

Mieloma

Novos Fármacos

F. Leal da Costa
IPO Lisboa

Conflitos de Interesses

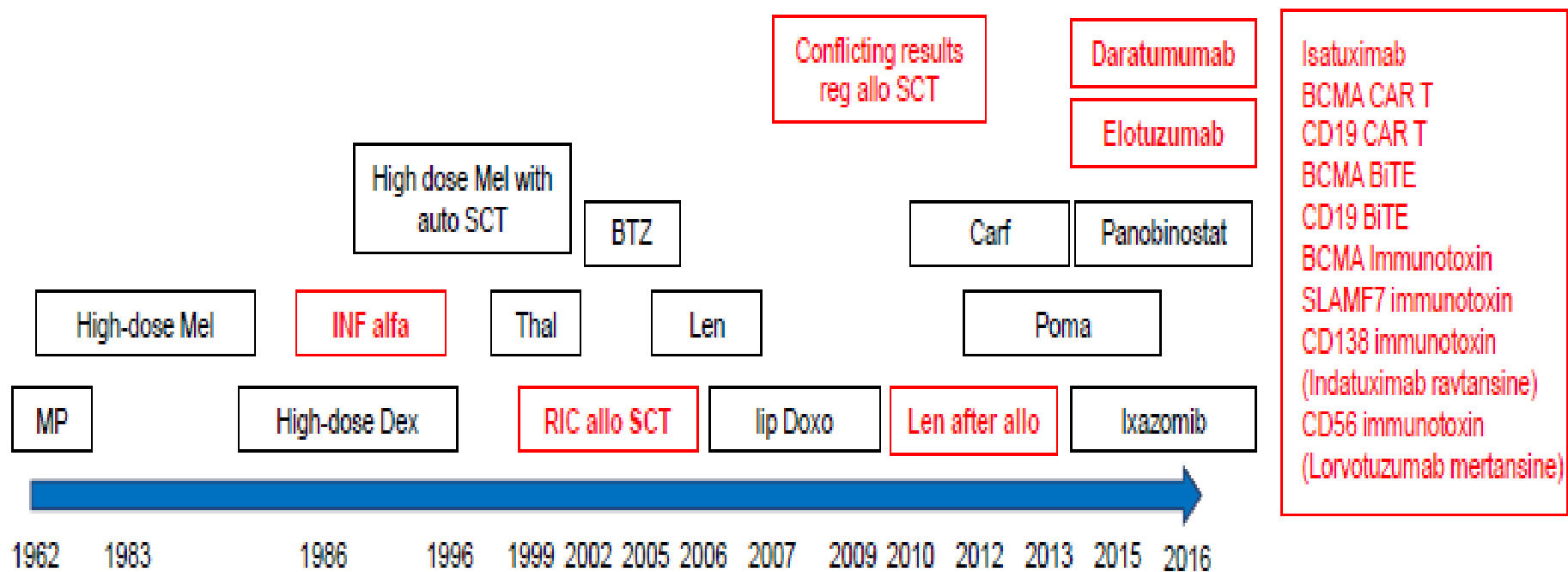
Investigador pela Takeda, Celgene e Sanofi

Honorários da Amgen, Astellas, BMS/Celgene, Gilead Sciences, Janssen, OM Pharma/Viforpharma, Pharmamar, Servier e Takeda

AS OPINIÕES EXPRESSAS SÃO DA EXCLUSIVA RESPONSABILIDADE DO AUTOR E PODEM NÃO REFLETIR AS POSIÇÕES DO PATROCINADOR DESTA SESSÃO

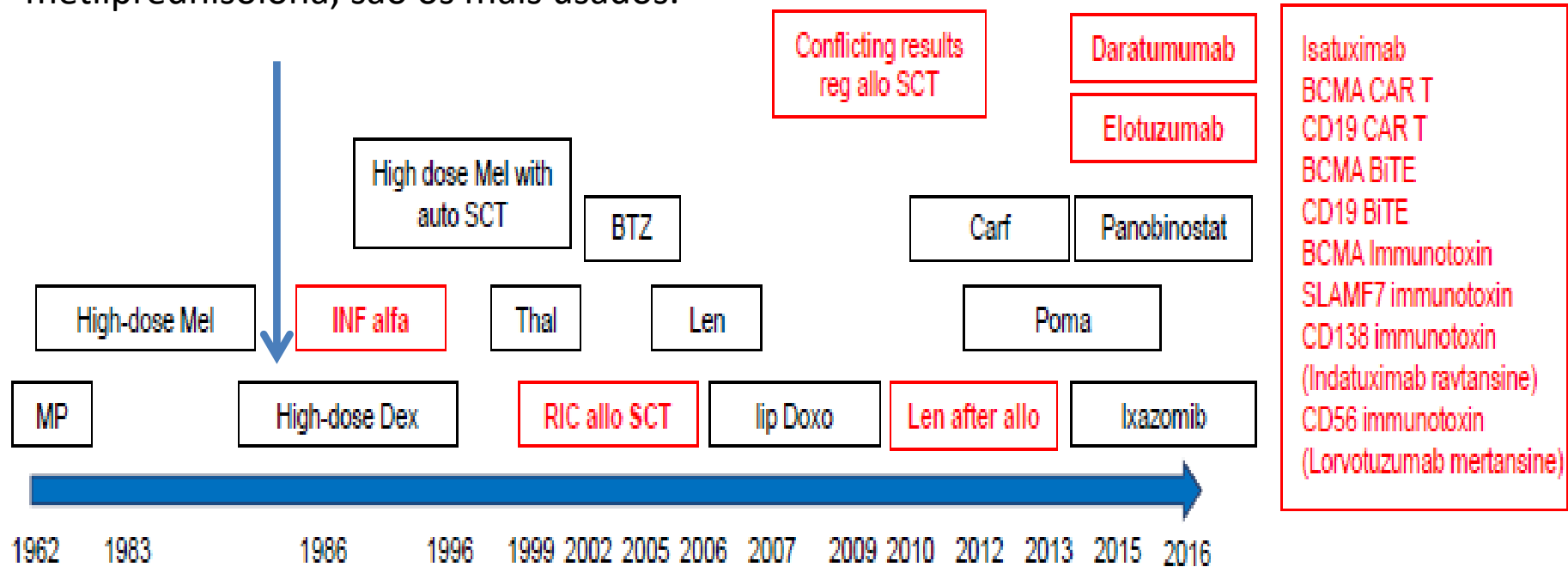
F. Leal da Costa, 2021

- O tratamento do mieloma tem evoluído muito rapidamente, em especial nos últimos 10 anos, com a adição de novos fármacos.
- Os medicamentos deixaram de ser apenas citotóxicos e passaram a ter mecanismos de ação mais dirigidos.



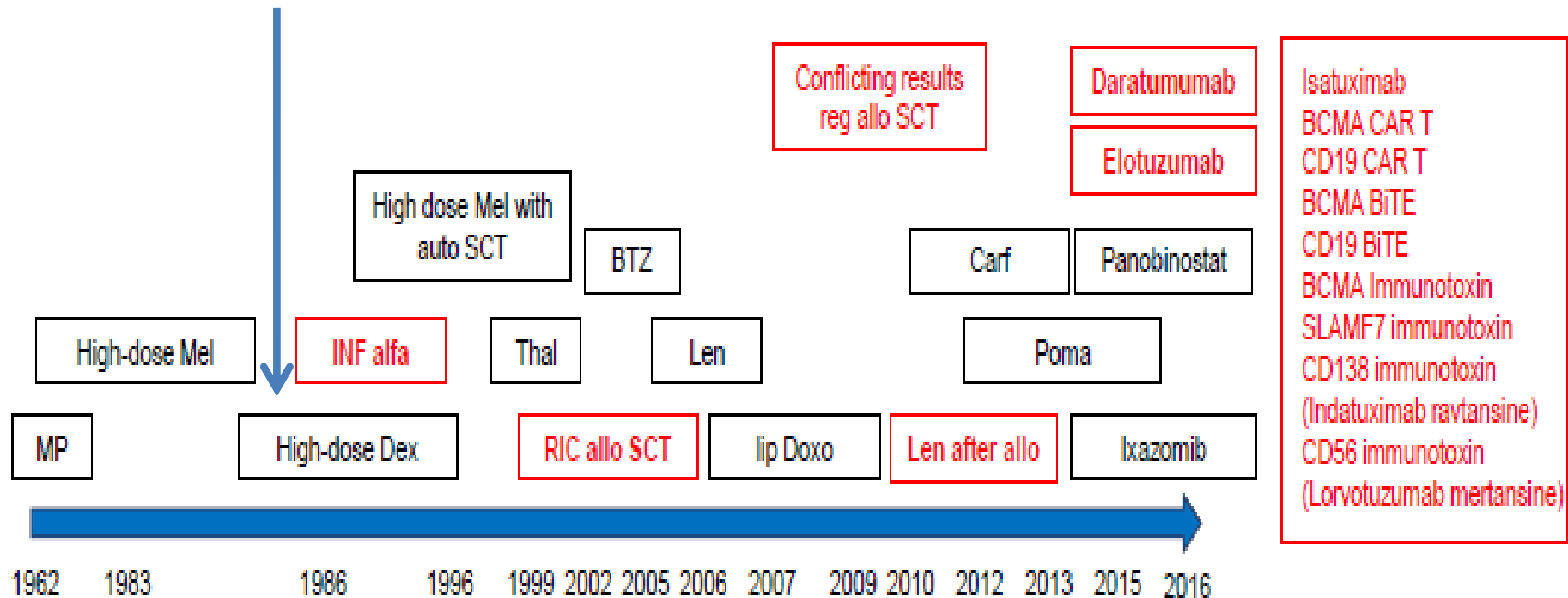
Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>

Os agentes mais importantes durante muitos anos e, talvez, ainda hoje são os corticosteroides. Destes, a prednisolona, a dexametasona e a metilprednisolona, são os mais usados.



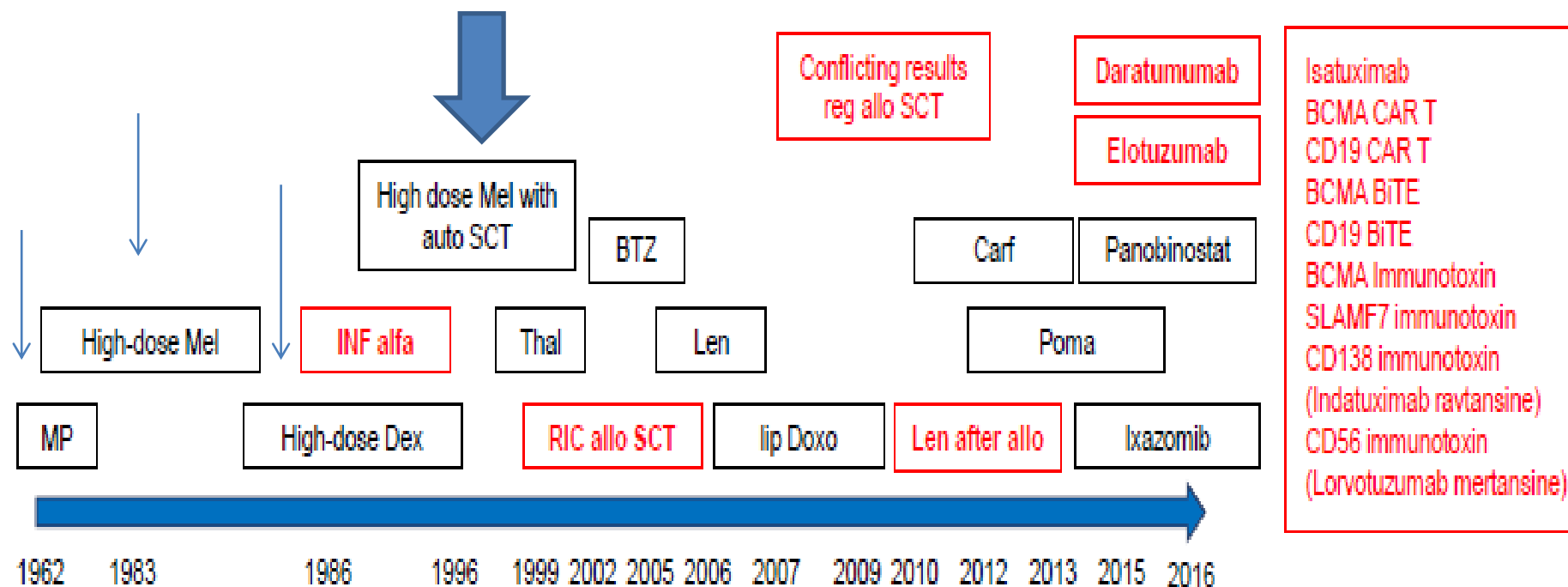
Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>

A dexametasona, em especial se usada em alta dose, era o principal medicamento convencional no final do anos 80 do século XX, com eficácia comprovada.



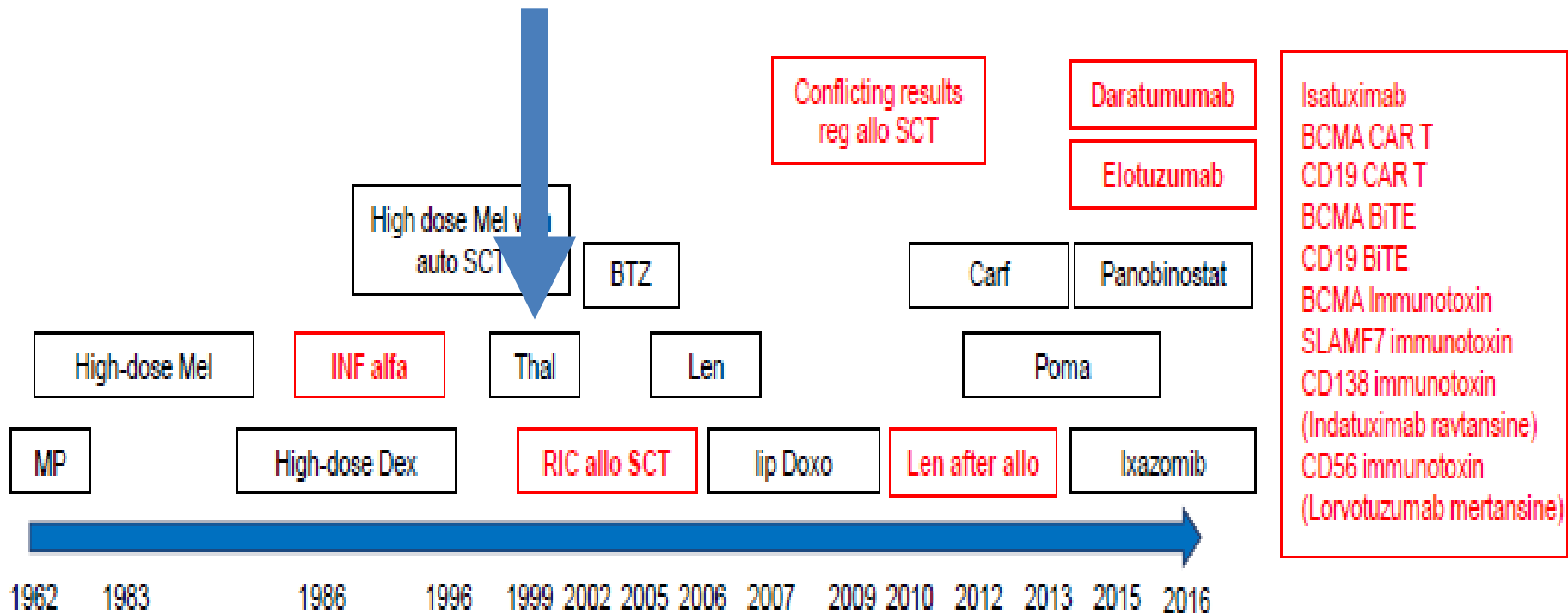
Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>

Em 1996, estávamos com Dexametasona e Melfalano que era usado desde os anos 70 em doses convencionais e desde o final dos anos 80 do século XX em doses altas com recursos a autotransplantação de medula óssea e agora com células colhidas no sangue periférico.



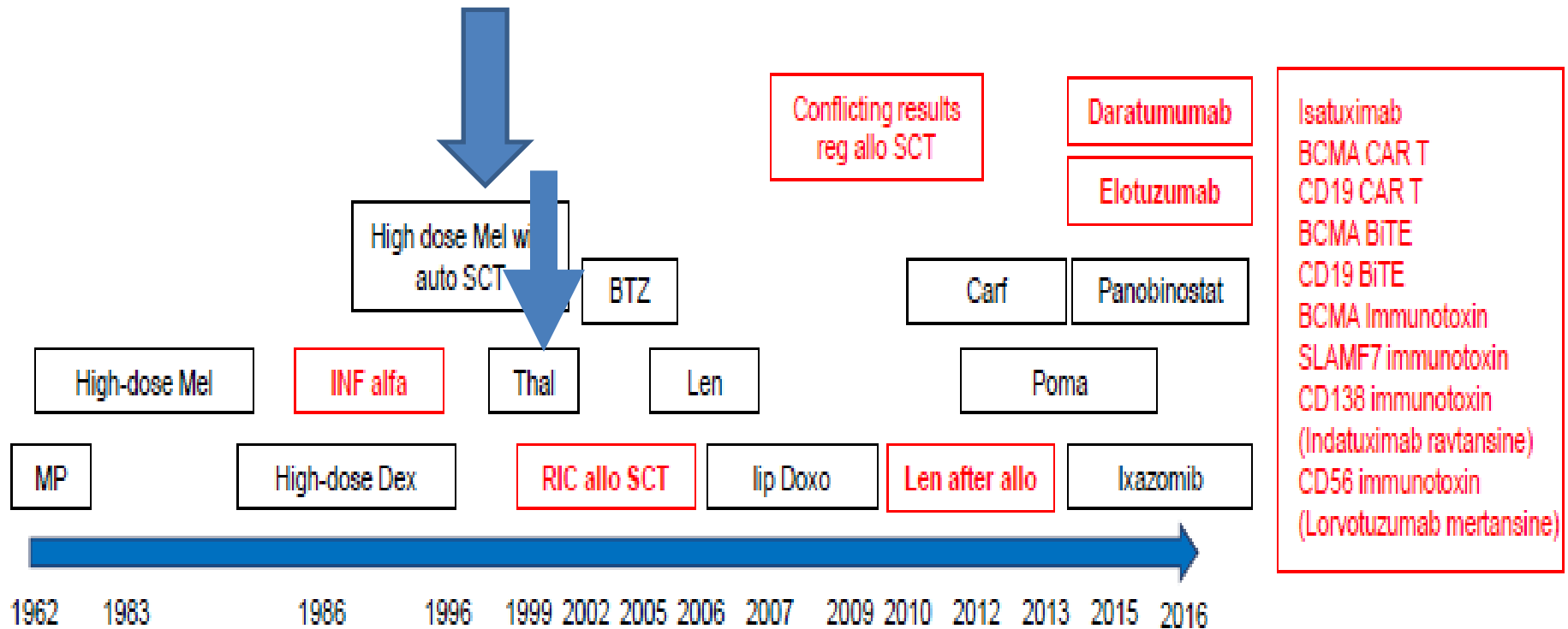
Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>

No final do século XX assistiu-se ao renascer de um fármaco proscrito, a talidomida que já se sabia ser imunossupressora.



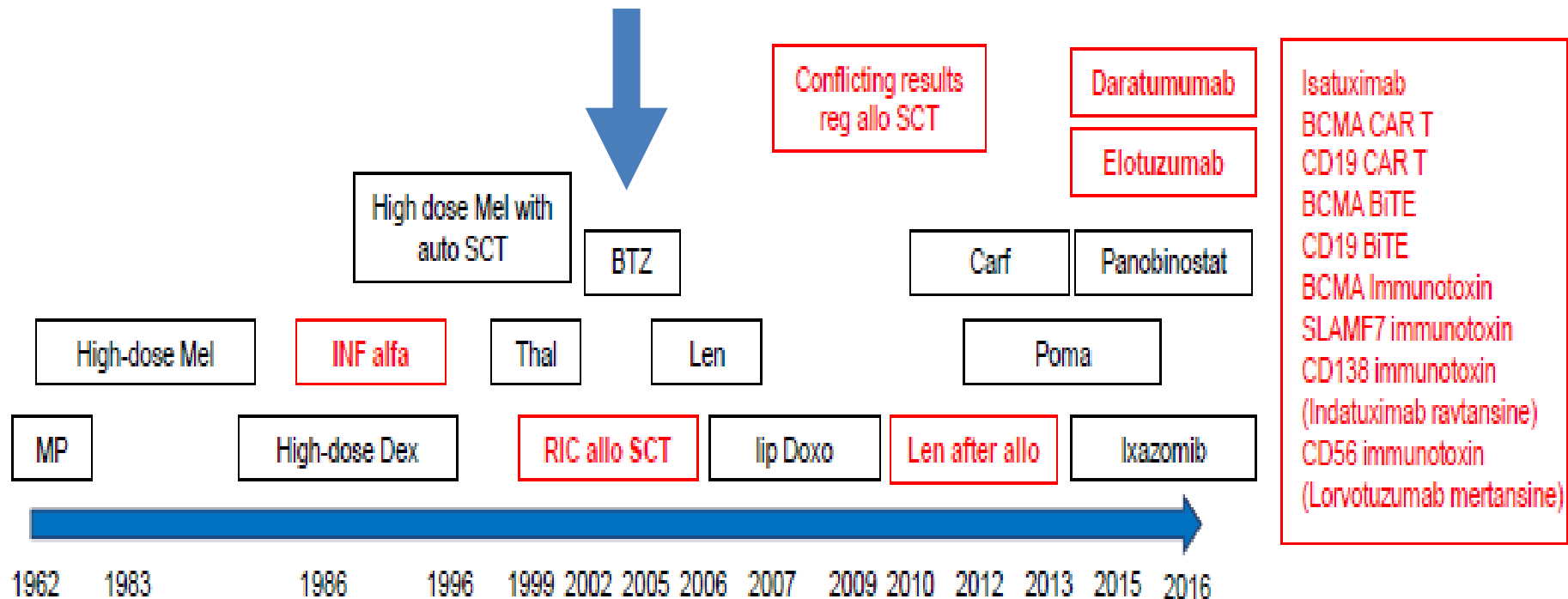
Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>

No início do século XXI tínhamos melfalano, dexametasona e talidomida



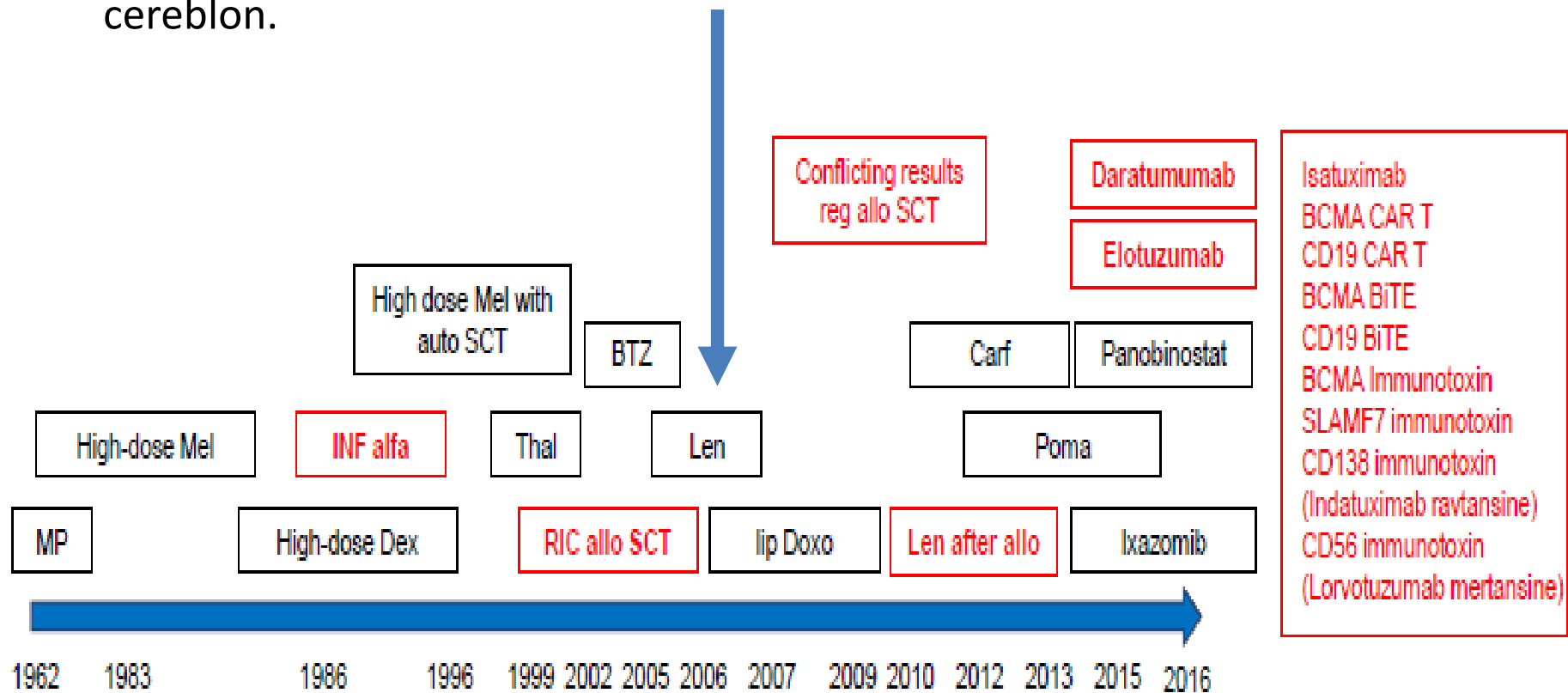
Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>

Finalmente, a partir dos anos 2000, surgiu um “medicamento fisiológico”, indutor da morte celular por reativação de mecanismos naturais, inibidos em células de mieloma; o bortezomib.



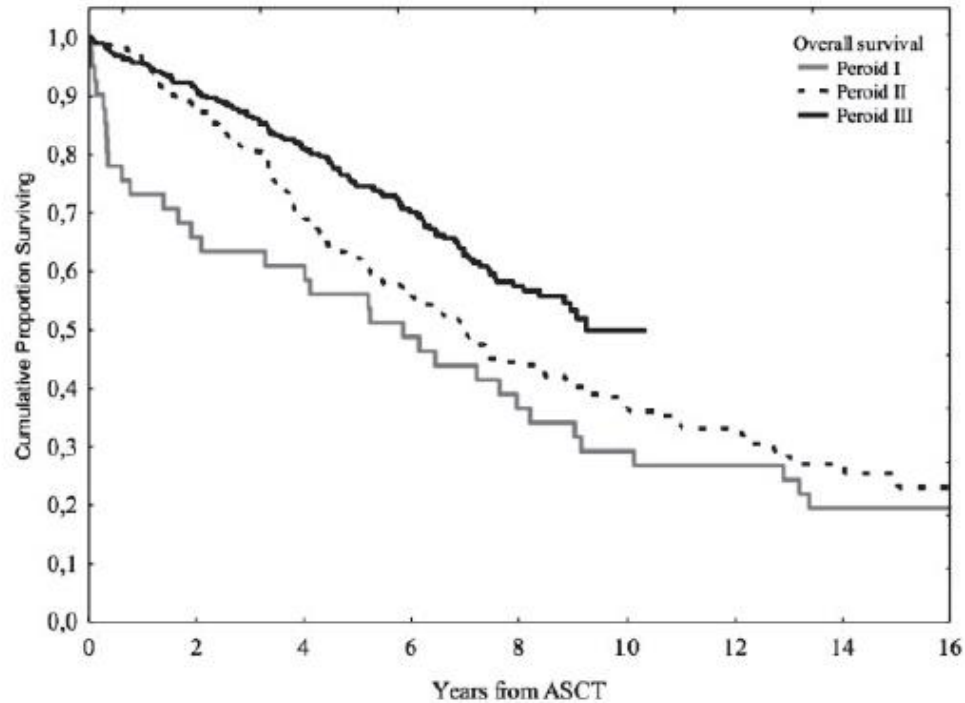
Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>

A talidomida evoluiu... e surgiu a lenalidomida que hoje se sabe ser inibidor de uma proteína que as células de mieloma usam para se reproduzir, o cereblon.



Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>

Evolução



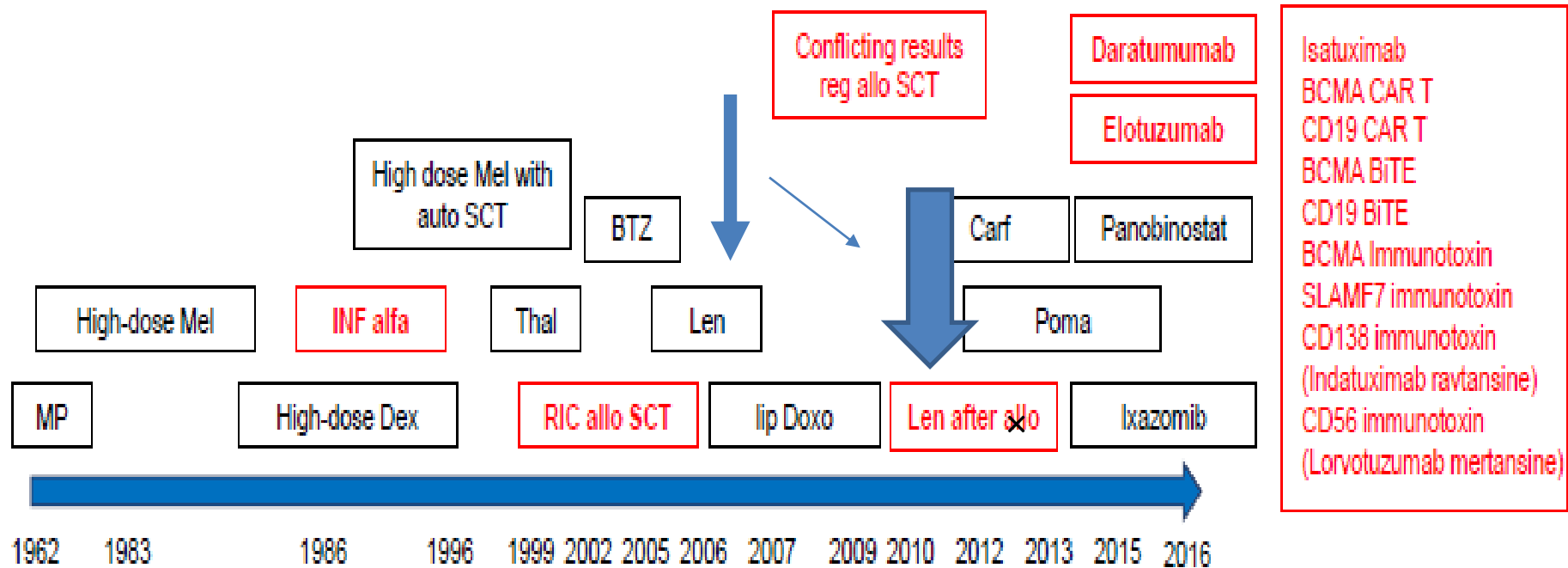
1995-1999 (period I) - VAD

2000-2009 (period II) – VAD CyBet

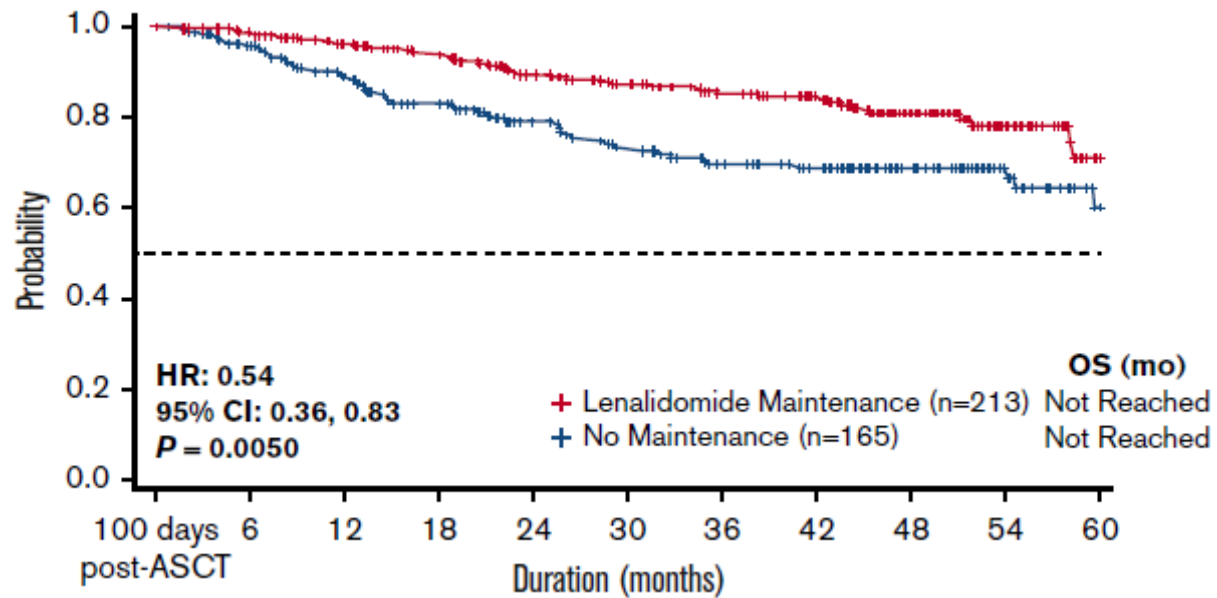
2010-2020 (period III) – VCD e VRD

Afram et al . Eur J Haematol. 2021;106:546–554.

O tratamento prolongado, a “manutenção”, com lenalidomida passou a ser regra na 1ª linha para a maioria dos doentes.

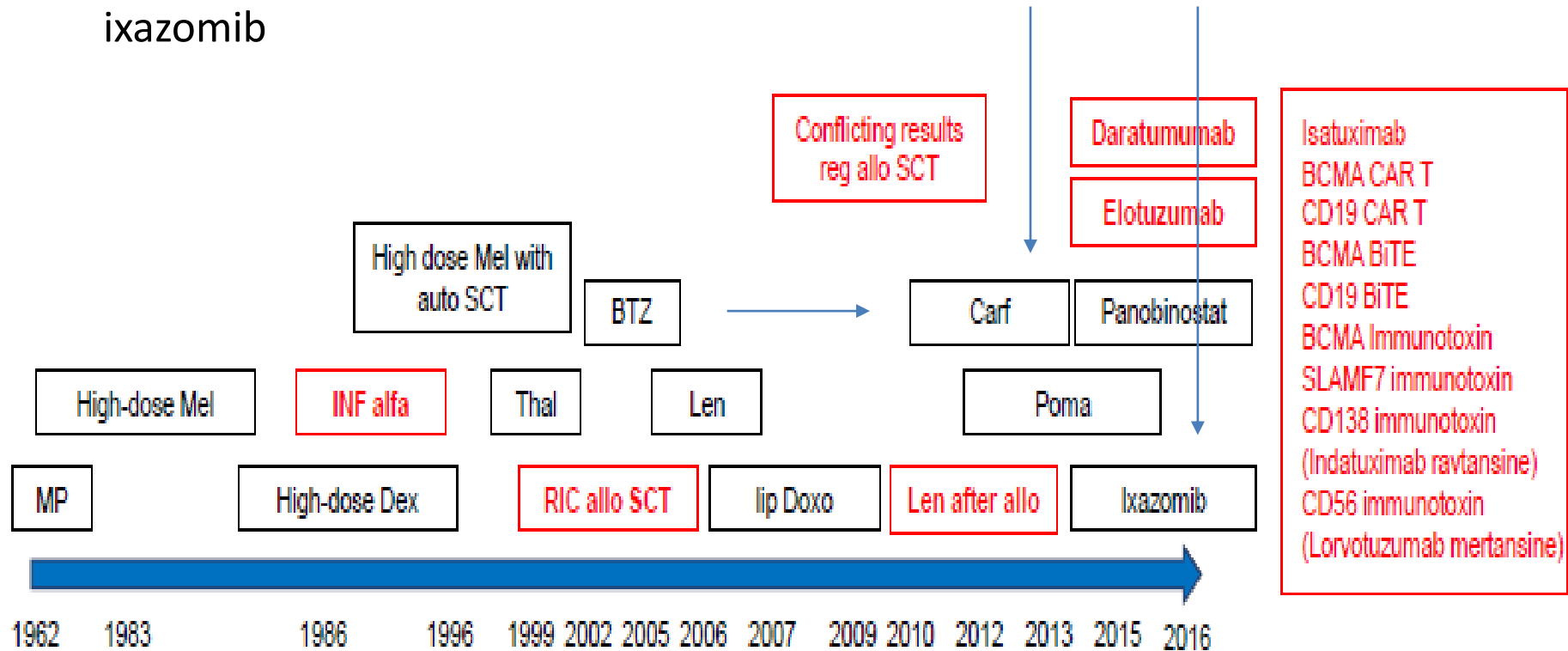


Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>



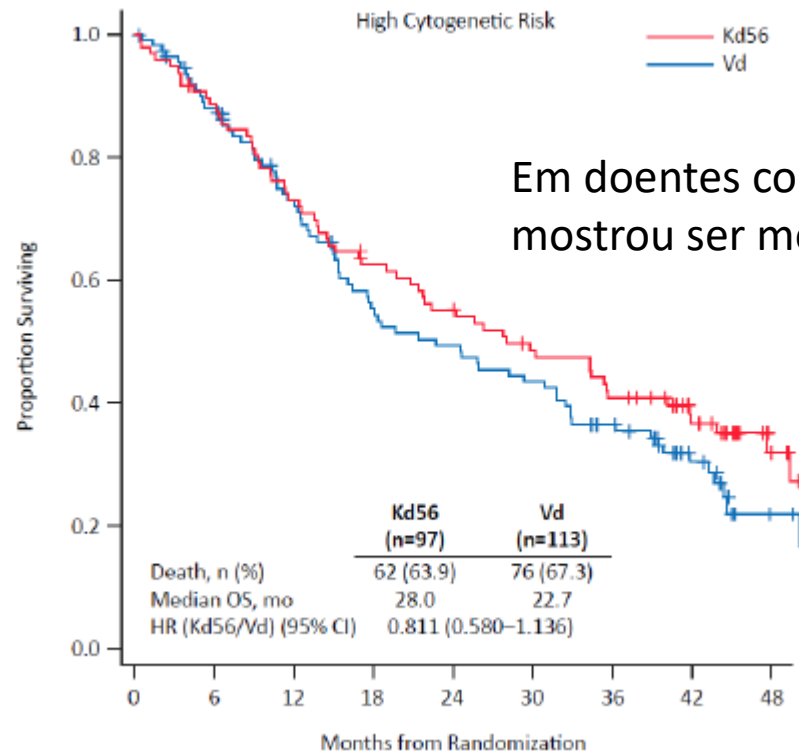
Jagannath et al. Blood Advances 2018;2:1608

Surgiram novos Inibidores de Proteassoma,
o complexo que evita a morte celular e está hipertrofiado nas células de
mieloma, de que o bortezomib foi o primeiro agente; os carfilzomib e
ixazomib



Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>

ENDEAVOUR updated



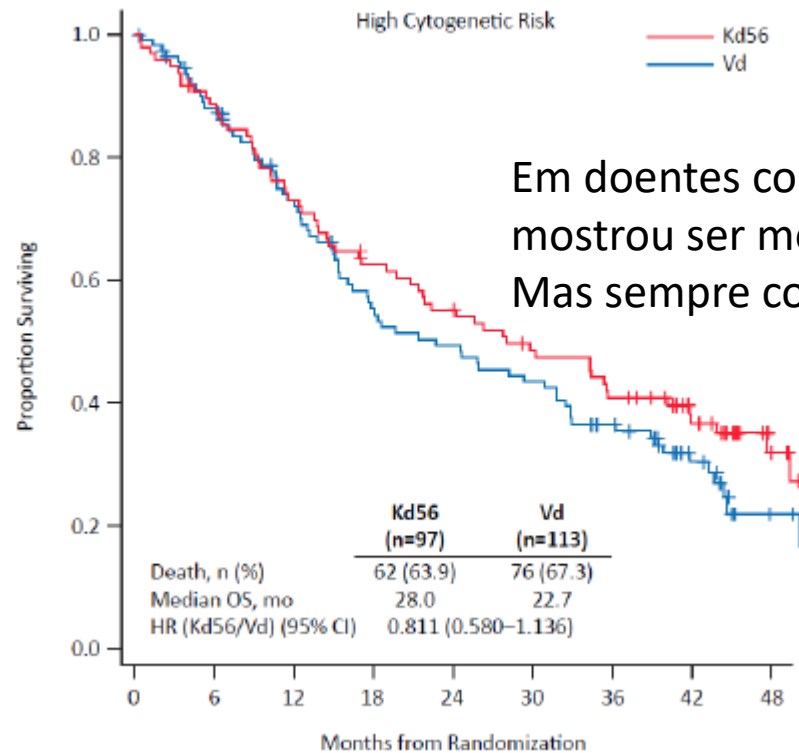
Em doentes com recaída o carfilzomib mostrou ser melhor do que o bortezomib.

Orlowsky et al.

Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia

<https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.04.018>

ENDEAVOUR updated



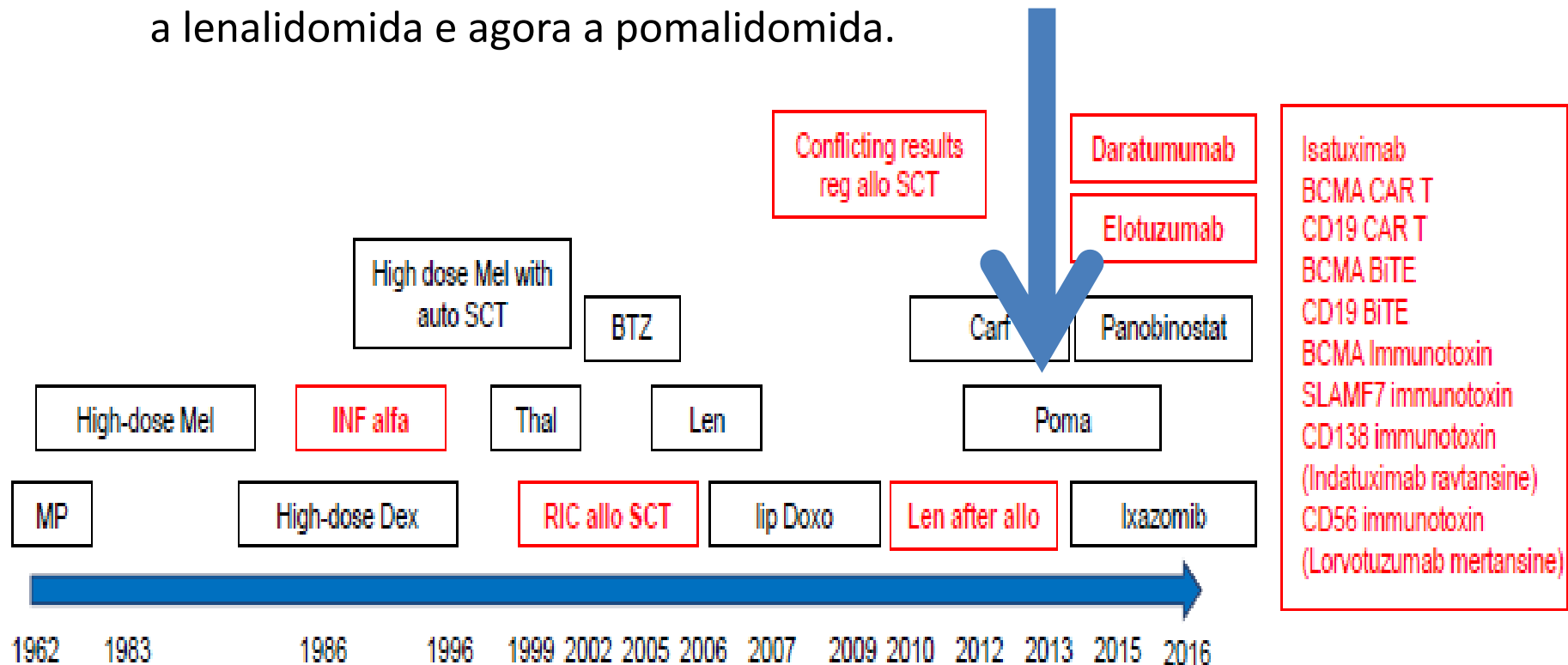
Em doentes com recaída o carfilzomib mostrou ser melhor do que o bortezomib. Mas sempre com dexametasona.

Orlowsky et al.

Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia

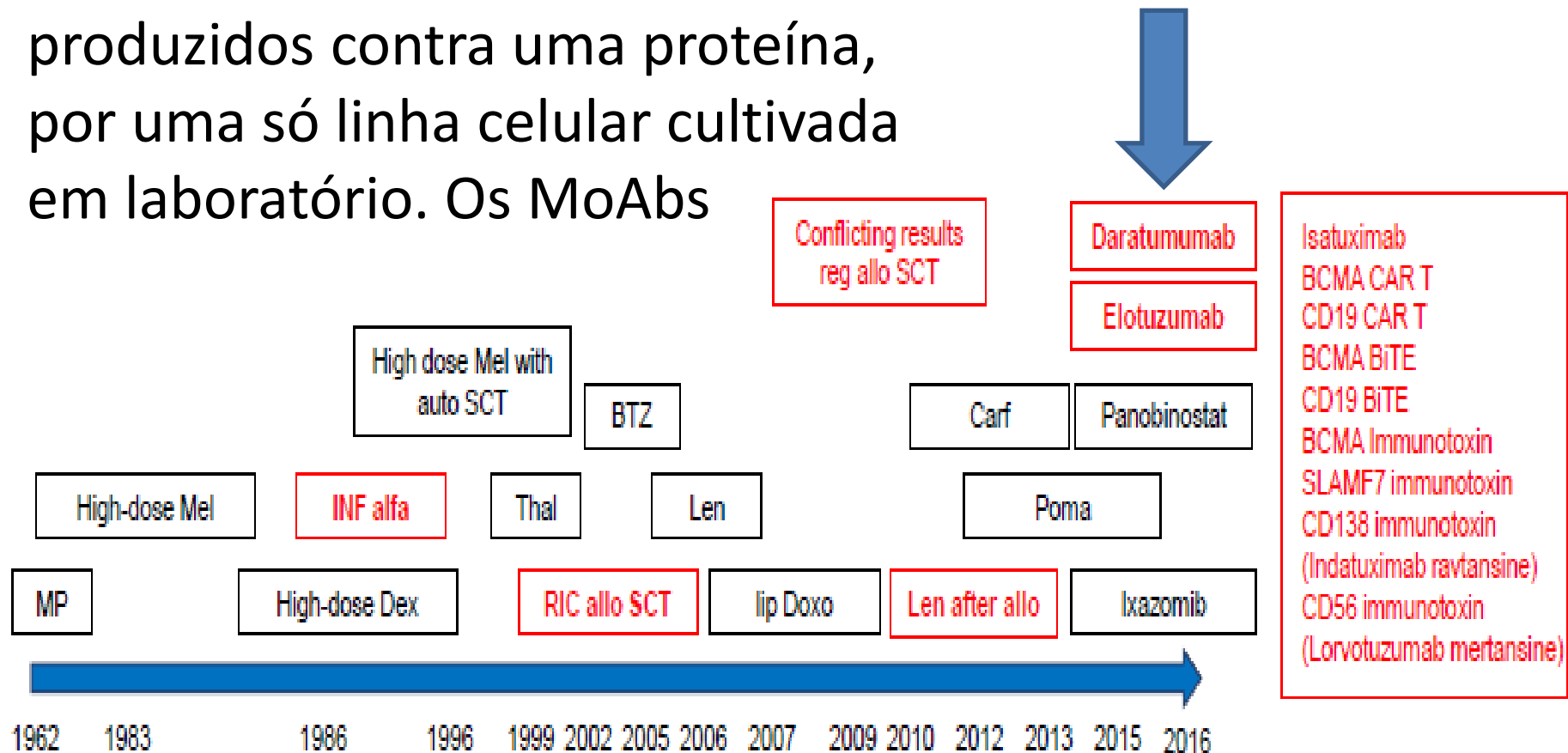
<https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.04.018>

Na primeira década do século XXI tb surgiram mais IMiDs, o nome da classe de medicamentos que inclui a lenalidomida e agora a pomalidomida.



Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>

E depois vieram os anticorpos monoclonais, produzidos contra uma proteína, por uma só linha celular cultivada em laboratório. Os MoAbs

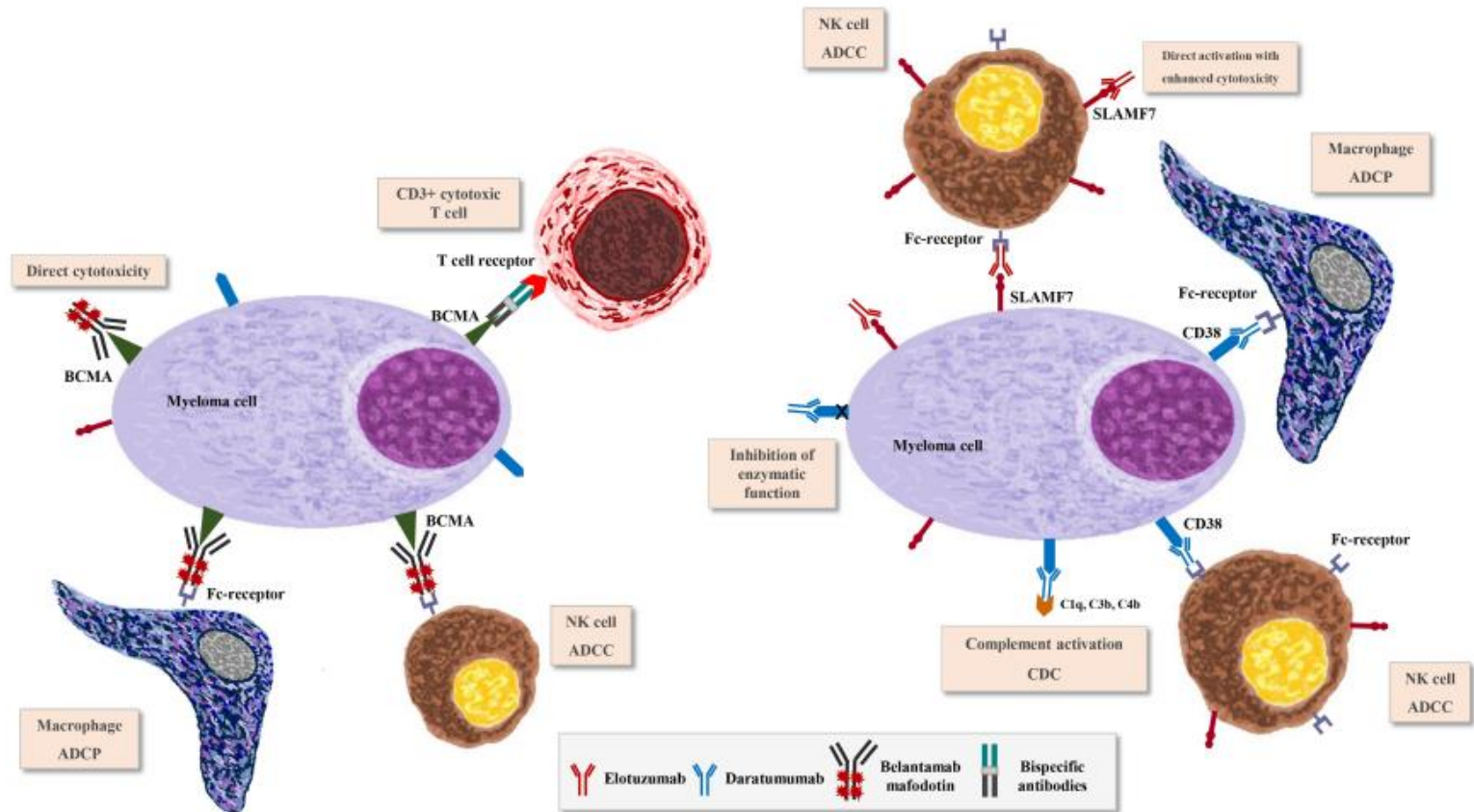


Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>

MoAB (monoclonal antibodies)

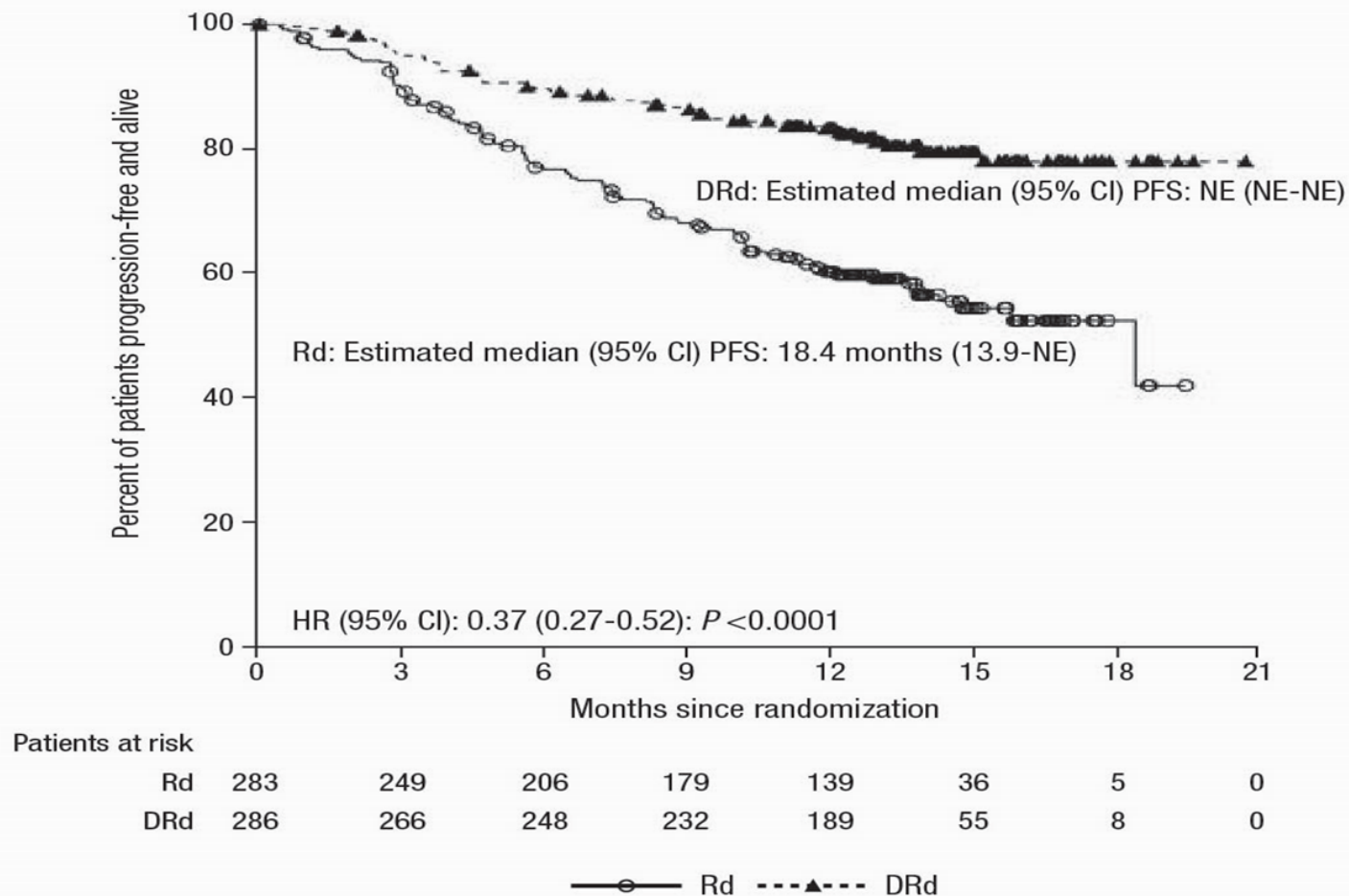
- Todas as células exibem na sua superfície moléculas que permitem serem reconhecidas e “conversarem” com outras células.
- No caso do mieloma são importantes o CD38, SLAMF7 e BCMA.
- Estas proteínas de sinalização podem ser alvos contra os quais se podem dirigir MoABs.

Imunoterapia



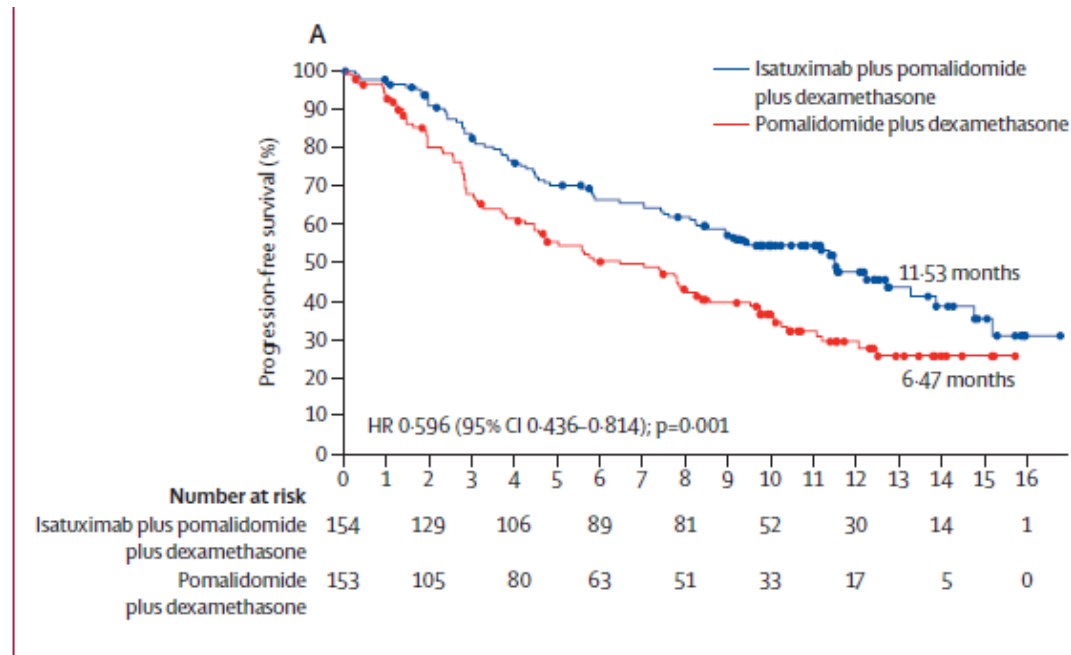
Offidani et al. Journal of Experimental Pharmacology, 2021

O daratumumab, antiCD38, em combinação com lenalidomida ou bortezomib e dexametasona, é muito eficaz em doentes com recaída.



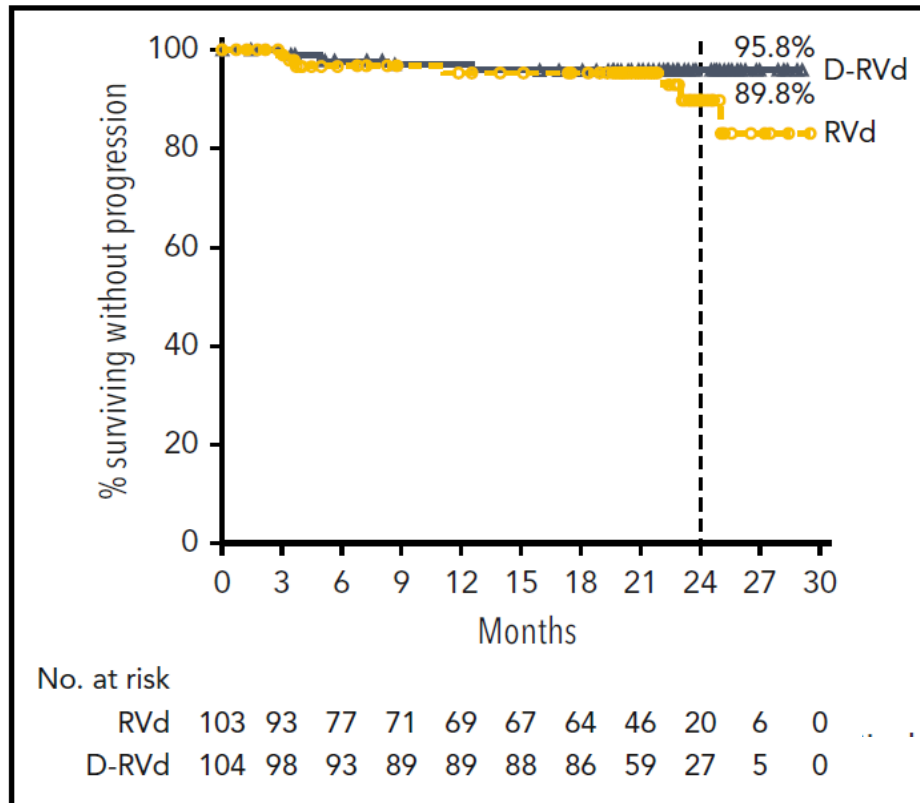
Dimopoulos et al, N Engl J Med 2016;375:1319-31.

Outro MoAB anti CD38, o isatuximab, em combinação com pomalidomida produziu resultados idênticos.

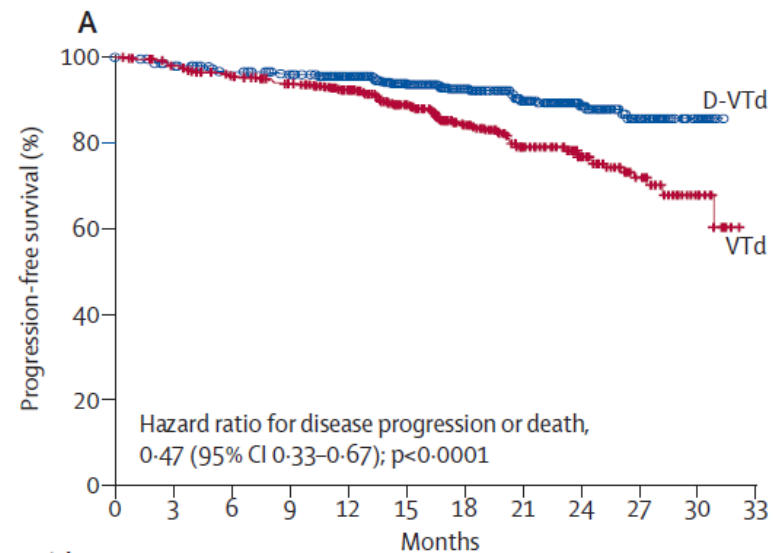


Attal et al. Lancet 2019

E já há estudos que sugerem a possibilidade de usar, com êxito, combinações com MoABs logo na 1ª linha. Ainda melhores se houver recurso também a quimioterapia de alta-dose com melfalano e autotransplantação.



Blood. 2020;136(8):936-945)



Lancet 2019; 394: 29–38

Imunoterapia

- Os MOABS, além de poderem “matar” diretamente células de mieloma, também têm a capacidade de marcar as células cancerosas e chamar células T, as Killer Cells, que as vão eliminar.

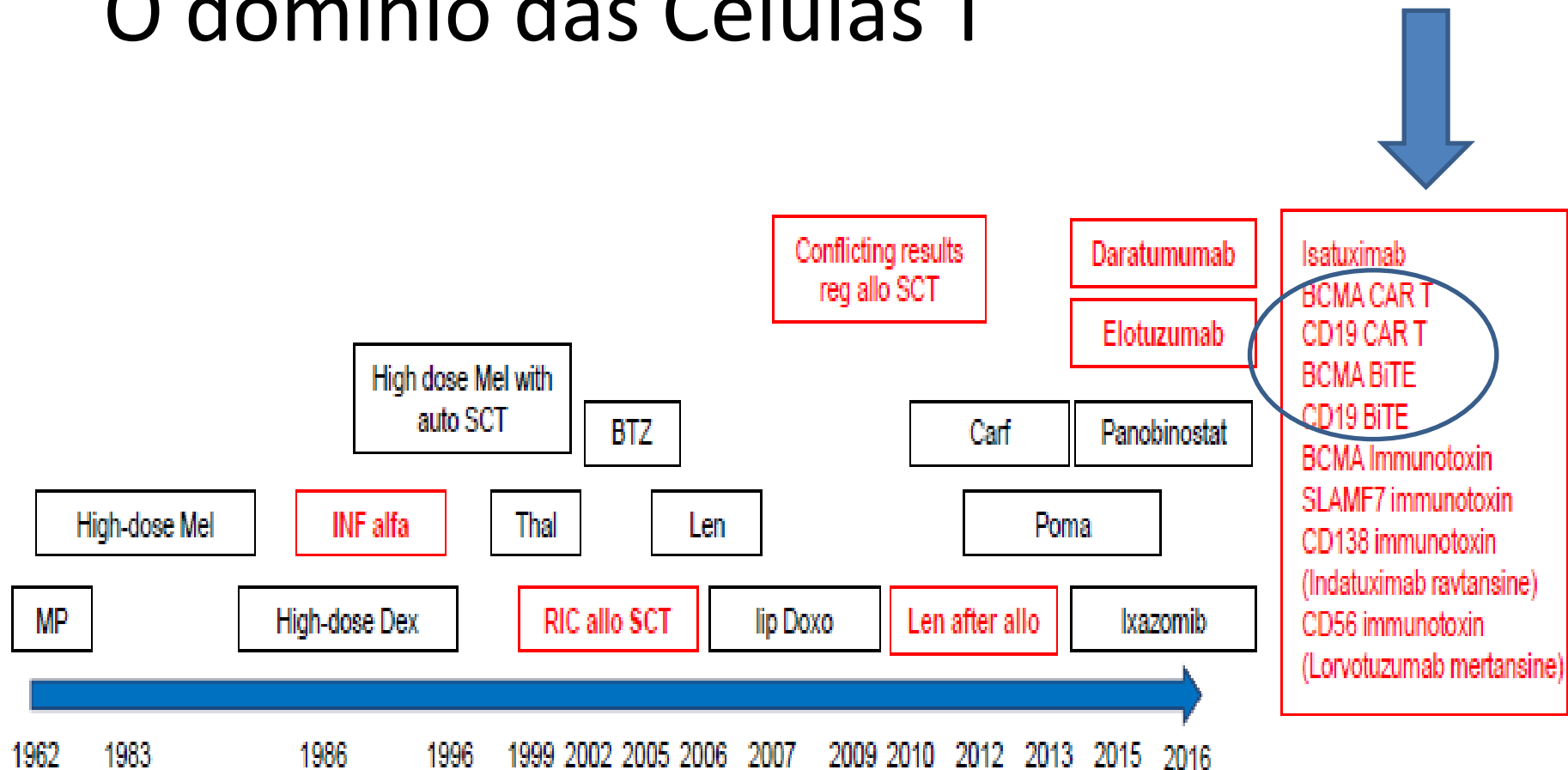
Imunoterapia

- Os MoABs, além de poderem “matar” diretamente células de mieloma, também têm capacidade de marcar as células cancerosas e chamar células T, as Killer Cells, que eliminam as células cancerosas.
- Mas também já é possível colher células T dos doentes e, em laboratório, educá-las a procurar de forma mais eficiente as células de cancro que terão proteínas de superfície específicas.

Imunoterapia

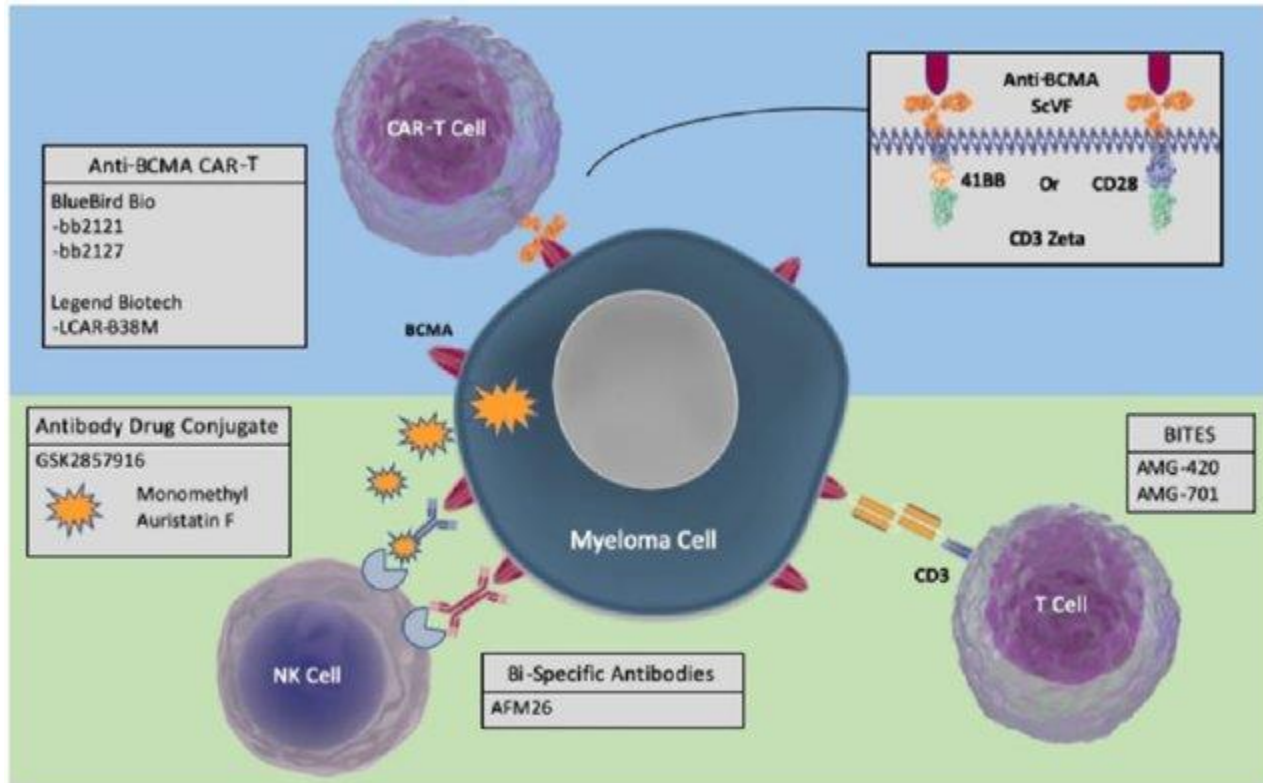
- Os MoABs, além de poderem “matar” diretamente células de mieloma, também têm capacidade de marcar as células cancerosas e chamar células T, as Killer Cells, que eliminam as células cancerosas.
- Mas também já é possível colher células T dos doentes e, em laboratório, educá-las a procurar de forma mais eficiente as células de cancro que terão proteínas de superfície específicas.
- São as CART (chimeric antigen receptor T cells) que já se usam com sucesso no tratamento de linfomas e leucemias. Estão a ser introduzidas no tratamento do mieloma.

O domínio das Células T



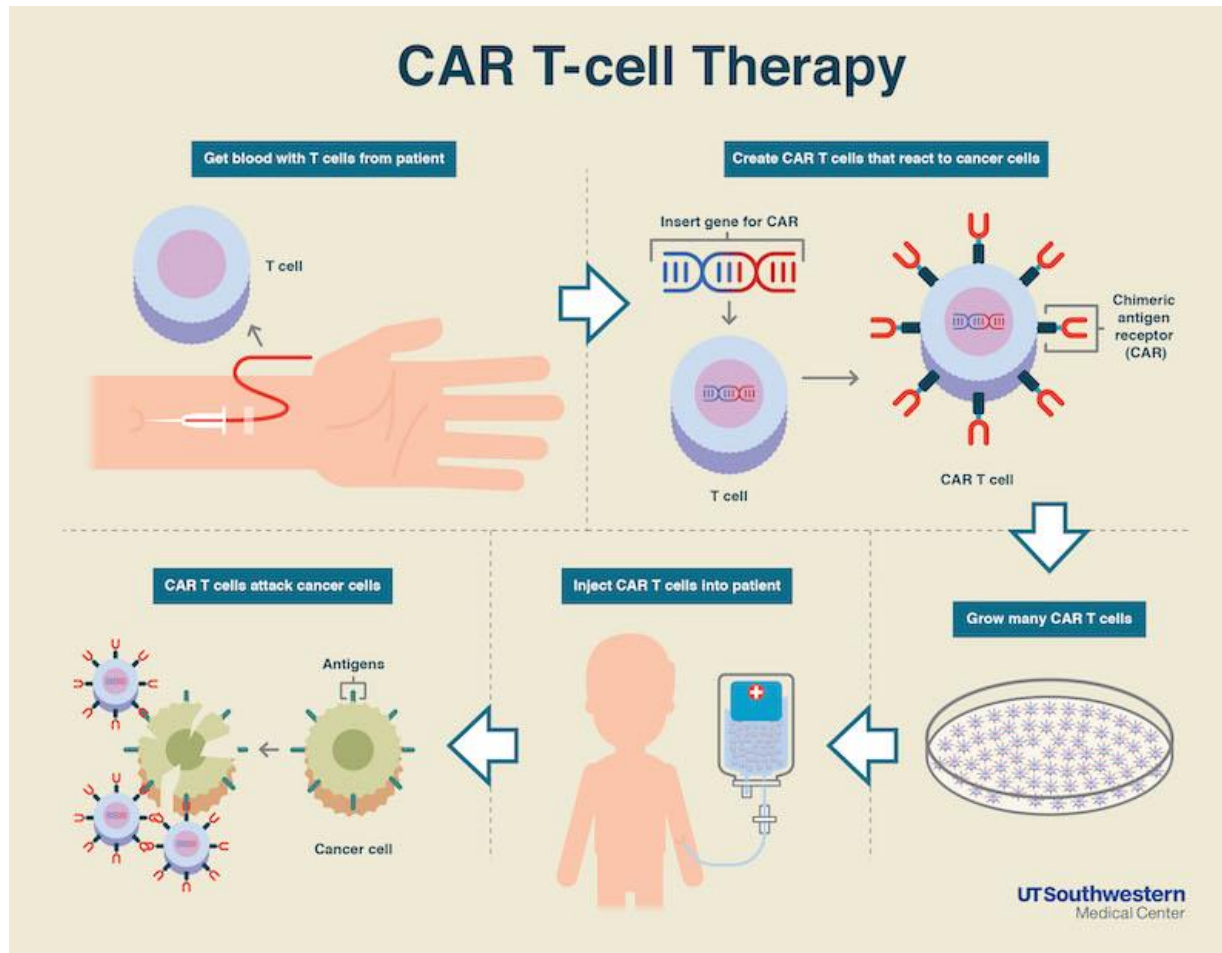
Cancer Treatment Reviews (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.010>

Imunoterapia



Swan et al. Ther Adv Hematol 2019, Vol. 10: 1–21

CART Cells



CART cells

- Idecabtagene Vicleucel (ide-cel)
 - Abecma is indicated for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.
- Ciltacabtagene Autoleucel (cilta-cel)

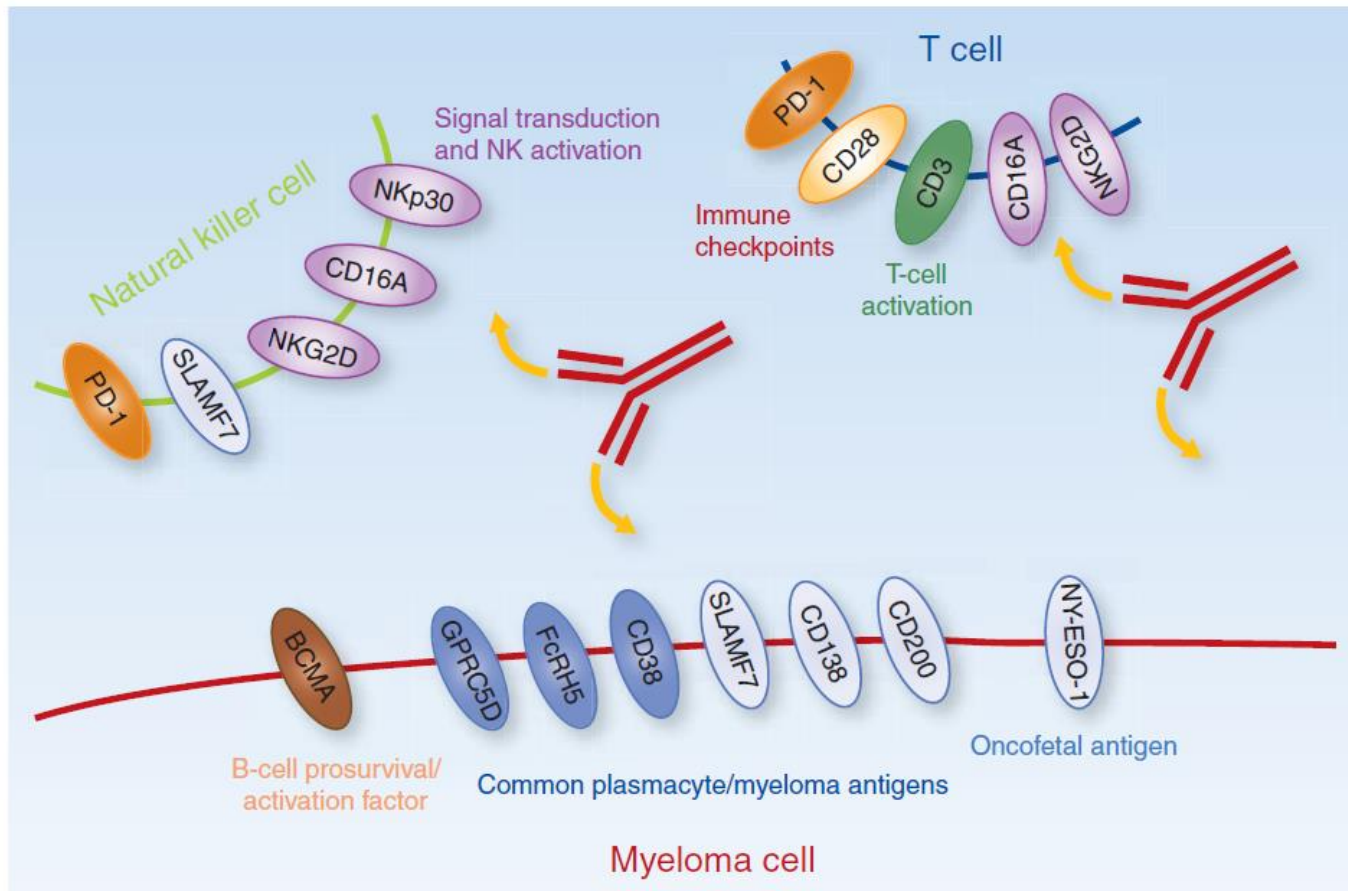
Imunoterapia

- Os MoABs, além de poderem “matar” diretamente células de mieloma, também têm capacidade de marcar as células cancerosas e chamar células T, as Killer Cells, que eliminam as células cancerosas.
- Mas também já é possível colher células T dos doentes e, em laboratório, educá-las a procurar de forma mais eficiente as células de cancro que terão proteínas de superfície específicas.
- São as CART (chimeric antigen receptor T cells) que já se usam com sucesso no tratamento de linfomas e leucemias.
- E também é possível ligar um MoAB a um medicamento que só vai entrar nas células de mieloma ou ter MoABs com dois lados ativos (epitopos) para marcarem as células doentes e prenderem linfócitos T às células de mieloma.

Imunoconjugados (com um citotóxico transportado)

- Belantamab Mafodotina (Blenrep)
- Anti-BCMA + auristatina
 - BLENREP is indicated as monotherapy for the treatment of multiple myeloma in adult patients, who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on the last therapy.

MoABs Biespecíficos



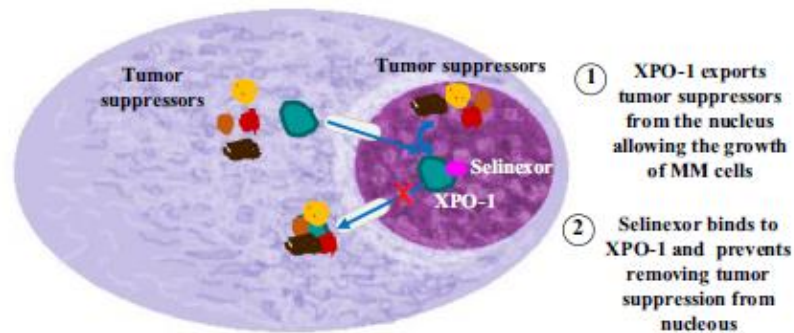
Lancman et al. blood CANCER DISCOVERY, 2021

MoABs Biespecíficos (com um “lado” ligado para o mieloma e outro para chamar a célula T)

- Teclistamab anti-BCMA
- Talquetamab anti-GPRC5D
- Cevostamab anti-FcRH5
- Elranatamab anti-BCM
- AMG 701 anti-BCMA
- CC-93269 anti-BCMA
- REGN5458 anti-BCMA

Mecanismos Novos

- SELINEXOR



Offidani et al. Journal of Experimental Pharmacology, 2021

Mecanismos Novos

- SELINEXOR
 - NEXPOVIO is indicated in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma in adult patients who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two proteasome inhibitors, two immunomodulatory agents and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on the last therapy.

Conclusão

- O tratamento do mieloma tem evoluído muito e estamos a passar de uma fase em que só tínhamos poucos medicamentos para muitos mais e imunoterapia.
- No entanto, ainda há um enorme caminho a percorrer até à cura.
- Para a maioria dos doentes ainda é válido usar combinações de Dexametasona, Inibidor de Proteassoma e IMiD, mais o “velhinho” Melfalano.