

Uso de anticorpo monoclonal no tratamento de Mieloma Múltiplo

Use of monoclonal antibodies in the treatment of Multiple Myeloma

DOI:10.34119/bjhrv6n3-293

Recebimento dos originais: 02/05/2023

Aceitação para publicação: 07/06/2023

Camila Cottone de Souza

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Maringá (Unicesumar)

Endereço: Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-390

E-mail: camilacottone@hotmail.com

Ana Paula Bonafin

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Maringá (Unicesumar)

Endereço: Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-390

E-mail: paulabonafin4@gmail.com

Bruna Muller Cardoso

Doutora em Biociências e Fisiopatologia pela Universidade Estadual de Maringá

Instituição: Centro Universitário de Maringá (Unicesumar)

Endereço: Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-390

E-mail: brunamullerc@gmail.com

RESUMO

A pesquisa justifica-se pela atual situação epidemiológica do mieloma múltiplo (MM), que apresenta incidência crescente com o avançar da idade contribuindo para o aumento da fragilidade da população idosa. O objetivo da revisão foi abordar as principais evidências científicas a respeito do uso de anticorpos monoclonais para o tratamento do mieloma múltiplo recidivante/refratário. Por meio de uma revisão integrativa de literatura realizada nas bases de dados eletrônicos: Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature and Retrieval System Online (Medline), PubMed e Scielo. Dos 54 artigos inicialmente avaliados, somente 27 atendiam os critérios estabelecidos, assim foi possível concluir que os tratamentos à base de Isatuximabe associada dexametasona/ carfizomibe/ lenalidomida ou dexametasona/ pomalidomida, obteve melhores taxas de sobrevida global (PFS em 2 anos 75,5%). Daratumumabe associado a pomalidomida/ dexametasona ou carfizomibe/ dexametasona ou lenalidomida/ dexametasona ou bortezomibe/ dexametasona também obtiveram aumento das taxas de resposta global (ORR 84%). A partir desse artigo foi possível concluir a eficácia clínica significativa, haja vista a profundidade de resposta obtida com os regimes de tratamento anteriormente citados.

Palavras-chave: imunoterapia, Tumor de Células Linfoides, doenças onco-hematológicas, prognóstico.

ABSTRACT

The research is justified by the current epidemiological situation of multiple myeloma (MM), which shows an increasing incidence with advancing age, contributing to the vulnerability of

the elderly population. The objective of this integrative literature review was to address the main scientific evidence regarding the use of monoclonal antibodies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. A literature search was conducted in the electronic databases: Latin American Literature in Health Sciences (LILACS), Medical Literature and Retrieval System Online (Medline), PubMed, and Scielo. Out of the initially evaluated 54 articles, only 27 met the established criteria. It was possible to conclude that treatment regimens based on Isatuximab combined with dexamethasone/carfilzomib/lenalidomide or dexamethasone/pomalidomide showed better overall survival rates (PFS at 2 years 75.5%). Daratumumab combined with pomalidomide/dexamethasone or carfilzomib/dexamethasone or lenalidomide/dexamethasone or bortezomib/dexamethasone also achieved increased rates of overall response (ORR 84%). Based on this article, it was possible to conclude the significant clinical efficacy of these treatment regimens, considering the depth of response obtained.

Keywords: immunotherapy, Lymphoid Cell Tumor, oncohematological diseases, prognosis.

1 INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é a segunda neoplasia hematológica maligna mais comum no mundo, seguido do Linfoma não-Hodgkin. No Brasil, porém, a incidência de MM é desconhecida, uma vez que a doença não aparece nas estimativas anuais fornecidas pelo Instituto Nacional de Câncer. Porém, segundo dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, a taxa de mortalidade entre 2015-2020 era de 1,48/100.000 pessoas do sexo feminino e 1,68/100.000 entre pessoas do sexo masculino. No mesmo período, houve um total de 19.676 óbitos entre homens e mulheres. Ainda, sabe-se que nos Estados Unidos a probabilidade de uma pessoa ser diagnosticada com MM é de uma em cada 132 pessoas, de acordo com American Cancer Society. Essa doença é mais comum no gênero masculino, em pessoas acima dos 70 anos e afro-americanos (INCA, 2022).

As principais manifestações clínicas do MM são hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e destruição óssea, podendo apresentar dor de fratura, plasmocitoma solitário do osso e compressão da medula espinhal. Destaca-se o acometimento renal devido ao alto nível de produção de proteínas monoclonais, consequentemente as cadeias leves livres podem se acumular, resultando em hiper viscosidade e dano a órgão-alvo, neste caso, o rim, porém outras manifestações podem acontecer, tais como: dispneia, ataque isquêmico transitório, hemorragia retiniana e trombose venosa profunda. Além disso, o paciente pode apresentar amiloidose afetando coração, rins, fígado e outros órgãos (SOEKOJO; OOI; MEL; CHNG, 2020).

Em relação à fisiopatologia da doença inicia-se com estados de doença precursores, como a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e mieloma múltiplo latente, progredindo para o mieloma múltiplo ativo, ambos envolvem as alterações

citogenéticas primárias que são as translocações cromossômicas envolvendo genes da cadeia pesada de imunoglobulina (IGH), NSD2, FGFR3 e CCND1, além disso envolvem a hiperplóidia, caracterizada pelas trissomias dos cromossomos 3, 5, 7, 9, 11, 15 e 19, e algumas alterações cromossômicas estruturais com ganho e perda de material genético, tais como: (del(17p)) e (ganho(1q)). Tendo em vista essa progressão constata-se a ocorrência de anormalidades citogenéticas secundárias que aparecem em maior quantidade no mieloma múltiplo ativo. Essas anormalidades englobam algumas mutações adquiridas, como dos genes KRAS, NRAS, FAM46C, DIS3 e TP53, e algumas alterações epigenéticas, como a hipometilação do DNA (LEGÜES; MORALES; VALENZUELA; ENCINA; MARTÍ; BASCUÑÁN; CORNEJO; PEÑA; UNDURRAGA, 2019).

Para estabelecer o diagnóstico de mieloma múltiplo é preciso da evidência de pelo menos 10% de células plasmáticas clonais da medula óssea ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biópsia, associado a um ou mais critérios descritos a seguir: presença dos seguintes fatores: cálcio sérico maior que 1 mg por dL, depuração de creatinina menor que 40 ml por minuto ou creatinina sérica maior que 2 mg por dL, hemoglobina maior que 2 g por dL ou menor que 10 g por dL, lesões osteolíticas constatadas em exames de imagem, células plasmáticas monoclonais da medula óssea maior ou igual a 60%, cadeia leve livre de soro maior ou igual a 100, e mais de uma lesão focal na ressonância magnética (RAJKUMAR, 2019).

Os fatores de prognóstico no MM são as anormalidades citogenéticas e biomarcadores, dentre eles destacam-se a del (17p) e t (4:14) considerados marcadores de mau prognóstico, entretanto, a coexistência com as trissomias dos cromossomos 3 e 5 podem atenuar a situação de mau prognóstico desses pacientes. Ademais, é importante destacar que a combinação de três ou mais anormalidades citogenéticas podem corresponder a um prognóstico menor de 2 anos (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

A partir da análise de fatores, como: estágio da doença e perfil de expressão gênica das células plasmáticas, e fatores do paciente, incluindo idade, sua capacidade ou desejo de se submeter ao transplante autólogo de células-tronco, a estratificação de risco, status funcional e a presença de comorbidades, é possível determinar a estratégia de tratamento para o mieloma múltiplo. Dessa forma, é importante observar que o arsenal terapêutico no tratamento do mieloma múltiplo evoluiu com o desenvolvimento de inibidores de proteossoma, drogas imunomoduladoras e anticorpos monoclonais, por consequência resultou na mudança de perspectiva de sobrevivência (GAY; JACKSON; ROSIÑOL; HOLSTEIN; MOREAU; SPADA; DAVIES; LAHUERTA; LELEU; BRINGHEN, 2018).

Dessa forma, para nortear a pesquisa, foi formulado o seguinte questionamento: Quais são as principais evidências científicas a respeito do uso de anticorpos monoclonais para o tratamento do mieloma múltiplo recidivante/refratário?, para que assim seja possível abordar sobre os resultados promissores da utilização de anticorpos monoclonais nos pacientes de MM, que frequentemente sofrem múltiplas recaídas, tornam-se refratários aos tratamentos e enfrentam piora dos resultados com terapias sucessivas (SUBRAMANIYAN; SATHESHKUMAR; PEREIRA, 2017).

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa qualitativa de caráter teórico descritivo através de uma revisão integrativa de literatura, a partir de um método rigoroso de busca e seleção de pesquisas; avaliação de relevância e validade dos estudos encontrados; coleta, síntese e interpretação dos dados oriundos de pesquisa.

Segundo SOUZA, SILVIA E CARVALHO (2010), a revisão integrativa é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática. Esses mesmos autores demonstram que a revisão integrativa, é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno a ser analisado. Combina também dados da literatura teórica e empírica, além de incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular. Esse método possibilitou a síntese do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos. A ampla amostra, em conjunto com a multiplicidade de propostas, deve gerar um panorama consistente e compreensível de conceitos complexos, teorias ou problemas de saúde relevantes.

Para o desenvolvimento desta pesquisa foi utilizado o método da revisão integrativa que inclui as seguintes etapas: a) estabelecimento da questão norteadora; b) busca ou amostragem na literatura; c) coleta de dados e excertos de artigos; d) avaliação dos estudos incluídos; e) interpretação e discussão dos resultados; f) apresentação da revisão integrativa.

Para nortear a pesquisa, foi formulado o seguinte questionamento: Quais são as principais evidências científicas a respeito do uso de anticorpos monoclonais para o tratamento do mieloma múltiplo?

A coleta de dados foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature and Retrieval System

Online (Medline), PubMed e Scielo. Esta pesquisa, utilizará os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “monoclonal antibody” e “multiple myeloma” e “treatment”, como referência de categorias de busca de dados e análise. A periodicidade deste trabalho se constitui entre os anos de 2020 até 2022.

3 RESULTADOS

A coleta de dados foi realizada o período compreendido entre os meses de junho e julho de 2022, nas referidas fontes, por meio de descritores e filtros. Os descritores utilizados foram “monoclonal antibody” e “multiple myeloma” e “treatment”. Os filtros utilizados foram publicações disponibilizadas gratuitamente entre os anos de 2020 e 2022, do tipo estudo clínico, meta análise, revisão e revisão sistemática realizados na espécie humana em pacientes acima dos 45 anos, sendo estabelecido restrição de linguagem selecionando artigos em português e inglês.

Foram encontrados 54 artigos no PubMed, enquanto nos outros bancos de dados não foram encontradas nenhuma publicação relacionada aos descritores escolhidos e filtros associados. Após a leitura dos resumos, para melhor aproveitamento e qualidade da pesquisa, foram adotados como critérios de exclusão trabalhos focados em: pacientes recém diagnosticados com MM, pacientes de etnia específica e com complicações específicas e, estudos voltados para análise histológica. Ao final foram selecionados 27 trabalhos para serem lidos na íntegra visando uma melhor compreensão do tema.

Ao analisar todos os artigos (tabela 1) é possível dizer que a adição do Isatuximabe ou Daratumumabe aos esquemas quimioterápicos em um panorama geral aumentam a sobrevida livre de progressão (PFS=75% em dois anos) e obtiveram aumento de taxas de resposta global (ORR=84%). Quanto aos efeitos colaterais, foram encontrados distúrbios gastrointestinais (diarreia, náusea e constipação), distúrbios músculo esqueléticos (astenia), anormalidades hematológicas (neutropenia, anemias, trombocitopenias) e infecção do trato respiratório superior. No entanto, os efeitos adversos foram facilmente controláveis e reversíveis, tornando os tratamentos viáveis visto a boa tolerabilidade do uso dos anticorpos monoclonais Isatuximabe ou Daratumumabe em associação aos inibidores de proteassoma, drogas imunomoduladoras (IMiDS) e dexametasona.

Além disso, 4 estudos não obtiveram respostas clínicas favoráveis, sendo que em um deles (MOREAU, 2021) foi interrompido pela ocorrência de um ou mais efeitos adversos em todos os pacientes, como: síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, hipotireoidismo,

hipofisite, nefrite, pneumonia, neutropenia e trombocitopenia. Outrossim, o estudo Moreau (2020) ainda está em andamento aguardando resultados.

Tabela 1- RRMM: mieloma múltiplo recidivante refratário, CR: resposta completa, VGPR: resposta parcial boa, PR: resposta parcial, ORR: taxa de resposta global, PFS: mediana de sobrevida livre progressiva, OS: média de sobrevida global, DRC: taxa de controle de doença, MDR: doença mínima residual. E: elotuzumabe, Ld: lenalidomida), KRd: carfizomibe/lenalidomida/dexametasona, Isa: isatuximabe, Pd: pomalidomida, Nivo: nivolumabe, Ipi: ipilimumabe ou Liri: lirilumabe, Dara: daratumumabe.

TÍTULO DO ARTIGO	AUTOR(ES)	TIPO DE TRABALHO	PERIÓDICO (VOL, N°, PÁG, ANO)	OBJETIVOS	CONSIDERAÇÕES
Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Mieloma	Paul G. Richardson, MD; et al.	Ensaio clínico	Journal of Clinical Oncology março de 2021 1;39(7): 757-767.	Avaliar a eficácia e segurança do uso de Melflufen e Dexametasona em pacientes com MM recidivante e refratário fortemente pré-tratado.	Nesse estudo, foram incluídos 157 pacientes refratários a pomalidomida e ao anticorpo monoclonal anti-CD38, sendo observado que a terapia com Melfalana flufenamida (Melflufen) e dexametasona obteve uma eficácia clínica significativa, conformes os dados: taxa de resposta global (ORR) de 29%, taxa de benefício clínico de 45%, duração média de resposta (DOR) de 5,5 meses e uma sobrevida global (OS) de 11,5 meses. Quanto aos efeitos colaterais foram facilmente reversíveis e controláveis.
A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple mieloma who are refractory to daratumumab	Joseph Mikhael, et al.	Ensaio clínico	Blood Cancer Journal maio de 2021; 11 (5): 89	Avaliar o benefício da monoterapia com isatuximabe em paciente com mieloma múltiplo refratário e resistente ao daratumumabe.	A partir da análise de 32 pacientes foi observado que a taxa de controle da doença (DRC) foi de 37,5% em monoterapia do isatuximabe e, em pacientes com intervalo maior de 6 meses entre a última dose de daratumumabe e a primeira de isatuximabe a DRC dobrou.
Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple mieloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial	Saad Z Usmani, et al.	Ensaio clínico randomizado	Lancet Haematol. Janeiro de 2021; 8(1): e45-e54.	Analisar a eficácia da adição de elotuzumabe à terapia: bortezomibe, lenalidomida e dexametasona em pacientes com MM de alto risco recém diagnosticado.	Apesar do estudo não ter atingido seu objetivo primário, foi possível reafirmar o benefício da terapia de indução com inibidores de proteassoma mais terapia de manutenção com drogas imunomoduladoras para pacientes de MM de alto risco.
Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed	Ajai Chari; et al.	Ensaio clínico randomizado	Journal of the American Society of Hematology agosto de 2019; 134(5):421-431	Avaliar a eficácia e a segurança de daratumumabe, carfilzomibe e dexametasona em	A partir da análise de 82 pacientes, obteve-se uma taxa de resposta global (ORR) de 84%, constatando uma eficácia significativa com tolerabilidade aceitável em pacientes com MM recidivante refratário, incluindo pacientes refratários à lenalidomida.

or refractory multiple mieloma				pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivante após 1 ou 3 linhas anteriores de tratamento.	
Avelumab, a PLD-L1 Inibitor, in Combination with Hypofractionated Radiotherapy and the Abscopal Effects in Relapsed Refractory Multiple Mieloma	Dickran Kazandjian; et al.	Ensaio clínico (encerrado prematuramente devido a pandemia de COVID-19)	The Oncologist – Oxford University Press April de 2021; 26(4): 288-e541	Avaliar a sinergia entre a combinação de anti-PD-L1, avelumabe e radioterapia hipofracionada concomitante.	Nesse estudo, foi realizada a análise com 4 pacientes com MM refratário e recidivante que não poderiam realizar a terapia padrão e que apresentavam no mínimo uma lesão passível de radioterapia, obteve-se uma sobrevida livre de progressão (PFS) de 5,3 meses. O tratamento foi bem tolerado sem eventos adversos relacionados ao tratamento.
Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment	David S. Siegel; et al.	Ensaio clínico	Leukemia 2020; 34(12): 3286-3297	Avaliar segurança e a eficácia de pomalidomida, dexametasona em dose baixa e daratumumabe em pacientes com RRMM imediatamente após a falha de primeira ou segunda linha à base de lenalidomida.	A partir desse estudo conclui-se que a taxa de sobrevida geral foi de 77%, com mais da metade apresentando resposta parcial muito boa, aprimorando-se a resposta completa após 6 meses de tratamento. Observa-se que regimes baseados na pomalidomida, dexametasona e daratumumabe resultam em respostas profundas e duradouras, apesar da resistência adquirida a lenalidomida.
Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapses/refractory multiple myeloma: extends follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study	Nizar J. Bahlis; et al.	Ensaio clínico em andamento, randomizado.	Leukemia 2020; 34(7): 1875-1884	Comparar a mediana de sobrevida livre de progressão (PFS) em diferentes linhas de tratamento: daratumumabe mais lenalidomida/dexametasona versus lenalidomida/dexametasona.	A partir de um acompanhamento médio de 44,3 meses, o estudo constatou que daratumumabe mais lenalidomida/dexametasona demonstrou uma sobrevida global (OS) de 44,5 meses versus 17,5 meses de lenalidomida/dexametasona.
Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with	Meletios Dimopoulos; et al.	Ensaio clínico	Journal of The American Society of Hematology março de 2021; 137(9): 1154-1165	Avaliar a eficácia de isatuximabe em monoterapia ou combinado com dexametasona em	Nesse estudo, conclui-se que a utilização de isatuximabe com dexametasona é capaz de melhorar significativamente a taxa de sobrevida global (43,6%) versus monoterapia de isatuximabe (23,9%), além de gerar melhor profundidade de resposta, uma melhor sobrevida livre de progressão (PFS).

relapsed/refractory multiple mieloma				mieloma múltiplo recidivante/refratário	
Split First Dose Administration of Intravenous Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma (MM): Clinical and Population Pharmacokinetic Analyses	Xu Steven Xu, et al.	Ensaio clínico	Advances in Therapy 2020; 37(4): 1464-1478	Avaliar a segurança, a tolerabilidade e o regime de dosagem de daratumumabe em combinação com regimes de tratamento para pacientes recém diagnosticados com MM ou MM recidivante/refratário. Avaliar a viabilidade de dividir a primeira infusão de daratumumabe intravenosa no tratamento de MM.	A partir dos parâmetros da farmacocinética foi concluído que o regime de primeira dose dividida de daratumumabe é uma alternativa viável para os pacientes, tendo em vista que não houve diferença em relação a dose única, nem aumento da taxa de reações relacionada a infusão.
Daratumumab, bortezomid, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk	Katja Weisel; et al.	Ensaio clínico randomizado	Journal of Hematology & Oncology 2020; 13: 115	Analisar o uso de daratumumabe mais bortezomibe/dexametasona versus bortezomibe/dexametasona em pacientes de MM com alto risco citogenético.	A partir da análise de 498 pacientes, constatou-se que o tratamento de daratumumabe mais bortezomibe/dexametasona apresentou-se superior ao bortezomibe/dexametasona. Tendo em vista, a melhor mediana de sobrevida livre de progressão (PFS: 12,6 meses), taxas mais altas de respostas completa e taxas de negatividade que foram dez maiores, independentemente do status citogenético do paciente.
Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: ICARIA-MM subgroup analysis	Sara Brinchen; et al.	Ensaio clínico	Leukemia Reserach Volume 104, maio de 2021, 106576	Avaliar o benefício da adição de isatuximabe à terapia com pomalidomida e dexametasona em pacientes com linhas anteriores de terapia e refratários.	Neste estudo foram analisados 307 pacientes, conclui-se que a adição de isatuximabe à terapia com pomalidomida e dexametasona foi bem tolerada, melhorando a taxa de resposta global (ORR) e a sobrevida livre de progressão (PFS), independente dos números de linhas anteriores e em paciente refratários à lenalidomida.
Daratumumab, Bortezomib, and	Maria Victoria Mateos, et al.	Ensaio clínico randomizado	Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia	Analisar a eficácia e segurança da utilização	No estudo foram analisados 480 pacientes, sendo observado que o tratamento com daratumumabe, bortezomibe e

Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR			Volume 20, Edição 8, P509-518, August 01, 2020	de Daratumumabe, Bortezomibe e Dexametasona versus Bortezomibe e Dexametasona	dexametasona obteve melhorias significativas quando comparado ao uso de bortezomibe e dexametasona. Tendo em vista que observaram melhorias na taxa de resposta global (ORR) e sobrevida livre de progressão (PFS) e, na negatificação de doença residual mínima (MRD), que se manteve por mais de 6 meses ou por até mais de 12 meses, dando ênfase aos pacientes que receberam 1 linha de tratamento anterior e refratários à lenalidomida, já que obtiveram os melhores resultados.
Isatuximab plus carfizomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III	Philippe Moreau, et al.	Protocolo de ensaio clínico randomizado	Future Oncology Vol. 16, n. 2 13 de dezembro de 2019	Avaliar a eficácia e a segurança de isatuximabe em combinação com carfilzomibe e dexametasona em dose baixa versus carfilzomibe e baixa dose de dexametasona isoladamente.	Estudo em andamento. Nesse estudo será realizado a comparação da sobrevida livre de progressão entre os braços do tratamento por meio do teste de log-rank.
Elotuzumab, lenalidomide, and dexametasona in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study	Meletios A. Dimopoulos, et al.	Ensaio clínico randomizado	Blood Cancer Journal, 2020 Sep; 10(9):91	Avaliar a eficácia e segurança de elotuzumabe com lenalidomida e dexametasona versus lenalidomida e dexametasona isoladamente em pacientes RRMM e 1-3 linhas anteriores de tratamento.	A partir da análise de 646 pacientes foi identificado que a terapia de elotuzumabe com lenalidomida e dexametasona apresentou um aumento de 8,7 meses na sobrevida global (ORR) em comparação a lenalidomida e dexametasona isoladamente, além de apresentar um perfil de segurança aceitável. Ainda no estudo, destaca-se a eficácia clínica nos subgrupos associados aos piores resultados: idosos, doença ISS estágio III e refratários à terapia mais recente.
Antibody Interference and response kinetics of isatuximab plus pomalidomide and dexametasona in multiple myeloma	Cyrille Hulin, et al.	Ensaio clínico ICARIA-MM	Blood Cancer Journal, 2021 Oct; 11(10): 169	Avaliar o impacto da interferência da proteína M mediada por isatuximabe na profundidade de resposta de pacientes tratados com isatuximabe mais pomalidomida e dexametasona.	Conforme os resultados de espectrometria de massa foi identificado que a interferência de isatuximabe com avaliações convencionais da doença (IFE), resultou em uma subestimação de 7,1% de resposta completa (CR) na terapia de isatuximabe mais pomalidomida e dexametasona, resultando em uma taxa de CR de 11,7% versus 2,0% da terapia pomalidomida e dexametasona.

Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies	Maria Victoria Mateos, et al.	Ensaio randomizados	Haematologica, 2020 Feb; 105(2): 468-477	Analisar os dados de subgrupos de ensaios clínicos, neste caso, os pacientes com idade de 75 anos e 65-74 anos.	Sabe-se que 35-40% dos portadores de Mieloma Múltiplo tem idade >75 anos, no entanto, é a faixa etária sub-representada nos ensaios clínicos. Portanto, a partir da análise desse subgrupo dos ensaios POLLUX e CASTOR foi observado que os resultados de eficácia e segurança foram consistentes com os observados nas populações gerais dos estudos. Assim, recomenda-se a adição de daratumumabe aos regimes de tratamento, independentemente da idade.
A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma	Joseph Mikhael, et al.	Ensaio clínico randomizado	Leukemia. (2020) 34:3298-3309	Avaliar a resposta e dose ideal para tratamento com Isatuximabe em monoterapia de pacientes com Mieloma Múltiplo recidivado e refratário	Diante do fato do Isatuximabe induzir as vias dependentes e independentes, matando as células tumorais que expressam CD38. Foi concluído que o Isatuximabe mostrou atividade (como agente único) em pacientes pré- tratados. As respostas mais duradouras foram de doses de 10mg/kg. Em suma, foi bem tolerado. O isatuximabe pode ser uma nova opção para pacientes com MM recidivante.
A phase 1b study of dual PD-1 and CTLA-4 or KIR blockade in patients with relapsed/refractory lymphoid malignancies	Philippe Armand, et al.	Ensaio clínico	Leukemia (2021) 35:777-786	O motivo primário do estudo foi a segurança e tolerabilidade dos tratamentos em Pacientes adultos com linfoma de Hodgkin clássico R/R (cHL), linfoma não Hodgkin (NHL) ou mieloma múltiplo (MM). Secundariamente foram analisadas as taxas de segurança global (ORR) e respostas completas (CRR).	Sessenta e cinco pacientes foram tratados com nivolumabe/ipilimumabe e 72 com nivolumabe/lirilumabe. Nos casos de MM, foi encontrada ausência de respostas favoráveis ao tratamento em qualquer das combinações, portanto nenhum argumento de benefício foi encontrado.
Pembrolizumab combined with carfilzomib and low-dose dexamethasone for relapsed or refractory	Philippe Moreau, et al.	Ensaio clínico	British Journal of Haematology, 2021, 194, e48-e58	Dom intuito de avaliar a segurança e eficácia de pembrolizumabe em combinação com carfilzomibe e dexametasona em baixa	Na coorte final de dados todos os pacientes interromperam o tratamento: 6 pacientes por efeitos adversos graves do tratamento e 2 por decisão médica (doença progressiva) tratamento. A pesquisa foi interrompida pelo patrocinador, ainda assim o estudo afirma que há sugestão de que as terapias combinadas

multiple myeloma: Cohort 2 of the phase I KEYNOTE-023 study				dose em pacientes com MM refratário/recidivados.	com inibidor de PD-1 podem ter um potencial terapêutico em casos de Mieloma Múltiplo.
PK/PD modeling analysis for dosing regimen selection of isatuximab as single agent and in combination therapy in patients with multiple myeloma	Kimiko Koiwai, et al.	Ensaio clínico	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021. 10:928–940.	Analisar o uso da monoterapia de Isatuximabe em pacientes portadores de MM recidivado ou refratário e a avaliação dos níveis séricos de Proteína M alcançados nos tempos de tratamento.	O Isatuximabe como agente único teve uma eficácia promissora de 10 mg/kg, porém não foi descoberta a dose ideal de 10 ou 20mg/kg. As taxas de redução de Proteína M foram alcançadas em tratamentos sobre doses superiores a 10mg/kg e regimes com mais de 4 administrações semanais no primeiro ciclo do tratamento.
Daratumumab monotherapy for patients with intermediate-risk or high-risk smoldering multiple myeloma: a randomized, open-label, multicenter, phase 2 study (CENTAURUS)	C. Ola Landgren, et al.	Ensaio clínico randomizado	Leukemia 2020. 34:1840–1852	Com base em outros estudos como o GEN501 e SIRIUS, a monoterapia de daratumumabe induziu respostas duradouras e significativas, por isso esse estudo busca a resposta de daratumumabe em pacientes com mieloma múltiplo latente (SMM).	O perfil de segurança da monoterapia com daratumumabe em pacientes com SMM (latente) foi aceitável e consistente com os observados em estudos de RRMM (recidivados/refratários). Daratumumabe tem atividade de agente único e demonstra tolerabilidade aceitável em SMM de risco intermediário e alto.
Early Access Program Results From Turkey and a Literature Review on Daratumumab Monotherapy Among Heavily Pretreated Patients With Relapsed/Refractory Myeloma	Meral Beksac, et al.	Programa de acesso antecipado	Linfoma clínico, mieloma e leucemia, vol. 20, No. 8, e474-84 ^a 2020	O estudo foi projetado para fornecer dados do mundo real do programa de acesso antecipado de daratumumabe (EAP) na Turquia em relação à eficácia e segurança da monoterapia de daratumumabe em pacientes fortemente pré-tratados com RRMM (mieloma múltiplo recidivante; refratário)	Os achados atuais de nosso EAP de daratumumabe confirmaram a eficácia e o perfil de segurança de daratumumabe para pacientes turcos com RRMM fortemente pré-tratados. A resposta, que ocorreu de forma consideravelmente rápida e durou 7,8 meses.
Final results of a phase 1b study of isatuximab	Saad Z. Usmani, et al.	Ensaio clínico	Leukemia (2021) 35:3526–3533	O objetivo é avaliar a viabilidade e segurança	Esses dados suportam o uso de isatuximabe 10 mg/kg administrado com uma infusão de volume fixo de 250 mL,

short-duration fixed-volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma				da infusão de volume fixo de isatuximabe 10 mg/kg mais pomalidomida e dexametasona (Pd) em pacientes com RRMM (mieloma múltiplo recidivado ou refratário)	com um tempo de infusão total alvo de 75 min em combinação com Pd (pomalidomida) em pacientes com RRMM fortemente pré-tratados
Isatuximab for relapsed/refractory multiple myeloma: review of key subgroup analyses from the Phase III ICARIA-MM study	Paul G Richards, et al.	Revisão do ensaio clínico	Future Oncol. (2021) 17(34), 4797–4812	Esta revisão irá resumir os dados encontrados no estudo principal de Fase III ICARIA-MM, concentrando-se nos resultados de subgrupos específicos de pacientes de alto risco, incluindo citogenética de alto risco, insuficiência renal, pacientes idosos e número de linhas anteriores e estado refratário	O tratamento com Isa-Pd (isatuximabe-pomalidomida) foi capaz de superar os fatores de risco adversos de idade, estado refratário e número de linhas anteriores, resultando em PFS (mediana de sobrevida livre de progressão) semelhante em comparação com a população geral de ICARIA-MM
Isatuximab, carfilzomib, and lenalidomide (Isa-KRd) in front-line treatment of high-risk multiple myeloma: interim analysis of the GMMG-CONCEPT trial	Lisa B. Leyboldt, et al.	Ensaio clínico	Leukemia (2022); 36:885–888	O objetivo foi Relatar a melhor proposta de tratamento.	Os dados demonstram taxas encorajadoras de remissões rápidas e profundas em pacientes com alto risco MM com indução de Isa-KRd (isatuximabe-carfilzomibe/lenalidomida/dexametasona), o que pode se traduzir em respostas duráveis neste grupo de pacientes difíceis de tratar e é apoiado pelos primeiros dados de sobrevida em PFS (sobrevida livre de progressão) com uma taxa de PFS de dois anos de 75,5%.
Population pharmacokinetic and exposure-response analyses of elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed and refractory	Takafumi Ide, et al	Ensaio clínico randomizado	Cancer Chemotherapy and Pharmacology (2022) 89:129–140	É o primeiro relatório sobre a farmacocinética populacional de elotuzumabe em vários estudos, incluindo ELOQUENT-3, bem como relação exposição-	Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nas exposições ao elotuzumabe entre os pacientes que receberam E-Pd (elotuzumabe-pomalidomida) ou E-Ld (elotuzumabe-lenalidomida).

multiple myeloma				resposta em pacientes com RRMM que foram coadministrados com Pd (pomalidomida)	
Single-agent belantamab mafodotin for relapsed/ refractory multiple myeloma: analysis of the lyophilised presentation cohort from the pivotal DREAMM-2 study	Paul G. Richards, et al.	Ensaio clínico	Blood Cancer Journal (2020) 10:106	Definir a porcentagem de pacientes com resposta parcial ou melhor, de acordo com os critérios avaliados pelo comitê de revisão independente (IRC), taxa de benefício clínico (resposta mínima ou melhor), tempo de resposta (TTR), tempo para melhor resposta, DoR, tempo para progressão, PFS, OS e segurança	Os dados apresentados aqui, em combinação com dados publicados anteriormente de DREAMM-1 e DREAMM-2, apóiam o belamaf liofilizado de agente único como uma opção de tratamento prática e eficaz para pacientes com RRMM fortemente pré-tratados
Updated Perspectives on the Management of Multiple Myeloma in Older Patients: Focus on Lenalidomide	Kelly L Schoenbeck, Tanya M Wildes	Revisão do ensaio clínico	Clinical Interventions in Aging 2020:15 619–633	A eficácia e a segurança da lenalidomida em adultos mais velhos com mieloma múltiplo, incluindo melhorias significativas nas taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global em ambientes de primeira linha e recidivantes/refratários	A atividade significativa da lenalidomida e o perfil de toxicidade administrável tornaram seu uso particularmente importante para pacientes idosos com mieloma múltiplo que não são elegíveis para transplante autólogo de medula.

fonte: os autores

4 DISCUSSÃO

Ambos os estudos, Ide (2021) e Armand (2020) não obtiveram respostas clínicas favoráveis para o tratamento de MM, mostrando respectivamente que o uso dos medicamentos E-Pd ou E-Ld e Nivo/ipi ou Nivo/liri não surtiram efeitos positivos. Ademais, Usmani (2021) não atingiu seu objetivo primário de pesquisa, assim como o Moreau (2021), que precisou ser interrompido durante o andamento da pesquisa por efeitos adversos graves. Enquanto o estudo Moreau (2020) ainda está em andamento.

Richardson (2021) observou através da terapia com MefluFen e dexametasona o aumento da sobrevida global (OS) de 11,5 meses e taxa de benefício clínico de 45% em pacientes com MMRR fortemente pré-tratados, além disso o autor afirma a presença de efeitos colaterais, porém foram facilmente reversíveis e controláveis.

Mikhael (2021), concluiu que a utilização de isatuximabe em monoterapia obteve uma DRC de 37,5%, mas destaca-se o aumento significativo da DRC em paciente que receberam daratumumabe há 6 meses. Anteriormente Mikhael (2020) constatou que a dose ideal de isatuximabe foi de 10 mg/kg.

Koiwai (2021) reafirmou a conclusão do ensaio clínico do Mikhael (2020), além de demonstrar a redução de proteína M em doses superiores a 10mg/kg, em regimes com mais de 4 administrações na primeira semana de tratamento.

Outro estudo, Usmani (2020), reiterou o uso de isatuximabe 10mg/kg, sendo administrado com uma infusão de volume fixo de 250ml.

Dimopoulos (2021) apresentou que o uso combinado de isatuximabe e dexametasona é superior a monoterapia de isatuximabe, tendo em vista a taxa de sobrevida global que aumentou 20%. Anteriormente Dimopoulos (2020) comparou o uso de elotzumabe com lenalomida/ dexametasona versus lenalomida/ dexametasona isoladamente, obtendo um aumento da taxa de sobrevida na adição do elotuzumabe ao tratamento.

Ainda no uso combinado de isatuximabe, Bringhen (2021) constatou os benefícios da sua associação a pomalidomida/ dexametasona. Richards (2021) também identificou a eficácia da adição de isatuximabe, principalmente em pacientes idosos, em estado refratário fortemente pré tratados e com insuficiência renal.

Outrossim, Hullin (2021) reafirmou que a adição de isatuximabe a terapia pomalidomida/ dexametasona resultou em melhores taxas de resposta em comparação a terapia isolada, conforme os resultados de espectrometria de massa.

Em pacientes de alto risco, Leypoldt (2022) demonstrou que a adição de isatuximabe a terapia de carfilzomibe e lenalidomida/ dexametasona provocou taxas significativas de remissão haja vista o PFS de 2 anos de 75,5%.

Kazandjian (2021) constatou a tolerabilidade da adição de avelumabe e radioterapia com o anti-PD-L1, obtendo uma PFS de 5,3 meses.

Siegel (2020) afirmou que as terapias baseadas no uso de pomalidomida, dexametasona e daratumumabe geram respostas profundas e duradouras, concomitante a uma taxa de sobrevida significativa (ORR de 77%).

Chari (2019) concluiu a eficácia significativa, segurança e tolerabilidade de daratumumabe, carfilzomibe e dexametasona em pacientes com MMRR fortemente pré tratados, conforme a ORR apresentada de 84%.

Bahlis (2020) comparou PFS das seguintes linhas de tratamento: daratumumabe mais lenalidomida/dexametasona versus lenalidomida/dexametasona. A conclusão foi de que a adição de daratumumabe a terapia lenalidomida/dexametasona obteve uma taxa de sobrevida melhor (44,5 meses) que o uso isolado de lenalidomida/dexametasona (17,5 meses).

Beksac (2020) confirmou a eficácia clínica da monoterapia de daratumumabe em pacientes do RRMM fortemente pré tratados.

Xu (2020) constatou que a primeira dose de daratumumabe pode ser dividida, já que com base nas conclusões farmacocinéticas não houve diferença em relação a dose única.

Weisel (2020) concluiu que a adição de daratumumabe a terapia bortezomibe/dexametasona obteve uma taxa de resposta completa melhor que o uso isolado de bortezomibe/dexametasona, ainda apresentou taxas de negatividade 10 vezes maiores. Assim como apresentado no ensaio clínico de Mateos (2020), que enfatizou a adição de daratumumabe aos regimes de tratamento independentemente da idade do paciente.

Schoenbeck (2020) validou a utilização de lenalidomida em pacientes idosos, não elegíveis para transplante autólogo de medula, tendo em vista que os efeitos colaterais foram reversíveis.

Além disso, Landgren (2020) observou que o uso isolado de daratumumabe apresenta respostas duradouras e significativas em pacientes com MM latente.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo de revisão indica que os avanços no diagnóstico, compreensão dos biomarcadores, introdução de terapias direcionadas e regimes combinados melhoraram o

prognóstico em pacientes com MMRR. Entretanto, a maioria dos pacientes continuam a apresentar múltiplas recaídas e tornam-se refratários a terapias sucessivas.

Diante dos desdobramentos na prática clínica, o presente estudo reforça a importância dos regimes de tratamento que incluem: inibidores de proteassoma, drogas imunomoduladoras (IMiDS), anticorpos monoclonais, principalmente daratumumabe e isatuximabe, associados a dexametasona.

Deste estudo foi possível identificar que o uso do anticorpo monoclonal Isatuximabe em associação a dexametasona/ carfilzomibe/ lenalidomida ou dexametasona/ pomalidomida obtiveram as melhores taxas de sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, em todos os pacientes, independentemente da idade, do alto risco citogenético e do número de terapias anteriores. Ainda se destaca que a dose ideal de Isatuximabe encontra-se entre 10mg/kg e 20mg/kg.

Ademais, o uso do anticorpo monoclonal Daratumumabe em associação a pomalidomida/dexametasona ou carfilzomibe/dexametasona ou lenalidomida/dexametasona ou bortezomibe/dexametasona mostraram eficácia clínica significativa, haja vista a profundidade de resposta obtida com esses regimes de tratamento.

Diante do exposto, é imprescindível a realização de mais ensaios clínicos voltados para o tratamento de MMRR com anticorpo monoclonal e demais associações, tendo em vista a incidência crescente da doença com o avançar a idade que acaba contribuindo para o aumento da fragilidade da população idosa.

REFERÊNCIAS

ARMAND, Philippe; LESOKHIN, Alexander; BORRELLO, Ivan; TIMMERMAN, John; GUTIERREZ, Martin; ZHU, Lili; MCKIVER, Mihaela Popa; ANSELL, Stephen M.. A phase 1b study of dual PD-1 and CTLA-4 or KIR blockade in patients with relapsed/refractory lymphoid malignancies. **Leukemia**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 777-786, 29 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0939-1>

Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875-1884. doi:10.1038/s41375-020-0711-6

Banaszkiewicz M, Małyszko J, Vesole DH, et al. New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia. *J Clin Med*. 2019;8(11):1828. Published 2019 Nov 1. doi:10.3390/jcm8111828

BEKSAC, Meral; AYDIN, Yildiz; GOKER, Hakan; TURGUT, Mehmet; BESISIK, Sevgi Kalayoglu; CAGIRGAN, Seckin; TUGLULAR, Tulin; VURAL, Filiz; YAGCI, Munci; ALACACIOGLU, Inci. Early Access Program Results From Turkey and a Literature Review on Daratumumab Monotherapy Among Heavily Pretreated Patients With Relapsed/Refractory Myeloma. **Clinical Lymphoma Myeloma And Leukemia**, [S.L.], v. 20, n. 8, p. 474-484, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2020.02.017>.

Bub, Carolina Bonet et al. Transfusion management for patients taking an anti-CD38 monoclonal antibody. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [online]. 2018, v. 40, n. 1 [Accessed 19 November 2021], pp. 25-29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.09.003>.

CONTEJEAN, Adrien; LAROUSSERIE, Frédérique; BOUSCARY, Didier; DOHAN, Anthony; DEAU-FISCHER, Bénédicte; SZWEBEL, Tali-Anne; DHOOGHE, Marion; TERRIS, Benoit; VIGNON, Marguerite. A colonic mass revealing a disseminated crystal storing histiocytosis secondary to indolent multiple myeloma: a case report with literature review. **Bmc Gastroenterology**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-5, 31 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-020-01364-2>

CHARI, Ajai; MARTINEZ-LOPEZ, Joaquín; MATEOS, María-Victoria; BLADÉ, Joan; BENBOUBKER, Lotfi; ORIOL, Albert; ARNULF, Bertrand; RODRIGUEZ-OTERO, Paula; PINEIRO, Luis; JAKUBOWIAK, Andrzej. Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. **Blood**, [S.L.], v. 134, n. 5, p. 421-431, 1 ago. 2019. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019000722>.

Crusoe EQ, Higashi F, Martinez G, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone versus cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma, eligible for transplantation. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(2):118-124. doi:10.1016/j.htct.2019.05.004

CURTI, Brendan D; KOGUCHI, Yoshinobu; LEIDNER, Rom s; ROLIG, Annah s; STURGILL, Elizabeth R; SUN, Zhaoyu; WU, Yaping; RAJAMANICKAM, Venkatesh; BERNARD, Brady; HILGART-MARTISZUS, Ian. Enhancing clinical and immunological

effects of anti-PD-1 with belapectin, a galectin-3 inhibitor. **Journal For Immunotherapy Of Cancer**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 1-12, abr. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-002371>.

Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia*. 2021;35(2):562-572. doi:10.1038/s41375-020-0868-z.

Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J*. 2020;10(9):91. Published 2020 Sep 4. doi:10.1038/s41408-020-00357-4.

FERNANDEZ-LAZARO, Diego et al . Agentes inmunomoduladores (IMiDs): herramientas para el tratamiento del mieloma múltiple. *Rev. méd. Chile*, Santiago , v. 146, n. 12, p. 1444-1451, dic. 2018 . Disponible en <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018001201444&lng=es&nrm=iso>. accedido en 19 nov. 2021. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018001201444>.

GAY, Francesca; JACKSON, Graham; ROSIÑOL, Laura; HOLSTEIN, Sarah A.; MOREAU, Philippe; SPADA, Stefano; DAVIES, Faith; LAHUERTA, Juan José; LELEU, Xavier; BRINGHEN, Sara. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma. **Jama Oncology**, [S.L.], v. 4, n. 10, p. 1389, 1 out. 2018. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2961>.

HILLENGASS, Jens; USMANI, Saad; RAJKUMAR, S Vincent; DURIE, Brian G M; MATEOS, María-Victoria; LONIAL, Sagar; JOAO, Cristina; ANDERSON, Kenneth C; GARCÍA-SANZ, Ramón; RIVA, Eloísa. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *The Lancet Oncology*, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 302-312, jun. 2019. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30309-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30309-2).

HUANG, Shang-Yi; YOON, Sung-Soo; SHIMIZU, Kazuyuki; CHNG, Wee Joo; CHANG, Cheng-Shyong; WONG, Raymond Siu-Ming; GAO, Seasea; WANG, Yang; GORDON, Steve W.; GLENNANE, Anthony. Denosumab Versus Zoledronic Acid in Bone Disease Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma: an international, double-blind, randomized controlled phase 3 study.:asian subgroup analysis. **Advances In Therapy**, [S.L.], v. 37, n. 7, p. 3404-3416, 10 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01395-x>.

Hulin C, Beksac M, Goodman HJ, et al. Antibody interference and response kinetics of isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2021;11(10):169. Published 2021 Oct 20. doi:10.1038/s41408-021-00562-9

HUNGRIA, Vania; MARTÍNEZ-BAÑOS, Deborah M.; MATEOS, María-Victoria; DIMOPOULOS, Meletios A.; CAVO, Michele; HEEG, Bart; GARCIA, Andrea; LAM, Annette; MACHNICKI, Gerardo; HE, Jianming. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Standard of Care in Latin America for Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: propensity score matching analysis. **Advances In Therapy**, [S.L.], v. 37, n. 12, p. 4996-5009, 16 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01521-9>.

IDE, Takafumi; OSAWA, Mayu; SANGHAVI, Kinjal; VEZINA, Heather E.. Population pharmacokinetic and exposure-response analyses of elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed and refractory multiple myeloma. **Cancer Chemotherapy And Pharmacology**, [S.L.], v. 89, n. 1, p. 129-140, 26 nov. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-021-04365-4>.

INCA. Atlas On-line de Mortalidade. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>. Acesso em: 30 maio 2022.

Kazandjian D, Dew A, Hill E, et al. Avelumab, a PD-L1 Inhibitor, in Combination with Hypofractionated Radiotherapy and the Abscopal Effect in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. *Oncologist*. 2021;26(4):288-e541. doi:10.1002/onco.13712

KOIWAI, Kimiko; EL-CHEIKH, Raouf; THAI, Hoai-Thu; BRILLAC, Claire; FAU, Jean-Baptiste; VEYRAT-FOLLET, Christine; RISSE, Marie-Laure; VELDE, Helgi; SEMIOND, Dorothée; NGUYEN, Laurent. PK/PD modeling analysis for dosing regimen selection of isatuximab as single agent and in combination therapy in patients with multiple myeloma. **Cpt: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 928-940, 8 jul. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/psp4.12666>.

Kumar, S., Rajkumar, V., Kyle, R. et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17046 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46>

LAHUERTA, Juan-Jose; PAIVA, Bruno; VIDRIALES, Maria-Belen; CORDÓN, Lourdes; CEDENA, Maria-Teresa; PUIG, Noemi; MARTINEZ-LOPEZ, Joaquin; ROSIÑOL, Laura; GUTIERREZ, Norma C.; MARTÍN-RAMOS, María-Luisa. Depth of Response in Multiple Myeloma: a pooled analysis of three pethema/gem clinical trials. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 35, n. 25, p. 2900-2910, 1 set. 2017. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.69.2517>.

LANDGREN, C. Ola; CHARI, Ajai; COHEN, Yael C.; SPENCER, Andrew; VOORHEES, Peter; ESTELL, Jane A.; SANDHU, Irwindeep; JENNER, Matthew W.; WILLIAMS, Catherine; CAVO, Michele. Daratumumab monotherapy for patients with intermediate-risk or high-risk smoldering multiple myeloma: a randomized, open-label, multicenter, phase 2 study (centaurus). **Leukemia**, [S.L.], v. 34, n. 7, p. 1840-1852, 5 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0718-z>

LAPEÑA-CELAYA, José Antonio de; AGUILAR-LUEVANO, Jocelyn; ALCIVAR-CEDEÑO, Luisa Ma.; ÁLVAREZ-VERA, José L.; ANAYA-CUELLAR, Irene; AÑORVE-HERNÁNDEZ, Erika; ARANA-LUNA, Luara L.; ARTEAGA-ORTÍZ, Luis; BÁEZ-ISLAS, Pamela E.; BANDA-GARCÍA, Luisa I.. Consenso Mexicano de Mieloma Múltiple. **Gaceta de México**, [S.L.], v. 156, n. 92, p. 1-12, 27 out. 2020. Publicidad Permanyer, SLU. <http://dx.doi.org/10.24875/gmm.m20000393>.

LEGÜES, María Eugenia; MORALES, Paulina; VALENZUELA, Mercedes; ENCINA, Andrea; MARTÍ, María José; BASCUÑÁN, Claudia; CORNEJO, Paulina; PEÑA, Camila; UNDURRAGA, María Soledad. Características citogenéticas y detección de anomalías de alto riesgo en mieloma múltiple. **Revista Médica de Chile**, [S.L.], v. 147, n. 1, p. 61-64, 2019. SciELO Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID). <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872019000100061>.

LEYPOLDT, Lisa B.; BESEMER, Britta; ASEMISSSEN, Anne Marie; HÄNEL, Mathias; BLAU, Igor Wolfgang; GÖRNER, Martin; KO, Yon-Dschun; REINHARDT, Hans Christian; STAIB, Peter; MANN, Christoph. Isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-KRd) in front-line treatment of high-risk multiple myeloma: interim analysis of the gmmg-concept trial. **Leukemia**, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 885-888, 3 nov. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-021-01431-x>.

Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(8):509-518. doi:10.1016/j.clml.2019.09.623

Mateos MV, Spencer A, Nooka AK, et al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica*. 2020;105(2):468-477. Published 2020 Jan 31. doi:10.3324/haematol.2019.217448

MICHELS, Thomas C. *et al.* Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. American Academy Of Family Physicians, Washington, p. 1-12, 15 mar. 2017. <https://www.aafp.org/afp/2017/0315/p373.html>

Mikhael J, Belhadj-Merzoug K, Hulin C, et al. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):89. Published 2021 May 12. doi:10.1038/s41408-021-00478-4

MIKHAEL, Joseph; RICHTER, Joshua; VIJ, Ravi; COLE, Craig; ZONDER, Jeffrey; KAUFMAN, Jonathan L.; BENSINGER, William; DIMOPOULOS, Meletios; LENDVAI, Nikoletta; HARI, Parameswaran. A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma. **Leukemia**, [S.L.], v. 34, n. 12, p. 3298-3309, 14 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0857-2>.

Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol*. 2020;16(2):4347-4358. doi:10.2217/fon-2019-0431.

MOREAU, Philippe; GHORI, Razi; FAROOQUI, Mohammed; MARINELLO, Patricia; MIGUEL, Jesus San. Pembrolizumab combined with carfilzomib and low-dose dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: cohort 2 of the phase i keynote :023 study. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 194, n. 1, p. 48-51, 10 jun. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17448>.

RAJKUMAR, S. Vincent. Multiple myeloma: every year a new standard?. **Hematological Oncology**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 62-65, jun. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hon.2586>.

Richardson PG, Oriol A, Larocca A, et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):757-767. doi:10.1200/JCO.20.02259

RICHARDSON, Paul G.; LEE, Hans C.; ABDALLAH, Al-Ola; COHEN, Adam D.; KAPOOR, Prashant; VOORHEES, Peter M.; HOOS, Axel; WANG, Karrie; BARON, January; PIONTEK, Trisha. Single-agent belantamab mafodotin for relapsed/refractory multiple myeloma: analysis of the lyophilised presentation cohort from the pivotal dreamm-2 study. **Blood Cancer**

Journal, [S.L.], v. 10, n. 10, p. 1-11, 23 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-020-00369-0>.

RICHARDSON, Paul G; HARRISON, Simon J; BRINGHEN, Sara; SCHJESVOLD, Fredrik; YONG, Kwee; CAMPANA, Frank; LE-GUENNEC, Solenn; MACÉ, Sandrine; A DIMOPOULOS, Meletios. Isatuximab for relapsed/refractory multiple myeloma: review of key subgroup analyses from the phase iii icaria-mm study. **Future Oncology**, [S.L.], v. 17, n. 34, p. 4797-4812, dez. 2021. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2021-0568>.

SCHOENBECK, Kelly L; WILDES, Tanya M. Updated Perspectives on the Management of Multiple Myeloma in Older Patients: focus on lenalidomide. **Clinical Interventions In Aging**, [S.L.], v. 15, p. 619-633, maio 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/cia.s196087>.

Siegel DS, Schiller GJ, Samaras C, et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment. *Leukemia*. 2020;34(12):3286-3297. doi:10.1038/s41375-020-0813-1

SOEKOJO, Cinnie Yentia; OOI, Melissa; MEL, Sanjay de; CHNG, Wee Joo. Immunotherapy in Multiple Myeloma. **Cells**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 601, 3 mar. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells9030601>.

SUBRAMANIYAN, Rajeswari; SATHESHKUMAR, Ramaprabahari; PEREIRA, Karishma Rosann. Role of daratumumab in transfusion medicine: a must know entity. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 39, n. 4, p. 375-378, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.07.002>.

Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e45-e54. doi:10.1016/S2352-3026(20)30354-9

USMANI, Saad Z.; KARANES, Chatchada; BENSINGER, William I.; D'SOUZA, Anita; RAJE, Noopur; TUCHMAN, Sascha A.; SBOROV, Douglas; LAUBACH, Jacob P.; BIANCHI, Giada; KANAGAVEL, Dheepak. Final results of a phase 1b study of isatuximab short-duration fixed-volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma. **Leukemia**, [S.L.], v. 35, n. 12, p. 3526-3533, 28 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-021-01262-w>.

VIDAL, Thaís Jeronimo; FIGUEIREDO, Tatiana Aragão; PEPE, Vera Lúcia Edais. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. *Cadernos de Saúde Pública*, [S.L.], v. 34, n. 12, p. 1-14, 29 nov. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00010918>.

Xu XS, Moreau P, Usmani SZ, et al. Split First Dose Administration of Intravenous Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma (MM): Clinical and Population Pharmacokinetic Analyses. *Adv Ther*. 2020;37(4):1464-1478. doi:10.1007/s12325-020-01247-8