

CONSENSO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR SOBRE CÉLULAS GENETICAMENTE MODIFICADAS



Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Células Geneticamente Modificadas. IV: Terapia com células CAR-T para pacientes portadores de mieloma múltiplo

Angelo Maiolino^{a,b,*}, Luciano J Costa^c, Marcelo Pasquini^d, Edvan de Queiroz Crusoe^{e,f}, Afonso Celso Vigorito^g,
Marco Aurélio Salvino^{e,h}, Fernanda Salles Seguro^{i,j}, Jayr Schmidt Filho^k, Vania Tietsche de Moraes Hungria^{l,m}

^aFaculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (FM UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^bAmericas Oncologia Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^cO'Neal Comprehensive Cancer Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

^dCenter for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA

^eComplexo Hospitalar Universitário Professor Edgard, Universidade Federal da Bahia (HUPES UFBA), Salvador, BA, Brasil

^fRede D'or Oncologia, Salvador, BA, Brasil

^gCentro de Hematologia e Hemoterapia da Unicamp Universidade de Campinas, Unicamp (Hemocentro Unicamp), Campinas, SP, Brasil

^hHospital San Rafael Rede D'or Oncologia, Salvador, BA, Brasil

ⁱHospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^jInstituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp), São Paulo, SP, Brasil

^kAC Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil

^lSanta Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^mClínica São Germano, São Paulo, SP, Brasil

PALAVRAS-CHAVES

Mieloma Múltiplo
Tratamento
Imunoterapia
Células CAR-T
Terapia Celular
Terapia Celular Adotiva
Terapia Celular Avançada

RESUMO

O tratamento do mieloma múltiplo obteve um extraordinário avanço na última década, com a incorporação das novas drogas, particularmente das classes dos inibidores do proteassoma, dos imunomoduladores e dos anticorpos monoclonais.

O uso combinado destes fármacos já nas primeiras linhas de tratamento, levou a um expressivo aumento da sobrevida destes pacientes. No entanto, a abordagem da recidiva permanece como um grande desafio e a doença continua sendo incurável. Neste cenário, a moderna imunoterapia vem ganhando destaque, particularmente com a recente utilização em ensaios clínicos das células CAR-T e no caso do mieloma múltiplo tendo como alvo o BCMA. Os resultados em termos de profundidade de resposta em pacientes com múltiplas recidivas, triplo e penta refratários é impactante. Reunimos neste Consenso um grupo de especialistas em mieloma múltiplo, para discutir e encaminhar as recomendações, para uma futura e esperamos breve incorporação dos CAR-T em nosso país.

Correspondência: Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.
Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 4o andar, sala4A12, Ilha do Fundão, Cidade Universitária, 21941590 - Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: angelomaiolino@gmail.com

1- INTRODUÇÃO

Dentre todas as neoplasias hematológicas, o mieloma múltiplo (MM) se destaca como sendo a condição em que foram incorporados o maior número de classes terapêuticas nas últimas duas décadas, incluindo algumas estratégias absolutamente inovadoras. (1). Isso se refletiu em um sucesso terapêutico para os pacientes, com o aumento da mediana de sobrevida global de 3 a 5 anos nas décadas de 70 a 90 para 7 a 11 anos nos dias atuais. (2) A base do tratamento do MM se ancora em três classes terapêuticas principais: os inibidores do proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe), os imunomoduladores (talidomida, lenalidomida e pomalidomida) e os anticorpos monoclonais (daratumumabe, isatuximabe e elotuzumabe). (3)

A maioria destes agentes terapêuticos já se encontra aprovado para uso no Brasil, exceção feita a pomalidomida, que por ora tem a sua aprovação pela agência regulatória condicionada ao seu uso em combinação com isatuximabe e dexametasona.

Mesmo considerando o sucesso destes agentes terapêuticos, utilizados em combinação já nas primeiras linhas de tratamento, o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH) permanece sendo uma importante estratégia terapêutica para os pacientes com MM diagnosticados em idade inferior aos 70 anos. Estudos que compararam a utilização do TACTH logo após 3-4 ciclos de indução com estratégias sem transplante foram favoráveis, ao menos em termos de sobrevida livre de progressão, para o TACTH. (4;5)

Hoje é possível a obtenção de respostas profundas e duradouras para pacientes elegíveis e inelegíveis ao TACTH, mas a emergência de subclones resistentes faz com que a abordagem do paciente com MM em recidiva, precoce ou tardia, seja um desafio a ser superado. Vai se tornando cada vez mais frequente a necessidade de se tratar pacientes que foram expostos e se tornaram refratários a todas as classes de medicamentos aprovados (triplos, quádruplos ou penta – refratários), situação esta que já pode ocorrer após a 1ª ou 2ª linha de tratamento. (6)

Um estudo retrospectivo realizado em 14 centros acadêmicos dos EUA avaliou 275 pacientes com MM e doença refratária a anticorpo anti- CD38. A mediana de sobrevida global (SG) para todo grupo foi de 8,6 meses, variando de 11,2 meses para pacientes não refratários simultaneamente a um agente imunomodulador mais um inibidor de proteassoma e a 5,6 meses para pacientes “penta-refratários” (refratários a anti - CD38, dois inibidores de proteassoma e dois imunomoduladores). Fica claro a partir destes dados, que existe uma necessidade não atendida para este grupo cada vez mais frequente de paciente. (7)

Novos agentes terapêuticos têm sido testados neste cenário, tais como o selinexor, um inibidor da exportina 1 (XPO-1); o iberdomide (CC- 220), que representa uma nova geração de imunomoduladores (CELMoD); o melflufen, primeiro peptídeo -droga – conjugado que tem com alvo as aminopeptidases intracelulares e o venetoclax, agente que tem com alvo o BCL-2 e possui atividade antitumoral presente em pacientes com MM que possuem a t (4;11). (8,9,10,11) Tanto o selinexor como o melflufen já estão aprovadas pelo FDA.

A despeito da eficácia das novas drogas e das perspectivas de outras aprovações, há frequente e pertinente discussão global sobre acesso aos novos fármacos devido principalmente ao seu alto custo. No Brasil, soma-se a esse fato, a disparidade de aces-

so entre os sistemas privado e o público de saúde, onde, não menos importante, temos ainda limitação de acesso para efetivação de TACTH. (12). Devido a tais desafios, identificamos que a implementação de uma nova terapêutica com base celular poderá ser ainda mais difícil no nosso meio, justificando a realização deste consenso.

Nosso objetivo é identificar, dentro da realidade atual do MM, as necessidades não atendidas e pontuar as indicações precisas do uso das células CAR-T neste cenário, auxiliando a implementação desta terapia em nosso meio.

2-Imunoterapia do MM - novos Agentes Anti BCMA

Dentre as novas estratégias da imunoterapia do MM destacam-se os agentes anti BCMA. O antígeno de maturação de células B (BCMA) é o alvo mais testado dentre as novas estratégias da imunoterapia do MM, devido às suas importantes funções no desenvolvimento dos plasmócitos e, conseqüentemente, na sobrevivência e progressão de plasmócitos malignos. O BCMA é uma glicoproteína transmembrana, membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral (TNF), sendo altamente expresso em plasmócitos neoplásicos e ausente nos linfócitos B de memória, células T e outros tecidos não linfóides. (13)

Os anticorpos anti BCMA são capazes de induzir resposta clínica por meio de múltiplos mecanismos: induzindo apoptose direta e também através de respostas imunes que levam a morte celular de plasmócitos neoplásicos que expressam o BCMA. (14)

Três diferentes classes de agentes anti BCMA tem sido avaliado em estudos clínicos.

Em fase adiantada de desenvolvimento e já aprovado para uso nos EUA e Europa, está o belantamabe – mafodotin, um anticorpo droga conjugado com resultados promissores, particularmente quando utilizado em combinação com outros agentes. (15)

Em uma fase mais precoce de desenvolvimento estão os anticorpos bi-específicos, ainda sem aprovações regulatórias, e com estudos de fase 2 em andamento. (16)

O foco de nossa revisão e deste consenso é a terapia com células CAR T no cenário do MM, onde o desenvolvimento desta estratégia de tratamento se encontra em sua fase mais avançada de ensaios clínicos.

3- Imunoterapia celular CAR-T e MM

Vários constructos de células CAR-T estão sendo avaliados em estudos clínicos no MM. Em fase mais avançada estão as CAR-T com alvo anti BCMA e com conceito autólogo (células coletadas do próprio paciente para subsequente reinfusão). Outros estudos seguem em andamento, com CAR-T alogênicas e TCR. Nesta revisão e consenso vamos explorar de modo mais aprofundado aqueles em fase mais adiantada, CAR-T anti BCMA autóloga, e perspectivas mais próximas de aprovação regulatória.

3.1 Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel)

Este constructo foi o primeiro a obter uma aprovação regulatória, neste caso pelo FDA, em março de 2021, para pacientes com quatro linhas prévias, incluindo IP, IM e anti-CD38, baseado no estudo KarMMA de fase II Neste estudo foram incluídos 140 pacientes, sendo que destes, 128 foram efetivamente tratados com

células CAR-T. Estes pacientes tinham recebido múltiplas linhas de tratamento (mediana de 6 linhas) com 84% dos pacientes classificados como triplo-refratários. As doses de células CAR-T variaram de 150 a 450x10⁶. A taxa de resposta global (TRG) foi de 73% sendo que 33% dos pacientes alcançaram uma resposta completa (RC). A mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 8,8 meses. Pacientes que receberam a dose celular mais alta, de 450x10⁶ células CAR-T, obtiveram os melhores resultados, com 82% de TRG, sendo 65% remissão parcial muito boa (RPMB) ou superior. A taxa de doença residual mínima negativa foi de 79% entre os 42 pacientes que tiveram uma RC ou superior. O benefício clínico foi observado em todos os subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com citogenética de alto risco, doença extramedular e pacientes penta-refratários (refratários a dois IPs, dois IMiDs e Ac anti - CD38).

Concernente aos eventos adversos, os mais comuns entre os 128 pacientes tratados foram neutropenia em 117 pacientes (91%), anemia em 89 (70%) e trombocitopenia em 81 (63%). A síndrome de liberação de citocinas (CRS) foi observada em 107 pacientes (84%), incluindo 7 (5%) que tiveram eventos de grau 3 ou superior. Neurotoxicidade foi observada em 23 pacientes (18%) sendo consideradas de grau 3 em 4 em apenas 3% dos pacientes; nenhum efeito neurotóxico superior ao grau 3 ocorreu. É importante notar que os resultados de eficácia em pacientes com idade ≥65 e ≥70 anos foram comparáveis, sem diferenças no perfil de segurança. (17)

3.2. Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-Cel, JNJ-4528)

Cilta-Cel é um constructo de células CAR-T caracterizado por dois anticorpos de domínio único direcionados ao BCMA, nos domínios de ativação de CD3ζ e domínio co-estimulador 4-1BB. O estudo de fase I, LEGEND-2 foi desenvolvido na China e incluiu 57 pacientes, com uma mediana de três terapias prévias. A TRG foi de 88%, com uma mediana de PFS de 19,9 meses e mediana de SG de 36,1 meses.

Este mesmo constructo foi testado na sequência no estudo Cartitude 1. Este estudo de fase 1b / 2 incluiu pacientes com MM que tinham recebido três ou mais linhas de terapia anteriores ou eram duplamente refratários a um inibidor de proteassoma e a um imunomodulador, e que haviam sido tratados com um inibidor de proteassoma, um imunomodulador e um anticorpo

anti-CD38. A infusão única de cilta-cel foi administrada 5-7 dias após o início da linfodepleção.

Foram incluídos no estudo 113 pacientes, sendo que 97 (29 na fase 1b e 68 na fase 2) receberam uma infusão de cilta-cel na dose de fase 2 recomendada de 0,75 x 10⁶/kg. A mediana de linhas de tratamento prévia foi de seis. Para uma mediana de seguimento de 12,4 meses, a TRG foi de 97%, com 65 pacientes (67%) obtendo uma RC estrita; o tempo mediano para a primeira resposta foi de um mês. A SLP em 12 meses foi de 77% e a SG foi de 89%. Os eventos adversos hematológicos de grau 3 e 4 foram frequentes; neutropenia em 95%, anemia em 68% e trombocitopenia em 60% dos pacientes. A CRS ocorreu em 95% dos pacientes, no entanto grau 3 ou 4 foi reportado apenas em 4%; com tempo (mediano) de início de 7 dias e duração mediana de 4 dias. Neurotoxicidade ocorreu em 21% dos pacientes, mas apenas em 9% de grau 3 ou 4. Foram reportados quatorze óbitos no estudo; seis devido a eventos adversos relacionados ao tratamento, cinco devido à doença progressiva e três devido a eventos adversos não relacionados ao tratamento. (18)

Apesar do seguimento relativamente curto, os resultados do Cartitude 1, tanto em termo de eficácia quanto de segurança são bastante positivos, considerando a população de pacientes com MM refratários a múltiplas linhas de tratamento.

3.3. Orvacabtagene Autoleucl

O constructo de células CAR-T denominado Orva-Cel foi avaliado no estudo de fase I/II, EVOLVE. Neste estudo foram utilizadas três doses diferentes variando de 300, 450, e 600 x 10⁶/Kg, manufaturadas com o mesmo processo. Foram incluídos no estudo 62 pacientes, com mediana de 6 (3-18) linhas prévias de tratamento, sendo 92% dos pacientes penta expostos (2 IMiDs, 2 PIs, and an mAb). A TRG foi de 92% para todos os grupos de dose e 68% dos pacientes atingiram pelo menos RPMB. De todos os pacientes avaliáveis, 84% alcançaram DRM negativa três meses após a infusão. Os eventos adversos mais comuns foram toxicidades hematológicas e CRS que ocorreu em 89% dos pacientes, com apenas 3% dos pacientes de Grau 3 e 4. Neurotoxicidade foi reportada em 13 % dos pacientes com grau 3 e 4 em 3% deles. (19) O resumo dos estudos sobre os três constructos pode ser visualizado na tabela 1.

Dose CAR-T cells	KarMMa: Idecabtagene Vicleucl (n=128)	CARTITUDE - 1: Ciltacabtagene Autoleucl (n=97)	EVOLVE: Orvacabtagene Autoleucl (n=62)
Dose CAR-T cells	150 x 10 ⁶ - 450 x 10 ⁶	0,75 x 10 ⁶ /Kg	300 - 600 x 10 ⁶
TRG, %	73	97	92
RC, %	33	67	39
SLP, mediana meses	8,8	Não atingida	Não atingida
Neutropenia total/≥ 3, %	91/89	96/95	-/90
Anemia total/≥ 3, %	70/60	81/68	-/-
Plaquetopenia total/≥ 3, %	63/52	79/60	-/47
CRS total/≥ 3, %	84/5	95/4	89/3
Neurotoxicidade total/≥ 3	18/3	20/9	13/3
Tocilizumabe CRS total, %	52	69	76
Tocilizumabe	-	4	-
Neurotoxicidade total, %			

TRG = taxa resposta global;
RC = remissão completa;
SLP = sobrevida livre de progressão;
DRM = doença residual mínima mensurável;
CRS = síndrome de liberação de citocinas.

Tabela 1. Resumo principais Estudos com CAR-T anti BCMA no Mieloma Múltiplo recidivado/refratário

4. Pontos de Consenso

Baseando-se nos resultados dos estudos clínicos, conseguimos selecionar pontos norteadores para a terapêutica com CAR-T autóloga no cenário atual:

1-Indicação: Sugerida para pacientes com bom performance para realizar a terapia proposta. Avaliar a condição clínica global, ECOG ou Karnofsky e o grau de fragilidade e não considerar a idade como fator limitante. Uso recomendado para pacientes com MM recidivado/refratário e que tenham sido expostos a pelo menos 4 linhas prévias, sendo identificadas pelo menos o uso de inibidor de proteassoma, imunomodulador e anti CD38. Importante destacar neste ponto, que a utilização destas classes de drogas tem sido aprovada em combinação, já nas primeiras linhas de tratamento. Deste modo, devemos considerar em breve a tripla exposição, sem levar em conta o número de linhas.

2-Processo celular: Coleta e infusão de células do paciente deverão ser realizadas preferencialmente em centros que já realizam tais procedimentos. A qualificação prévia da equipe multidisciplinar, treinamento contínuo e coleta de dados de eficácia e segurança são de fundamental importância.

3-Terapia de suporte: Os centros de tratamento com CAR-T deverão ter disponibilidade para acesso a terapia de suporte, devido as novas toxicidades identificadas. Acesso a inibidores de IL-6 (tocilizumabe), equipe de neurologia e de medicina intensiva treinadas, precisam estar disponíveis.

4-Terapia ponte: Baseado nos estudos publicados, a terapia ponte deve ser fortemente considerada durante o aguardo do processamento e preparo do constructo. Cerca de 80% dos casos de mieloma nos estudos necessitaram de tal procedimento.

CONCLUSÃO

As terapias com células CAR-T estão se impondo como uma nova e importante ferramenta no tratamento das neoplasias hematológicas, incluindo o MM. As indicações em um primeiro momento serão para pacientes triplamente expostos a inibidores de proteassoma, imunomoduladores e anti CD38.

Outros constructos anti BCMA e também contra outros alvos, estão em pleno desenvolvimento clínico. (20)

Estratégias de sequenciamento e imunoterapia combinada com anticorpos bi específicos poderão ser adotadas no futuro, para prolongar a duração de resposta e no tratamento das recidivas pós CAR-T. A utilização mais precoce dos CAR-T, até mesmo em 1ª linha para pacientes com MM de alto risco, também está sendo explorada em estudos clínicos. (21)

Um desafio importante no Brasil vai ser a questão do acesso, tanto no Sistema Público quanto na Saúde Suplementar. O uso das células CAR-T assim como outros tratamentos inovadores, tem um custo agregado bastante expressivo que deve ser considerado e balanceado com o seu promissor benefício clínico. Adequada seleção de paciente, observando atentamente os critérios de elegibilidade, terapias prévias e planejamento futuro são fundamentais para o sucesso do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson L, Baljevic M, Campagnaro E, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Dec 2;18(12):1685-1717.
2. National Cancer Institute. Cancer stat facts: myeloma. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed Jul 01, 2020\1.
3. Berbari HE, Kumar SK. Initial Therapeutic Approaches to Patients with Multiple Myeloma. *Adv Ther*. 2021 Jun 18. doi: 10.1007/s12325-021-01824-5. Epub ahead of print.
4. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020 Jun;7(6):e456-e468.
5. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre Met al; IFM 2009 Study. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1311-1320.
6. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):e105-e118.
7. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019 Sep;33(9):2266-2275. doi: 10.1038/s41375-019-0435-7. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30858549; PMCID: PMC6820050.
8. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriliou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10262):1563-73. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32292-3. PMID: 33189178.
9. Lonial S, van de Donk NW, Popat R, Zonder JA, Minnema MC, Larsen J, et al. First clinical (phase 1b/2a) study of iberdomide (CC-220; IBER), a CELMoD, in combination with dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol*. 2019;37:8006.
10. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodriguez-Otero P, et al; HORIZON (OP-106) Investigators. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 1;39(7):757-767. doi: 10.1200/JCO.20.02259. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33296242; PMCID: PMC8078327.
11. Kaufman JL, Gasparetto C, Schjesvold FH, Moreau P, Touzeau C, Facon T, et al. *Am J Hematol*. 2021 Apr 1;96(4):418-427. doi: 10.1002/ajh.26083. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33368455; PMCID: PMC7986778.
12. Pessoa de Magalhães Filho RJ, Crusoe E, Riva E, Bujan W, Conte G, Navarro Cabrera JR, et al. Analysis of Availability and Access of Anti-myeloma Drugs and Impact on the Management of Multiple Myeloma in Latin American Countries. *Clin Lym-*

- phoma Myeloma Leuk. 2019 Jan;19(1):e43-e50. doi: 10.1016/j.clml.2018.08.005. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30297171.
13. Sanchez L, Dardac A, Madduri D, Richard S, Richter J. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: the new frontier of targeted therapies. *Ther Adv Hematol*. 2021 Jan 30;12:2040620721989585. doi: 10.1177/2040620721989585. PMID: 33796236; PMCID: PMC7970693.
14. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018 Aug 10;9:1821. doi: 10.3389/fimmu.2018.01821. PMID: 30147690; PMCID: PMC6095983.
15. Offidani M, Corvatta L, Morè S, Olivieri A. Belantamab Mafodotin for the Treatment of Multiple Myeloma: An Overview of the Clinical Efficacy and Safety. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Jun 2;15:2401-2415. doi: 10.2147/DDDT.S267404. PMID: 34103900; PMCID: PMC8180291.
16. Lancman G, Richter J, Chari A. Bispecifics, trispecifics, and other novel immune treatments in myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020(1):264-271. doi: 10.1182/hematology.2020000110. PMID: 33275733; PMCID: PMC7727546.
17. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):705-716. doi: 10.1056/NEJMoa2024850. PMID: 33626253.
18. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study *Lancet*. 2021 Jun 24:S0140-6736(21)00933-8.
19. Mailankody S, Jakubowiak AJ, Htut M, Costa LJ, Lee K, Ganguly S, et al. Orvacabtagene autoleucel (orva-cel) a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR T cell therapy for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Update of the phase 1/2 EVOLVE study (NCT03430011). *J. Clin. Oncol*. 2020;38(Suppl. S15):85.
20. Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer J*. 2021;11(4):84. doi: 10.1038/s41408-021-00469-5.
21. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Feb;18(2):71-84. doi: 10.1038/s41571-020-0427-6.

Este artigo está em processo de publicação na revista *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*.