

Mirare al BCMA nel mieloma multiplo: approfondimenti da COMy e EHA 2024



Prof.ssa María-Victoria Mateos
Università di Salamanca,
Spagna



Dott. Rakesh Popat
University College Hospital, Londra
REGNO UNITO



Prof. Evangelos Terpos
Università Nazionale e
Capodistriana di Atene, Grecia

Registrato dopo il **COMy** (23–26 maggio 2024, Parigi, Francia)
e l'**EHA** (13–16 giugno 2024, Madrid, Spagna)

Esclusione di responsabilità

- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono rispecchiare lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME al fine di garantire la divulgazione di eventuali riferimenti a usi non indicati in etichetta o non approvati*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita, qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di USF Health e touchIME*
- *USF Health e touchIME declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*

Indicazioni approvate per gli agenti mirati al BCMA

Prof.ssa María-Victoria Mateos
Università di Salamanca
Spagna



Registrato dopo il **COMy** (23–26 maggio 2024, Parigi, Francia)
e l'**EHA** (13–16 giugno 2024, Madrid, Spagna)

P942: Follow-up di lunga durata del trial MajesTEC-1 di fase I/II di teclistamab in pazienti con RRMM

Oriol A, et al.

Popolazione dello studio^{1,2}



Coorte di pazienti

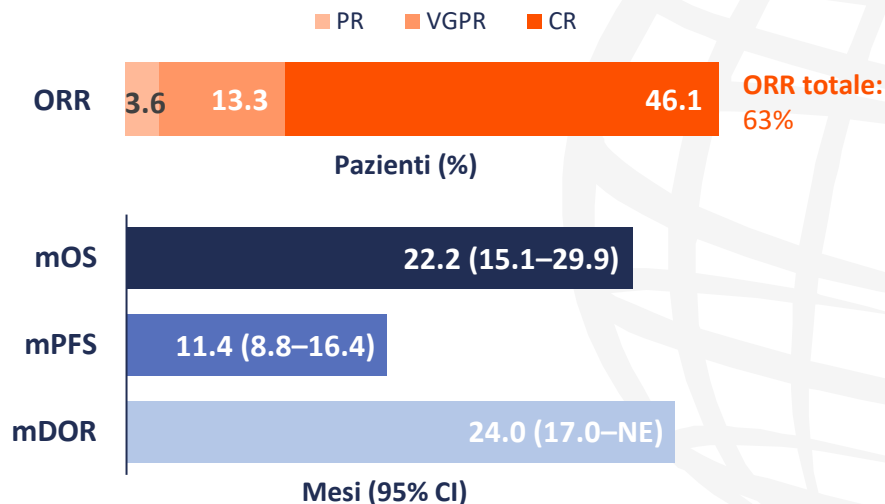
- Caratteristiche baseline già pubblicate²
- 77.6% refrattari a tripla classe
- Mediana delle precedenti linee di terapia: 5



Follow-up a 30.4 mesi

- N=165, dose raccomandata per la fase II QW SC
 - n=65, passati al dosaggio Q2W
- Pazienti ancora in trattamento: n=38 (n=37 in Q2W)

Risultati



Teclistamab continua a mostrare risposte profonde e durature, anche con dosaggi meno frequenti. Si tratta del follow-up di più lunga durata di un anticorpo bispecifico nella RRMM.

CR, risposta completa; CI, intervallo di confidenza; DoR, durata della risposta; m, mediana; NE, non stimabile; ORR, tasso di risposta globale; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione; PR, risposta parziale; QW, ogni settimana; Q2W, ogni 2 settimane; RRMM, mieloma multiplo recidivato/refrattario; SC, per via sottocutanea; VGPR, risposta parziale molto buona.

1. Oriol A, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna, 13–16 giugno 2024. Abstr. P942; 2. Moreau P, et al. *N Engl J Med.* 2022;387:495–505.

P942: Follow-up di lunga durata del trial MajesTEC-1 di fase I/II di teclistamab in pazienti con RRMM

Oriol A, et al.

Profilo di sicurezza

TEAE di grado 3/4, %	n=165
Qualsiasi	94.5
Ematologico	
Neutropenia	65.5
Anemia	37.6
Trombocitopenia	23.0
Linfopenia	34.5
Leucopenia	9.1



CRS e
ICANS

- CRS riportata nel **72.1%** dei pazienti (grado 3/4, 0.6%)
- **Nessun cambiamento** a 30.4 mesi di follow-up



Infezioni

- Riportate nel **78.8%** dei pazienti (grado 3/4, 55.2%)
- **18** su 22 infezioni di grado 5 erano dovute al COVID-19
- Nessun nuovo TEAE di grado 5 per COVID-19 a 30.4 mesi di follow-up
- Insorgenza di nuove infezioni di grado ≥ 3 generalmente diminuita nel tempo:
 - il passaggio al dosaggio Q2W e l'aumento dell'uso di Ig sostitutive possono favorire questa tendenza



Altro

TEAE che determinano:

- **riduzione** della dose in **un** paziente
- **interruzione** in **otto** pazienti; cinque a causa di infezioni
- Non sono stati riferiti nuovi segnali di sicurezza

Teclistamab offre un trattamento efficace nella RRMM con un profilo di sicurezza gestibile e nessun nuovo segnale di sicurezza.

P923: Efficacia e sicurezza di teclistamab in pazienti con RRMM con caratteristiche ad alto rischio: un'analisi di sottogruppo dello STUDIO MajesTEC-1 di fase I/II

Costa LJ, et al.

Risultati per sottogruppo di pazienti (follow-up di circa 30 mesi)

Caratteristiche HR	Percentuale, % (n/N)	Tassi di risposta, %			ORR, %
Totale	100.0 (165)	3.6	13.3	46.1	63.0
Penta-refrattarietà	30.3 (50/165)	2.0	10.0	48.0	60.0
Citogenetica HR	25.7 (38/148)	2.6	15.8	42.1	60.5
Età ≥75 anni	14.5 (24/165)	4.2	8.3	41.7	54.2
BMPC ≥60%	11.2 (18/160)		16.7	27.8	44.4
Malattia extramidollare	17.0 (28/165)	7.1	10.7	17.9	35.7
ISS fase III	12.3 (20/162)	5.0	15.0	15.0	35.0



I profili di sicurezza, compresi i TEAE di grado 3/4 e i tassi di interruzione del trattamento e di decesso dovuti a AE, sono stati generalmente simili tra i sottogruppi HR e la popolazione complessiva che ha ricevuto il RP2D


Teclistamab può fornire un beneficio clinico ai pazienti con alcune caratteristiche HR storicamente associate a risultati peggiori. I sottogruppi HR con ORR più bassi possono trarre benefici da un trattamento precoce quando sono presenti meno caratteristiche HR o da un trattamento con combinazioni per potenziare l'attività antimieloma.

AE, evento avverso; BMPC, plasmacellule del midollo osseo; CR, risposta completa; HR, alto rischio; ISS, International Staging System; ORR, tasso di risposta globale; PR, risposta parziale; RP2D, dose raccomandata di fase 2; RRMM, mieloma multiplo recidivato/refrattario; TEAE, AE emergenti dal trattamento; VGPR, risposta parziale molto buona.
Costa LJ, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna, 13–16 giugno 2024. Abstr. P943.

P932: MagnetisMM-3: sopravvivenza a lungo termine dopo monoterapia con elranatamab in pazienti con RRMM

Mohty M, et al.

Caratteristiche baseline e programma di trattamento

 • Refrattario a ≥ 1 PI, ≥ 1 IMiD e ≥ 1 anticorpo anti-CD38	BCMA-naive (N=123)
Età media, anni (range)	68.0 (36–89)
Mediana linee di terapia prec., n (range)	5.0 (2–22)
Precedente trapianto di cellule staminali, %	70.7
Esposti/refrattari a tripla classe, %	100/96.7
Penta-esposti/penta-refrattari, %	70.7/42.3
Malattia extramidollare, %	31.7
R-ISS III, %	15.4
Citogenetica ad alto rischio, %	25.2
Refrattari all'ultima linea di terapia, %	95.9

Programma di trattamento

I pazienti hanno ricevuto 2 dosi di priming step-up di elranatamab per via sottocutanea seguite da 76 mg QW

I pazienti con ≥ 6 mesi di dosaggio QW che hanno ottenuto $\geq PR$ per ≥ 2 mesi sono passati a

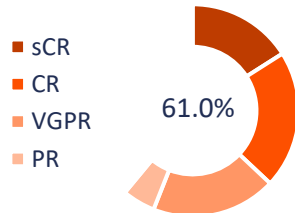
schema di dosaggio Q2W e a uno schema di dosaggio Q4W dopo ≥ 6 cicli Q2W

P932: MagnetisMM-3: sopravvivenza a lungo termine dopo monoterapia con elranatamab in pazienti con RRMM

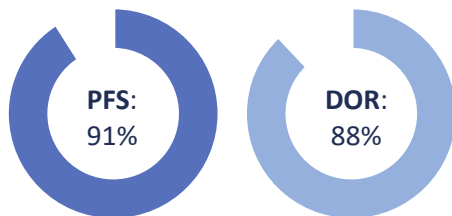
Mohty M, et al.

Risultati di efficacia e sicurezza

ORR per BICR



Tassi a 24 mesi per \geq CR



mPFS

17.2 mesi (9.8-NE)

mOS

24.6 mesi (13.4-NE)

Nessun nuovo segnale di sicurezza è stato osservato con il follow-up esteso

Con un ulteriore follow-up di 6 mesi:

- **Quattro nuovi decessi** riscontrati
 - Due pazienti con **malattia sotto studio**
 - Un paziente con **motivo sconosciuto** e uno con **shock settico**
- **Cinque pazienti avevano malignità primarie secondarie (SPM)**
 - Erano **tutti** carcinomi cutanei a cellule squamose
 - Tutti** hanno ricevuto in precedenza lenalidomide e un trapianto di cellule staminali
 - Non sono state osservate SPM ematologiche**

Elranatamab ha continuato a mostrare risposte profonde e durature in pazienti BCMA-naive pesantemente pretrattati con RRMM, senza nuovi segnali di sicurezza osservati con il follow-up esteso.

P959: Analisi di sottogruppo dello studio CARTITUDE-4: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) vs SOC in pazienti con MM ad alto rischio funzionale (fHR)

Weisel K, et al.

Caratteristiche baseline



- Adulti con MM e ECOG PS ≤ 1
- 1–3 LOT prec., incluso PI + IMiD
- Refrattari a lenalidomide
- Nessun CAR T o anti-BCMA prec.

	1 LOT precedente		1 LOT precedente + fHR	
	Cilta-cel (n=68)	SOC (n=68)	Cilta-cel (n=40)	SOC (n=39)
Età media, anni (range)	60.5 (27–78)	60.0 (35–78)	60.0 (27–71)	60.0 (40–78)
Stadio ISS II/III, %	29.4	32.4	30.0	35.9
Citogenetica ad alto rischio*, %	57.4	66.2	55.0	69.2
Con ≥ 2 anomalie ad alto rischio	29.4	29.4	32.5	30.8
ASCT precedente, %	82.4	88.2	82.5	84.6
Anticorpo anti-CD38 precedente, %	2.9	4.4	5.0	2.6
Carico tumorale elevato, %	13.2	11.8	12.5	10.3
Plasmocitoma dei tessuti molli, %	17.6	10.3	15.0	10.3

*Citogenetica ad alto rischio definita come una delle seguenti caratteristiche citogenetiche: del17p, t(14;16), t(4;14), o gain/amp(1q).

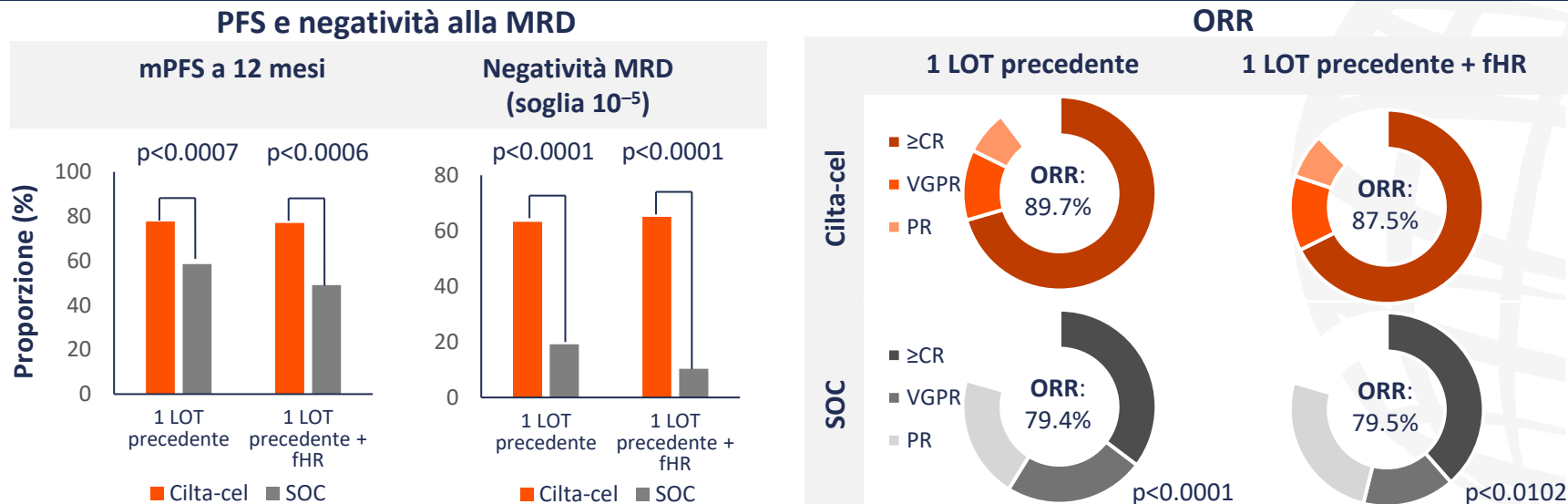
ASCT, trapianto autologo di cellule staminali; BCMA, antigene di maturazione delle cellule B; CAR, recettore chimerico dell'antigene; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; fHR, ad alto rischio funzionale; IMiD, farmaco immunomodulatore; ISS, sistema Internazionale di stadiazione; LOT, linea di terapia; MM, mieloma multiplo; PI, inibitore del proteasoma; SOC, standard di cura.

Weisel K, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna, 13–16 giugno 2024. Abstr. P959.

P959: Analisi di sottogruppo dello studio CARTITUDE-4: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) vs SOC in pazienti con MM ad alto rischio funzionale (fHR)

Weisel K, et al.

Risultati di efficacia

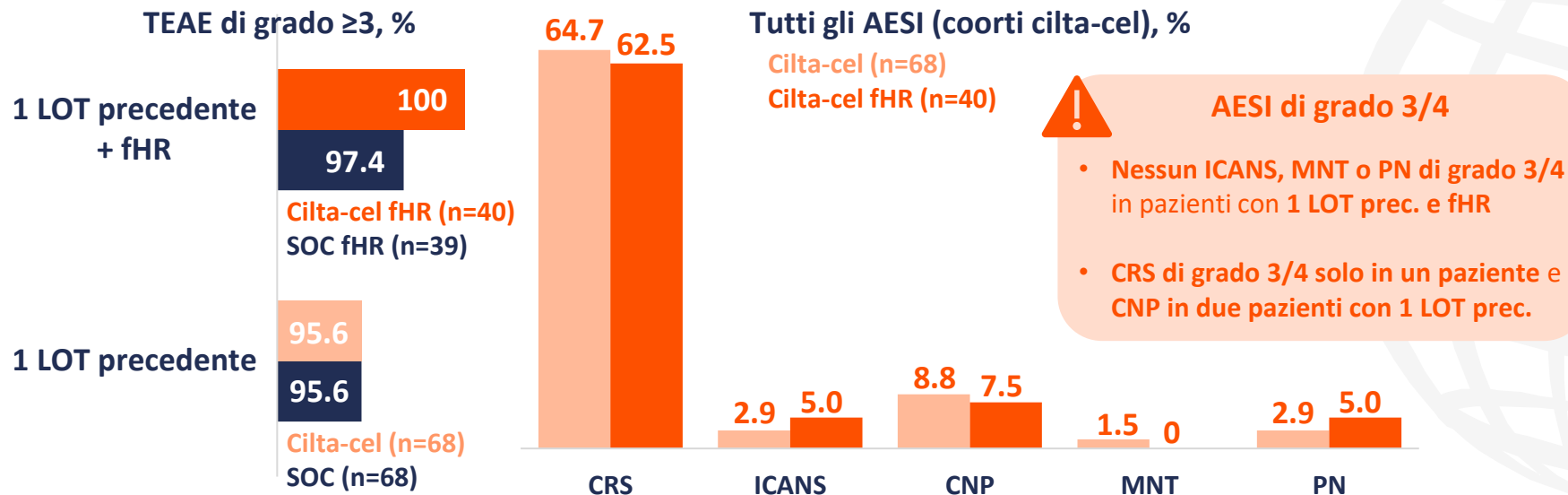


A prescindere dagli strati di rischio funzionale, dopo 1 linea di terapia precedente, una singola infusione di ciltacabtagene autoleucel ha decisamente migliorato la PFS e la profondità di risposta vs SOC in pazienti con MM refrattari a lenalidomide.

P959: Analisi di sottogruppo dello studio CARTITUDE-4: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) vs SOC in pazienti con MM ad alto rischio funzionale (fHR)

Weisel K, et al.

Profilo di sicurezza



Gli AE sono stati generalmente simili nei pazienti con 1 LOT precedente e in quelli con 1 LOT precedente e MM ad alto rischio funzionale.

AE, evento avverso; AESI, AE di particolare interesse; CNP, paralisi del nervo cranico; CRS, sindrome da rilascio di citochine; fHR, funzionalmente ad alto rischio; ICANS, sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie; LOT, linea di terapia; MM, mieloma multiplo; MNT, TEAE del movimento e neurocognitivo; PN, neuropatia periferica; SOC, standard di cura; TEAE, AE emergenti dal trattamento.

Weisel K, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna, 13–16 giugno 2024. Abstr. P959.

P978: Analisi di CARTITUDE-4 di fase III per rischio citogenetico: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) vs standard di cura nel MM refrattario a lenalidomide

Mina R, et al.

Caratteristiche baseline e stato citogenetico



- Adulti con MM e ECOG PS ≤1
- 1–3 linee prec., tra cui PI + IMiD
- Refrattari a lenalidomide
- Nessun CAR T o anti-BCMA prec.

15.9 mesi di follow-up mediano

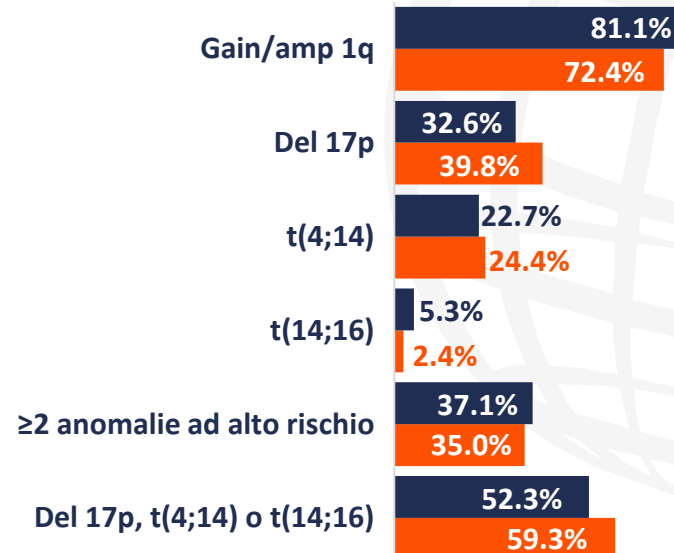
Ad alto rischio

Cilta-cel
(n=123)

SOC
(n=132)

Età media, anni (range)	62 (40–78)	62 (35–80)
Tempo dalla diagnosi, anni (range)	3.2 (0.5–12.1)	3.4 (0.5–13.2)
Mediana linee di terapia precedenti, %		
1	31.7	34.1
2–3	68.3	65.9
ASCT precedente, %	84.6	90.9
Esposti a tripla classe, %	26.8	25.8
Plasmocitomi dei tessuti molli, %	22.0	15.2

Stato citogenetico ad alto rischio

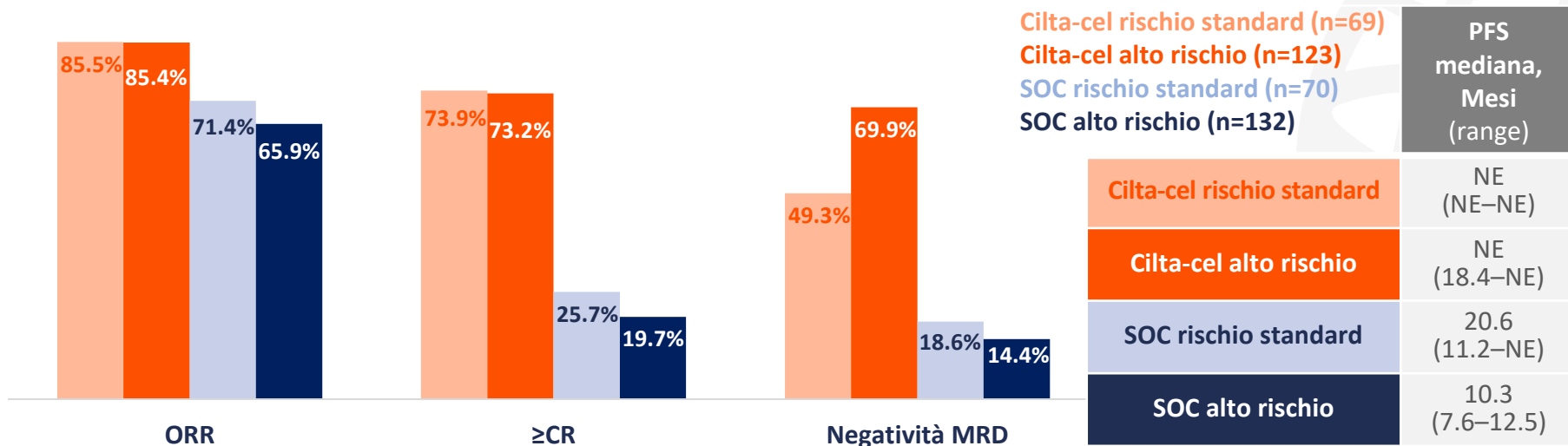


ASCT, trapianto autologo di cellule staminali; BCMA, antigene di maturazione delle cellule B; CAR, recettore chimerico dell'antigene; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IMiD, farmaco immunomodulatore; MM, mieloma multiplo; PI, inibitore del proteasoma; SOC, standard di cura. Mina R, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna, 13–16 giugno 2024. Abstr. P978.

P978: Analisi di CARTITUDE-4 di fase III per rischio citogenetico: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) vs standard di cura nel MM refrattario a lenalidomide

Mina R, et al.

Risultati di efficacia per rischio citogenetico*



Cilta-cel ha mostrato risultati di efficacia favorevoli rispetto a SOC in pazienti con citogenetica ad alto rischio e a rischio standard.

*Anomalie citogenetiche ad alto rischio, tra cui t(4;14), del(17p), t(14;16) e gain/amp(1q).

CR, risposta completa; MM, mieloma multiplo; MRD, malattia minima residua ($\times 10^{-5}$); NE, non valutabile; ORR, tasso di risposta obiettiva; PFS, sopravvivenza libera da progressione; SOC, standard di cura. Mina R, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna, 13-16 giugno 2024. Abstr. P978.

P978: Analisi di CARTITUDE-4 di fase III per rischio citogenetico: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) vs standard di cura nel MM refrattario a lenalidomide

Mina R, et al.

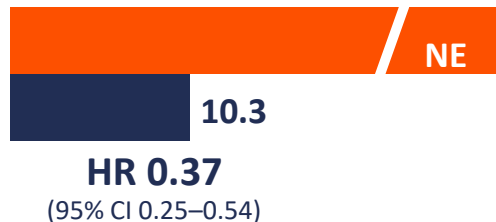
mPFS per stato e anomalie citogenetiche

Cilta-cel alto rischio (n=123)

SOC alto rischio (n=132)

Citogenetica ad alto rischio*

mPFS
(mesi)



t(4;14)



Del 17p



Cilta-cel riduce l'impatto della citogenetica ad alto rischio sulla PFS e migliora la PFS rispetto a SOC.

*Anomalie citogenetiche ad alto rischio, tra cui t(4;14), del(17p), t(14;16) e gain/amp(1q).

CI, intervallo di confidenza; HR, rapporto di rischio; m, mediana; MM, mieloma multiplo; NE, non valutabile; PFS, sopravvivenza libera da progressione; SOC, standard di cura.

Mina R, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna, 13–16 giugno 2024. Abstr. P978.

Nuovi approcci all'uso di agenti mirati al BCMA esistenti

Prof.ssa María-Victoria Mateos
Università di Salamanca
Spagna



Registrato dopo il **COMy** (23–26 maggio 2024, Parigi, Francia)
e l'**EHA** (13–16 giugno 2024, Madrid, Spagna)

LB3440: Trial di fase III DREAMM-8: Belantamab mafodotin più pomalidomide e desametasone (BPd) vs PVd in RRMM

Dimopoulos MA, et al.

Caratteristiche baseline e stato del trattamento



- Adulti con MM
- Naive agli anti-BCMA e a pomalidomide
- ≥1 linea prec. comprendente lenalidomide
- PD durante/dopo l'ultima terapia
- Non refrattario/intollerante a bortezomib

21.8 mesi di follow-up mediano
(0.03–39.23)

	Randomizzato (N=302)	
	BPd (ITT n=155)	PVd (ITT n=147)
Età, anni (range)	67 (40–82)	68 (34–86)
Tempo dalla diagnosi, anni (range)	4.04 (0.4–16.7)	3.43 (0.4–17.7)
Tempo di ricaduta da inizio terapia 1L, %		
≤12 mesi	14	14
>12 mesi	86	86
Malattia extramidollare, %	13	7
Esposti/refrattari a PI, %	90/26	93/24
Esposti/refrattari a lenalidomide, %	100/81	100/76
Esposti/refrattari a anti-CD38 mAb, %	25/23	29/24
Trattamento in corso	36%	21%

LB3440: Trial di fase III DREAMM-8: Belantamab mafodotin più pomalidomide e desametasone (BPd) vs PVd in RRMM

Dimopoulos MA, et al.

Endpoint primario ed endpoint secondari principali



HR 0.52

(95% CI 0.37–0.73); $p < 0.001$

Benefici PFS sono stati osservati ripetutamente in tutti i sottogruppi prespecificati



Risposta continua (% pazienti) **55% vs 31%**



La OS mediana è stata NR in entrambi i bracci (HR 0.77; 95% CI 0.53–1.14)



Risultati di sopravvivenza e risposta al trattamento favorevoli con BPd vs PVd; è in corso un ulteriore follow-up della OS.

*Percentuale di pazienti ITT totali che sono risultati negativi alla MRD mediante NGS sulla base di una sensibilità di 10^{-5} . I dati si riferiscono ai pazienti con risposta completa o superiore. B, belantamab mafodotin; CI, intervallo di confidenza; d, desametasone; DOR, durata della risposta; HR, rapporto di rischio; ITT, intent-to-treat; m, mediana; MRD, malattia minima residua; NGS, next-generation sequencing; NR, non raggiunto; OS, sopravvivenza globale; P, pomalidomide; PFS, sopravvivenza libera da progressione; RRMM, mieloma multiplo recidivato/refrattario; V, bortezomib. Dimopoulos MA, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna (13–16 giugno). Abstract: LB3440.

LB3440: Trial di fase III DREAMM-8: Belantamab mafodotin più pomalidomide e desametasone (BPd) vs PVd in RRMM

Dimopoulos MA, et al.

Profilo di sicurezza

AE di grado 3/4, %	BPd (n=150)	PVd (n=145)
Qualsiasi	91	73
Neutropenia	57	39
Infezioni (grado ≥3)	49	26
Trombocitopenia	38	29
Qualsiasi AESI oculare	43	2
Visione offuscata	17	0
Occhio secco	8	0

 Peggioramento della BCVA bilaterale in pazienti con baseline normale (20/25 o migliore in ≥1 occhio)

BPd	20/50 o peggiore	20/200 o peggiore
Pazienti, %	34	1
Tempo mediano al primo evento, giorni (range)	112 (28–761)	351 (29–673)
Primo evento risolto con baseline normale, %	84	50

Gestione eventi avversi oculari

83% mantenimenti della dose e 59% riduzione della frequenza di dosaggio

9% tasso di interruzione

Profilo di sicurezza ampiamente coerente con i profili noti dei singoli componenti del regime.
Le alterazioni dell'acuità visiva che potevano influire sulla vita quotidiana erano reversibili nella maggior parte dei pazienti trattati con BPd.

S214: Trial di fase III DREAMM-7: belantamab mafodotin più bortezomib e desametasone (BVd) vs DVd in RRMM

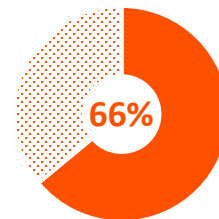
Mateos MV, et al.

Caratteristiche baseline e stato del trattamento

	Randomizzato (N=494)	
	BVd ITT n=243 (trattati, n=242)	DVd ITT n=251 (trattati, n=246)
Età, anni (range)	65 (34–86)	64 (32–89)
1 linea di terapia precedente, %	51	50
≥2 linee di terapia precedenti, %	48	50
Bortezomib precedente, %	86	84
Lenalidomide precedente, %	52	52
Refrattari a lenalidomide, %	33	35
Daratumumab precedente, %	1	2
28.2 mesi di follow-up mediano (0.1–40.0)	Treatment in corso	
	33%	20%

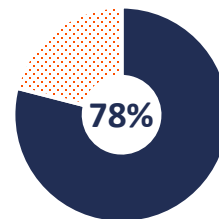
- Adulti anti-BCMA-naive con MM
- ≥1 linea di terapia precedente
- PD durante/dopo l'ultima terapia
- Non refrattari/intolleranti a bortezomib o daratumumab

Belantamab mafodotin interrotto (n=161)



- Malattia progressiva: 24%
- AE: 19%
- Decisione del medico: 14%
- Ritiro del paziente: 9%
- Persi al follow-up: <1%
- Raggiunti i criteri di interruzione definiti dal protocollo: <1%

Daratumumab interrotto (n=195)



- Malattia progressiva: 59%
- AE: 9%
- Ritiro del paziente: 5%
- Decisione del medico: 4%
- Persi al follow-up: <1%
- Deviazione dal protocollo: <1%

S214: Trial di fase III DREAMM-7: belantamab mafodotin più bortezomib e desametasone (BVd) vs DVd in RRMM

Mateos MV, et al.

Endpoint primario ed endpoint secondari principali



HR 0.41

(95% CI 0.31–0.53); p<0.00001

Benefici PFS sono stati osservati ripetutamente in tutti i sottogruppi prespecificati



Risposta continua (% pazienti) **53% vs 29%**



La OS mediana è stata NR in entrambi i bracci (HR 0.57; 95% CI 0.4–0.8; p=0.00049*)



Risultati di sopravvivenza e risposta al trattamento favorevoli con BVd vs DVd; ulteriore follow-up della OS in corso.

*Il valore P non ha ancora raggiunto i criteri di significatività statistica (p<0.00037) all'analisi ad interim. [†]Tasso di negatività della MRD definito come percentuale di pazienti negativi alla MRD mediante NGS sulla base di una sensibilità di 10⁻⁵. B, belantamab mafodotin; CI, intervallo di confidenza; D, daratumumab; d, desametasone; DOR, durata della risposta; HR, rapporto di rischio; m, mediana; MRD, malattia minima residua; NR, non raggiunto; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione; RRMM, mieloma multiplo recidivato/refrattario; V, bortezomib. Mateos MV, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna (13–16 giugno). Abstract: S214.

S214: Trial di fase III DREAMM-7: belantamab mafodotin più bortezomib e desametasone (BVd) vs DVd in RRMM

Mateos MV, et al.

Profilo di sicurezza

AE (% pazienti)	BVd (N=242)	DVd (N=246)
Qualsiasi grado 3/4	95	76
Determinante riduzione dose	75	59
Determinante interruzione/ritardo dose	94	75
Determinante interruzione trattamento	31	19



Peggioramento della BCVA bilaterale in pazienti con baseline normale (20/25 o migliore in ≥1 occhio)

BVd	20/50 o peggiore	20/200 o peggiore
Pazienti, %	34	2
Tempo mediano al primo evento, giorni (range)	73,5 (16-753)	105 (47-304)
Primo evento risolto con baseline normale, % (n/N)	94 (77-82)	80 (4-5)

Nei pazienti trattati con BVd con eventi oculari, il 44% ha avuto riduzioni della dose; il 78% ha avuto ritardi/interruzioni della dose

9% tasso di interruzione

Profilo di sicurezza ampiamente coerente con i profili noti dei singoli componenti del regime. Tra tutti i pazienti trattati con BVd, gli eventi avversi oculari hanno determinato un basso tasso di interruzione del trattamento.

Trial di fase III DREAMM-7 - Analisi aggiuntive

P938: Analisi dei sottogruppi; Mateos MV, et al.

P945: Analisi di PRO; Hungria V, et al.

Efficacia in sottogruppi¹

- Refrattari a lenalidomide precedente
- ≥ 1 anomalia citogenetica ad alto rischio

Refrattari a LEN
(n= 79; n=87)

Citogenetica ad alto rischio
(n=67; n=69)

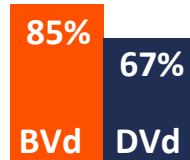
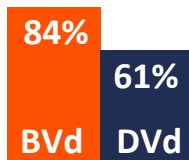
mPFS
(mesi)



HR 0.31
(95% CI 0.19–0.48)

HR 0.31
(95% CI 0.18–0.52)

ORR



PROs²

- Misure di QoL, visione e funzionalità



n=494

BVd=243

DVd=251



>90% di aderenza alle valutazioni PRO

I PRO sono risultati stabili nel tempo e coerenti tra i bracci di trattamento, ad es.

- Valutazioni salute globale/QoL
- Ruolo/funzionalità fisica
- Fatigue
- Dolore
- Effetti collaterali legati alla vista gestibili con modifiche della dose e del programma
- Nei pazienti con deterioramento clinicamente significativo della funzione visiva, la qualità della vita complessiva è simile a quella di tutti i pazienti che ricevono DVd

B, belantamab mafodotin; CI, intervallo di confidenza; D, daratumumab; d, desametasone; HR, rapporto di rischio; LEN, lenalidomide; mPFS, sopravvivenza mediana libera da progressione; ORR, tasso di risposta obiettiva; PRO, esiti riferiti dal paziente; QoL, qualità della vita; V, bortezomib.

1. Mateos MV, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna (13–16 giugno). Abstract: P938; 2. Hungria V, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna (13–16 giugno). Abstract: P945.

S205: Trial CARTITUDE-2 Coorte D: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) ± LEN di mantenimento in MM di nuova diagnosi con risposta subottimale ad ASCT in prima linea

Roeloffzen W, et al.

Caratteristiche baseline e stato di mantenimento LEN



- Storia di 4–8 cicli di terapia iniziale comprendente induzione, ChT ad alte dosi e ASCT ± consolidamento
- Migliore risposta complessiva <CR

22.4 mesi di follow-up mediano (4.7–39.3)

n=17

10 mg al giorno LEN di mantenimento n=12

Età, anni (range)	54 (37–69)
Tempo dalla diagnosi iniziale all'arruolamento, anni (range)	0.9 (0.6–1.4)
PI e IMiD precedenti, %	100
anti-CD38 mAB precedente, %	17.6
Citogenetica ad alto rischio, %	5.9

Tempo fino a inizio LEN, giorni (range)	51 (21–214)
Durata mediana, giorni (range)	426.5 (70–716)
Cicli mediani (range)	15 (3–26)
Intensità di dose relativa complessiva mediana (range)	93.4 (68–100)

S205: Trial CARTITUDE-2 Coorte D: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) ± LEN di mantenimento in MM di nuova diagnosi con risposta subottimale ad ASCT in prima linea

Roeloffzen W, et al.

Principali risultati di sicurezza ed efficacia

ORR: 94.1%



sCR: 88.2%

CR: 5.9%

Tasso DOR a 18 mesi **93.3%**
(95% CI 61.3–99.0)

Tasso di PFS a 18 mesi **93.8%**
(95% CI 63.2–99.1)

Tasso di OS a 18 mesi **93.8%**
(95% CI 63.2–99.1)



TEAE selezionati	Grado 3/4, %
Qualsiasi	100
Neutropenia	82.4
Linfopenia	58.8
Leucopenia	35.3
Infezioni	29.4
Trombocitopenia	23.5

Non sono stati osservati casi di MNT/parkinsonismo

Un paziente con ICANS che si è risolta; sei pazienti con altre neurotossicità (per lo più di grado 1/2)

Nessuna CRS di grado 3/4 (82.4% grado 1/2)

Cilta-cel ± mantenimento di LEN è promettente nei pazienti con scarsa risposta all'ASCT di prima linea, soprattutto in considerazione degli esiti clinici storicamente peggiori in questa popolazione.

ASCT, trapianto autologo di cellule staminali; CI, intervallo di confidenza; CR, risposta completa; CRS, sindrome da rilascio di citochine; DOR, durata della risposta; ICANS, sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie; LEN, lenalidomide; MM, mieloma multiplo; MNT, TEAE del movimento e neurocognitivo; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione; sCR, CR severa; TEAE, evento avverso emergente dal trattamento. Roeloffzen W, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna (13–16 giugno). Abstract: S205.

S208: Trial KarMMa-2 Coorte 2b: idecabtagene vicleucel (ide-cel) in MM clinicamente ad alto rischio di recidiva precoce senza ASCT in prima linea

Leleu X, et al.

Caratteristiche baseline e stato della terapia di prima linea e/o terapia ponte



- Recidiva precoce (PD <18 mesi dalla terapia di prima linea senza ASCT)
- La terapia di prima linea comprendeva PI, IMiD e desametasone
- Malattia misurabile
- ECOG PS ≤1

Mediana di
30.1 mesi
follow-up
(1,0–51,4)

Trattati
(n=31)

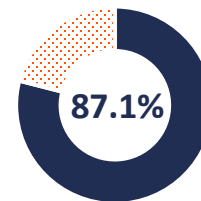
Età, anni (range)	60 (32–77)
Tempo mediano alla progressione con il trattamento di prima linea, mesi (range)	7.1 (1.7–16.5)
Carico tumorale elevato, %	45.2
Citogenetica ad alto rischio, %	38.7
Malattia extramidollare, %	12.9
Refrattari a doppia classe, %	67.7
Refrattari a tripla classe, %	16.1

Terapia di prima linea (%)

Trattati (n=31)

VRd/VTd	38.7
KRd	9.7
Ixad	3.2
Rd	3.2
DRd	3.2
Altro	41.9

Terapia
ponte



Tipo di regime

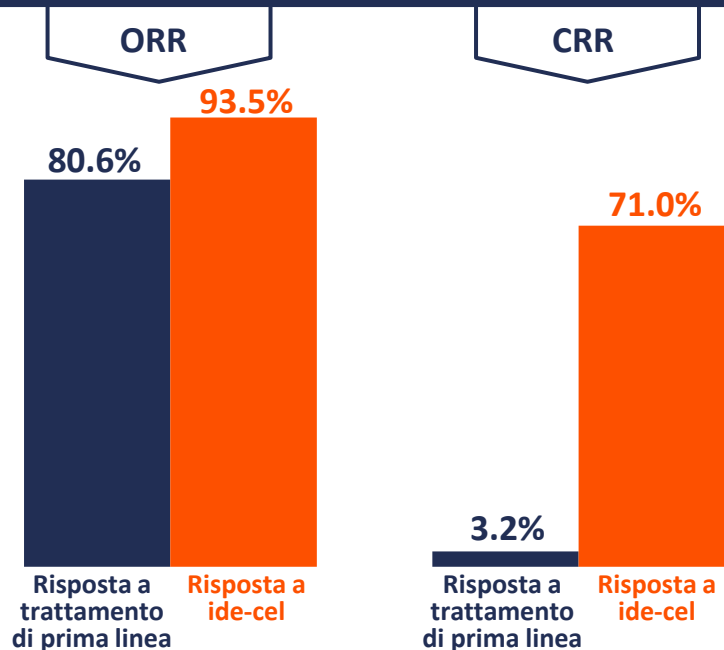
- Bortezomib: 25.9%
- Carfilzomib: 44.4%
- Daratumumab: 11.1%
- Altro: 18.5%

ASCT, trapianto autologo di cellule staminali; D, daratumumab; d, desametasone; ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status; IMiD, farmaco immunomodulatore; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; MM, mieloma multiplo; PD, malattia progressiva; PI, inibitore del proteasoma; R, lenalidomide; T, talidomide; tx, trattamento; V, bortezomib. Leleu X, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna (13–16 giugno). Abstract: S208.

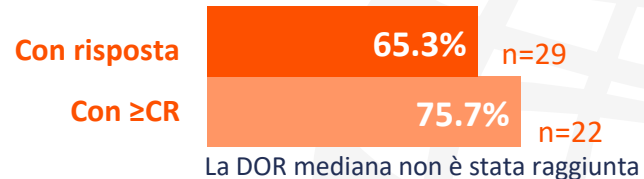
S208: Trial KarMMa-2 Coorte 2b: idecabtagene vicleucel (ide-cel) in MM clinicamente ad alto rischio di recidiva precoce senza ASCT in prima linea

Leleu X, et al.

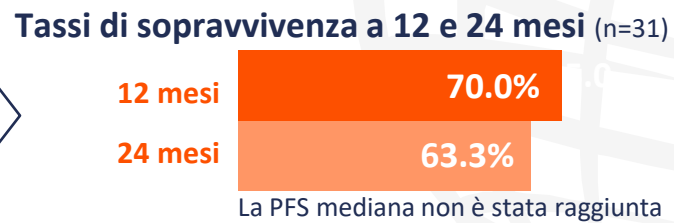
Principali risultati di efficacia



Tasso di DOR a 24 mesi



PFS



OS



ASCT, trapianto autologo di cellule staminali; CR, risposta completa; CRR, tasso di CR; DOR, durata della risposta; MM, mieloma multiplo; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione; tx, trattamento. Leleu X, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna (13–16 giugno). Abstract: S208.

S208: Trial KarMMa-2 Coorte 2b: idecabtagene vicleucel (ide-cel) in MM clinicamente ad alto rischio di recidiva precoce senza ASCT in prima linea

Leleu X, et al.

Profilo di sicurezza

AE di grado ≥ 3 , %	n=31
Qualsiasi AE	93.5
AE ematologici	
Neutropenia	93.5
Anemia	54.8
Linfopenia	45.2
Leucopenia	38.7
Trombocitopenia	35.5

- Infezioni e infestazioni di grado 3/4 si sono verificate nel 19.4% dei pazienti

CRS	n=31
Grado 1/2	83.9%
Tempo mediano all'insorgenza, giorni (range)	1.0 (1-9)
Durata mediana, giorni (range)	3.0 (1-16)
iiNT	n=31
Grado 1/2	9.7%
Tempo mediano all'insorgenza, giorni (range)	2.0 (1-16)
Durata mediana, giorni (range)	6.0 (1-11)

Il 94.4% degli eventi CRS è stato gestito con tocilizumab

Gli eventi sono stati gestiti con:

- Tocilizumab (33.3%)
- Steroidi (33.3%)
- Anakinra (33.3%)



Non sono stati osservati eventi CRS o iiNT di grado 3/4

Ide-cel ha mostrato un profilo rischio-beneficio favorevole in pazienti clinicamente ad alto rischio con MM che hanno avuto una recidiva con la terapia di prima linea (escluso l'ASCT), evidenziando un potenziale utilizzo nelle prime linee di terapia

Agenti emergenti mirati al BCMA

Prof.ssa María-Victoria Mateos
Università di Salamanca
Spagna



Registrato dopo il **COMy** (23–26 maggio 2024, Parigi, Francia)
e l'**EHA** (13–16 giugno 2024, Madrid, Spagna)

COMy Oral: Trial LINKER-MM1: efficacia e sicurezza di 200 mg di linvoseltamab – un anticorpo bispecifico CD3 x BCMA - nella RRMM, compresi i sottogruppi difficili da trattare

Jagannath S, et al.

Caratteristiche baseline e programma di trattamento



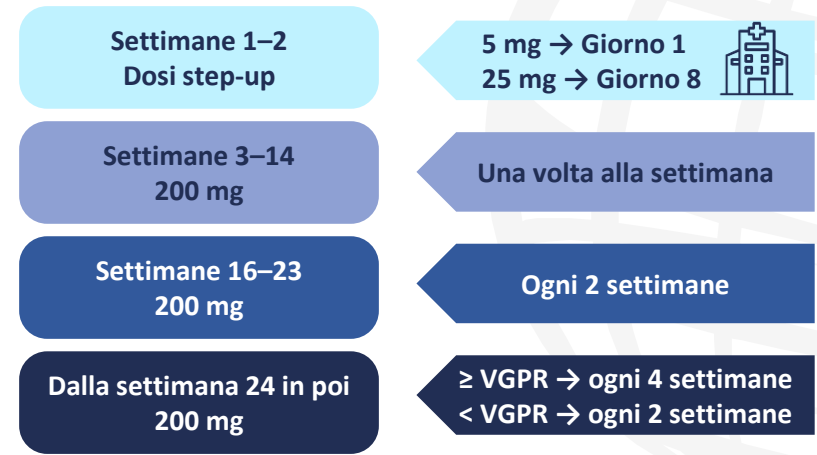
- MM attivo che è progredito durante/dopo ≥ 3 linee di terapia comprendenti un PI, IMiD e anticorpo anti-CD38
- Refrattari a doppia o tripla classe

11.1 mesi di follow-up mediano
200 mg (N=117)

Caratteristiche del paziente

Età media, anni (range)	70 (37–91)
Plasmacitomi extramidollari per IRC, %	16.2
Precedente trapianto autologo, %	65.0
Numero di linee precedenti, mediana (range)	5 (2–16)
Esposti/refrattari ad almeno tripla classe, %	100/82.1
Refrattari all'ultima linea di terapia, %	85.5
Citogenetica ad alto rischio, %	39.3
ISS stadio I-II, %	76.9
ISS stadio III, %	17.9

Dosaggio per via endovenosa: coorte di espansione di fase II



Primario

- F 1: sicurezza
- F 2: ORR da IRC

Secondario

- F 1: ORR
- F 2: sicurezza, DOR, PFS, OS

BCMA, antigene di maturazione delle cellule B; DOR, durata della risposta; IMiD, farmaco immunomodulatore; IRC, comitato di revisione indipendente; ISS, International Staging System; IV, endovenosa; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione; PI, inibitore del proteasoma; RRMM, mieloma multiplo recidivato/refrattario; VGPR, risposta parziale molto buona.

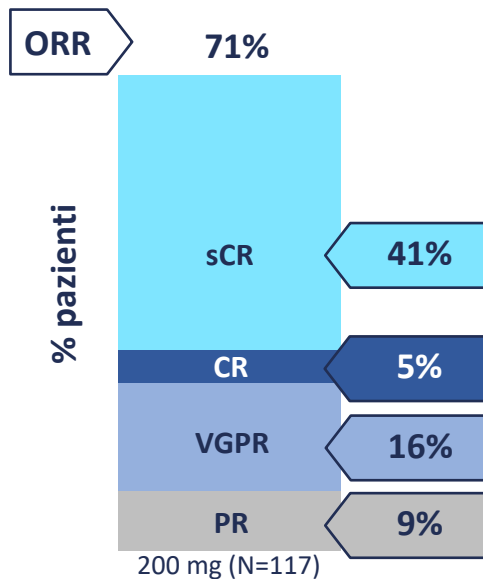
Jagannath S, et al. Presentato al COMy, Parigi, Francia, 23–26 maggio 2024. Disponibile on-demand su: <https://comylive.cme-congresses.com/> (visitato il 6 agosto 2024).

COMy Oral: Trial LINKER-MM1: efficacia e sicurezza di 200 mg di linvoseltamab – un anticorpo bispecifico CD3 x BCMA - nella RRMM, compresi i sottogruppi difficili da trattare

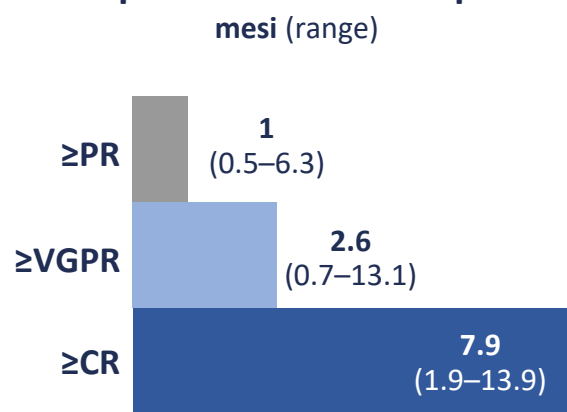
Jagannath S, et al.

Risultati

ORR valutato dall'IRC

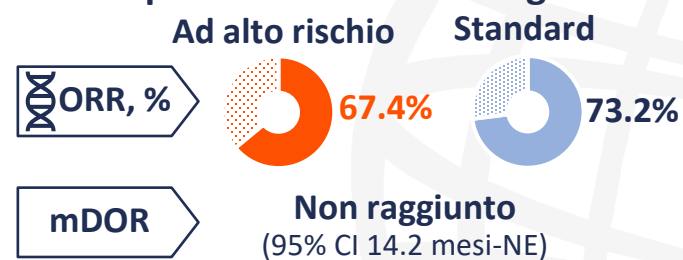


Tempo mediano alla risposta

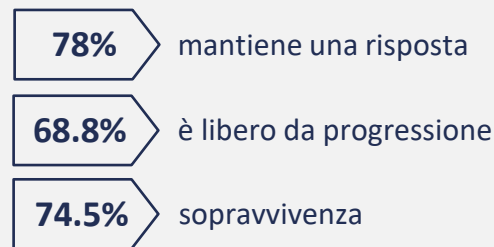


La profondità delle risposte è aumentata continuamente dopo il passaggio al dosaggio una volta ogni 4 settimane:
48% (n/N=14/29) in VGPR ha raggiunto ≥CR dopo il cambio di dosaggio

Risposta in base alla citogenetica



Probabilità stimata a 12 mesi di:



COMy Oral: Trial LINKER-MM1: efficacia e sicurezza di 200 mg di linvoseltamab – un anticorpo bispecifico CD3 x BCMA - nella RRMM, compresi i sottogruppi difficili da trattare

Jagannath S, et al.

Profilo di sicurezza

TEAE di grado 3/4, %	n=117
Qualsiasi	72.6
Ematologico	
Neutropenia	40.2
Anemia	30.8
Non ematologico	
COVID-19	8.5
Ipokaliemia	3.4
Diarrea	1.7
CRS	0.9
Mal di testa	0.9

Esposizione mediana al trattamento (200 mg): **47.4 settimane**

- CRS**
 - Si è verificato nel **46.2%** dei pazienti (qualsiasi grado)
- ICANS**
 - Si è verificato nel **7.7%** dei pazienti
 - Tutti gli eventi concomitanti con CRS o reazioni immuno-correlate
- Infezioni**
 - Riscontrate nel **73%** dei pazienti
 - Grado 3/4 nel **34%** dei pazienti
- TEAE**
 - In sei pazienti si sono verificati TEAE che hanno portato al decesso entro 30 giorni dall'ultima dose di trattamento:
 - Cinque a causa di un'infezione
 - Uno dovuto a insufficienza renale

Linvoseltamab ha dimostrato un'elevata efficacia nella RRMM in fase avanzata, anche in sottogruppi ad alto rischio prespecificati, con un profilo di sicurezza accettabile.

BCMA, antigene di maturazione delle cellule B; CRS, sindrome da rilascio di citochine; ICANS, sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie; RRMM, mieloma multiplo recidivato/refrattario; TEAE, evento avverso emergente dal trattamento.

Jagannath S, et al. Presentato al COMy, Parigi, Francia, 23–26 maggio 2024. Disponibile on-demand su: <https://comylive.cme-congresses.com/> (visitato il 6 agosto 2024).

S211: Efficacia, sicurezza e dose raccomandata di fase II per l'anticorpo bispecifico BCMA ABBV-383 nel RRMM

Weisel K, et al.

Caratteristiche baseline



- Pazienti adulti con RRMM che hanno ricevuto ≥ 3 linee di terapia precedenti
- Precedente esposizione a PI, IMiD e mAb anti-CD38
- ECOG PS 0 o 2
- Nessuna precedente terapia mirata al BCMA

12.1 mesi di follow-up mediano (0.8–13.0)

Q4W 60 mg (n=21)

Età media, anni (range)	67 (51–87)
Mediana linee di terapia precedenti, (range)	4 (3–23)
Malattia extramidollare, %	19
Refrattari a tripla classe, %	81
Penta-refrattari, %	38
Trattamento in corso	48%



Motivo primario dell'interruzione del trattamento

29%

Progressione della malattia

14%

DLT/TEAE

10%

Revoca del consenso

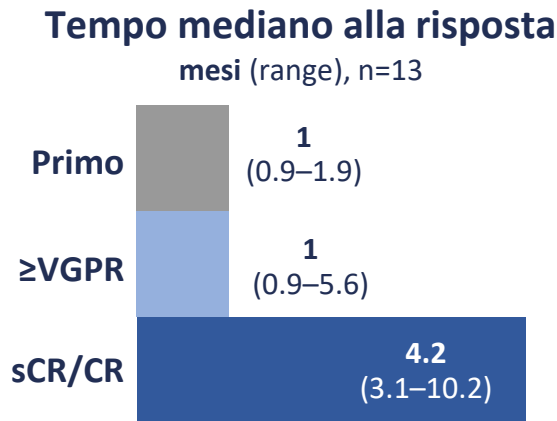
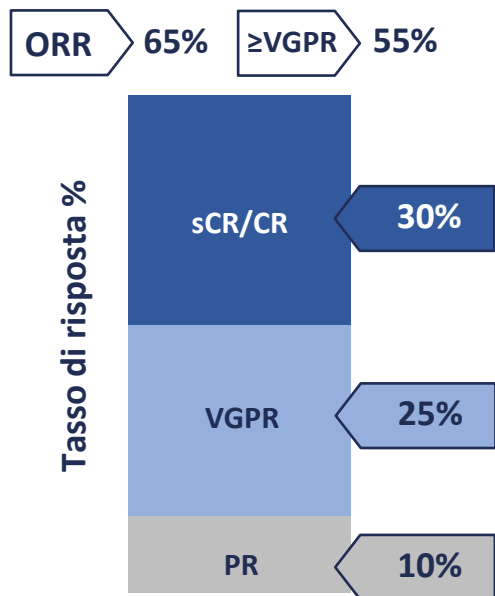
Decessi dopo l'ultima dose:

- Due pazienti sono morti entro 30 giorni
- Due pazienti sono morti entro 90 giorni

S211: Efficacia, sicurezza e dose raccomandata di fase II per l'anticorpo bispecifico BCMA ABBV-383 nel RRMM

Weisel K, et al.

Efficacia



DOR mediana: mesi (95% CI)

- PR o migliore (n=13): **NR** (4.6-NR)
- CR o migliore (n=6): **NR** (NR-NR)

Risultati di sopravvivenza

	Q4W 60 mg (n=21)
mPFS, mesi (95% CI)	NR (2.8–NR)
PFS a 12 mesi, % (95% CI)	54.8 (30.5–73.2)

BCMA, antigene di maturazione delle cellule B; CI, intervallo di confidenza; CR, risposta completa; DOR, durata della risposta; m, mediana; NR, non raggiunto; ORR, tasso di risposta obiettiva; PFS, sopravvivenza libera da progressione; PR, risposta parziale; Q4W, ogni 4 settimane; RRMM, mieloma multiplo recidivato/refrattario; sCR, CR stringente; VGPR, risposta parziale molto buona.

Weisel K, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna, 13–16 giugno 2024. Abstr. S211.

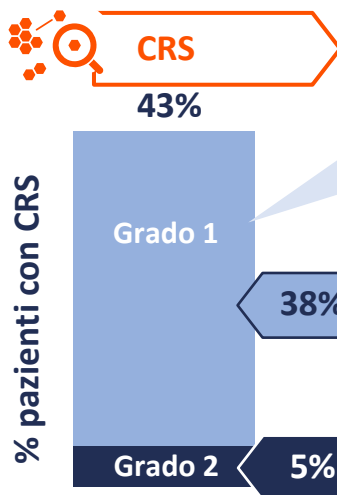
S211: Efficacia, sicurezza e dose raccomandata di fase II per l'anticorpo bispecifico BCMA ABBV-383 nel RRMM

Weisel K, et al.

Profilo di sicurezza

TEAE di grado 3/4, %	Q4W 60 mg (n=21)
Qualsiasi	86
Ematologico	
Linfopenia	43
Neutropenia	29
Anemia	29
Trombocitopenia	19

Nessun TEAE non ematologico di grado 3/4



- CRS insorta in genere lo stesso giorno dopo la prima dose
- Risoluzione rapida con le cure standard
- La maggior parte degli eventi è stata di grado 1 e non si è ripetuta



ICANS

- Un paziente ha manifestato ICANS di grado 2
- Non sono stati segnalati altri eventi ICANS

La dose ottimale della monoterapia Q4W 60 mg di ABBV-383 è stata selezionata sulla base della sicurezza e dell'efficacia, con risposte profonde e durature.

S207: Dati di fase I a ≥ 1 anno di follow-up: anitocabtagene autoleucel (anito-cel) in RRMM

Frigault M, et al.

Caratteristiche baseline



- Ricevute ≥ 3 linee di terapia precedenti o refrattarietà di tripla classe
- Precedenti terapie con PI, IMiD e anti-CD38

26.5 mesi di follow-up mediano (14–44)

Tutti (N=38)

Età media, anni (range)	66 (44–76)
Mediana linee di terapia precedenti, (range)	4 (3–16)
Malattia extramidollare, %	34
Citogenetica ad alto rischio, %	29
Triplo-refrattari, %	100
Penta-refrattari, %	68

Terapia ponte

68%

Precedente ASCT

76%



anito-cel

Dose livello 1
100 x 10⁶ cellule T CAR

n=32

Escalation della dose, n=6
Coorte di espansione, n=26

Dose livello 2
300 x 10⁶ cellule T CAR

n=6

ASCT, trapianto autologo di cellule staminali; CAR, recettore chimerico dell'antigene; IMiD, farmaco immunomodulatore; PI, inibitore del proteasoma; RRMM, mieloma multiplo recidivato/refrattario.

Frigault M, et al. Presentato all'EHA 2024 da Dhakal B, Madrid, Spagna, 13–16 giugno 2024. Abstr. S207.

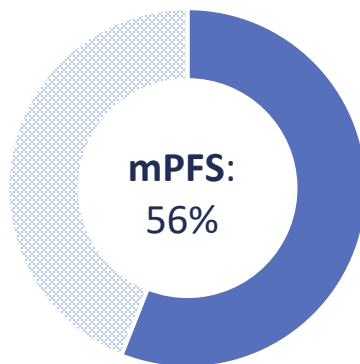
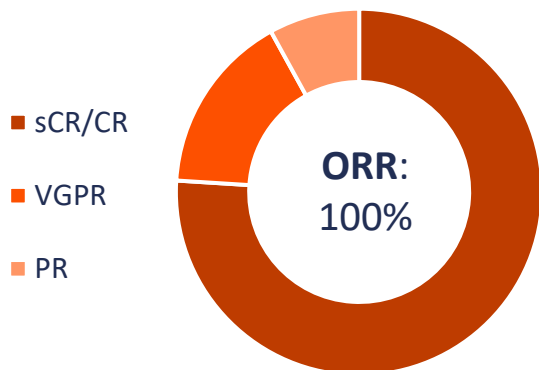
S207: Dati di fase I a ≥ 1 anno di follow-up: anitocabtagene autoleucel (anito-cel) in RRMM

Frigault M, et al.

Risultati di efficacia (N=38)

Migliore risposta complessiva

Tasso di PFS a 24 mesi



- Tassi di SCR/CR >80% in tutti i sottogruppi, compresi quelli ad alto rischio (EMD, citogenetica ad alto rischio, età ≥ 65 anni)
- 89% dei pazienti valutabili con MRD (n=25/28) MRD negativo
- PFS mediana, DOR e OS non raggiunte a 2 anni di follow-up (mediana 26.5 mesi)
- Efficacia profonda e duratura simile osservata nei sottogruppi di pazienti ad alto rischio

S207: Dati di fase I a ≥ 1 anno di follow-up: anitocabtagene autoleucel (anito-cel) in RRMM

Frigault M, et al.

Profilo di sicurezza

Grado 3/4 Ae ematologico $\geq 5\%$ dopo l'infusione di cellule, %	
Neutropenia	81.6
Anemia	57.9
Trombocitopenia	42.1
Linfopenia	39.5
Leucopenia	18,4
Neutropenia febbrile	13.2

AE non ematologici (non CRS/ICANS) tutti $\leq 7.9\%$



Grado 3
CRS

- Dose livello 1: riportato in **0** pazienti
- Dose livello 2: riportato in **1** paziente



ICANS
di grado 3

- Dose livello 1: riportato in **1** paziente
- Dose livello 2: riportato in **1** paziente



Altro

Durante il periodo di follow-up:

- Nessuna neurotossicità ritardata
- Nessuna sindrome di Guillan-Barré
- Nessuna lesione dei nervi cranici
- Nessuna sindrome simil-parkinsoniana

Anito-cel si è dimostrato efficace anche in sottogruppi ad alto rischio, con un profilo di sicurezza gestibile.
È in corso l'arruolamento per uno studio di fase II (iMMagine-1).

Dose livello 1: 100×10^6 cellule T CAR (n=32); dose livello 2 300×10^6 cellule T CAR (n=6).

AE, eventi avversi; CRS, sindrome da rilascio di citochine; ICANS, sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie; RRMM, mieloma multiplo recidivato/refrattario.

Frigault M, et al. Presentato all'EHA 2024, Madrid, Spagna, 13–16 giugno 2024. Abstr. S207.

S206: FUMANBA-2: equecabtogene autoleucel (eque-cel) in MM di nuova diagnosi ad alto rischio

Chen L, et al.

Caratteristiche baseline e stato citogenetico



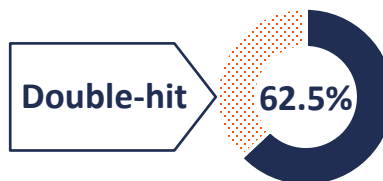
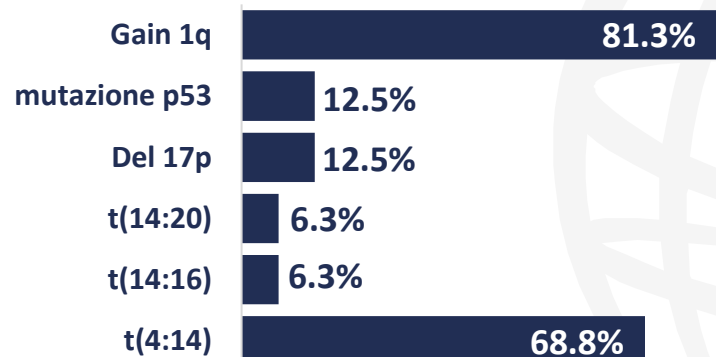
- Adulti con MM di nuova diagnosi
- Non eleggibile per ASCT
- ECOG PS 0 o 1
- Caratteristiche ad alto rischio (R-ISS stadio III; criteri mSMART 3.0)

13.1 mesi di follow-up mediano

Tutti (N=16)

Età media, anni (range)	58.5 (51–69)
Malattia extramidollare, %	25
R-ISS stadio II, %	62.5
R-ISS stadio III, %	37.5
Citogenetica ad alto rischio, %	100
Double-hit e R-ISS III, %	6.3
Triple-hit e R-ISS III, %	6.3

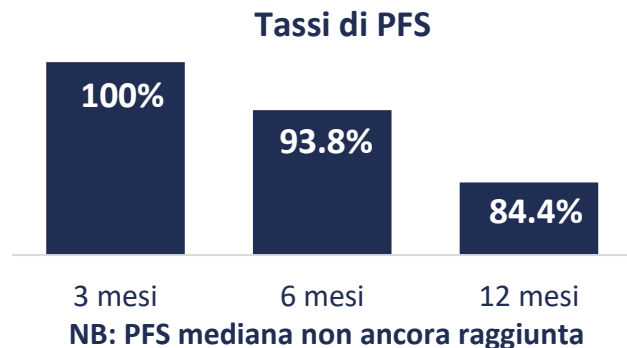
Stato citogenetico ad alto rischio



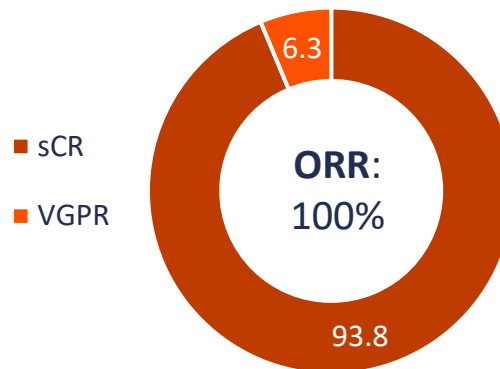
S206: FUMANBA-2: equecabtogene autoleucel (eque-cel) in MM di nuova diagnosi ad alto rischio

Chen L, et al.

Risultati di efficacia (N=16)



Migliore risposta complessiva



Tassi di sCR simili nei pazienti con caratteristiche ad alto rischio:

- **EMD:** 100% (n=4)
- **R-ISS stadio III:** 83.3% (n=6)
- **Double/triple-hit:** 100% (n=10)

S206: FUMANBA-2: equecabtagene autoleucel (eque-cel) in MM di nuova diagnosi ad alto rischio

Chen L, et al.

Profilo di sicurezza

TRAE di grado ≥ 3 , %	n=16
Qualsiasi TRAE	100
Ematologico	
Neutropenia	81.3
Linfocitopenia	68.8
Leucopenia	62.5
Infezioni	
Polmonite	18.8
Polmonite COVID-19	6.3
Epatite B	6.3

Non sono state osservate CRS di grado ≥ 3 , né ICANS o neurotossicità



CRS

- Qualsiasi grado: **11** (68.8%) pazienti
- Grado 1: **8** (50.0%) pazienti
- Grado 2: **3** pazienti (18.8%)
- Tempo mediano di insorgenza: **7 giorni**
- Durata mediana: **3 giorni**



Altro

- Non sono stati osservati segnali di sicurezza supplementari
- Un decesso dovuto a infezione da COVID-19; non attribuito a eque-cel

Eque-cel ha dimostrato efficacia e sicurezza favorevole in soggetti non eleggibili al trapianto con MM di nuova diagnosi ad alto rischio