b> (34,2%), <b>hipofosfatemia</b> (32,6%), <b>náuseas</b> (32,6%), <b>linfopenia</b> (31,5%), <b>pirexia</b> (28,8%), <b>tosse</b> (27,2%), <b>hipocalcemia</b> (26,6%), infeções virais (26,1%), <b>cefaleia</b> (23,9%), hipomagnesémia (22,3%), <b>infecção do trato respiratório superior</b> (21,7%), artralgia (20,7%), <b>edema periférico</b> (20,1%)	<b>neutropenia</b> (94%), <b>STC</b> (89%), <b>pirexia</b> (89%), <b>trombocitopenia</b> (74%), <b>anemia</b> (73%), <b>leucopenia</b> (55%), <b>linfopenia</b> (46%), dor musculoesquelética (44%), hipotensão (42%), <b>fadiga</b> (41%), elevação das transaminases (37%), <b>infecção das vias respiratórias superiores</b> (35%), <b>diarreia</b> (30%), <b>hipocalcemia</b> (27%), <b>náuseas</b> (27%), <b>dor de cabeça</b> (26%), <b>tosse</b> (26%), <b>hipofosfatemia</b> (25%), encefalopatia (23%), <b>edema</b> (23%), taquicardia (22%), arrepios (22%), diminuição do apetite (21%) e <b>hipocaliemia</b> (20%)
RA Graves	<b>70,1% dos participantes</b> <b>STC</b> (17,4%), <b>pneumonia</b> (7,1%), <b>neutropenia febril</b> (6,0%) e <b>pirexia</b> (6,0%); outros acontecimentos adversos graves que ocorreram com menor frequência e foram considerados clinicamente importantes incluíram <b>neutropenia</b> (4,3%), <b>sépsis</b> (3,8%), <b>trombocitopenia</b> (3,8%), delírio/confusão mental (2,2%), <b>dispneia</b> (2,2%), <b>hipoxia</b> (1,6%), alterações do estado mental (1,6%) e <b>encefalopatia</b> (1,6%)	<b>45% dos participantes</b> <b>STC</b> (17%), <b>sépsis</b> (6%), <b>ICANS</b> (5%), <b>encefalopatia</b> (5%), <b>neutropenia</b> (5%), <b>pneumonia</b> (4%), <b>neutropenia febril</b> (4%), infeção bacteriana (3%), infeção das vias respiratórias superiores (3%), <b>LHH</b> (3%), <b>trombocitopenia</b> (3%), paralisias do nervo craniano (3%), insuficiência renal (3%), leucopenia (2%), disfunção motora (2%), neuropatia periférica (2%), neurotoxicidade (2%), arritmias cardíacas (2%), <b>dispneia</b> (2%), <b>hipoxia</b> (2%)

**Tabela 6. Comparação dos Resultados de Segurança dos Estudos KarMMA e MMY2001**

**Discussão:** Tanto o KarMMA como o CARTITUDE-1 apresentam leque populacional semelhante, portanto é possível analisar comparativamente os seus resultados ao nível da segurança. No entanto é sempre necessário registar as diferenças entre os estudos e examinar os viés ao longo dos estudos para que a comparação seja feita da maneira mais acertada possível e com o mínimo de parcialidade possível.

Os EA frequentes registados foram semelhantes em ambos os estudos e as suas percentagens de identificação na população também são comparáveis, não havendo diferenças significativas a registar.

Relativamente aos EA graves, o ide-cel despoletou estes efeitos em 70,1% dos participantes enquanto que no CARTITUDE-1 apenas foram registados EA graves em 45% dos participantes.

Pode-se concluir através destes dados que o CARVYKTI tem um perfil de segurança melhor que o ABECMA, já que o aparecimento de EA graves é mais provável no ide-cel. No entanto, são necessários estudos mais prolongados no tempo para verificar os efeitos a longo prazo e a veracidade desta disparidade dos perfis de segurança. (24,26)

Embora a avaliação feita acima se baseie apenas nos estudos que foram realizados para a aprovação de introdução no mercado das respetivas terapias, existem mais estudos para as mesmas células CAR-T, alguns ainda em desenvolvimento, que podemos analisar.

Um parâmetro muito relevante para a avaliação da segurança é a verificação da utilização de tocilizumab, um antagonista do recetor da interleucina 6, na população tratada com células CAR-T. Já que a IL-6 é mediadora do desenvolvimento da STC, a utilização do tocilizumab serve para mitigar os seus efeitos e é um método de tratamento recomendado pela FDA. (30)

O estudo CARTITUDE-4, é o primeiro estudo de fase 3 para avaliação da eficácia e segurança do CARVYKTI (cilta-cel). Este estudo compara a nova terapêutica com o SoC nos doentes com MM refratários a lenalidomida. (31)

Neste estudo em conjunto com o CARTITUDE-1, 285 participantes receberam CARVYKTI e destes, 84% desenvolveu STC (240). Dos 240 que desenvolveram STC, 150 participantes (53%) receberam tocilizumab, dos quais 100 receberam apenas 1 dose enquanto os restantes 50 receberam mais de 1 dose. (32)

Relativamente ao estudo KarMMa de fase 3, verificou-se que 85% dos participantes (108/127) desenvolveu STC. 68 dos 127 participantes (54%) recebeu tocilizumab, sendo que 45 destes recebeu dose única enquanto 23 recebeu duas doses de tocilizumab. (33)

<b>KarMMa (P=127)</b>	<b>CARTITUDE-4 (P=176)</b>
STC: 108 participantes (85%) Grau $\geq$ 3: 12	STC: 134 participantes (76,1%) Grau $\geq$ 3: 2
Tratamentos Totais: 68 Com Tocilizumab: 68 Com Corticosteroides: 19 Quem recebeu corticosteroides recebeu tocilizumab	Tratamentos totais: 131 Com Tocilizumab: 71 Com Terapia de Oxigénio: 17 Com Corticosteroides: 8 Com Vasopressores: 2

**Tabela 7. Comparação da utilização de Tocilizumab no tratamento de STC nos estudos KarMMa-3 (34) e CARTITUDE-4 (35)**

**Discussão:** O número de participantes que levou o medicamento em estudo, bem como a percentagem que desenvolveu STC é semelhante, entre 70-80%. Isto indica que ambas as terapias têm semelhantes probabilidades de dar origem a este EA grave, o que deve ser tido em conta para a avaliação da segurança destes medicamentos. Verifica-se também que praticamente o mesmo número de participantes foi tratado com tocilizumab, devido a esta ser a terapia de referência para este EA em células CAR-T. Portanto, o que se conclui desta avaliação é que ambas as células possuem elevadas probabilidades de desenvolver STC, no entanto, a utilização de tocilizumab é um tratamento eficaz.

## Dados de Segurança a longo prazo

### CARVYKTI:

O estudo de segurança a longo prazo, permite realizar a análise dos resultados de segurança obtidos 3 anos após perfusão de cilta-cel.

REAÇÕES ADVERSAS	POPULAÇÃO AFETADA (/97)	OBSERVAÇÕES
<b>EA HEMATOLÓGICOS DE GRAU 3-4</b>	Trombocitopenia: 60 doentes; Neutropenia: 95 doentes; Linfopenia: 96 doentes	EA de grau 3-4 mais comum ( $\geq 25\%$ ); A maioria da população estava recuperada ao dia 60.
<b>EA NÃO HEMATOLÓGICOS DE GRAU 3-4</b>	Pneumonia (10,3%); Hipofosfatemia (7,2%); $\uparrow$ da $\gamma$ -GT (6,2%); Hipertensão (6,2%); Fadiga (5,2%); $\uparrow$ da AST (5,2%);	Representaram 5% dos EA totais;
<b>STC</b>	Não foi reportado nenhum novo caso durante o estudo a longo prazo	Não houve alteração na incidência, duração ou tempo de início deste EA
<b>PARKINSONISMO</b> (EA DE MOVIMENTO E NEUROCOGNITIVOS)	1 novo caso (6 no total)	3/6 morreram (2 por sépsis/abcesso pulmonar e outro relacionado com o parkinsonismo.
<b>DOENÇAS MALIGNAS</b>	Registou-se 20 tumores malignos primários secundários em 16 doentes; 6 com síndrome mielodisplásico, 4 com carcinoma espinocelular, 3 com LMA <sup>a</sup> , 1 com linfoma de células B, 1 com carcinoma basocelular e 1 com cancro da próstata. Todos os doentes tinham mixofibrossarcoma, adenocarcinoma ou melanoma maligno.	Nenhum dos tumores estava relacionado com a infusão; alguns dos doentes tinham mais que um tumor diferente presente.
<b>MORTES</b>	Faleceram 30 participantes após a infusão de CARVYKTI; Destes, 14 morreram devido à progressão da doença, 6 foram relacionadas com o tratamento (nos primeiros 12 meses) e os outros 10 faleceram devido a EA não relacionados com o cilta-cel em estudo.	Nenhuma morte ocorreu nos primeiros 30 dias, 2 ocorreram nos primeiros 100 dias e 28 ocorreram mais de 100 dias após a infusão

**Tabela 8: Dados de segurança do estudo CARTITUDE-1, 3 anos após a infusão (28)**

<sup>a</sup>- LMA: Leucemia Mieloide Aguda

### ABECMA:

A avaliação da segurança a longo prazo para o estudo do ABECMA teve a duração de 2 anos após o estudo inicial KarMMa.

REAÇÕES ADVERSAS	POPULAÇÃO AFETADA (/128)	OBSERVAÇÕES
<b>EA HEMATOLÓGICOS</b>	Citopenia (97%, 124)	EA mais comum de qualquer grau

<b>STC</b>	107 (84%) 78% foram de grau 1-2; 5 sofreram STC de Grau 3 (4%); apenas 1 de grau 4.	Demonstrou-se correlação entre eventos de STC com eventos de NT, onde todos os casos de NT ocorreram durante um episódio de STC ou após 1 semana deste.
<b>NEUROTOXICIDADE (NT)</b>	23 doentes com NT de qualquer grau (18%). 11 participantes (9%) com NT de grau 1; 7 (5%) com grau 2; 5 (4%) com NT de grau 3, não havendo nenhum relato de NT de grau 4.	O tempo mediano para o início da NT foi de dois dias com duração mediana de 2,5 a 8,5 dias. Todos os casos de NT foram próximos a eventos de STC, com o início da NT sobrepondo-se/ocorrendo dentro de 1 semana do início de um evento de STC.

**Tabela 9: EA reportados nos estudos a longo prazo do ide-cel (29)**

**Discussão:** A maioria dos EA reportados em ambos os estudos estão ligados ao início da perfusão/início do tratamento, sendo por isto normalmente identificados logo nos primeiros meses de tratamento. A maioria dos EA emergentes do tratamento não obtiveram novos casos reportados a longo prazo. A população que acabou por falecer teve, na sua maioria, como causa a progressão da doença ou problemas previamente diagnosticados antes do início dos tratamentos.

Relativamente aos EA no geral, mostraram-se de maior gravidade os identificados durante os estudos pivotais do que os a longo prazo. Tanto o STC como a NT foram os EA mais graves identificados e estes foram apenas detetados nos estudos iniciais.

Portanto, é possível constatar que, tendo em conta os estudos em vigor e recentemente realizados, a maior causa de EA pelas células CAR-T atualmente no mercado é a sua perfusão. Os estadios iniciais da perfusão, durante os primeiros 3 meses, são os mais cruciais para o desencadeamento de EA graves, tanto que, não houve aparecimento tardio de EA graves. No entanto, é necessário a realização de estudos mais completos e com maior número de participantes para verificar a veracidade das conclusões tiradas até agora.

### Perspetivas dos doentes (Análise de Eficácia e Segurança)

As perspetivas dos doentes permitem-nos, mais do que os dados estatísticos providenciados pelos estudos realizados, obter informações e detalhes extremamente importantes no que toca à realidade dos doentes que vivem diariamente com Mieloma Múltiplo e relativamente às expectativas que têm da medicação inovadora, no que diz respeito aos efeitos esperados e sentidos das medicações em estudo. É de sublinhar a relevância da procura destes dados, já que só assim conseguimos perceber o impacto da medicação na qualidade de vida dos doentes, tendo em conta a sua saúde propriamente dita, bem como todos os fatores vitais que são afetados pela vivência constante com uma doença tão debilitante como o MM.

## Ciltacabtagene autoleucel (CARTITUDE 1)

Relativamente aos ensaios realizados para aprovação de ciltacabtagene autoleucel, foi possível entrevistar 36 participantes do estudo CARTITUDE-1 (MMY2001) em 3 momentos diferentes: após o rastreio e antes do tratamento ou antes do rastreio (Entrevista 1); no dia 100 pós-tratamento (Entrevista 2); no dia 184 (Entrevista 3) pós-tratamento.

A população entrevistada consistiu maioritariamente do sexo masculino (55,6%) e as idades dos entrevistados apresentavam-se entre 46 e 77 anos (mediana de 62,5).

A entrevista consistiu numa sessão de aproximadamente 30 minutos com 10 questões objetivas, sendo que os temas abordados podem ser vistos na Tabela 10.

Na Tabela 11, é possível verificar a quantidade de participantes do estudo que realizaram cada entrevista, o que nos permite determinar a confiança dos dados obtidos relativos à segurança e eficácia da medicação por parte dos doentes.

1ª Entrevista	Perguntas abertas sobre a sua experiência de vida com MM (sintomatologia, vida e o seu impacto) Expectativas relativamente à medicação
2ª Entrevista	Perguntas sobre a medicação e sintomatologia atual e mudanças na vida quotidiana após a inserção no estudo Experiências e opiniões
3ª Entrevista	

**Tabela 10: Tipo de informação recolhida em cada entrevista**

### Estadística entre 26 de julho de 2019 e 5 de junho de 2020

Participantes	Entrevistas
36	Pelo menos 1 entrevista
27	Entrevista 1
23	Entrevista 2
24	Entrevista 3
14	Entrevista 1 a 3
<b>Total</b>	<b>74</b>

**Tabela 11: Quantidade de participantes entrevistados por entrevista**

Durante a entrevista 1, os participantes relataram vários sintomas associados ao MM, tais como dor (23), cansaço (20), fraturas (9) e lesões ósseas (5), sintomas gastrointestinais (8), neuropatia (7) e disfunção cognitiva (4), fraqueza (6) e diminuição do apetite (3). Destes sintomas relatados, a dor e o cansaço foram descritos como os fatores mais limitativos e com maior impacto na sua qualidade de vida, sendo por isto considerados os sintomas que necessitam de resolução mais urgente.

Para além da sintomatologia, os participantes também falaram dos problemas associados ao MM relativamente à qualidade de vida (QoL).

25 dos 27 participantes que foram à entrevista 1, reportaram que a doença tem grande impacto na maneira como eles se relacionam com outras pessoas e que a doença os leva ao afastamento social; 24 reportaram ter impacto na sua saúde psicológica e emocional, devido às dores

constantes e ao prognóstico da doença; 18 descrevem ter dificuldades em realizar as tarefas do dia-a-dia devido ao cansaço e fraqueza experienciados, levando à falta de energia para realizar tarefas simples; 17 alegam ter dificuldades em reter vida social, trabalho e fazer exercício físico.

Outros fatores falados foram o medo de correr riscos, viagens diárias/férias e falta de sono.

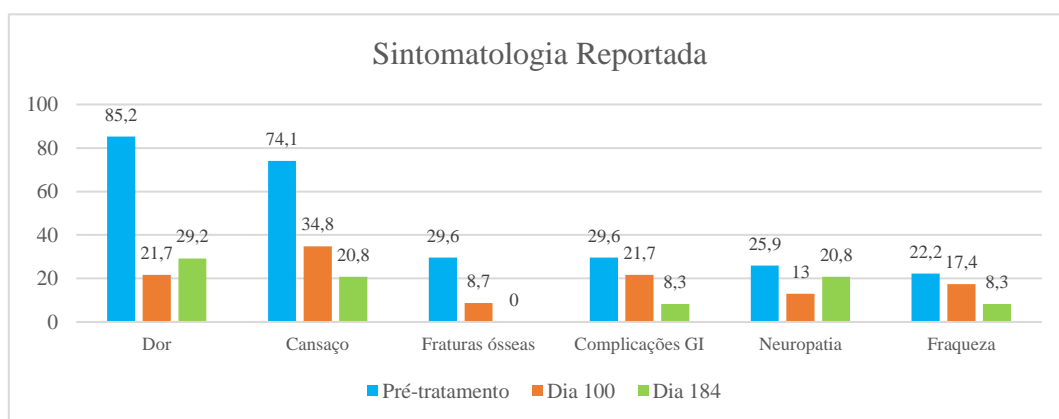
Relativamente às terapias CAR-T, a maioria dos doentes estavam bem informados e consideravam esta terapêutica uma mais valia.

Dois doentes manifestaram preocupação ou receio de se submeterem à terapêutica com ciltacel.

Um estava preocupado com possíveis efeitos secundários fortes após o tratamento e o outro doente não especificou uma preocupação.

A principal expectativa dos doentes foi a obtenção de remissão (40,7%). Para além disso, vários doentes esperavam que o ciltacel fosse uma cura e fosse o último tratamento a que se submeteriam.

Nas duas entrevistas seguintes, que já se realizaram após o tratamento, houve uma grande alteração do tipo de resposta sintomatológica, associada ao decréscimo da notificação de sintomatologia. Abaixo (Gráfico 1) é possível verificar as alterações relativas aos sintomas reportados.



**Gráfico 1: Sintomatologia reportada ao longo das diferentes fases de tratamento.**

Após a fase de tratamento, a grande maioria dos participantes mencionou ter sentido melhorias muito significativas ao nível da QoL e dos sintomas que sentiam derivados do MM.

Com as novas prospetivas alcançadas devido à nova medicação, os participantes sentiam-se mais otimistas em relação ao futuro, sentindo menos efeitos da doença e com mais facilidade de viver a vida “normalmente”.

Para além de terem menos sintomas relacionados com o tratamento enquanto estão "fora do tratamento" (fase de pós-tratamento), os doentes referiram que sentiam uma maior independência, um melhor funcionamento social e a oportunidade de regressar ao trabalho, já que passaram a ter um maior período sem necessidade de tratamento, devido à duração da resposta do ciltacel.

Relativamente às experiências negativas com cilta-cel, estas devem-se maioritariamente a efeitos secundários do tratamento que levaram a internamento. Os efeitos mais relatados foram a febre, e a dor associada a múltiplas biopsias da medula óssea.

Nas entrevistas 2 e 3 foi possível verificar o balanço das experiências dos doentes com a medicação. Oito doentes referiram que as suas experiências de tratamento foram tanto positivas como negativas. Dos 22 doentes que completaram as entrevistas 2 e 3, 10 utilizaram os mesmos descritores de sentimentos em ambas as entrevistas (não houve alteração das suas experiências de tratamento durante o estudo), 7 doentes referiram uma alteração negativa da entrevista 2 para a entrevista 3 e 5 referiram uma alteração positiva. As alterações negativas observadas pelos doentes deveram-se ao desenvolvimento de complicações decorrentes da terapêutica CAR-T, nomeadamente o aparecimento de efeitos secundários neurológicos, gastrointestinais e hospitalização devido a febre.

A maioria dos doentes (>90%) referiu que as suas expectativas relativamente ao tratamento com cilta-cel tinham sido satisfeitas ou excedidas (Figura 4A). Dos 3 doentes que referiram que as suas expectativas não tinham sido atingidas (2 doentes no Dia 100 e 1 doente no Dia 184), 2 atribuíram o insucesso aos efeitos secundários do tratamento e o outro tinha previsto sentir-se "normal", mas tal não aconteceu. Sabe-se que neste tipo de terapias, embora sejam inovadoras e possam mudar a vida de muitas pessoas, haverá sempre pessoas que irão sofrer de efeitos adversos cujos quais não serão capazes de balancear contra os efeitos positivos da medicação, tornando-se por isso não recomendada a administração deste tipo de terapias para algumas pessoas.

Os dados mostram que na generalidade (mais de 70% após a entrevista 3) consideraram a terapêutica com cilta-cel melhor e mais eficaz comparativamente aos tratamentos que tiveram anteriormente. (36)

**Discussão:** Apesar do estreito intervalo populacional ao qual foi possível realizar entrevistas, podemos ver resultados muito positivos no que toca à satisfação desta população. Conjugando os resultados observados e os resultados obtidos através dos dados recolhidos durante o estudo CARTITUDE-1, podemos verificar que existe um balanço extremamente positivo no que toca aos benefícios da administração deste tratamento, quando comparado com as outras medicações já existentes no mercado, perante estes quadros clínicos complicados. Conseguiu-se ainda verificar que a maioria das reações negativas a este tratamento se deveram a efeitos adversos desta terapia CAR-T que levaram a internamento, tendo sido poucos os casos relatados de falta de eficácia. Claro que, mesmo tendo em conta todos os dados daqui extraídos, é necessário uma avaliação contínua e a longo prazo dos efeitos adversos e da eficácia da medicação, bem como realizar novos estudos com maiores números populacionais, onde os dados extraídos possam ser mais semelhantes e transponíveis com a população real com MM. É de realçar também a necessidade da continuidade das análises relativas às perspetivas dos doentes, tanto dos que já participaram nesta análise, fazendo uma verificação a longo prazo dos seus testemunhos, como de novos doentes, já que, com a aprovação da medicação no mercado, é necessário a contínua análise destes parâmetros de modo a permitir a criação de métodos identificadores da população que beneficiaria deste tratamento, antevendo e prevenindo a população em risco de sofrer efeitos adversos graves com risco de internamento.

## Idecabtagene vicleucel (KarMMa 2)

A análise das perspetivas dos doentes enquanto participavam no estudo KarMMa foi dividida em 2 partes, na Parte 1 (entrevistas em pré-tratamento, antes da leucoaférese e os meses 1, 2 e 3 pós-tratamento e na Parte 2 (resultados dos meses 6, 9, 12, 18 e 24 pós-tratamento). Os dados obtidos foram analisados na sua totalidade de modo a avaliar a progressão total dos dados até 2 anos após a perfusão. Ao todo foram realizadas 11 entrevistas. (37,38)

As entrevistas realizadas tiveram duração inferior a 1 hora e foram realizadas na língua da preferência do doente, pessoalmente ou via telefónica.

Na Parte 1, um total de 47 doentes do estudo KarMMa completaram as entrevistas pré-tratamento antes da leucoaférese. Destes participantes, 38 encontrava-se nos Estados Unidos, 3 na Alemanha e 2 em França, Espanha e Itália. Relativamente às entrevistas 1 a 3 meses pós-tratamento, esta foram realizadas por 58 doentes, sendo que destes 39 eram dos Estados Unidos, 8 de França, 5 de Espanha, 4 da Alemanha e 2 de Itália. Os participantes tinham idades compreendidas entre 43 a 77 anos, com idade média de 62,1 anos e apenas 36% eram mulheres. (37)

Na tabela seguinte, (Tabela 12) é possível verificar a adesão dos participantes nas entrevistas de 1 a 3 meses pós-tratamento:

<b>Entrevista</b>	<b>Adesão (58)</b>
Completaram todas as entrevistas (1, 2 e 3)	20 (34%)
Completaram 2 entrevistas	24 (41%)
Completaram apenas 1 entrevista	14 (24%)

**Tabela 12: Adesão às entrevistas 1, 2 e 3 meses pós-infusão de ide-cel.**

Passando à Parte 2, foi possível entrevistar 45 dos participantes do estudo KarMMa 2, sendo que destes 31 eram dos Estados Unidos (69%), 6 de França (13%), 5 de Espanha (11%), 2 de Itália (4%) e 1 da Alemanha (2%). A idade média dos participantes era 63,5 anos e 25 destes eram do sexo masculino (56%). (38)

Na tabela 13 é possível verificar a adesão às entrevistas da Parte 2.

<b>Entrevista</b>	<b>Adesão (/45)</b>
Mês 6	36
Mês 9	32
Mês 12	23
Mês 18	21
Mês 24	19
Total de Entrevistas Realizadas:	131

**Tabela 13: Adesão dos participantes do KarMMa 2 às entrevistas da Parte 2**

As entrevistas para ambas as partes, seguiram um guião previamente delineado, onde os doentes responderam a perguntas sobre as expectativas do novo tratamento, AE sentidos após a perfusão, contentamento com o tratamento, análise do benefício-risco e da melhoria da

qualidade de vida, entre outros parâmetros. Abaixo podemos verificar mais detalhadamente o conteúdo das entrevistas (Tabela 14 e Tabela 15).

Parte 1:

Objetivo das Entrevistas em pré-tratamento (screening, pré e pós leucoaférese)	Analisar os conhecimentos iniciais sobre o tratamento com ide-cel; Perceber a sua decisão de participar no estudo KarMMA; Esperanças, expectativas e preocupações relacionadas com o pré-tratamento; Verificação da sua saúde e bem-estar
Objetivos das entrevistas pós-tratamento (Meses 1, 2 e 3)	Analisar as experiências de tratamento dos doentes; Verificar as vantagens e desvantagens percebidas do ide-cel comparativamente a outros tratamentos; Verificação de alterações na saúde e no bem-estar e o percurso de tratamento do doente.

**Tabela 14: Objetivos das entrevistas pré e pós tratamento até aos 3 meses pós-infusão. (37)**

Parte 2:

Perguntas Abertas	Perguntas Fechadas
Opinião sobre a experiência de tratamento com ide-cel, incluindo sentimentos sobre a experiência de infusão e o período pós-infusão	Sabendo o que sabe agora, tomaria a mesma decisão de receber a terapêutica [ide-cel]? (Resposta de “Sim”, “Não” ou “Não tenho a certeza”)
Efeitos secundários do tratamento percebidos (não diagnosticados pelo médico)	Se um amigo estivesse numa situação semelhante, confrontado com a mesma decisão, e lhe pedisse conselhos, que conselhos daria? (Resposta de ‘Recomendo vivamente’, ‘Recomendo um pouco’ ou ‘Não recomendo’)
Identificação de sintomas relevantes e respetivos impactos na qualidade de vida	Classificação dos benefícios do tratamento e dos aspetos negativos numa escala de 0 a 10 (0 indicava ‘nenhum’ e 10 indicava ‘enormes benefícios/aspetos negativos’)
Outras menções relevantes para o bem-estar relatado pelo doente	Os benefícios superaram os aspetos negativos? (Resposta em escala de Likert de 5 pontos)

**Tabela 15: Tipos de perguntas realizadas durante as entrevistas 6 a 24 meses após a infusão (38)**

Nas entrevistas pré-tratamento, os doentes referiram ter expectativas para a melhoria da sua condição e bem-estar geral, tal como esperança de uma possível remissão, melhoria da qualidade de vida e da necessidade de menos consultas médicas. Estas expectativas impulsionaram a decisão para participarem no KarMMA.

Relativamente ao procedimento de infusão de ide-cel, 33 doentes (85%) relataram que o procedimento foi eficiente, rápido e fácil de efetuar. Apenas 2 doentes descreveram uma experiência negativa devido à necessidade de um novo acesso vascular, devido a danos vasculares no anterior, causando desconforto durante o procedimento.

45 dos 58 participantes (78%) notaram pelo menos 1 efeito secundário, sendo que os efeitos mais relatados foram febre (55%, 32/58), que se resolveu no espaço de alguns dias a 1 semana, seguida de fadiga (22%, 13/58). 9 dos 58 doentes (16%) referiram STC, que se resolveu no espaço de uma semana, e 8 (14%) descreveram algum impacto neurológico que não durou mais do que alguns dias. (37)

### Vantagens descritas pela experiência com o tratamento com Ide-cel

Nas entrevistas 1 a 3 meses pós-tratamento, 88% dos doentes (51/58) relataram pelo menos uma vantagem do ide-cel em relação a outros tratamentos (37). Abaixo, nas Tabelas 16 e 17, é possível verificar as vantagens descritas durante este estudo.

Vantagens	População Afetada (/58)
<u>Melhoria geral</u>	<u>37 (64%)</u>
Com resultados Reais:	27/37 (73%)
Com obtenção de remissão	18/27 (67%)
Com melhoria clínica	12/27 (44%)
<u>Sem necessidade de terapêutica de manutenção contínua:</u>	<u>31 (53%)</u>
Evitar EA da infusão	10/31 (32%)
Menos deslocamentos para tratamento	12/31 (39%)
Ausência de EA significativos	11 (19%)

Tabela 16: Vantagens descritas nos primeiros 3 meses de tratamento (37)

Vantagens	População Afetada (/45)
Eficácia	42 (93%)
<u>Poucos EA</u>	<u>35 (78%)</u>
Nenhum	17/35 (51%)
Não necessitar de outros tratamentos	34 (76)
Potência/Durabilidade de Resposta	23 (51%)
Benefícios Físicos	23 (51%)

Tabela 17: Vantagens referidas 6 a 24 meses pós-infusão com ide-cel. (38)

**Discussão:** Verificou-se ao longo do tempo um aumento do reconhecimento dos benefícios da medicação, sendo que de um modo geral, a população sentiu melhorias progressivas até aos 12 meses, tendo estabilizado entre os meses 12-18 e entrado em remissão perto dos 2 anos. A população em geral sublinhou ter dado grande valor por ter podido passar meses ou até para além de um ano com poucos sintomas e a viver uma vida “normal” e consideraram que o tratamento valeu a pena porque lhes deu mais vantagens do que os outros tratamentos pelos quais já tinham passado.

### Desvantagens descritas pela experiência com o tratamento com Ide-cel

Passando dos pontos positivos deste tratamento para os negativos, nos primeiros 3 meses de tratamento 44 participantes (76%) referiram ter sentido pelo menos uma desvantagem relacionada com o tratamento. A tabela que se segue (Tabela 18) apresenta um esquema das desvantagens relacionadas com o tratamento referidas pelos doentes neste período: (37)

Desvantagens Referidas	População Afetada (/44)
Insegurança sobre a resposta do tratamento	33 (75%)
<u>Preocupações pós-infusão: (a)</u>	<u>26 (59%):</u>
Efeitos secundários/toxicidade	16/26 (62%)
Efeitos secundários futuros desconhecidos	12/26 (46%)
Administração do tratamento/processo do ensaio clínico: (b)	<u>23 (52%)</u>
Duração do período de acompanhamento/frequência dos exames médicos pós-infusão	18/23 (78%)
Acessibilidade ao medicamento	3 (7%)

**Tabela 18: Desvantagens referidas durante os primeiros 3 meses pós-tratamento com ide-cel**

(a): os doentes observaram reações negativas após a infusão, e por isto não estavam seguros com a sua segurança;

(b): os doentes ao longo do período do ensaio clínico, devido a todos os processos de monitorização, bem como deslocamentos necessários ao centro do estudo, mostraram-se cada vez mais cansados e frustrados.

Já nos meses 6 a 24 após a infusão de ide-cel foram reportadas desvantagens por 41 participantes (91%) que podem ser observadas na Tabela 19. (38)

<b>Desvantagens Referidas</b>	<b>População Afetada (/45)</b>
<b>EA pós-infusão<sup>(a)</sup>:</b>	<b>27 (60%)</b>
Ligeiros a Moderados	10 (22%)
Graves	19 (42%)
<b>Falta de eficácia</b>	<b>23 (51%)</b>
Duração da Resposta	16 (36%)
Resposta Insuficiente/Nula	7 (16%)
EA persistentes/prolongados <sup>(b)</sup>	18 (40%)
<b>Estudo KarMMa:</b>	<b>31 (69%)</b>
Processo de monitorização	24 (53%)

**Tabela 19: Desvantagens referidas 6 a 24 meses pós-tratamento**

(a): A maioria dos EA pós-infusão referidos tiveram lugar 1 a 3 meses pós-infusão, tendo sido reportados EA persistentes a partir do mês 6, abaixo. Os doentes que relataram efeitos secundários graves referiram frequentemente febre, ocasionalmente levando a arrepios/tremores, ou infeção. Os efeitos secundários ligeiros ou moderados foram, na sua maioria, menos significativos: febre, gripe forte, dor, queda de cabelo, sistema imunitário temporariamente debilitado e fadiga; (b): EA prolongados são definidos como os que ocorrem 6-24 meses após a infusão. O efeito secundário persistente mais comum foi um enfraquecimento do sistema imunitário ligeiro a moderado. Poucos doentes sofreram efeitos secundários graves 6 meses após a infusão (dor óssea residual de fraturas ocorridas durante o ensaio, n = 1) e 12 meses após a infusão (fibrilhação auricular, n = 1).

**Discussão:** A maioria das desvantagens sentidas foram relacionadas com os EA pós-perfusão, o processo de monitorização do estudo e também por alguns relatos de falta de eficácia. Embora sejam um ponto fulcral, a maioria da população continuou a sentir que os benefícios ultrapassaram os riscos e que o tratamento valia a pena.

### **Análise do benefício-risco pelos doentes**

Foi descrita na Tabela 20, a análise do benefício-risco feita pelos doentes aos meses 1, 2 e 3 pós início do tratamento. (37)

	<b>MÊS 1</b>	<b>MÊS 2</b>	<b>MÊS 3</b>
<b>PARTICIPANTES</b>	39	44	39
<b>BENEFÍCIO&gt;RISCO (TOTAL)</b>	27 (69%)	31 (71%)	26 (67%)
<b>SIGNIFICATIVAMENTE</b>	15 (39%)	21 (48%)	22 (56%)
<b>UM POUCO</b>	1 (3%)	1 (2%)	0
<b>NÃO ESPECIFICADO</b>	11 (28%)	9 (21%)	4 (10%)
<b>NEUTRO (B=R)</b>	0	0	2 (5%)
<b>RISCO&gt;BENEFÍCIO</b>	1 (3%)	6 (14%)	1 (3%)
<b>POUCO CLARO/NÃO RESPONDEU</b>	5 (13%)	2 (5%)	2 (5%)
<b>EM FALTA</b>	6 (15%)	5 (11%)	8 (21%)

**Tabela 20: Avaliação benefício-risco pelos participantes durante os primeiros 3 meses pós-tratamento.**

É possível verificar um aumento das respostas positivas ao longo dos meses, bem como uma diminuição das respostas negativas, o que indica uma melhoria no estado geral da população, o qual justifica o tratamento em prol dos riscos inerentes.

No caso dos últimos meses monitorizados, o balanço geral do benefício-risco foi favorável, sendo que a maioria dos doentes referiu mais vantagens do tratamento do que desvantagens. A percepção da possibilidade de levar uma vida normal e de evitar outros tratamentos aumentou ao longo do tempo, tal como a percepção da desvantagem pela população que obteve uma duração de resposta curta/que não obteve qualquer resposta ao tratamento. (Tabela 21). (38)

	MÊS 6	MÊS 9	MÊS 12	MÊS 18	MÊS 24
<b>PARTICIPANTES</b>	36	32	23	21	19
<b>SIGNIFICATIVAMENTE</b>	16	17	10	9	13
<b>UM POUCO</b>	1	0	0	3	0
<b>NÃO ESPECIFICADO</b>	9	5	4	2	2
<b>NEUTRO (B=R)</b>	1	1	1	0	0
<b>RISCO&gt;BENEFÍCIO</b>	0	1	1	2	1
<b>POUCO CLARO/NÃO</b>	2	0	1	1	0
<b>RESPONDEU</b>					
<b>EM FALTA</b>	7	8	6	4	3

**Tabela 21: Avaliação benefício-risco pelos participantes durante os últimos meses de monitorização.**

**Discussão:** Os doentes relataram uma experiência geralmente positiva com o tratamento com ide-cel até 3 meses após a infusão. As desvantagens do ide-cel foram referidas com menos frequência e muitas vezes relacionadas com os efeitos secundários sentidos após a perfusão. A maioria dos doentes teve uma resposta completa e sustentada ao tratamento (59%), com diferentes graus de classificação da recuperação da infusão e alterações na saúde e no bem-estar.

Quando questionados sobre o seu estado geral de saúde e bem-estar em cada entrevista, os doentes referiram, no mês 3, uma melhoria do funcionamento físico (62%), no bem-estar emocional (45%), na vida social (41%) e nas perspetivas futuras, (54%) e quando questionados no mês 6, continuaram a indicar melhorias, que depois passaram a classificar como “estáveis” aos meses 18 e 24.

Relativamente à saúde física, os doentes referiram aumento das melhorias no mês 3 (62%), comparativamente aos meses anteriores. No mês 6, verificou-se um aumento progressivo (72%, 26/36), tendo estabilizado nos meses 9 a 12 e entrado em declínio nos meses 18-24.

É de realçar que se verificou ao longo deste estudo uma grande probabilidade de remissão, no entanto, este tratamento proporciona à população melhorias bastante significativas e associada a menos EA e com o período de remissão mais longo na maioria dos casos, sendo estas as razões pelas quais esta medicação apresenta tão bons resultados a nível das perspetivas da população.

### **Percursos de tratamento mais comuns**

Para uma melhor análise de dados, os doentes foram agrupados e classificados em tipos de percursos de tratamento, de acordo com o desfecho do estudo para cada doente após a perfusão com ide-cel.

Para os 3 primeiros meses pós- infusão, aproximadamente um terço dos doentes (17/58, 29%) foram categorizados em grupos de menos de 3 doentes, para os quais não foram desenvolvidos percursos, e 8 doentes (14%) tiveram alterações pouco claras na saúde e no bem-estar ou uma recuperação da infusão pouco clara e, por isto, não foram categorizados. Foram desenvolvidos percursos para os restantes doentes (33/58, 57%) doentes descritos na Tabela 22. (37)

RESUMO DO PERCURSO	
<b>PERCURSO 1 - 15/58 (26%)</b> “SUCESSO COM RECUPERAÇÃO FÁCIL”	resposta completa e sustentada ao tratamento (pelo menos VGPR) e melhoria da saúde e do bem-estar com sintomas de recuperação ligeiros da infusão de ide-cel.
<b>PERCURSO 2 - 12/58 (21%)</b> “SUCESSO COM RECUPERAÇÃO DIFÍCIL”	com resposta completa e sustentada ao tratamento e melhoria da saúde e do bem-estar com sintomas de recuperação moderados a graves
<b>PERCURSO 3 - 4/58 (7%)</b> “SEM SUCESSO”	sem resposta ao tratamento, saúde e bem-estar estáveis ou piorados, com sintomas de recuperação ligeiros após a infusão de ide-cel

**Tabela 22: Tipos de percurso descrito pelos doentes durante as 3 primeiras entrevistas pós-infusão.**

Para as 5 entrevistas finais, foram identificados 4 percursos diferentes, para 35 dos 45 participantes (78%). Já que os outros obtiveram configurações de jornada com menos de 3 doentes, estas não foram descritas. Os percursos dos doentes representaram as configurações mais comuns do benefício principal do tratamento e da duração da remissão. A distribuição dos doentes de acordo com estas categorias é apresentada na Tabela 23. (38)

RESUMO DO PERCURSO	
<b>PERCURSO 1 - 15/45 (33%)</b> “BENEFÍCIO PARA A SAÚDE FÍSICA E O FUNCIONAMENTO COM < 2 ANOS DE REMISSÃO”	A maioria destes doentes (n = 7/15, 47%) teve uma recaída 7-12 meses após a infusão. Este grupo referiu mais frequentemente um aumento da energia e uma diminuição da fadiga que lhes permitiu socializar mais e participar em mais atividades. Para alguns, o benefício de voltar às atividades que o mieloma tinha retirado fez com que o tratamento valesse a pena, apesar da eventual recidiva.
<b>PERCURSO 2 - 7/45 (16%)</b> “BENEFÍCIO A NÍVEL DO BEM-ESTAR EMOCIONAL E DAS PERSPECTIVAS FUTURAS COM < 2 ANOS DE REMISSÃO”	4 doentes sofreram uma recaída 7-12 meses após a infusão, 1 com recaída no prazo de 6 meses, outro 13-18 meses e o último, 19-23 meses pós-infusão. Embora estes doentes tenham tido uma variedade de tempos de remissão, foram analisados como um grupo com um tema comum de maior confiança para planear o futuro e um estado emocional positivo, apesar do agravamento da saúde física e/ou do funcionamento. As melhorias emocionais foram consideradas significativas, apesar de outros desafios.
<b>PERCURSO 3 - 6/45 (13%)</b> “MÚLTIPLOS BENEFÍCIOS COM O PERÍODO DE REMISSÃO MAIS LONGO”	Percurso mais favorável, com benefícios do tratamento ide-cel em vários domínios e tempo de remissão mais longo. Estes doentes expressaram uma ↓ dos sintomas que teve um efeito positivo no seu funcionamento físico. A maioria expressou esperança e felicidade, com alguns sentimentos de ansiedade em relação a uma potencial recaída, e melhorou o funcionamento emocional e as perspetivas futuras.
<b>PERCURSO 4 - 7/45 (16%)</b> “SEM BENEFÍCIOS E COM PERÍODO DE REMISSÃO MAIS CURTO”	Dos 7, 3 apresentaram um agravamento dos sintomas e da funcionalidade, 5 recaíram no prazo de 6 meses, 2 receberam uma segunda infusão de ide-cel sem sucesso e 4 passaram a receber outro tratamento. Apesar de terem sofrido uma recaída, 3 dos doentes referiram ter aceite viver com a doença.

**Tabela 23: Tipos de percurso descrito pelos doentes durante últimas entrevistas pós-infusão.**

**Discussão:** As entrevistas pré-tratamento sugeriram que os doentes tinham conhecimentos consideráveis sobre as novas opções de tratamento, incluindo sobre terapias com células CAR-T, em grande parte fornecidos por profissionais de saúde. As esperanças de remissão ou cura eram elevadas e superavam as preocupações com os riscos potenciais ou a incertezas relativas à nova terapia. (37)

Os dados obtidos através das entrevistas oferecem uma visão multidimensional do percurso do doente. As entrevistas revelaram uma melhoria do bem-estar geral até 1 ano após a infusão de ide-cel, que pareceu manter-se estável até 2 anos após a infusão. Os doentes referiram mais vantagens com o ide-cel em comparação com outros tratamentos, salientando um melhor perfil de efeitos secundários e a necessidade de evitar tratamentos consecutivos, de tal forma que, em geral, repetiriam a sua decisão de receber o ide-cel e recomendariam o ide-cel a outras pessoas. A perceção dos EA imediatamente após a infusão teve impacto, mas, de um modo geral, os doentes consideraram que os aspetos positivos do ide-cel superaram os negativos. (38)

A análise dos percursos dos doentes identificou 4 tipos de doentes com base no tipo de benefício que receberam e na duração conhecida da remissão. O maior grupo descreveu um benefício principalmente na sua saúde física e funcionamento, outro grupo principalmente no seu bem-estar emocional e/ou perspetivas futuras, e outro experimentou ambos os benefícios igualmente. Embora a duração da remissão relatada pelos doentes tenha variado entre os que obtiveram benefícios do tratamento, muitos dos que relataram benefícios físicos e emocionais também permaneceram em remissão. Poucos doentes referiram não ter tido qualquer benefício claro com o tratamento, tendo a maioria destes recaído no espaço de um ano. (38)

A metodologia deste estudo de entrevistas proporcionou uma grande variedade de abordagens analíticas para explorar várias dimensões da experiência dos doentes. Todos os doentes optaram por participar nas entrevistas, pelo que é provável que exista algum viés de amostragem e os resultados quantitativos não devem ser generalizados a todos os doentes. Também se observou um desgaste notável durante o período de acompanhamento de 24 meses, o que é comum em estudos qualitativos de longo prazo baseados em entrevistas voluntárias e não é inesperado em estudos oncológicos de prazo relativamente longo. É de notar também a pequena amostra populacional, o que leva a que estes resultados não sejam transponíveis com a população geral que sofre de MMRR. Mais estudos com maior intervalo populacional devem ser realizados para adquirir dados mais precisos relativamente às proporções reais da eficácia deste tratamento.

De um modo geral, os doentes do ensaio clínico KarMMa de fase 2 que completaram as entrevistas, referiram que o ide-cel era preferível a outras opções de tratamento, tendo valorizado os benefícios em prol dos riscos associados a esta terapêutica.

## **Terapias CAR-T em desenvolvimento para o MM**

Neste momento existem várias terapias em desenvolvimento, com novos alvos terapêuticos ou domínios diferentes na composição do CAR, de modo a tentar encontrar terapias inovadoras e com melhores resultados ao nível da eficácia e da segurança que as já existentes do mercado, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos doentes com MM.

Abaixo, na Tabela 24, estão esquematizadas algumas das terapêuticas atualmente em estudos pré-clínicos/clínicos e as suas características inovadoras.

	LCAR-B38M		P-BCMA-101	BRD015	CD19/BCMA
<b>ENSAIO CLÍNICO</b>	NCT03090659 (I) 57 doentes	LEGEND-2 (I)	NCT03288493 (I) 12 doentes	ChiCTR- OPC- 16009113 (I) 28 doentes	ChiCTR-OIC- 17011272 (II) 20 doentes
<b>CARACTERÍSTICAS DA CÉLULA CAR-T</b>	CAR de cadeia pesada derivado de camelídeos. Domínio de sinalização intracelular 4-1BB/CD3 2 anticorpos para o alvo		Domínios extracelulares de ScFv anti-BCMA totalmente humanizados Domínios de sinalização CD3 e 4-1BB	Domínios anti-BCMA ScFv, CD3 $\zeta$ , e CD28 derivados de ratinhos	Administração conjunta de células CAR-T anti-CD e de células CAR-T murinas anti-BCMA ambas humanizadas e numa dosagem de $1 \times 10^6$ cél/kg
<b>ALVO TERAPÊUTICO</b>	Epítomos VHH1 e VHH2 do BCMA		BCMA	BCMA	BCMA e CD19
<b>RESULTADOS ATUAIS</b>	ORR <sup>a</sup> = 88% Taxa de RC = 68% MRD <sup>b</sup> (-) = 63%	ORR = 87,8% MRD (-) = 67,6% SLP <sup>c</sup> = 18 meses	1/12 atingiu RC	ORR = 87% RC = 73%	ORR = 95%
<b>EA</b>	STC; Pirexia; Leucopenia Trombocitopenia	_____	1/12 apresentou STC de grau 2	_____	_____

Tabela 24: Terapias CAR-T em desenvolvimento e respetivas características. (15)

<sup>a</sup>: ORR – Overall Response Rate; <sup>b</sup>: MRD – Minimal Residual Disease Status; <sup>c</sup>: SLP – Sobrevivência livre de progressão

**Discussão:** Com o objetivo de melhorar as terapias existentes para o MM, continuam a ser feitos estudos intensivos de modo a encontrarem combinações terapêuticas mais adequadas e com melhor eficácia e segurança que as atuais. No ramo das células CAR-T, os investigadores estão a concentrar-se em novos antígenos que podem ser utilizados como alvo terapêutico isoladamente ou em combinação com o já utilizado BCMA. Além disso, para complementar, alguns agentes farmacológicos podem ser utilizados concomitantemente para aumentar a densidade dos antígenos alvo nas células do MM, melhorando potencialmente os resultados clínicos. A modificação do desenho das células CAR T, através da alteração dos domínios de ligação ao antígeno, co-estimuladores, de articulação e transmembranares, pode também aumentar a sua eficácia. Além disso, a incorporação de um sistema de “switch” suicida na terapia com células CAR-T podia aumentar a sua segurança global.

Outra abordagem para melhorar a eficácia da terapia com células CAR-T é a adição de uma terapia de manutenção após a sua infusão ou a substituição dos regimes de quimioterapia padrão de linfodepleção por medicamentos mais potentes contra o mieloma múltiplo. Ao combinar estas estratégias, os investigadores esperam obter respostas mais duradouras.

De qualquer modo, o avanço nesta área é notável e cada vez mais rápido, sendo possível prever um avanço e melhoria da qualidade de vida na população com MM nos próximos anos.

## Conclusão

Nos tempos que correm, o MM é uma doença muito estudada, tanto pela necessidade de melhorar a QoL de toda a população que é afetada, como pela falta de tratamentos eficazes no mercado. Até à atualidade, os tratamentos mais recentemente aprovados para esta doença foram as duas terapias CAR-T aqui estudadas e discutidas, com primeira aprovação em 2017 e última em 2022. Estas terapias inovadoras têm sido grande alvo de atenção e estudos, procurando sempre novas formulações mais eficazes e duradouras. Como é verificável, este tipo de terapia biológica ainda tem muito espaço para melhorar.

Desde no que diz respeito ao seu processo de produção, até à duração dos seus efeitos, existem muitas abordagens diferentes para tornar as células CAR-T mais eficazes, acessíveis e seguras.

Relativamente ao processo de fabrico das CAR-T, este ainda se encontra muito pouco eficiente, tornando este tratamento inacessível a grandes partes da população com MMRR, tanto a nível financeiro e a nível do tempo de espera, como na possibilidade de falhas no processo de fabrico. É necessário tornar este processo menos obsoleto e mais eficaz para expandir este tratamento à totalidade da população alvo. Devem ainda ser realizados mais estudos e ensaios para aprovação destas terapias para linhas terapêuticas anteriores, onde os linfócitos T dos doentes se vão encontrar mais aptos, permitindo melhores resultados ao nível do perfil de eficácia e duração da resposta.

Existem já estudos para tornar este processo de fabrico mais simples, económico e rápido, o que podem mudar drasticamente o caminho das células CAR-T, fazendo com que deixem de ser de difícil acesso à maioria da população, podendo melhorar muito a QoL da população geral que sofre desta patologia.

Mesmo tendo em conta todas estas peripécias no processo de fabrico das CAR-T, este tratamento tem-se mostrado muito benéfico para a população, sendo para alguns os melhores tratamentos existentes no mercado, com melhores resultados a nível dos perfis de eficácia e segurança.

Através dos estudos comparativos nesta monografia, pudemos analisar tanto os mecanismos de ação, a eficácia, a segurança, os dados obtidos a longo prazo, e ainda as perspetivas dos doentes que participaram nos estudos pivotais do ide-cel e do cilta-cel.

Relativamente aos dados de eficácia, foi possível verificar que o cilta-cel teve resultados mais favoráveis que o ide-cel, já que obteve melhores outcomes de ORR, CR, OSR e PFS. Apesar disto, os doentes que participaram no KarMMa, relataram imensos benefícios e a maioria sentiu que foi o tratamento com melhores resultados que já tiveram.

Podemos aferir que os resultados de eficácia relatados tanto para o ide-cel como para o cilta-cel foram positivos, já que, tanto com base nos dados estatísticos obtidos, como nas perspetivas relatadas foram descritos benefícios acentuados comparativamente com as terapêuticas pré-existentes, onde os doentes relataram “poder viver vidas normais” nos períodos “sem tratamento” antes da eminente remissão.

Independentemente das estatísticas, foi reportada para ambos os medicamentos uma diminuição notável ao longo do tempo dos sintomas reportados, o que indica que ambas as terapêuticas tiveram o efeito desejado.

Tal como dito inicialmente, o tratamento para o MMRR não é “curativo” apenas permite prolongar a qualidade e quantidade de vida dos participantes e deixá-los mais confortáveis.

Mesmo estas terapias CAR-T tiveram remissão quase total ao fim dos 2 anos de estudos prolongados. A maioria da população experienciou uma melhoria progressiva da QoL durante o primeiro ano pós tratamento, havendo uma estabilização dos efeitos entre os 12 e os 18 meses, e declínio dos benefícios obtidos perto dos 24 meses. É necessário continuar os estudos a novas terapias inovadoras, incluindo novas terapias CAR-T com novos alvos terapêuticos e domínios CAR, de modo a conseguirem ser alcançados cada vez mais, períodos de remissão mais longos com menos efeitos adversos e maiores benefícios.

Passando à análise da segurança demonstrada pelos tratamentos, verificou-se semelhança nos dados obtidos, no entanto, destacou-se o cilta-cel com um perfil de segurança mais favorável. Tendo em consideração tanto os dados obtidos do estudo pivotal, como os a longo prazo e os relatados pelos doentes, foi possível concluir que o ide-cel tinha uma maior incidência dos EA graves, quando comparada à incidência destes efeitos pelo cilta-cel.

Para ambas as terapias, foi possível verificar uma diminuição dos EA reportados ao longo do tempo, tendo sido os meses logo após a infusão os mais desafiantes. No entanto, a maioria dos efeitos foram resolvidos em < 1 mês. Os doentes que se identificaram como “descontentes” com o tratamento, foram os que acabaram hospitalizados por EA graves pós-infusão, os que não obtiveram qualquer efeito terapêutico, ou ainda os que obtiveram período de remissão muito curto (<6 meses).

Podemos inferir que, a nível da segurança, ambos os medicamentos apresentam resultados muito favoráveis, com bom feedback a nível do benefício-risco, já que a maioria dos participantes relatou que a medicação “valeu a pena” e que a sua perceção dos EA obtidos tinha muito menos peso que os benefícios que experienciaram.

A experiência geral com ambas as medicações foi positiva, no entanto há muita margem para melhoria, especialmente na duração do efeito terapêutico, no tempo de produção das CAR-T e na prevenção dos EA.

Estão atualmente a ser realizados vários estudos de terapias CAR-T com diferentes alvos e domínios que prometem ser descobertas incríveis para a QoL e eficácia da resposta nos doentes com MM. O futuro desta terapêutica parece estar mais próximo do que se pensa, já que há uma enorme procura de novos tratamentos, menos dispendiosos e mais eficazes. Existem inúmeros domínios, alvos terapêuticos e maneiras de acelerar o processo de produção que já estão em estudo ou ensaios clínicos.

O futuro destas terapias ainda está a ser escrito, no entanto, são estas terapias biológicas que são o futuro dos medicamentos, e com o tempo, irão revolucionar a medicina.

## Referências:

1. NHS. NHS - Multiple Myeloma Overview [Internet]. 2021 [citado 2 de Março de 2024]. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/multiple-myeloma/>
2. APLC. APLC - Mieloma Múltiplo [Internet]. 2021 [citado 2 de Março de 2024]. Disponível em: <https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/mieloma-multiplo>
3. American Cancer Society. Drug Therapy for Multiple Myeloma: ACS [Internet]. 2024 [citado 27 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma/treating/chemotherapy.html>
4. Ahmed A, Killeen RB. Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 2024.
5. João C, Bergantim R, Santos J, Afonso C, Bernardo P, Coelho H, et al. Recomendações do Grupo Português do Mieloma Múltiplo para Tratamento do Mieloma Múltiplo. *Acta Med Port.* 3 de Julho de 2023;36(7–8):517–26.
6. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol.* 15 de Maio de 2023;14.
7. FDA. FDA D.I.S.C.O. Burst Edition. 2021 [citado 3 de Março de 2024]. FDA approval of ABECMA (idecabtagene vicleucel) the first FDA approved cell-based gene therapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-abecma-idecabtagene-vicleucel-first-fda-approved-cell-based>
8. FDA. FDA D.I.S.C.O. Burst Edition. 2022 [citado 3 de Março de 2024]. FDA approval of CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma after four or more prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-carvykti-ciltacabtagene-autoleucel-treatment-adult-patients>
9. National Cancer Institute. CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers. NIH [Internet]. 10 de Março de 2022 [citado 20 de Janeiro de 2024]; Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
10. Parikh RH, Lonial S. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma: A comprehensive review of current data and implications for clinical practice. *CA Cancer J Clin.* 10 de Maio de 2023;73(3):275–85.
11. Larson SM, Walthers CM, Ji B, Ghafouri SN, Naparstek J, Trent J, et al. CD19/CD20 Bispecific Chimeric Antigen Receptor (CAR) in Naive/Memory T Cells for the Treatment of Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Discov.* 1 de Março de 2023;13(3):580–97.
12. Ayala Ceja M, Khericha M, Harris CM, Puig-Saus C, Chen YY. CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. *Journal of Experimental Medicine.* 5 de Fevereiro de 2024;221(2).
13. Lana MG, Strauss BE. Production of Lentivirus for the Establishment of CAR-T Cells. Em: *Methods in Molecular Biology.* 2020. p. 61–7.
14. APLC. Tratamento com células CAR-T [Internet]. 2022 [citado 20 de Janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/terapeuticas/tratamento-com-celulas-car-t>

15. Sheykhhasan M, Ahmadih-Yazdi A, Vicidomini R, Poondla N, Tanzadehpanah H, Dirbaziyan A, et al. CAR T therapies in multiple myeloma: unleashing the future. *Cancer Gene Ther.* 4 de Maio de 2024;31(5):667–86.
16. Al Hadidi S, Szabo A, Esselmann J, Hammons L, Hussain M, Ogunesan Y, et al. Clinical outcome of patients with relapsed refractory multiple myeloma listed for BCMA directed commercial CAR-T therapy. *Bone Marrow Transplant.* 22 de Abril de 2023;58(4):443–5.
17. Shah NN, Zhu F, Schneider D, Krueger W, Worden A, Longo WL, et al. Fresh Versus Cryopreserved/Thawed Bispecific Anti-CD19/CD20 CAR-T Cells for Relapsed, Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood.* 13 de Novembro de 2019;134(Supplement\_1):4465–4465.
18. Shah NN, Johnson BD, Schneider D, Zhu F, Szabo A, Keever-Taylor CA, et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nat Med.* 5 de Outubro de 2020;26(10):1569–75.
19. Huckaby JT, Landoni E, Jacobs TM, Savoldo B, Dotti G, Lai SK. Bispecific binder redirected lentiviral vector enables in vivo engineering of CAR-T cells. *J Immunother Cancer.* 12 de Setembro de 2021;9(9):e002737.
20. Michels KR, Sheih A, Hernandez SA, Brandes AH, Parrilla D, Irwin B, et al. Preclinical proof of concept for VivoVec, a lentiviral-based platform for in vivo CAR T-cell engineering. *J Immunother Cancer.* 14 de Março de 2023;11(3):e006292.
21. Rurik JG, Tombácz I, Yadegari A, Méndez Fernández PO, Shewale S V., Li L, et al. CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury. *Science (1979).* 7 de Janeiro de 2022;375(6576):91–6.
22. Ahn S, Leblay N, Neri P. Understanding the Mechanisms of Resistance to T Cell-based Immunotherapies to Develop More Favorable Strategies in Multiple Myeloma. *Hemasphere.* Junho de 2021;5(6):e575.
23. Bristol Myers Squibb. Clinical Trial: KarMMa [Internet]. 2023 [citado 10 de Janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.abecmahcp.com/trial-design>
24. EMA. EPAR - Abecma (idecabtagene vicleucel) [Internet]. 2022 [citado 10 de Janeiro de 2024]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_en.pdf)
25. Janssen Oncology, Legend Biotech. CARVYKTI [Internet]. 2024 [citado 10 de Janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.carvykti.com/>
26. EMA. EPAR - CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) [Internet]. 2023 [citado 10 de Janeiro de 2024]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_en.pdf)
27. International Myeloma Foundation. International Staging System (ISS) and Revised ISS (R-ISS) [Internet]. 2021 [citado 2 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.myeloma.org/international-staging-system-iss-revised-iss-r-iss>
28. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology.* 20 de Fevereiro de 2023;41(6):1265–74.
29. Bristol Myers Squibb, Bluebird bio Inc. Long-Term Data from Pivotal KarMMa Study Continue to Demonstrate Deep and Durable Responses and Predictable Safety Profile with Bristol Myers Squibb and bluebird bio's Abecma (idecabtagene vicleucel) in Relapsed or Refractory Multiple

- Myeloma [Internet]. 2021 Mai [citado 5 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/long-term-data-pivotal-karmma-study-continue-demonstrate-deep>
30. Luan C, Wang H, Zhou J, Long Z, Chen X, Chen X, et al. Improved efficacy with early tocilizumab in the prophylaxis and treatment of cytokine release syndrome of chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy for diffuse large B-cell lymphoma than acute lymphoblastic leukemia. *Biomedical Technology* [Internet]. Setembro de 2023 [citado 7 de Abril de 2024];3:59–65. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2949723X23000028>
  31. Dhakal B, Yong K, Harrison SJ, Mateos MV, Moreau P, van de Donk NWCJ, et al. First phase 3 results from CARTITUDE-4: Cilta-cel versus standard of care (PvD or DPd) in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 10 de Junho de 2023 [citado 7 de Abril de 2024];41(17\_suppl):LBA106–LBA106. Disponível em: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17\\_suppl.LBA106](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA106)
  32. PR Newswire, Johnson & Johnson. CARVYKTI® is the First and Only BCMA-Targeted Treatment Approved by the U.S. FDA for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy. 5 de Abril de 2024 [citado 7 de Abril de 2024]; Disponível em: <https://www.prnewswire.com/news-releases/carvykti-is-the-first-and-only-bcma-targeted-treatment-approved-by-the-us-fda-for-patients-with-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-who-have-received-at-least-one-prior-line-of-therapy-302109706.html>
  33. Bristol Myers Squibb, 2seventy bio. Abecma (idecabtagene vicleucel) Reduced the Risk of Disease Progression or Death by 51% Versus Standard Regimens in Earlier Lines of Therapy for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Based on Results from Phase 3 KarMMa-3 Study. 2 de Outubro de 2023 [citado 7 de Abril de 2024]; Disponível em: <https://news.bms.com/news/details/2023/Abecma-idecabtagene-vicleucel-Reduced-the-Risk-of-Disease-Progression-or-Death-by-51-Versus-Standard-Regimens-in-Earlier-Lines-of-Therapy-for-Relapsed-and-Refractory-Multiple-Myeloma-Based-on-Results-from-Phase-3-KarMMa-3-Study/default.aspx>
  34. Bristol Myers Squibb, 2seventy bio. Trial Design: KarMMa - Important Safety Information [Internet]. 2023 [citado 7 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.abecmahcp.com/trial-design>
  35. Janssen Scientific Affairs. CARVYKTI - CARTITUDE-4 (MMY3002) Study [Internet]. 2024 Mar [citado 7 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.janssenscience.com/products/carvykti/medical-content/carvykti-cartitude4-mmy3002-study>
  36. Cohen AD, Hari P, Htut M, Berdeja JG, Usmani SZ, Madduri D, et al. Patient Perceptions Regarding Ciltacabtagene Autoleucel Treatment: Qualitative Evidence From Interviews With Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the CARTITUDE-1 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Janeiro de 2023;23(1):68–77.
  37. Shah N, Delforge M, San-Miguel J, Moshkovich O, Braverman J, Dhanda DS, et al. Patient experience before and after treatment with idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121): qualitative analysis of patient interviews in the KarMMa trial. *Leuk Res*. Setembro de 2022;120:106921.
  38. Delforge M, Otero PR, Shah N, Moshkovich O, Braverman J, Dhanda DS, et al. Analysis of patient-reported experiences up to 2 years after receiving idecabtagene vicleucel (ide-cel,

- bb2121) for relapsed or refractory multiple myeloma: Longitudinal findings from the phase 2 KarMMa trial. *Leuk Res.* Junho de 2023;129:107074.
39. Sammartano V, Franceschini M, Fredducci S, Caroni F, Ciofini S, Pacelli P, et al. Anti-BCMA novel therapies for multiple myeloma. *Cancer Drug Resistance.* 22 de Março de 2023;6(1):169–81.
  40. Xu J, Chen LJ, Yang SS, Sun Y, Wu W, Liu YF, et al. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma. *Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet].* 7 de Maio de 2019 [citado 3 de Abril de 2024];116(19):9543–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6510991/>
  41. Zhang X, Zhang H, Lan H, Wu J, Xiao Y. CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies. *Front Immunol [Internet].* 20 de Fevereiro de 2023 [citado 5 de Abril de 2024];14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986336/>