

Entendendo os **ANTICORPOS BIESPECÍFICOS**





**VOCÊ TEM
DÚVIDAS?
NÓS PODEMOS AJUDAR!**

A equipe da IMF LATAM está aqui para apoiar você e seus entes queridos com as informações mais atualizadas sobre o mieloma.

Entre em contato conosco pelo **whatsapp 11 98868-0315**.

Quer respostas e não quer esperar?

Obtenha as respostas de que precisa a qualquer momento com o **Myelo®**, seu assistente de IA generativa disponível 24/7, projetado para apoiar você na sua jornada com mieloma.

Faça suas perguntas ao Myelo em **myeloma.org** (o site é em inglês, mas ele aceita perguntas em português).

Você não está sozinho	4
O que você aprenderá com este livreto	4
Entendendo a Terapia com Anticorpos Biespecíficos	5
Teclistamabe	6
Administração, dosagem e cronograma do Teclistamabe	6
Prevenção e tratamento da SLC	8
Talquetamabe	11
Administração, dosagem e cronograma do Talquetamabe	12
Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (ICANS)	13
Conclusão	15

Você não está sozinho

A International Myeloma Foundation Latin America – IMF LATAM - está aqui para ajudar você. A IMF está comprometida em fornecer informações e apoio para pacientes com **mieloma múltiplo** (referido aqui simplesmente como “mieloma”) e para seus cuidadores e/ou parceiros de cuidados, amigos e familiares.

Fazemos isso por meio de uma ampla variedade de recursos disponíveis no nosso site myeloma.org.br, além de diversos programas e serviços, como seminários, webinars, grupos de apoio, que consistentemente fornecem as informações mais atuais e precisas sobre o mieloma de forma cuidadosa e compassiva.

Entre em contato conosco pelo WhatsApp 11 988680315 ou e-mail contato@myeloma.org.br.

O que você aprenderá com este livreto

O mieloma é um tipo de **câncer** geralmente desconhecido para a maioria dos pacientes no momento do diagnóstico. Para participar ativamente do seu próprio cuidado e tomar boas decisões com seu médico, é importante aprender sobre o mieloma, suas opções de tratamento e medidas de cuidado de suporte.

A sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes com mieloma vêm melhorando constantemente. Entender como o mieloma é tratado pode ajudar pacientes e seus entes queridos a reduzir a ansiedade, ganhar uma sensação de controle e lidar melhor com o diagnóstico. Muitos pacientes com mieloma tem uma boa qualidade de vida por anos, até mesmo décadas, após o diagnóstico.

O *Manual do Paciente de Mieloma Múltiplo* da IMF ajudará você a entender melhor essa doença complexa, tanto no momento do diagnóstico quanto ao longo da evolução da doença. Esta visão geral também irá direcioná-lo para outros recursos da IMF com discussões mais aprofundadas sobre tópicos específicos.

Entendendo a Terapia com Anticorpos Biespecíficos

Os anticorpos biespecíficos, referenciados a seguir como biespecíficos, são um novo tipo de imunoterapia para o mieloma múltiplo que une linfócitos T do próprio sistema imune às células do mieloma, destruindo-as. Eles “sequestram” os linfócitos T (células do sistema imune) e os “fixam” nas células do mieloma através de marcadores específicos, como o BCMA (antígeno de maturação de células B) ou o GPRC5D, e o CD3 nas células T. Essa ação aproxima as células T das células cancerígenas, permitindo que as primeiras ataquem as células tumorais, como demonstram o teclistamabe, talquetamabe e o elranatamabe.

Como os Biespecíficos Funcionam:

- **Dupla Ligação:** Os biespecíficos são proteínas que se ligam a dois alvos diferentes ao mesmo tempo: um na célula de mieloma (como o BCMA ou GPRC5D) e outro no linfócito T (como o CD3).
- **Ativação Imune:** Ao ligarem-se a ambos os alvos, eles criam uma sinapse imune, que ativa os linfócitos T.
- **Destruição do Câncer:** Os linfócitos T ativados liberam citocinas que atacam e destroem as células do mieloma.

Existem hoje tres medicamentos dessa classe aprovados:

1. **Teclistamabe:** biespecífico que se liga ao CD3 e ao BCMA na célulatumoral. Aprovado pela Anvisa em março de 2023.
2. **Elranatamabe:** biespecífico que se liga ao CD3 e ao BCMA na célulatumoral . Aprovado pela Anvisa em outubro de 2023.
3. **Talquetamabe:** biespecífico que se liga ao CD3 e ao GPRC5D na célulatumoral. Aprovado pela Anvisa em dezembro de 2023.

A seguir vamos falar mais do tratamento com Teclistamabe e Talquetamabe.

TECLISTAMABE

O que é o Teclistamabe?

Teclistamabe é um tipo de imunoterapia, um tratamento que ajuda o sistema imunológico do próprio paciente a combater o mieloma múltiplo (um tipo de câncer do sangue).

Como o Teclistamabe funciona

- **Ele é um anticorpo biespecífico:** isso significa que consegue se ligar a duas células ao mesmo tempo.
- Um “braço” do Teclistamabe se conecta à célula do mieloma.
- O outro “braço” se conecta a uma célula de defesa do corpo (célula T).
- Assim, ele aproxima as duas células e faz com que a célula T ataque e destrua a célula do mieloma.

Diferença em relação à terapia com células CAR-T

- Na terapia CAR-T, é preciso retirar células de defesa do paciente, modificá-las em laboratório e depois devolvê-las ao corpo, o que leva várias semanas.
- Já o Teclistamabe atua diretamente nas células T do paciente logo após a aplicação, sem precisar retirá-las e modificá-las.
- Por isso, o Teclistamabe é chamado de tratamento “pronto para uso”, pois pode ser iniciado mais rapidamente.

Indicações para o tratamento com Teclistamabe

O Teclistamabe está aprovado pela ANVISA para pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (RRMM) que já receberam pelo menos três terapias prévias, incluindo;

- **um inibidor de proteassoma,**
- **um agente imunomodulador, e**
- **um anticorpo monoclonal anti-CD38.**

Sua administração é subcutânea.

Administração, dosagem e cronograma do Teclistamabe

Quando o Teclistamabe é aplicado, existe o risco de o sistema imunológico do paciente reagir de forma exagerada, causando a chamada síndrome de liberação de citocinas (SLC).

Por isso, o tratamento é iniciado com doses mais baixas para que o corpo do paciente possa se adaptar gradualmente ao tratamento.

De praxe, o médico responsável pode decidir que o paciente fique internado por até 48 horas após cada dose inicial (“escalonamento de dose”) para monitoramento.

Qual a quantidade administrada?

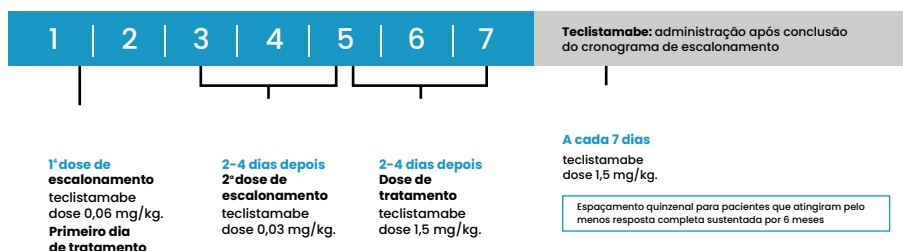
O seu médico irá determinar a sua dose de Teclistamabe. A dose dependerá do seu peso corporal. As duas primeiras doses serão menores.

Teclistamabe é administrado da seguinte forma:

A dose recomendada segue este esquema:

- Doses iniciais ("escalonamento de dose"): 0,06 mg/kg e depois 0,3 mg/kg
- Doses de tratamento: 1,5 mg/kg a cada 7 dias
- Pacientes que tenham alcançado e mantido uma resposta completa ou melhor por um período mínimo de 6 meses podem considerar o esquema de dosagem quinzenal: 1,5 mg/kg a cada duas semanas.

Para evitar efeitos adversos, são administrados medicamentos pré-tratamento antes de cada dose do esquema de doses iniciais ("escalonamento de dose").



Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns, que ocorreram em 20% ou mais dos pacientes tratados com Teclistamabe no estudo clínico MajesTEC-1, foram:

- **febre**
- **SLC (síndrome de liberação de citocinas)**
- **dor musculoesquelética**
- **reação no local da aplicação**
- **fadiga**
- **infecção do trato respiratório superior**
- **náusea**
- **dor de cabeça**
- **pneumonia**
- **diarreia**

As alterações laboratoriais graves mais comuns, também em 20% ou mais dos pacientes tratados com Teclistamabe, foram:

- **diminuição dos linfócitos**
- **diminuição dos neutrófilos**
- **diminuição dos glóbulos brancos em geral**
- **diminuição da hemoglobina**
- **diminuição das plaquetas**

Síndrome de liberação de citocinas (SLC) (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

As citocinas são proteínas produzidas em todo o corpo, inclusive na medula óssea. Elas circulam no sangue e ajudam a regular o crescimento e a atividade das células.

A SLC é uma reação imunológica descontrolada e potencialmente fatal, na qual os níveis de citocinas aumentam muito e provocam uma resposta imune exagerada.

Essa “tempestade de citocinas” pode causar danos graves aos tecidos e órgãos do corpo.

Prevenção e tratamento da SLC

Para reduzir o risco de síndrome de liberação de citocinas (SLC), o tratamento com Teclistamabe deve começar com o esquema de doses iniciais (“escalonamento de dose”).

São administrados medicamentos antes de cada dose para diminuir o risco de SLC.

Após a aplicação do Teclistamabe, os pacientes devem ser monitorados de perto.

Ao primeiro sinal de SLC, o paciente deve ser avaliado imediatamente para decidir quais medidas de tratamento serão necessárias.

O tratamento de suporte é feito conforme a gravidade da SLC, seguindo as diretrizes médicas atuais.

Dependendo da gravidade, a administração do Teclistamabe pode ser interrompida ou suspensa definitivamente.

Toxicidades neurológicas (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

A síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (ICANS) já foi observada em pacientes após o tratamento com Teclistamabe.

A ICANS geralmente está associada à SLC, mas também pode ocorrer mesmo sem SLC.

Ela pode surgir antes, durante ou depois da SLC, e pode ser grave.

Sintomas neurológicos possíveis incluem:

- **confusão e desorientação**
- **perda de consciência**
- **convulsões**
- **tremores e lentidão de movimentos**
- **alterações de personalidade e depressão**
- **formigamento e dormência nas mãos e pés**
- **fraqueza nas pernas e braços**
- **dormência no rosto**
- **difficuldade para falar, ler ou escrever**

Prevenção e tratamento das toxicidades neurológicas

Durante o tratamento com Teclistamabe, os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de toxicidade neurológica.

Ao primeiro sinal de toxicidade neurológica (incluindo ICANS), o paciente deve receber tratamento de suporte de acordo com a gravidade, e o tratamento pode ser interrompido temporariamente.

Os pacientes devem ser orientados a não dirigir ou operar máquinas pesadas ou perigosas durante o tratamento e por até 48 horas após o fim das doses iniciais ("escalonamento de dose"), ou sempre que surgirem novos sintomas neurológicos, até que esses sintomas desapareçam.

Hepatotoxicidade

O Teclistamabe pode causar hepatotoxicidade, que é uma lesão no fígado ou alteração da função hepática causada por um medicamento.

Prevenção e tratamento da hepatotoxicidade

As enzimas hepáticas e a bilirrubina devem ser avaliadas antes do início e durante o tratamento conforme necessidade clínica.

O tratamento com Teclistamabe pode ser interrompido temporariamente ou suspenso, dependendo da gravidade.

Prevenção e tratamento de infecções

O Teclistamabe [®] pode causar infecções graves.

É essencial que o médico monitore sinais e sintomas de infecção antes e durante o tratamento e que o paciente avise imediatamente o médico caso apresente sinais de infecção.

Dependendo da gravidade da infecção, o médico pode prescrever antibióticos e/ou interromper ou suspender o tratamento com Teclistamabe.

Também é importante verificar os níveis de imunoglobulina para avaliar se há necessidade de terapia com imunoglobulina intravenosa (IVIG).

Neutropenia (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

A neutropenia é uma redução no número de neutrófilos (um tipo de glóbulo branco essencial para combater infecções bacterianas).

Ter poucos neutrófilos pode aumentar muito o risco de infecção.

- **O sintoma mais comum é febre.**
- **Se houver febre, o paciente deve procurar atendimento médico imediatamente.**

O Teclistamabe pode causar neutropenia e neutropenia febril.

Prevenção e tratamento da neutropenia

É recomendado realizar um hemograma completo (CBC) antes do início e periodicamente durante o tratamento com Teclistamabe.

Alguns pacientes podem precisar de fatores de crescimento para ajudar na produção de células sanguíneas.

Sinais ou sintomas de infecção devem ser comunicados à equipe de saúde o quanto antes.

Hipersensibilidade e outras reações relacionadas à administração (ARR)

O Teclistamabe pode causar reações relacionadas à administração (ARR), que podem ser locais (no local da aplicação) ou sistêmicas (em todo o corpo).

Toxicidade embriofetal

A toxicidade embriofetal é a exposição de um embrião ou feto a uma substância tóxica.

Mulheres com potencial para engravidar e homens com parceiras com potencial reprodutivo devem consultar o médico sobre a necessidade de usar métodos contraceptivos eficazes:

- **antes de iniciar o tratamento,**
- **durante o tratamento, e**
- **após a última dose do Teclistamabe, conforme orientação médica.**

TALQUETAMABE

Indicação para o uso do Talquetamabe

O Talquetamabe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo:

- um inibidor de proteassoma,
- um agente imunomodulador, e
- um anticorpo monoclonal anti-CD38

E que demonstraram progressão da doença na última terapia.

Como o Talquetamabe funciona

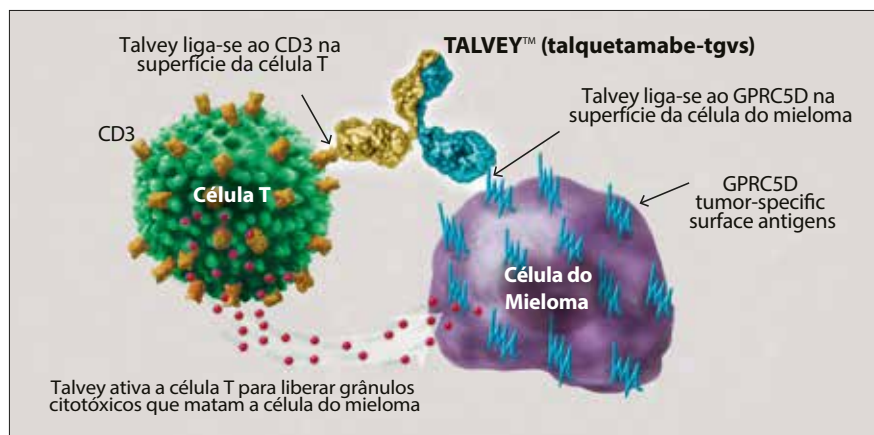
- O Talquetamabe estimula o próprio sistema imunológico do paciente para combater o mieloma.
- É um anticorpo biespecífico, ou seja, se liga a duas células-alvo ao mesmo tempo.
- É o primeiro anticorpo biespecífico que tem como alvo o GPRC5D e o CD3.

Mecanismo de ação:

- Um “braço” do Talquetamabe se liga à célula de mieloma pela proteína GPRC5D presente na superfície dessa célula.
- O outro “braço” se liga ao complexo de proteínas CD3 na superfície de uma célula T (linfócito T).
- Essa ligação ativa a célula T, fazendo com que ela libere grânulos citotóxicos que destroem a célula de mieloma.

O GPRC5D foi identificado como um alvo promissor na imunoterapia contra o mieloma, pois está altamente presente nas células de mieloma e pouco presente em células normais da medula óssea, como linfócitos B e células progenitoras hematopoiéticas.

Figura 1. Mecanismo de ação do Talquetamabe



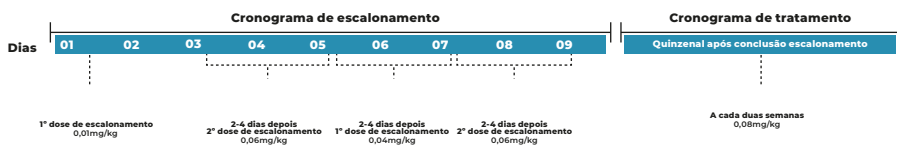
Administração, dosagem, cronograma e informações importantes desengurança sobre o Talquetamabe

O Talquetamabe é administrado de forma subcutânea. As aplicações podem ser semanais ou quinzenais.

Qual a quantidade administrada?

O seu médico irá determinar a sua dose de Talquetamabe A dose dependerá do seu peso corporal.

Talquetamabe na dosagem quinzenal é administrado da seguinte forma:



As posologias recomendadas de Talquetamabe consistem em **(veja Tabela 1):**

- uma dose de 0,4 mg/kg de peso corporal real administrada uma vez por semana após a conclusão do cronograma de doses para escalonamento ou;
- uma dose de 0,8 mg/kg de peso corporal real administrada uma vez a cada duas semanas após a conclusão do cronograma de doses para escalonamento;

O Talquetamabe deve ser continuado até a ocorrência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Ele será administrado por um médico ou enfermeiro como uma injeção sob a sua pele (injeção subcutânea) na área do abdômen ou coxa.

Medicamentos administrados durante o tratamento com Talquetamabe

Antes de cada dose do cronograma das doses para escalonamento podem ser administrados os medicamentos a seguir para reduzir o risco de síndrome de liberação de citocinas (SLC)

- Corticosteroide (dexametasona oral ou intravenosa, 16 mg ou equivalente)
- Anti-histamínico (difenidramina oral ou intravenosa, 50 mg, ou equivalente)

- Antipiréticos (acetaminofeno oral ou intravenoso, 650 mg a 1000 mg, ou equivalente). A administração dos medicamentos pré-tratamento pode ser necessária para doses subsequentes de Talquetamabe para pacientes que repetem doses na fase de escalonamento devido a atrasos de dose ou para pacientes que apresentarem SLCs.
- Devido aos riscos potenciais do Talquetamabe o paciente pode precisar ficar internado por 48 horas após cada dose do esquema inicial de doses (“escalonamento de dose”) — que inclui as primeiras 2 ou 3 doses menores — e também após a primeira dose completa de tratamento.
- As doses “escalonamento de dose” são aplicadas de forma gradual para reduzir o risco de efeitos adversos graves
- No estudo clínico MonumentAL-1, os efeitos adversos relacionados ao GPRC5D foram considerados controláveis

Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

- A SLC é uma reação imunológica descontrolada, potencialmente grave ou fatal, em que há liberação excessiva de citocinas, provocando uma resposta inflamatória intensa que pode danificar tecidos e órgãos.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (ICANS)

- **A ICANS pode surgir dias ou semanas após a administração de terapias imunológicas, especialmente terapias com células T ou células efectoras imunes.**
- **A neurotoxicidade ocorre quando substâncias tóxicas afetam a atividade normal do sistema nervoso.**
- **Os sintomas neurológicos mais comuns podem ser:**
 - o dor de cabeça
 - o encefalopatia
 - o neuropatia sensorial
 - o disfunção motora

Infecções

- A incidência de infecções graves foi menor com o Talquetamabe em comparação com tratamentos que têm como alvo o BCMA.
- As medidas preventivas e estratégias de manejo são semelhantes às usadas em terapias para mieloma que não têm como alvo o BCMA.

Citopenias

- O Talquetamabe pode causar citopenias, como neutropenia (baixa de neutrófilos) e trombocitopenia (baixa de plaquetas).

Hepatotoxicidade

- O Talquetamabe pode causar lesões no fígado (hepatotoxicidade).
- Esses aumentos podem ocorrer com ou sem SLC associada.
- É necessário avaliar bilirrubina e enzimas hepáticas antes e durante o tratamento.

Toxicidade embriofetal

- O Talquetamabe pode causar danos ao feto.
- Mulheres com potencial para engravidar e homens com parceiras com potencial reprodutivo devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 3 meses após a última dose.

Quando procurar ajuda médica imediatamente

Contate seu médico ou procure ajuda médica de emergência se apresentar:

- Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- Calafrios ou tremores
- Confusão, desorientação ou perda de memória
- Lentidão ou dificuldade para pensar
- Falta de atenção ou alerta
- Sensação de ansiedade
- Convulsões
- Tontura ou sensação de desmaio
- Dificuldade para falar ou escrever
- Dor de cabeça
- Fraqueza muscular
- Batimento cardíaco acelerado
- Falta de ar
- Dormência ou formigamento (“agulhadas”)
- Sonolência intensa e cansaço extremo
- Dor em queimação, latejante ou em pontadas

Efeitos adversos comuns do Talquetamabe

Os efeitos adversos relacionados ao GPRC5D podem incluir toxicidades orais, na pele e nas unhas.

Dentistas, nutricionistas e dermatologistas podem ajudar no manejo e confirmar se os efeitos estão relacionados ao tratamento.

Toxicidade oral

- Medidas de suporte nutricional:
- Alterar textura/sabor dos alimentos
- Hidratação reforçada
- Uso de saliva artificial, bochechos, enxaguantes, agentes anti-infecciosos e vitaminas
- Monitorar perda de peso

Toxicidades cutâneas

- Podem ser tratadas com hidratantes, hidratação adequada, corticosteroides tópicos e, em casos graves, corticosteroides orais.

Toxicidades nas unhas

Resumo das Toxicidades Relacionadas às Unhas

- Incluem descolamento, queda, lascas, alterações de cor, deformidades e estrias.
- Geralmente grau 1 ou 2

Recomendações:

- Usar sapatos confortáveis e meias macias
- Manter boa higiene dos pés e mãos
- Usar hidratantes e/ou corticosteroides tópicos se necessário

Vacinas

A resposta imunológica a vacinas pode ser reduzida enquanto o Talquetamabe estiver sendo tomado. A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com Talquetamabe não foi estudada. A vacinação com vacinas de vírus vivos não é recomendada por pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento, durante o tratamento e pelo menos 4 semanas após o tratamento.

Conclusão

Este livreto não pretende substituir o aconselhamento dos seus médicos e enfermeiros que são os mais adequados para responder a perguntas sobre o seu plano específico de tratamento. A IMF Latin America pretende apenas fornecer-lhe informações que o orientarão nas discussões com a sua equipe de saúde.

Para ajudar a garantir uma boa qualidade de vida através do tratamento eficaz do seu mieloma, você deve desempenhar um papel ativo no seu próprio tratamento médico.



A **IMF** é líder mundial em mieloma. Sua missão é **melhorar a qualidade de vida dos pacientes enquanto trabalha pela prevenção e cura da doença**. Desde 1990, a IMF atua com base em quatro pilares:

PESQUISA:

- Identifica oportunidades por meio do **Conselho Científico Consultivo**.
- Iniciativa Black Swan®: rastreamento precoce e ensaios com foco em cura.
- Apoio a pesquisas inovadoras com as **Bolsas Brian D. Novis**.

EDUCAÇÃO:

- **Centenas de vídeos e publicações gratuitas** em vários idiomas.
- Eventos como **seminários, workshops e webinars gratuitos**.
- Projeto **M-Power** para promover equidade na saúde.

APOIO:

- Mais de **160 grupos de apoio** na América do Norte, incluindo:
 - Grupos em espanhol.
 - Para cuidadores.
 - Para mieloma indolente.
 - Para pacientes sem rede de apoio.
- Atendimento pelo InfoLine.
- Assistente **Myelo®** disponível 24/7.

ADVOCACY:

- Atuação nos EUA em políticas públicas estaduais e federais.
- **GMAN: Rede Global de Ação em Mieloma** para ampliar o acesso internacional a tratamentos.

Nossa Visão:

Um mundo onde cada paciente com mieloma possa viver plenamente, sem o peso da doença.

myeloma.org.br



Av. Dr. Chucri Zaidan, 940 - Torre 2, 7º andar
Vila cordeiro
São Paulo - SP
Cep- 04583906

Considerações Finais

Este folheto não substitui o aconselhamento médico individualizado. A equipe médica é quem melhor pode responder às suas perguntas com base no seu quadro específico.

O objetivo do material da IMF é fornecer informações que auxiliem sua conversa com os profissionais de saúde.

Dicas para uma boa qualidade de vida durante o tratamento:

Seja ativo na gestão do seu cuidado.

Visite myeloma.org.br para acessar todos os recursos.

Suporte adicional:

Envie mensagem para a IMF: WhatsApp 11 98868 0315

Chat 24horas com o **Myelo®**.



A **IMF** é líder mundial em mieloma. Sua missão é **melhorar a qualidade de vida dos pacientes enquanto trabalha pela prevenção e cura da doença**. Desde 1990, a IMF atua com base em quatro pilares:

PESQUISA:

- Identifica oportunidades por meio do **Conselho Científico Consultivo**.
- Iniciativa Black Swan®: rastreamento precoce e ensaios com foco em cura.
- Apoio a pesquisas inovadoras com as **Bolsas Brian D. Novis**.

EDUCAÇÃO:

- **Centenas de vídeos e publicações gratuitas** em vários idiomas.
- Eventos como **seminários, workshops e webinars gratuitos**.
- Projeto **M-Power** para promover equidade na saúde.

APOIO:

- Mais de **160 grupos de apoio** na América do Norte, incluindo:
 - Grupos em espanhol.
 - Para cuidadores.
 - Para mieloma indolente.
 - Para pacientes sem rede de apoio.
- Atendimento pelo InfoLine.
- Assistente **Myelo®** disponível 24/7.

ADVOCACY:

- Atuação nos EUA em políticas públicas estaduais e federais.
- **GMAN: Rede Global de Ação em Mieloma** para ampliar o acesso internacional a tratamentos.

Nossa Visão:

Um mundo onde cada paciente com mieloma possa viver plenamente, sem o peso da doença.

myeloma.org.br



Av. Dr. Chucri Zaidan, 940 - Torre 2, 7º andar
Vila cordeiro
São Paulo - SP
Cep- 04583906