

La justificación para la degradación de proteínas y la inmunomodulación en el mieloma múltiple recidivante/refractario: Destacando los datos más recientes y los ensayos clínicos disponibles



Descargo de responsabilidad


- *El cuerpo académico puede discutir sobre los productos no autorizados así como usos no autorizados de productos aprobados; estas situaciones pueden reflejar el estatus de aprobación en una o más jurisdicciones*
- *El presente cuerpo académico recibió asesoría de USF Health y touchIME para garantizar la divulgación de las referencias hechas al uso no marcado o no autorizado*
- *La mención de estos productos o usos en las actividades de USF Health y touchIME no implica ni expresa respaldo por parte de USF Health y touchIME respecto a productos no autorizados o usos no aprobados.*
- *USF Health y touchIME no asumen ningún tipo de responsabilidad por errores u omisiones*

¿Cuáles son las necesidades críticas de tratamiento no cubiertas en pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario?

Profra. Cristina Gasparetto

Profesora de medicina
Duke University School of Medicine
Durham, NC, USA

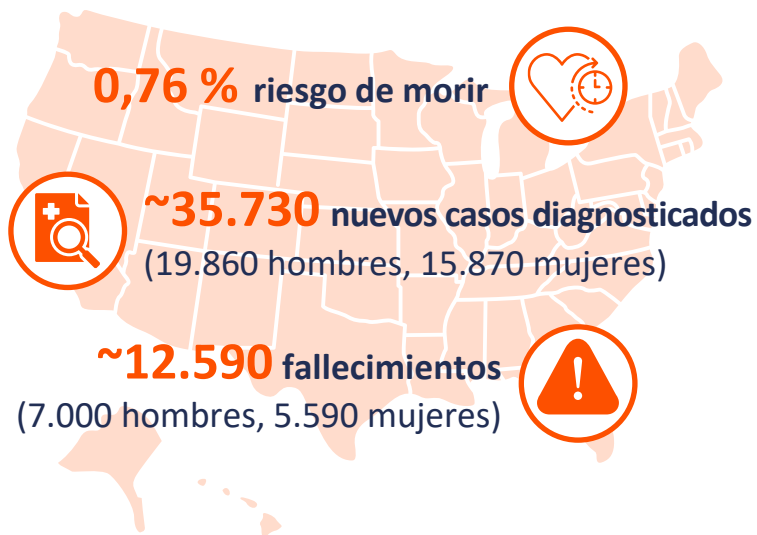




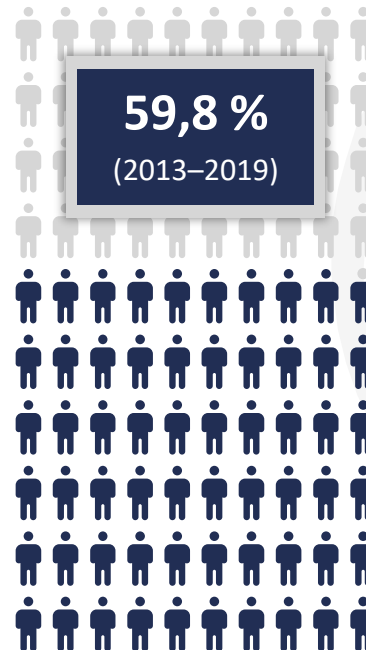
¿Cuál es la prevalencia del mieloma múltiple hoy en día y cuál es la perspectiva para los pacientes?

La carga del mieloma múltiple

Estimaciones del mieloma múltiple en Estados Unidos para 2023¹



Supervivencia relativa de 5 años*²

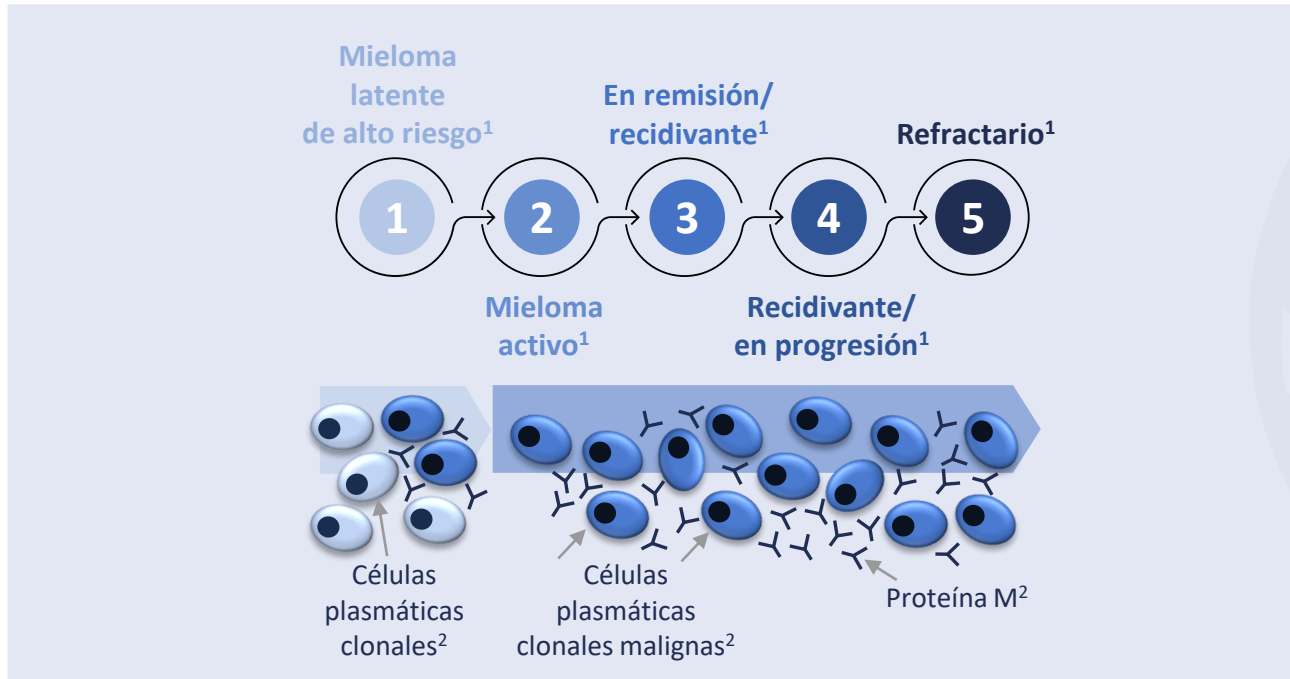


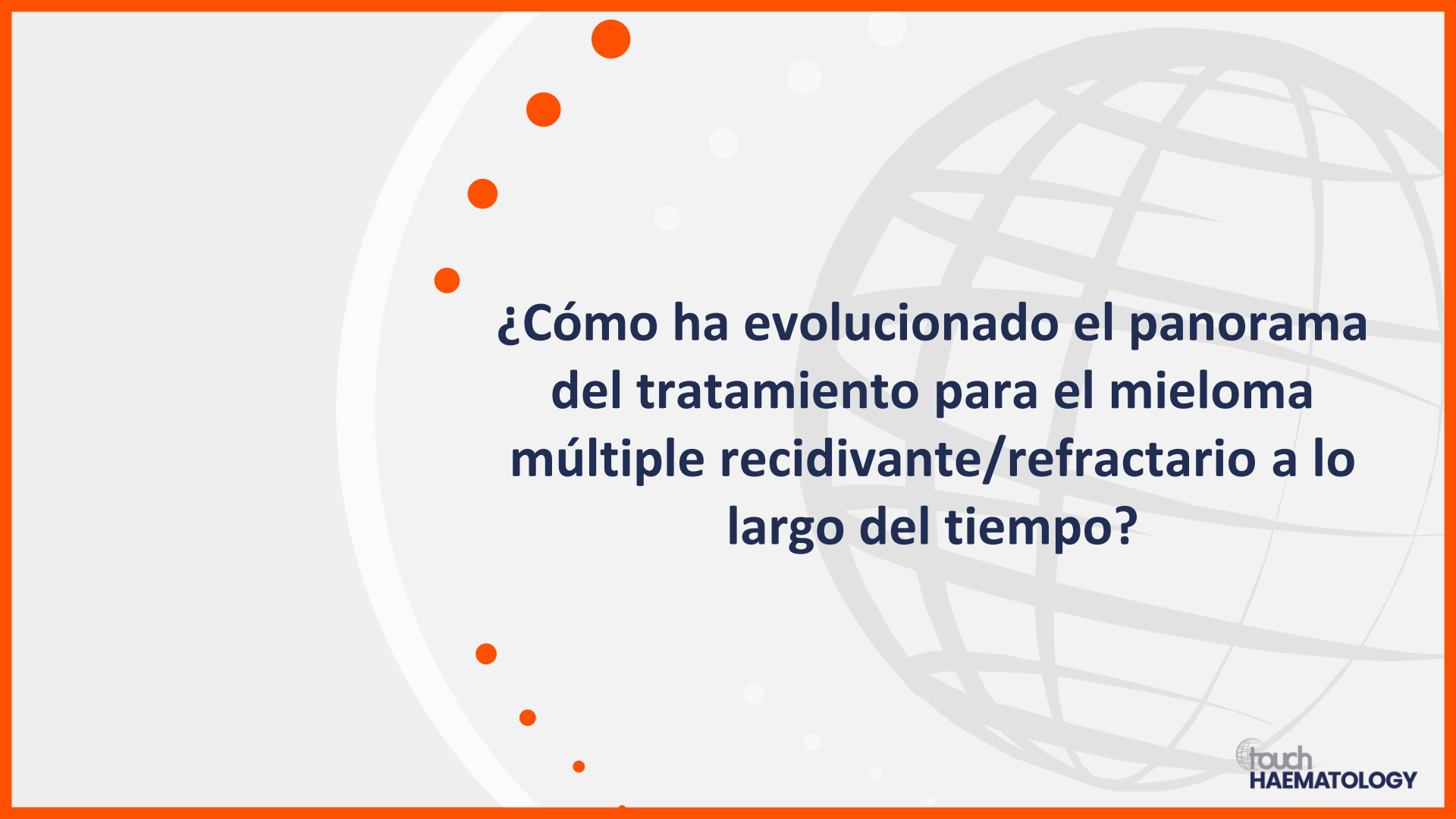
*Basado en datos del SEER 22 (excluyendo IL/MA) de 2013 a 2019. SEER, Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales.

1. Sociedad Americana contra el Cáncer. Disponible en: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org> (fecha de consulta: 22 de septiembre de 2023);

2. NIH Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (fecha de consulta: 25 de septiembre de 2023).

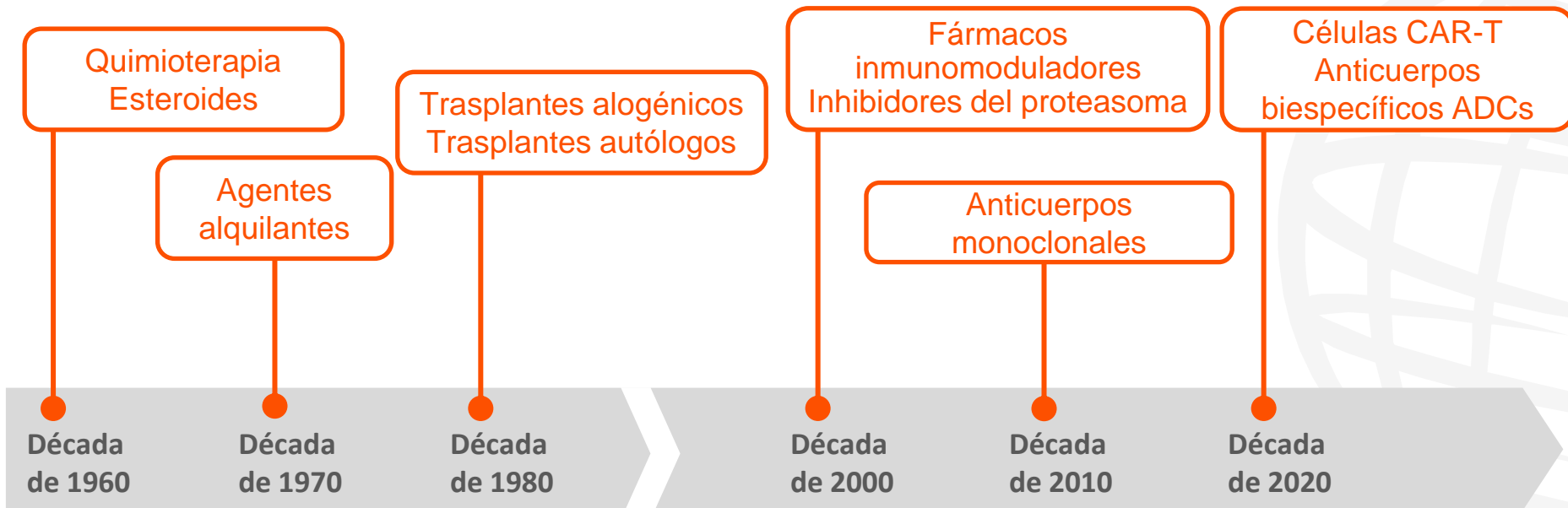
Historia natural del mieloma múltiple





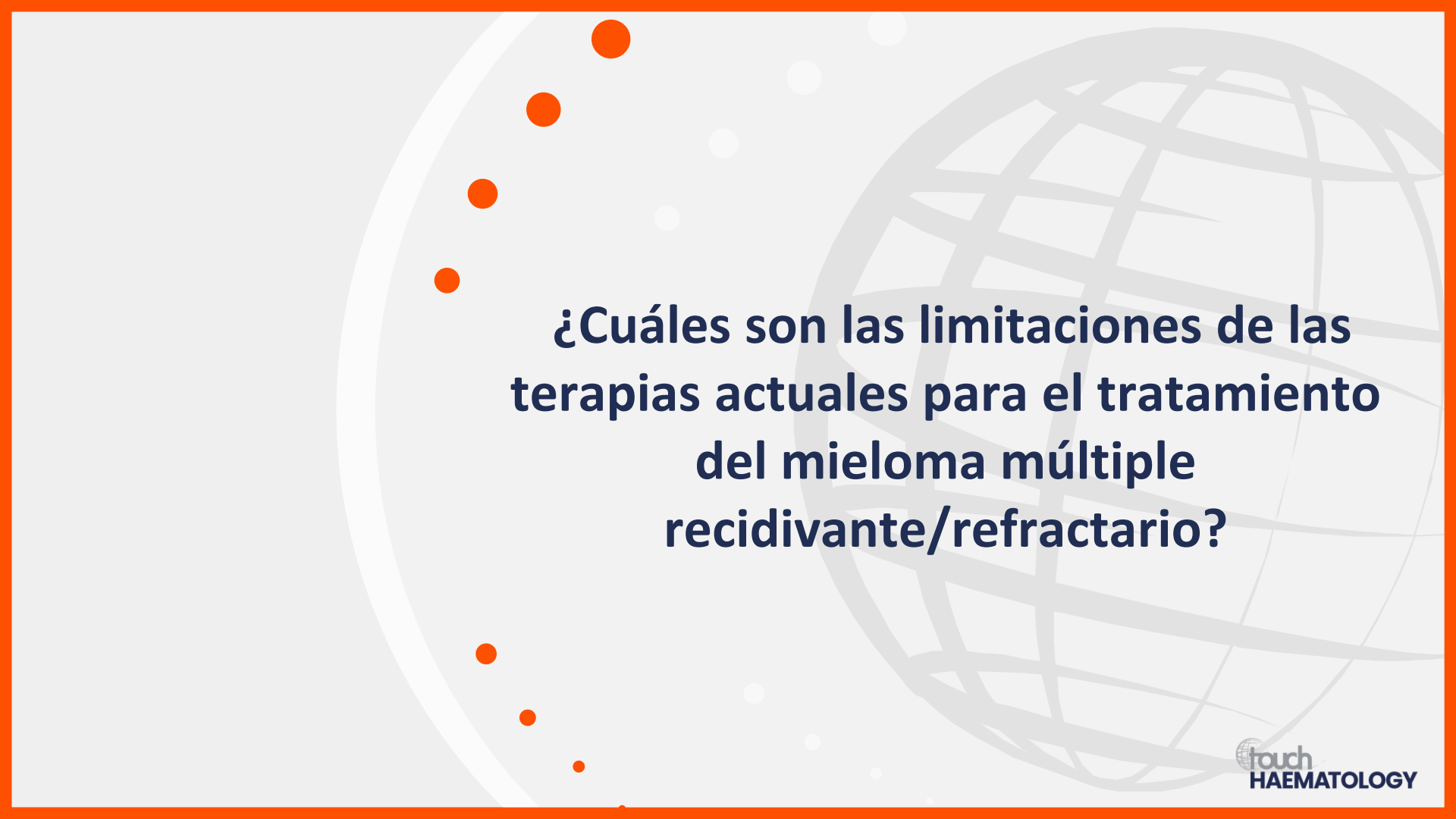
**¿Cómo ha evolucionado el panorama
del tratamiento para el mieloma
múltiple recidivante/refractario a lo
largo del tiempo?**

El panorama en evolución de la terapia en el mieloma múltiple^{1,2}



ADC, conjugado de anticuerpo-fármaco; CAR, receptor de antígeno quimérico

1. Shah UA, Mailankody S. *Br Med J*. 2020;370:m3176; 2. Ribatti D. *Eur J Haematol*. 2018;100:221-8.



¿Cuáles son las limitaciones de las terapias actuales para el tratamiento del mieloma múltiple recidivante/refractario?

Limitaciones de los regímenes de tratamiento actuales para pacientes con MMRR

Complicaciones relacionadas con la toxicidad¹

La QoL se ve afectada negativamente y disminuye con el aumento de las líneas de tratamiento^{2,3}

Progresión cada vez más rápida de la enfermedad con cada línea de tratamiento.^{1,4}

Bajas tasas de OS y SLP^{1,4,5}

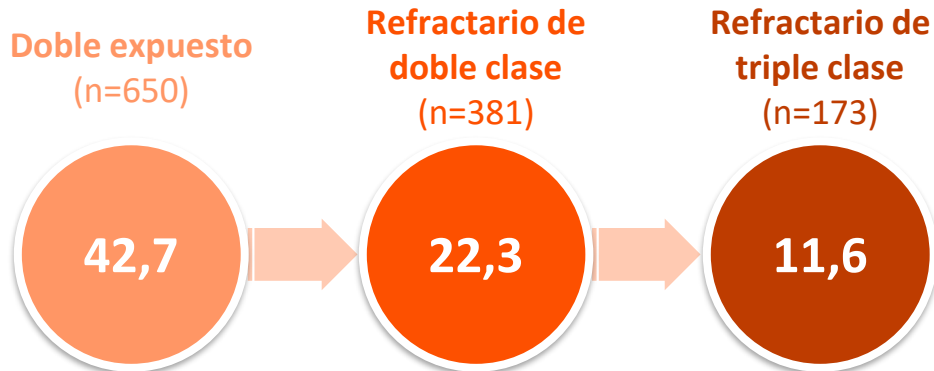
Cargas logísticas y administrativas⁶

MMRR, mieloma múltiple recidivante/refractario; OS, supervivencia global; QoL, calidad de vida, SLP, supervivencia libre de progresión

1. Wang PF, et al. *Leuk Lymphoma*. 2023;64:398–406; 2. Engelhardt M, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21:e160–75; 3. Lee HC, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23:112–22; 4. Bruno AS, et al. *Expert Rev Hematol*. 2020;13:1017–25; 5. Gandhi UH, et al. *Leukemia*. 2019;33:2266–75; 6. Shah N, et al. *Leukemia*. 2020;34:985–1005.

Resultados de supervivencia en el mundo real para pacientes con MMRR refractario de doble y triple clase

Un estudio de base de datos de registros electrónicos de salud en Estados Unidos¹



Mediana de OS por estado del tratamiento (meses).

LocoMMotion: Estudio prospectivo, no intervencionista y multinacional²

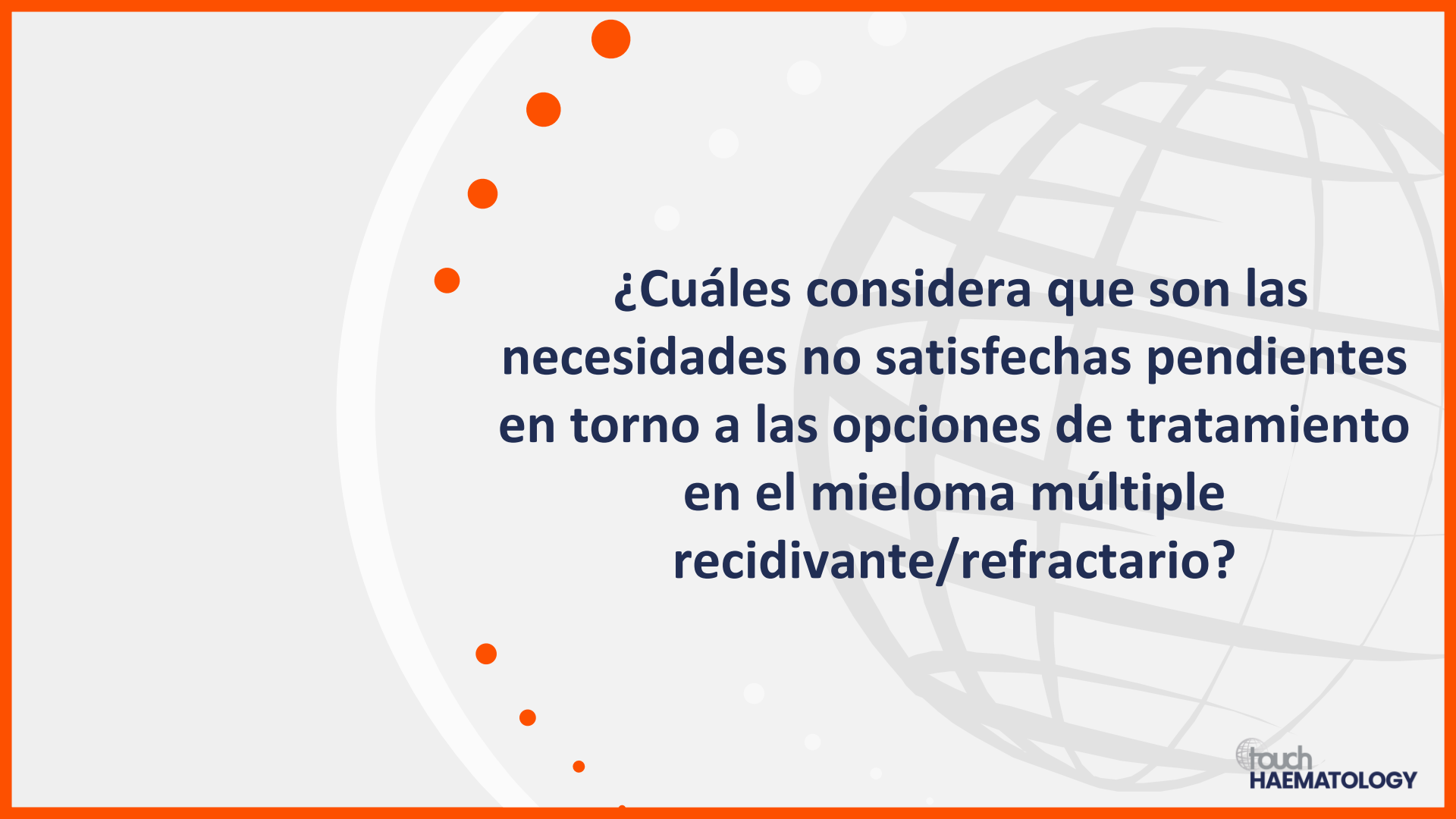
Resultados en pacientes que fueron refractarios de triple clase en la línea de base y recibieron el tratamiento estándar (n=183):

TRG: 25,1 %


Mediana de DOR: 4,5 meses

Mediana de SLP: 3,9 meses


Mediana de OS: 11,1 meses



¿Cuáles considera que son las necesidades no satisfechas pendientes en torno a las opciones de tratamiento en el mieloma múltiple recidivante/refractario?



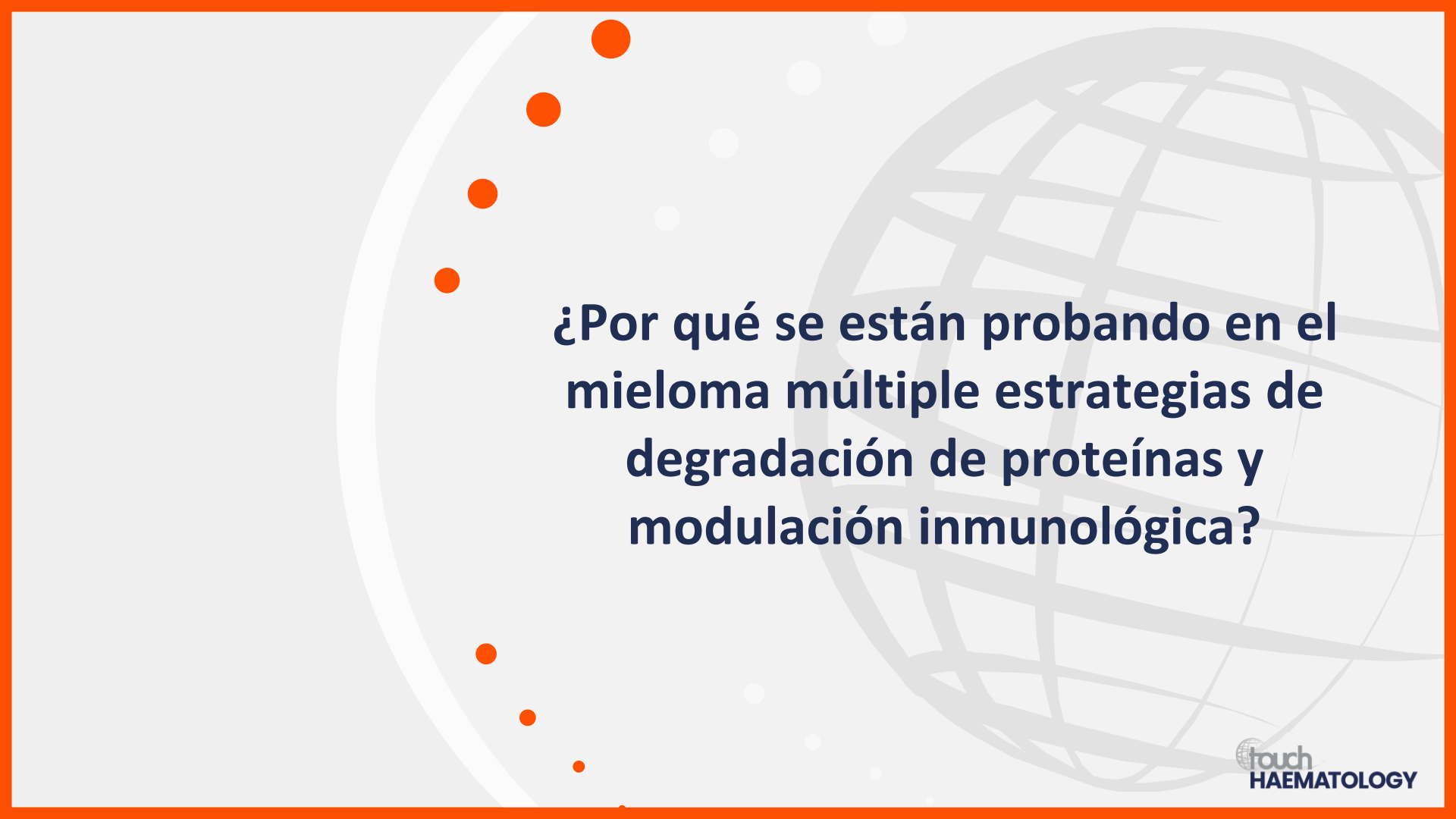
¿Por qué se están probando en el mieloma múltiple estrategias de degradación de proteínas y modulación inmunológica?



Prof. Sagar Lonial

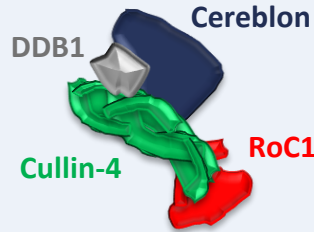
Profesor y Director Médico
Winship Cancer Institute
Emory University
Atlanta, GA, Estados Unidos





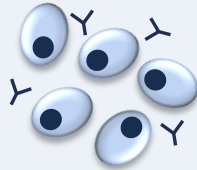
¿Por qué se están probando en el mieloma múltiple estrategias de degradación de proteínas y modulación inmunológica?

Cereblon como objetivo de tratamiento

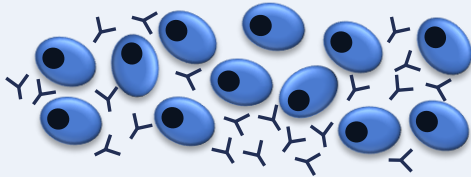


Cereblon interactúa con DDB1, Cullin-4 y RoC1 para formar el complejo funcional de E3 ubiquitina ligasa¹

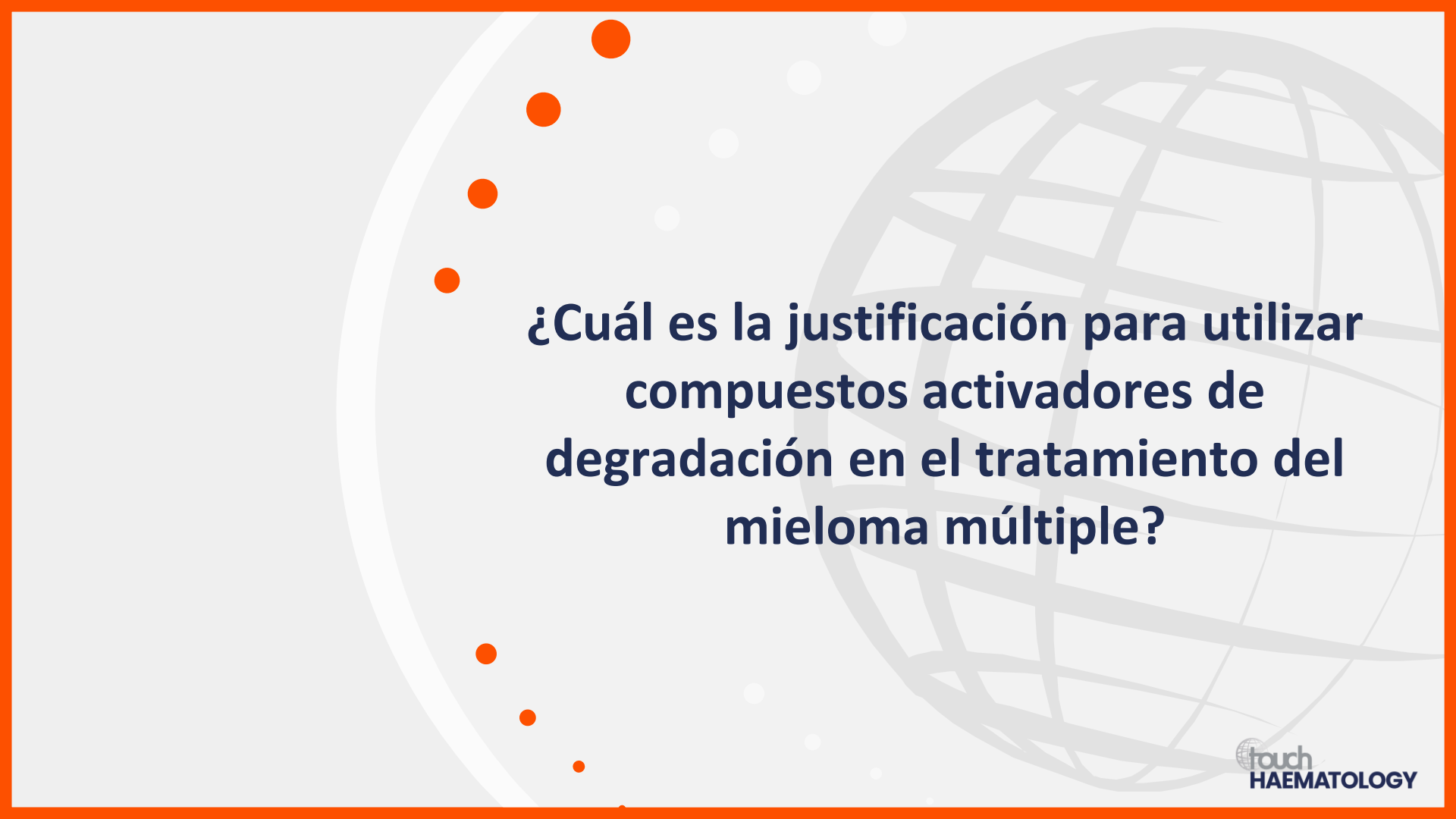
Cereblon funciona como un receptor de sustrato y **dirige proteínas para su degradación** a través del UPS¹



Los neosustratos de Cereblon incluyen a **Ikaros** (IKZF1) y **Aiolos** (IKZF3), miembros de la familia de factores de transcripción de células B, **fundamentales para el desarrollo y proliferación de células plasmáticas**, así como para la activación del sistema inmunológico^{1,2}



Ikaros y Aiolos **respaldan el crecimiento y la supervivencia del MM³**



**¿Cuál es la justificación para utilizar
compuestos activadores de
degradación en el tratamiento del
mieloma múltiple?**

Compuestos activadores de degradación

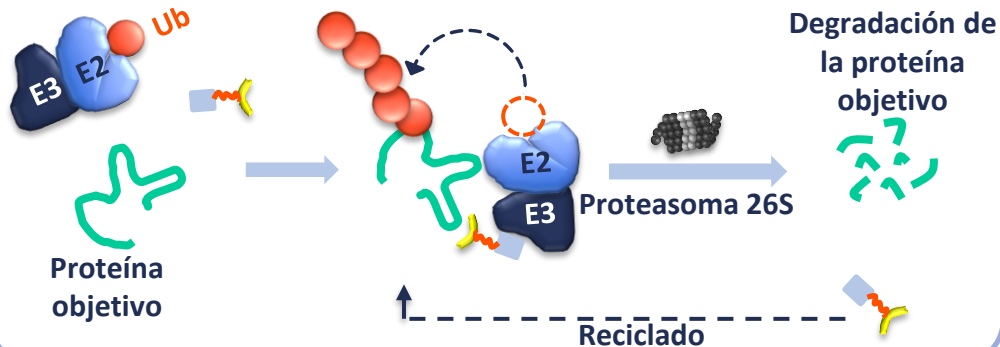
Quimera dirigida a la proteólisis¹

Actúa como puente entre la ligasa E3 y la proteína objetivo para inducir su poliubiquitinación y degradación mediada por el proteasoma

Conector

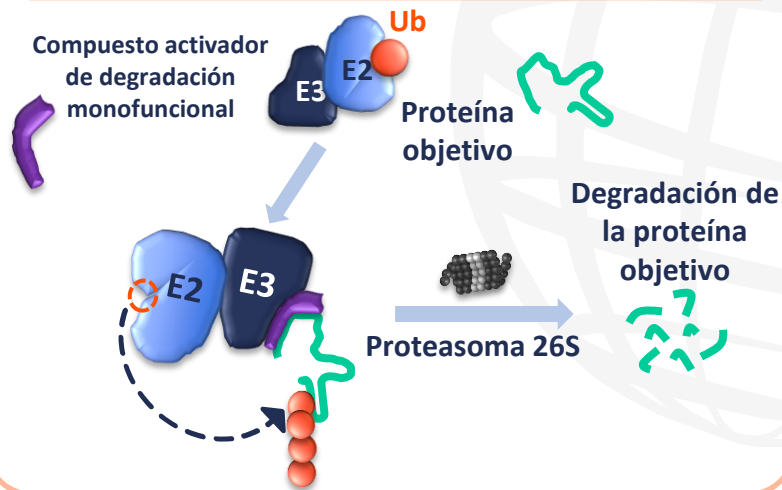
Ligando para reclutar la ligasa E3

Ligando para la unión a la proteína objetivo



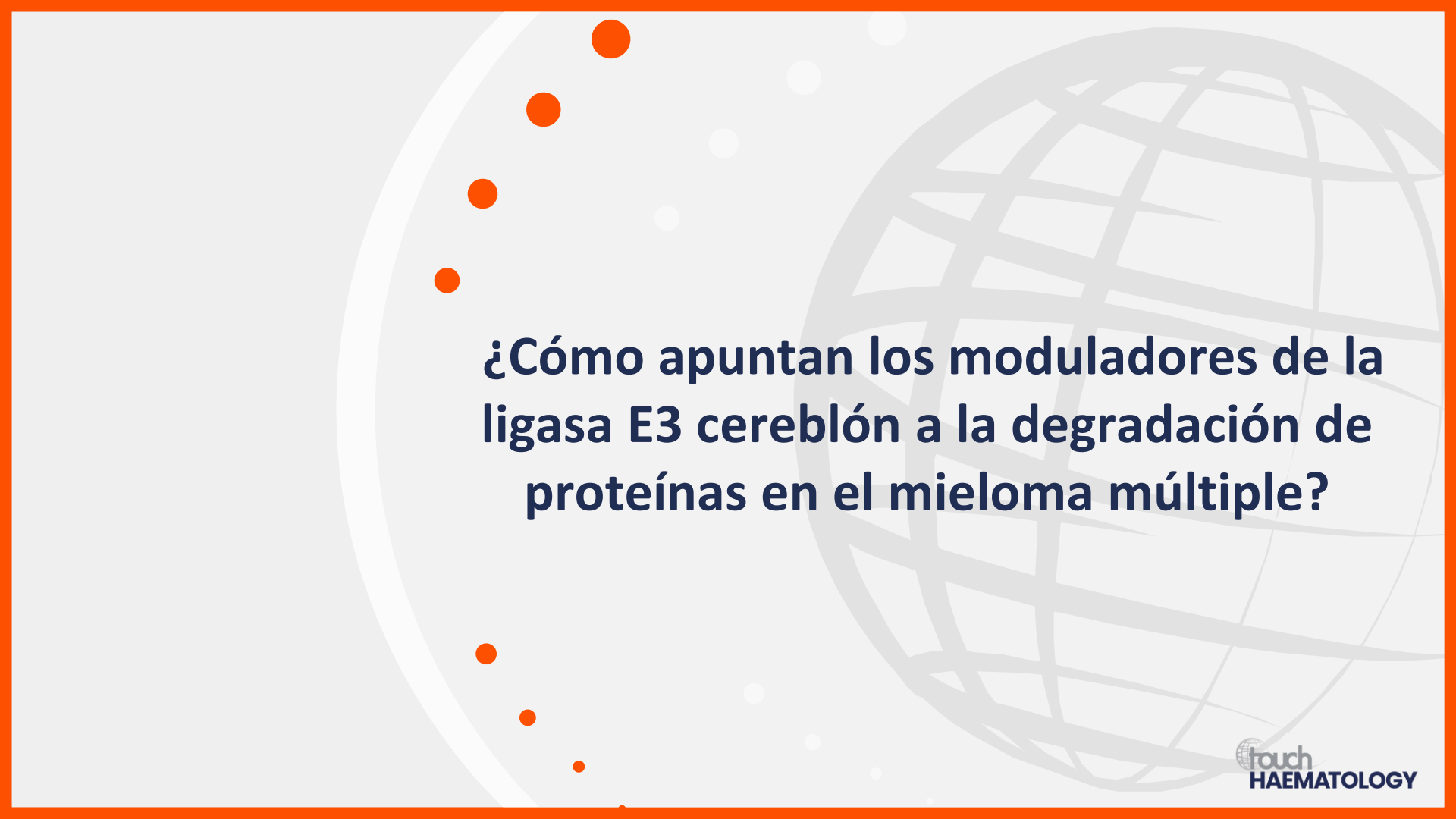
Degradador monofuncional (también conocido como "pegamento molecular")^{2,3}

Se une a la ligasa E3 Cereblon y modula la superficie para aumentar la interacción con la proteína objetivo de interés² (p. ej. CFT7455 con factores de transcripción IKZF1/3⁴)



E2, enzima conjugadora de ubiquitina; IKZF1/3, dedo de zinc de la familia IKAROS 1/3; Ub, ubiquitina

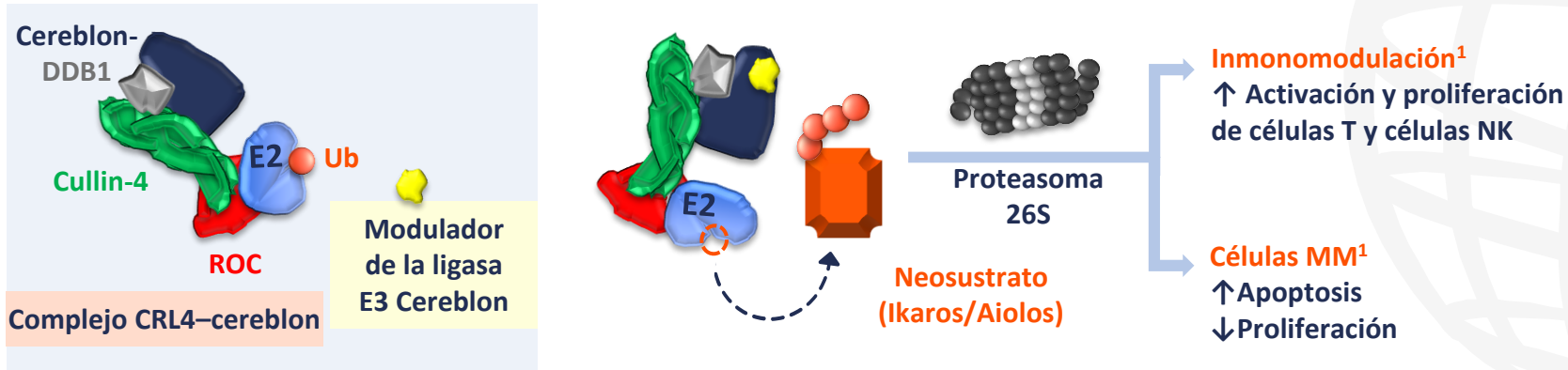
1. Fang Y, et al. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44:303–17; 2. Berdeja JG, et al. Presentado en: 63rd ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, Georgia, Estados Unidos. 11–14 de diciembre de 2021. Poster 1675; 3. Sasso JM, et al. *Biochemistry.* 2023;62:601–23; 4. Lonial S, et al. Presentado en: AACR Annual Meeting 2022, Nueva Orleans, Luisiana, Estados Unidos. 8–13 abril de 2022 Poster CT186.



¿Cómo apuntan los moduladores de la ligasa E3 cereblón a la degradación de proteínas en el mieloma múltiple?

Moduladores de la ligasa E3 Cereblon

- Funcionan de manera similar a los actuales medicamentos inmunomoduladores, pero son más potentes¹ e incluyen a la familia de factores de transcripción de dedos de zinc Ikaros como los sustratos²
- Se unen a un bolsillo hidrofóbico superficial de Cereblon, modificando su conformación para favorecer la interacción y degradación de sustratos objetivo^{2,3}

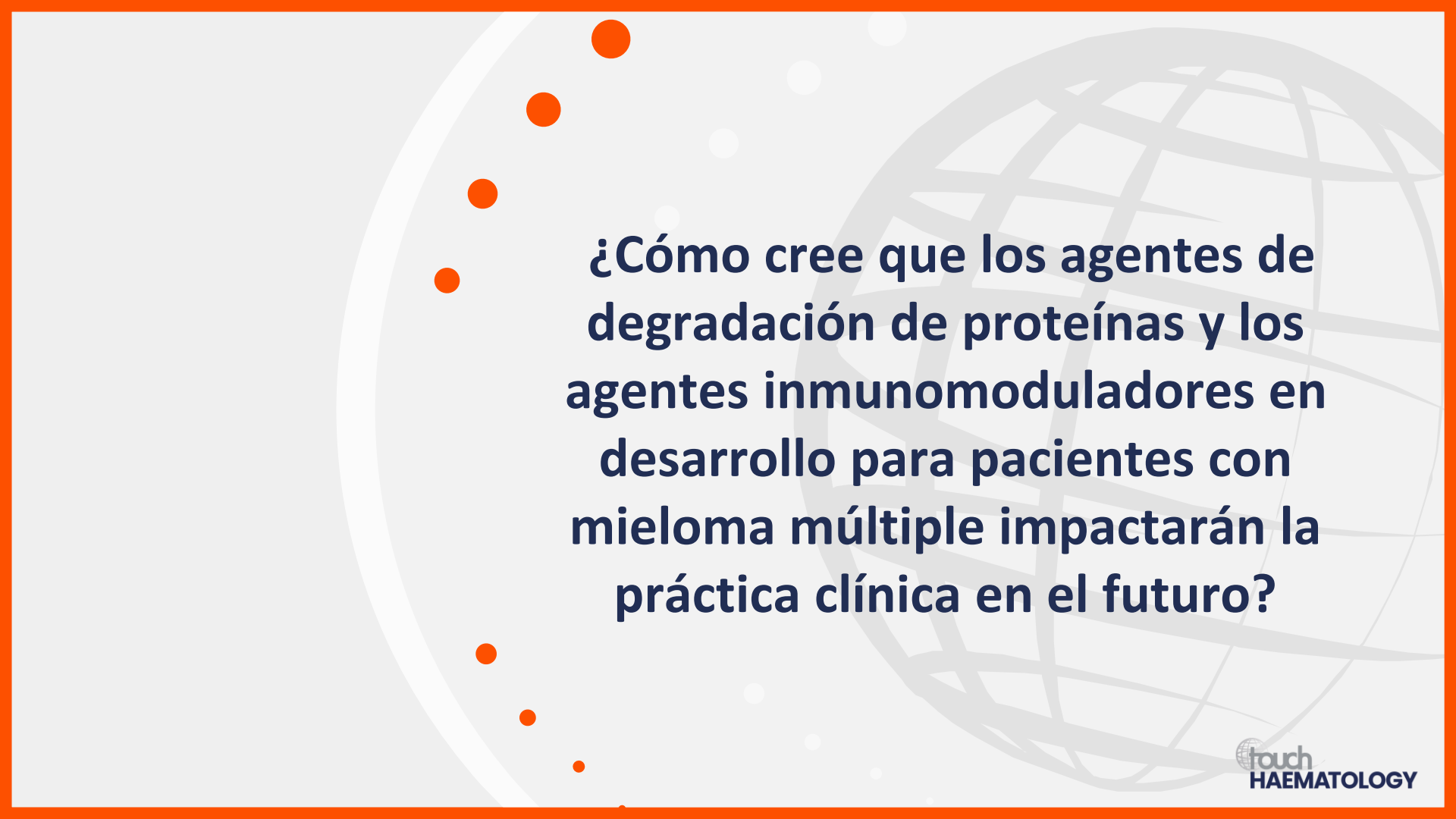


- Agentes en desarrollo clínico incluyen iberdomida¹ y mezigdomida⁴

↓, disminuir; ↑, aumentar; CRL4, ligasa Cullin-4 RING; DDB1, proteína de unión al daño de ADN-1; E2, enzima conjudora de ubiquitina; MM, mieloma múltiple; NK, célula asesina natural; ROC, regulador de Cullins; Ub, ubiquitina

1. Thakurta A, et al. *Oncotarget*. 2021;12:1555-63; 2. Chamberlain PP, Cathers BE. *Drug Discov Today Technol*. 2019;31:29-34; 3. Watson ER, et al. *Science*. 2022;378:549-53;

4. Richardson PG, et al. *Blood*. 2022;140 (Suppl. 1):1366-8.



¿Cómo cree que los agentes de degradación de proteínas y los agentes inmunomoduladores en desarrollo para pacientes con mieloma múltiple impactarán la práctica clínica en el futuro?

El potencial rol de los moduladores de Cereblon E3 ligasa en el futuro



En combinación con o como terapia de rescate después de **anticuerpos biespecíficos/terapia con células CAR T**¹⁻³



En pacientes con **enfermedad extramedular** debido a una buena penetración tisular⁴ y datos disponibles de ensayos clínicos en este grupo de pacientes^{3,5}



En pacientes con **anomalías citogenéticas de alto riesgo** según los datos disponibles de ensayos clínicos en este grupo de pacientes^{3,5}



Posible terapia para **pacientes frágiles/de edad avanzada** debido a la vía de administración oral^{3,5}



Uso potencial en líneas más tempranas de terapia, como terapia de inducción, terapia de mantenimiento y en el MMA⁶

CAR, receptor de antígeno quimérico; MMA, mieloma múltiple asintomático.

1. Van de Donk NWCJ, et al. *Curr Opin Oncol.* 2023;35:601-11; 2. Barankiewicz J, et al. *Cancers (Basel).* 2022;14:4492; 3. Lonial S, et al. *Lancet Haematol.* 2022;9:e822-32;

4. Ege N, et al. *Cell Chem Biol.* 2021;28:283-99; 5. Richardson PG, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1009-22; 6. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>

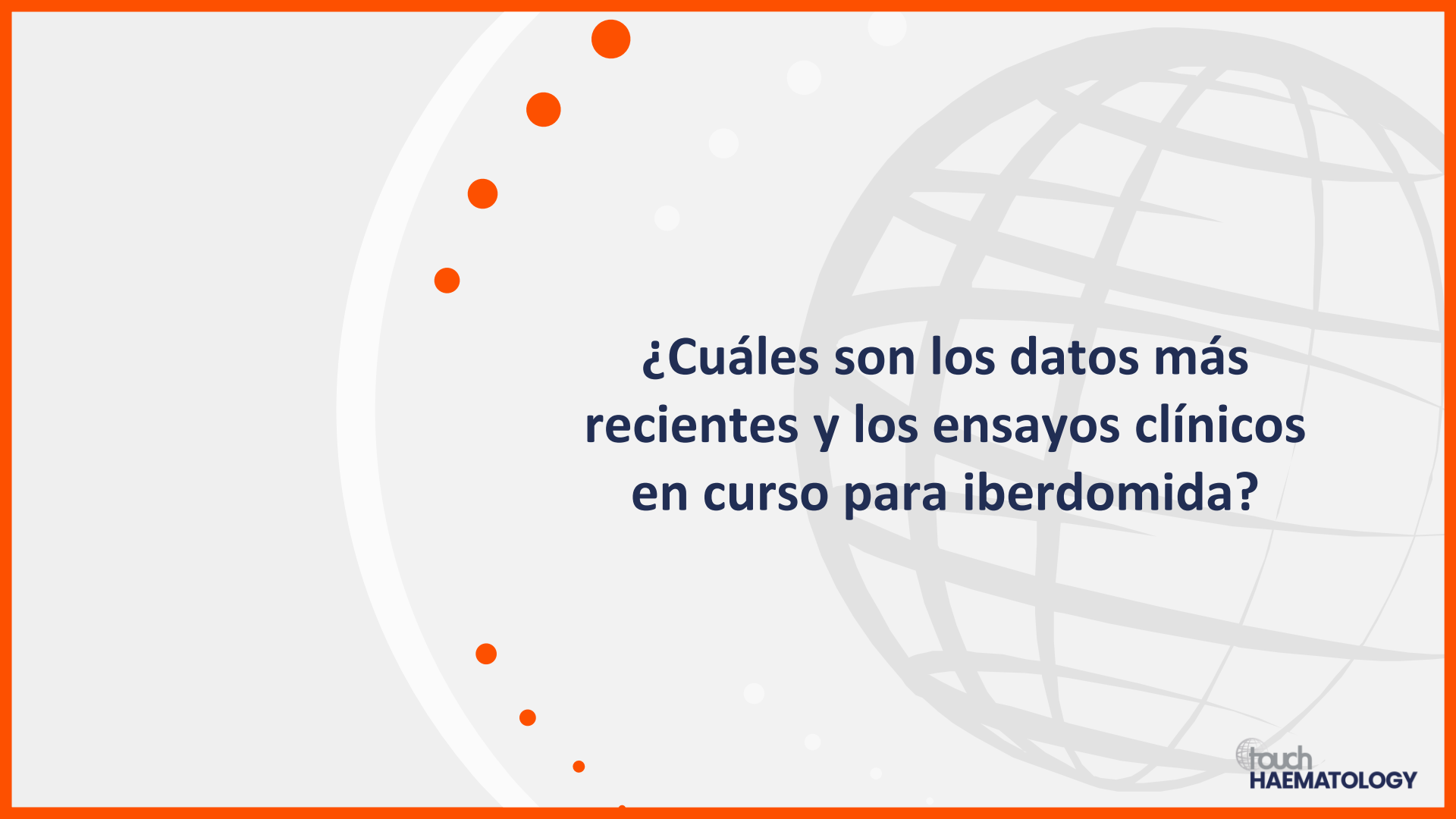
(consultado en diciembre de 2023).

¿Cuáles son los datos más recientes de ensayos clínicos para terapias basadas en degradación de proteínas e inmunomodulación en el mieloma múltiple recidivante/refractario, y cuáles son los ensayos que están en curso?

Prof. Sundar Jagannath

Director
Tisch Cancer Institute
Mount Sinai Hospital
Nueva York, NY, Estados Unidos





¿Cuáles son los datos más recientes y los ensayos clínicos en curso para iberdomida?

Ensayo CC-220-MM-001 (NCT02773030)

Estudio de fase Ib/IIa multicohorte, abierto, para determinar dosis, seguridad, tolerabilidad, eficacia y niveles de fármacos de iberdomida como monoterapia y en combinación con otros tratamientos¹

Fase I: Escalada de dosis (n=90)²



Al menos dos líneas previas de terapia, incluyendo lenalidomida/ pomalidomida + un inhibidor del proteasoma
Estado funcional ECOG 0–2



0,3–1,6 mg de iberdomida oral los días 1–21/28 + dexametasona una vez por semana



Resultado primario:
RP2D 1,6 mg

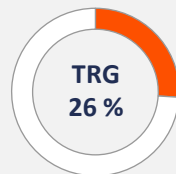
Fase II: Expansión de dosis (n=107)²



Al menos tres líneas previas de terapia y tenía una enfermedad refractaria de triple clase



Resultado primario

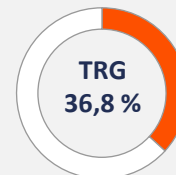


Grado ≥ 3 EAET (≥ 20 %):

Neutropenia, anemia, infección, trombocitopenia y leucopenia

EAETs graves en el 53 % de los pacientes

Cohorte expuesto a BCMA (n=38)³



Grado 3/4 EAET (≥ 20 %):

Neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia e infecciones

BCMA, antígeno de maduración de células B; EAET, eventos adversos emergentes durante el tratamiento; ECOG PS, Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este; RP2D, dosis recomendada para la fase II; TRG, tasa de respuesta global.

1. ClinicalTrials.gov. NCT02773030. Disponible en: <https://bit.ly/417FCBm> (fecha de consulta: 29 de noviembre de 2023); 2. Lonial S, et al. *Lancet Haematol.* 2022;9:e822–32;

3. Lonial S, et al. *Blood.* 2022;140(Suppl. 1):4398–400.

Ensayos clínicos en curso de iberdomida en pacientes con MM

Identificador de ensayo	Fase	Tratamientos del estudio	Punto(s) principal(es) de evaluación	Criterios clave de inclusión
NCT04975997¹ EXCALIBER-RRMM	Fase III	IberDd vs DVd	SLP	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Progresión de la enfermedad durante/después del último régimen antimieloma ➤ Recibió una o dos líneas de terapia previas contra el mieloma. ➤ Estado funcional ECOG 0–2
NCT05560399²	Fase I DEC	Iber + elotuzumab + dexametasona	Iber DLT	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Progresión de la enfermedad durante o después de la última terapia antimieloma ➤ Estado funcional ECOG ≤2 ➤ Recibió entre una y tres líneas previas de terapia, incluyendo al menos un fármaco inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un mAb anti-CD38
NCT05896228³	Fase II	Iber-KDd durante aproximadamente 8 meses, seguido de monoterapia con iberdomida en ausencia de progresión de la enfermedad	Tasa de negatividad de MRD	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Enfermedad progresiva durante o dentro de los 60 días de haber recibido el último régimen ➤ Recibió entre una y tres líneas previas de terapia (incluido un régimen que contiene lenalidomida); se permite la terapia dirigida con carfilzomib/CD38 bajo ciertas condiciones. ➤ Enfermedad mensurable y estado funcional ECOG 0-2 dentro de las 4 semanas posteriores a la inscripción.

CD, grupo de diferenciación; Dd, daratumumab y dexametasona; DEC, cohorte de escalada de dosis; DLT, toxicidad limitante de la dosis; DVd, daratumumab, bortezomib y dexametasona; ECOG PS, Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este; iber, iberdomida; KDd, carfilzomib, daratumumab y dexametasona; mAb, anticuerpo monoclonal; MM, mieloma múltiple; MRD, enfermedad mínima residual; SLP, supervivencia libre de progresión.

1. ClinicalTrials.gov. NCT04975997; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05560399; 3. ClinicalTrials.gov. NCT05896228. Todos los ensayos clínicos están disponibles en: <https://clinicaltrials.gov/> (fecha de consulta: 29 de noviembre de 2023).

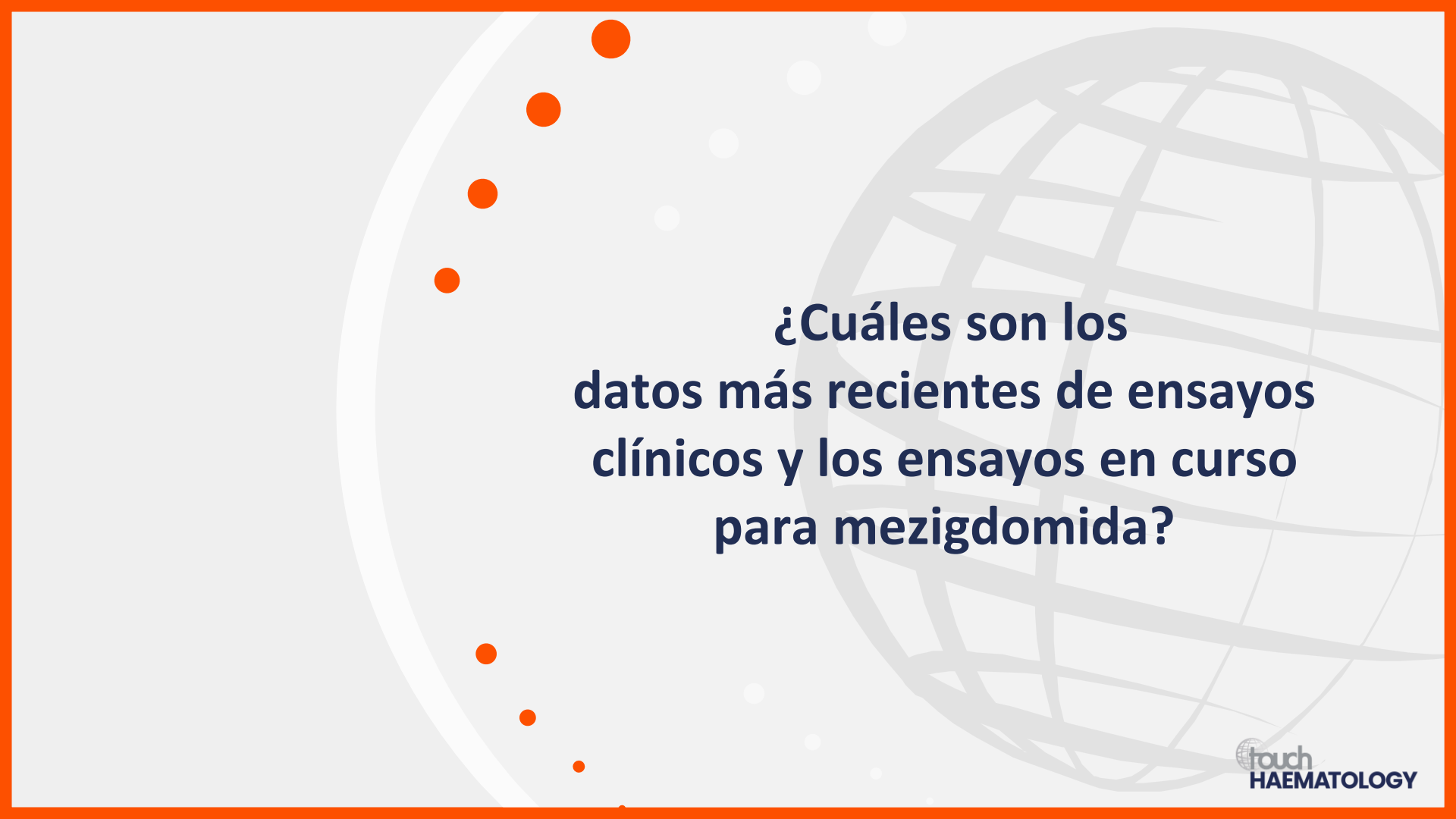
Ensayos clínicos en curso de iberdomida en pacientes con MM

Identificador de ensayo	Fase	Tratamientos del estudio	Punto(s) principal(es) de evaluación	Criterios clave de inclusión
NCT05354557 ¹	Fase II	Iber como terapia de mantenimiento después de AHCT	CR	<p>Cohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Recibió un solo AHCT previo (dentro de los últimos 12 meses) con melphalan. ➤ Ha estado en mantenimiento con lenalidomida a una dosis de ≥5 mg cada dos días durante al menos 6 meses. ➤ Ha alcanzado una VGPR o menos al tratamiento. <p>Cohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Recibió dos o tres líneas previas de tratamiento sistémico contra el mieloma, con o sin (AHCT) previo. ➤ Recibió terapia de mantenimiento con lenalidomida después de una línea de tratamiento antes de un AHCT de rescate. ➤ Sometido a consolidación con AHCT de rescate con un régimen de acondicionamiento basado en altas dosis de melphalan en los últimos 2 a 6 meses.
NCT05583617 ² PLYCOM	Fase I/II	Cevostamab + iber	EA, tasas de respuesta, SLP, OS	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Previamente expuesto al menos a un PI, un fármaco inmunomodulador y un mAb anti-CD38 para el tratamiento del MMRR, para quien no hay opciones de SOC disponibles adecuadas.
NCT05289492 ³	Fase I/II	EOS884448 solo o con iber ± dexametasona.	EA, SAE, DLT, RP2D, TRG	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Estado funcional ECOG 0–2 ➤ Al menos tres líneas previas de tratamiento con un fármaco inmunomodulador, un IP y un mAb anti-CD38; progresión en el último tratamiento (se permite terapia previa dirigida al BCMA).

AHCT, trasplante autólogo de células hematopoyéticas; BCMA, antígeno de maduración de células B; CD, grupo de diferenciación; CR, respuesta completa; DLT, toxicidad limitante de dosis; EA, evento adverso; ECOG PS, Estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este; iber, iberdomida; IP, inhibidor del proteasoma; mAb, anticuerpo monoclonal; MM, mieloma múltiple; OS, supervivencia global; RP2D, dosis recomendada para la fase II; RR, recidivante/refractario; SAE, evento adverso grave; SLP, supervivencia libre de progresión; SOC, tratamiento estándar; TRG, tasa de respuesta global; VGPR, respuesta parcial muy buena.

1. ClinicalTrials.gov. NCT05354557; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05583617; 3. ClinicalTrials.gov. NCT05289492. Todos los ensayos clínicos están disponibles en: [https:// clinicaltrials.gov/](https://clinicaltrials.gov/)

(fecha de consulta: 29 de noviembre de 2023).



**¿Cuáles son los
datos más recientes de ensayos
clínicos y los ensayos en curso
para mezigdomida?**

Ensayo CC-92480-MM-001 (NCT03374085)

Estudio de fase I/II, multicéntrico y abierto para determinar la seguridad, farmacocinética y eficacia de la mezigdomida como monoterapia y en combinación con la dexametasona¹.

Dosificación y esquema de la mezigdomida²

n=29; 10/14 días x 2
0,1/0,2/0,3/0,6/1,0 mg QD
n=24; 21/28 días
0,8/1,0 mg QD
n=11; 3/14 días x 2
0,2/0,4/0,8 mg BID
n=13; 7/14 días x 2
0,8 mg BID/1,6/2,0 mg QD

Fase I: Escalada de dosis (n=77)²



Estado funcional ECOG 0–2
Al menos tres líneas previas de tratamiento.
Progresión de la enfermedad durante o dentro de los 60 días del último tratamiento para el mieloma



Resultado primario

RP2D **1,0 mg QD + dexametasona por 21 días seguidos de 7 días de descanso, en cada ciclo de 28 días**



EA más comunes de grado 3/4:*

Neutropenia, infección y anemia

Fase II: Expansión de dosis (n=101)²



Enfermedad refractaria a tres clases de tratamientos

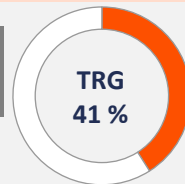
- 30 % de terapia anterior dirigida a ß2m
- 40 % de plasmocitomas



1,0 mg de mezigdomida QD + dexametasona durante 21 días



Resultado primario



Mediana de DOR: 7,6 meses
Mediana de SLP: 4,4 meses

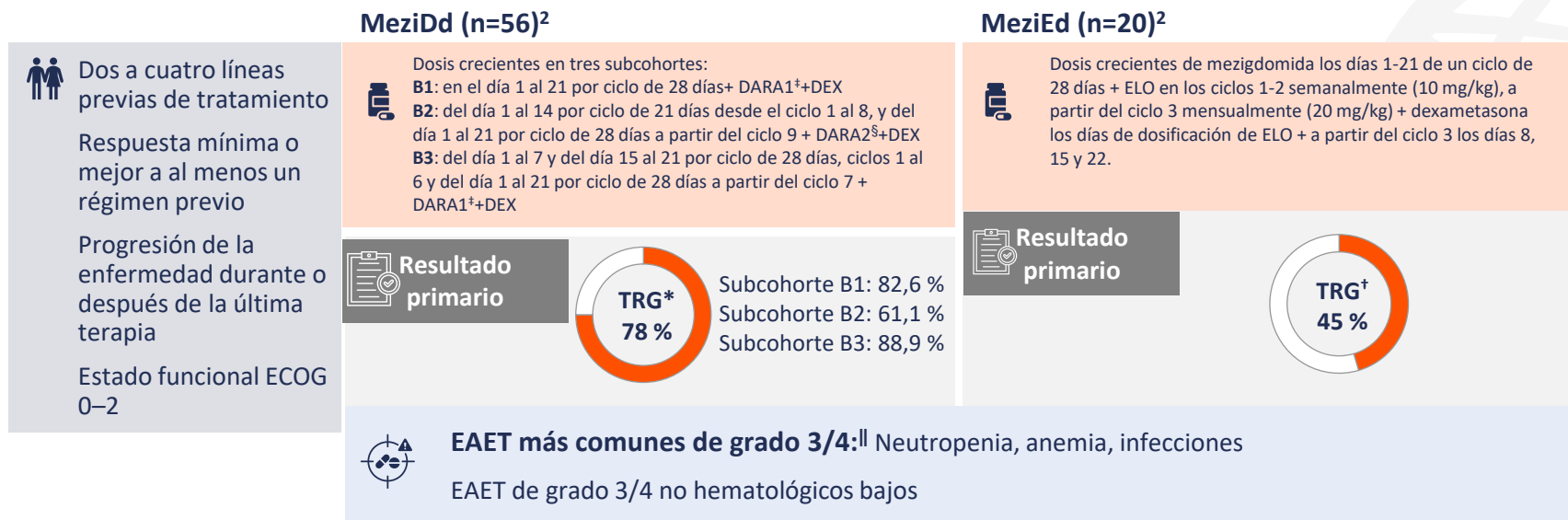
*≥30 % en la cohorte de escalada de dosis y expansión de dosis.

BCMA, antígeno de maduración de células B; DOR, duración de la respuesta; EA, evento adverso; ECOG PS, Estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este; QD, una vez al día, RP2D, dosis recomendada para la fase II; SLP, supervivencia libre de progresión; TRG, tasa de respuesta global.

1. ClinicalTrials.gov. NCT05521191. Disponible en: <https://bit.ly/3T2I5L6> (fecha de consulta: 29 de noviembre de 2023); 2. Richardson PG, et al. N Engl J Med. 2023;389:1009–22.

Ensayo CC-92480-MM-002 (NCT03989414)

Estudio de fase I/II en curso para determinar la seguridad y la eficacia preliminar de la mezigdomida en combinación con tratamientos estándar^{1,2}



*TRG combinada; †TRG general, ‡DARA1, C1–2 semanal, C3–6 cada dos semanas, ≥C7 mensual, §DARA2, C1–3 semanal, C4–8 D1 de cada ciclo de 21 días, ≥C9 D1 de cada ciclo de 28 días; ¶ ≥20 % en cualquier subcohorta.

C, ciclo; D, día; DARA, daratumumab; DEX, dexametasona; EAET, evento adverso emergente del tratamiento; ECOG PS, Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este; ELO, elotuzumab; mezi, mezigdomida; MeziDd, mezi, DARA y DEX; MeziEd, mezi, ELO y DEX; TRG, tasa de respuesta global.

1. ClinicalTrials.gov. NCT03989414. Disponible en: <https://bit.ly/3T4cLMj> (fecha de consulta: 30 de noviembre de 2023); 2. Richardson PG, et al. Presentado en: 65th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, Estados Unidos. 9–12 de diciembre de 2023. Abstr 1013.

Ensayos clínicos en curso de mezigdomida en pacientes con MM

Identificador de ensayo	Fase	Tratamientos del estudio	Punto(s) principal(es) de evaluación	Criterios clave de inclusión
NCT05519085 ¹ SUCCESSOR-1	Fase III	MeziVd vs PVd	SLP	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Recibió una a tres líneas de terapia previas contra el mieloma ➤ MR o mejor a al menos un tratamiento anterior contra el mieloma.
NCT05552976 ² SUCCESSOR-2	Fase III	MeziKd vs Kd anticuerpo monoclonal	SLP	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Al menos una línea previa de tratamiento contra el mieloma ➤ Tratamiento previo con lenalidomida y al menos dos ciclos de un mAb anti-CD38 ➤ MR o mejor a al menos un tratamiento anterior contra el mieloma ➤ Progresión documentada de la enfermedad durante o después de su último régimen antimieloma.
NCT03989414 ³	Fase I/II	Mezi + tratamiento estándar	Dosis recomendada, régimen medido por DLT, EA, TRG	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Progresión documentada de la enfermedad durante o después de su último régimen antimieloma. ➤ MR o mejor a al menos un tratamiento anterior contra el mieloma. ➤ Estado funcional ECOG 0–2

CD, grupo de diferenciación; DLT, toxicidad limitante de dosis; EA, evento adverso; ECOG PS, Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este; Kd, carfilzomib y dexametasona; mAb, anticuerpo monoclonal; mezi, mezigdomida; MeziKd, mezi, carfilzomib y dexametasona; MeziVd, mezigdomida, bortezomib y dexametasona; MM, mieloma múltiple; MR, respuesta mínima; PVd, pomalidomida, bortezomib y dexametasona; SLP, supervivencia libre de progresión; TRG, tasa de respuesta global.

1. ClinicalTrials.gov. NCT05519085; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05552976; 3. ClinicalTrials.gov. NCT03989414. Todos los ensayos clínicos están disponibles en:

<https://clinicaltrials.gov/> (fecha de consulta: 29 de noviembre de 2023).

Ensayos clínicos en curso de mezigdomida en pacientes con MM

Identificador de ensayo	Fase	Tratamientos del estudio	Punto(s) principal(es) de evaluación	Criterios clave de inclusión
NCT05981209 ¹	Fase Ib	Mezi + elotuzumab y dexametasona	RP2D, EA	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Al menos dos líneas previas de terapia, incluyendo lenalidomida, un inhibidor del proteasoma, un mAb anti-CD38 y una terapia dirigida al BCMA ➤ Estado funcional ECOG 0–2
NCT06050512 ²	Fase I/II	Mezi + ixazomib y dexametasona	Fase I: RP2D Fase II: TRG	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Estado funcional ECOG 0–2 ➤ Recibió entre una y tres líneas previas de terapia y debe haber estado expuesto a un inhibidor del proteasoma, un medicamento inmunomodulador y un mAb anti-CD38 ➤ Acceso a ixazomib
NCT06048250 ³	Fase I	Mezi y dexametasona después de idecabtagene vicleucel	EA	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Estado funcional ECOG 0–2 ➤ Al menos cuatro líneas previas de terapia, incluyendo un fármaco inmunomodulador, un IP y un mAb anti-CD38
NCT05372354 ⁴	Fase Ib/2a	Mezi en combinaciones terapéuticas novedosas	EA, RP2D, programa de dosificación de cada combinación para la expansión de dosis de la parte 2	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Estado funcional ECOG 0 o 1

BCMA, antígeno de maduración de células B, CD, grupo de diferenciación; EA, evento adverso; ECOG PS, Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este; IP, inhibidor del proteasoma; mAb, anticuerpo monoclonal; mezi, mezigdomida; MM, mieloma múltiple; RP2D, dosis recomendada para la fase II; TRG, tasa de respuesta global.

1. ClinicalTrials.gov. NCT05981209; 2. ClinicalTrials.gov. NCT06050512; 3. ClinicalTrials.gov. NCT05372354; 4. ClinicalTrials.gov. NCT05981209. Todos los ensayos clínicos disponibles en: <https://clinicaltrials.gov/> (fecha de consulta: 29 de noviembre de 2023).



**¿Cuáles son los datos más recientes
de ensayos clínicos y los ensayos en
curso para CFT7455?**

Diseño del estudio del ensayo clínico CFT7455 (NCT04756726)

Estudio en fase I/II en curso para determinar la seguridad y tolerabilidad de CFT7455 como monoterapia o en combinación con DEXA en MMRR/NHLRR

Fase I



Brazo A: CFT7455 con diferentes esquemas de dosificación
Brazo B1: Dosis crecientes de CFT7455 con diferentes esquemas de dosificación
Brazo B2: CFT7455 + dosis fija de DEXA en cada cohorte



Resultados primarios

- Seguridad y tolerabilidad del CFT7455
- Seguridad y tolerabilidad CFT7455 + DEXA
- MTD/RP2D para CFT7455
- MTD/RP2D para CFT7455 + DEXA

Fase II



Brazo 1: CFT7455
Brazo 2: CFT7455 + DEXA



Resultados primarios

- Actividad antitumoral de CFT7455 y CFT7455 + DEXA
- TRG basada en MRG, DOR, TBC y SLP



Criterios clave de inclusión:

- Diagnóstico documentado de MM y presencia de enfermedad mensurable al momento de la inscripción
- Al menos tres regímenes previos contra el mieloma, incluidos al menos dos ciclos consecutivos de lenalidomida, pomalidomida, un IP, un glucocorticoide y un MAb anti-CD38
- Enfermedad refractaria definida como una enfermedad no receptiva al tratamiento o progresión de la enfermedad dentro de los 60 días desde la última dosis de su último tratamiento para el mieloma

CD, grupo de diferenciación; DEXA, dexametasona; DOR, duración del tratamiento; IP, inhibidor del proteasoma; mAb, anticuerpo monoclonal; MM, mieloma múltiple; MRG, mejor respuesta global; MTD, dosis máxima tolerada; NHL, linfoma no Hodgkin; RP2D, dosis recomendada para la fase II; RR, recidivante/refractario; SLP, supervivencia libre de progresión; TBC, tasa de beneficio clínico; TRG, tasa de respuesta global.

ClinicalTrials.gov. NCT04756726. Disponible en: <https://bit.ly/3uE31hH> (fecha de consulta: 29 de noviembre de 2023).

Datos de la escalada de dosis de la fase I de CFT7455

Resultados preliminares

Monoterapia con CFT7455 (n=22; completado)

- Esquema de 14 días de tratamiento seguido por 14 días sin tratamiento
- 75 µg fue la dosis máxima administrada
- El EA de mayor frecuencia* de grado ≥ 3 fue la neutropenia; no se observaron toxicidades limitantes de dosis que resultaran en interrupciones
- Los cuatro pacientes que recibieron 75 µg lograron una enfermedad estable o mejor
- Evidencia clínica de activación de células T inmunitarias a dosis por debajo de la dosis máxima administrada

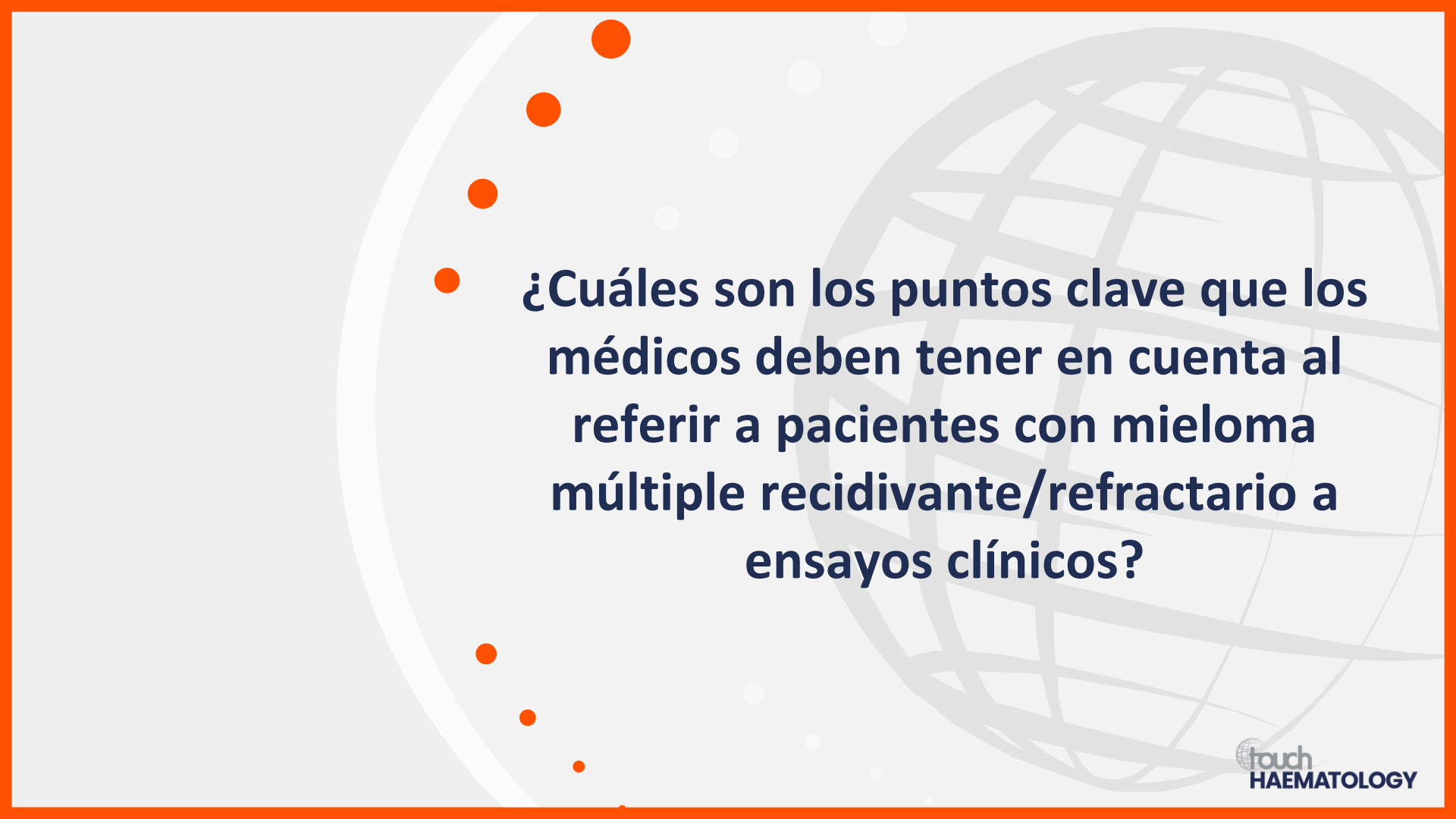
CFT7455 + dexametasona (n=9; reclutamiento actualmente en curso)

- Dosis y esquemas: 50 µg LMV / 37,5 µg QD / 62,5 µg QD, 14 días de tratamiento seguidos por 14 días sin tratamiento (+ todos los días DEXA 40 mg QW)
- Los EA más comunes* de grado ≥ 3 fueron anemia, neutropenia y neutropenia febril
- CFT7455 + DEXA muestra resultados prometedores a bajas dosis, incluyendo las mejores respuestas en pacientes refractarios a terapias dirigidas al BCMA
- CFT7455 + DEXA se tolera bien con neutropenia manejable

Actualmente inscribiendo: fase I de escalada de dosis a 62,5 µg y cohorte de expansión de dosis de fase I a 37,5 µg.

* ≥ 20 %.

BCMA, antígeno de maduración de células B; DEXA, dexametasona; EA, evento adverso; LMV, Lunes, Miércoles, Viernes; QD, una vez al día; QW, una vez a la semana. C4 Therapeutics. Presentación de datos sobre CFT7455. Disponible en: <https://bit.ly/3v4gDmd> (fecha de consulta: 13 de diciembre de 2023).

- 
- The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.
- **¿Cuáles son los puntos clave que los médicos deben tener en cuenta al referir a pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario a ensayos clínicos?**

Ingreso a ensayos clínicos: Consideraciones clave

Elegibilidad del paciente

- Limitación para la inscripción: edad avanzada y comorbilidades, especialmente IR y ECV¹
- El 40 % de los pacientes con NDMM en el registro Connect MM no eran elegibles para ECRs²
- Hasta el 72,3 % de los pacientes con MMRR en atención rutinaria no cumplían con los criterios de elegibilidad para uno de los seis principales ECRs¹

Circunstancias del paciente

- Distancia de la clínica^{3,4}
- Capacidad para viajar⁵
- Red de apoyo⁵
- Frecuencia de las citas⁴

NCCN alienta a cualquier paciente con cáncer a participar en un ensayo clínico⁶



Consideraciones adicionales:

- Momento para considerar a un paciente para un ensayo clínico⁵
- Garantizar que los pacientes proporcionen consentimiento informado⁷
- Abordar las disparidades en la inscripción^{8,9}

ECR, ensayo clínico aleatorizado y controlado; ECV, enfermedad cardiovascular; IR, insuficiencia renal; MM, mieloma múltiple; MMRR, MM recidivante/refractario; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NDMM, MM de reciente diagnóstico.

1. Chari A, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20:8–17; 2. Shah JJ, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17:575–83; 3. Malave GC, et al. *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):5833; 4. Kessel KA, et al. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018;13:44–9; 5. Boquoi A, et al. *Cancers.* 2022;14:2147; 6. NCCN. Mieloma múltiple. V2.2024. Disponible en: [myeloma.pdf \(nccn.org\)](#) (fecha de consulta: 5 de enero de 2024); 7. Gregersen TA, et al. *Nurs Health Sci.* 2022;24:65–72; 8. Kanapuru B, et al. *Blood.* 2023;142:235–43; 9. Duma N, et al. *Oncologist.* 2018;23:1076–8.