

Visar o BCMA no mieloma múltiplo: perspetivas do COMy e do EHA 2024



Prof. María-Victoria Mateos
Universidade de Salamanca,
Espanha



Dr Rakesh Popat
University College London Hospital,
Reino Unido



Prof. Evangelos Terpos
Universidade Nacional
Capodistriana de Atenas, Grécia

Gravado após o **COMy** (23–26 de maio de 2024, Paris, França)
e o **EHA** (13–16 de junho de 2024, Madrid, Espanha)

Declaração de exoneração de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados podem ser discutidos pelo painel; estas situações podem refletir o estado de aprovação numa ou mais jurisdições*
- *O painel de apresentadores foi aconselhado pela USF Health e pela touchIME a garantir que divulgam quaisquer referências feitas a utilizações não rotuladas ou não aprovadas*
- *Não é feita nem está implícita qualquer recomendação pela USF Health ou pela touchIME de quaisquer produtos ou utilizações não aprovados através da menção a estes produtos ou utilizações nas atividades da USF Health e da touchIME*
- *A USF Health e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

Indicações aprovadas para agentes que visam o BCMA

Prof. María-Victoria Mateos
Universidade de Salamanca
Espanha



Gravado após o **COMy** (23–26 de maio de 2024, Paris, França)
e o **EHA** (13–16 de junho de 2024, Madrid, Espanha)

P942: Seguimento a longo prazo do ensaio MajesTEC-1 de Fase I/II de teclistamab em doentes com MMrr

Oriol A, et al.

População do estudo^{1,2}



Coorte de doentes

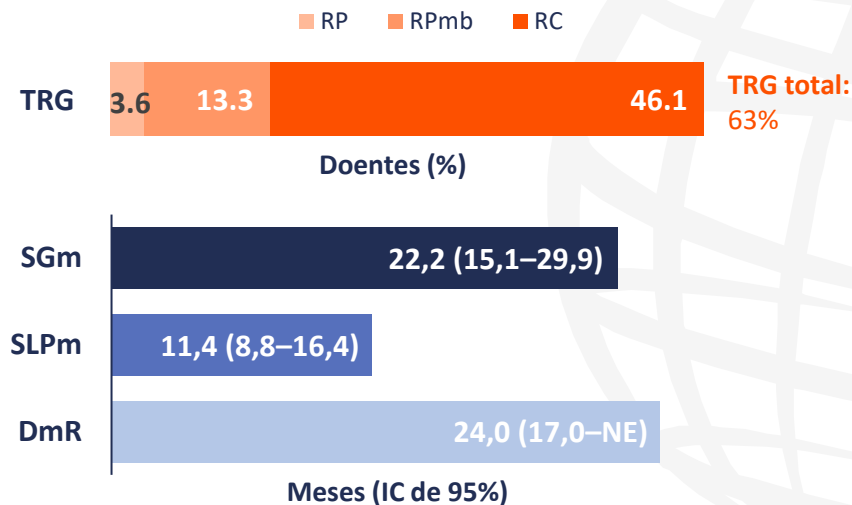
- Características na avaliação inicial previamente publicadas²
- 77,6% refratários a três classes
- Mediana de linhas terapêuticas anteriores: 5



30,4 meses de seguimento

- N = 165, dose recomendada para a Fase II, SC, 1xS
 - n = 65, transitaram para dosagem C2S
- Doentes ainda em tratamento: n = 38 (n = 37 em C2S)

Resultados



O teclistamab continua a demonstrar respostas intensas e duradouras, mesmo com uma dosagem menos frequente. Este é o seguimento mais longo de qualquer anticorpo biespecífico no MMrr.

P942: Seguimento a longo prazo do ensaio MajesTEC-1 de Fase I/II de teclistamab em doentes com MMrr

Oriol A, et al.

Perfil de segurança

AAET de grau 3/4, %	N = 165
Qualquer	94,5
Hematológico	
Neutropenia	65,5
Anemia	37,6
Trombocitopenia	23,0
Linfopenia	34,5
Leucopenia	9,1



SLC e ICANS

- Ocorreu SLC em **72,1%** dos doentes (grau 3/4, 0,6%)
- Sem alterações** no seguimento de 30,4 meses



Infeções

- Ocorreram em **78,8%** dos doentes (grau 3/4, 55,2%)
- 18** das 22 infeções de grau 5 deveram-se à COVID-19
- Nenhum novo AAET de COVID-19 de grau 5 no seguimento de 30,4 meses
- O surgimento de novas infeções de grau ≥ 3 diminuiu, geralmente, ao longo do tempo:
 - A transição para a dosagem C2S e a utilização crescente de reposição de Ig podem contribuir para esta tendência



Outros

AAET conducentes a:

- redução da dose** em **um** doente
- descontinuação** em **oito** doentes; cinco devido a infeção
- Não foram notificados novos sinais de segurança

O teclistamab proporciona um tratamento eficaz no MMrr, com um perfil de segurança controlável e sem novos sinais de segurança.

P923: Eficácia e segurança do teclistamab em doentes com MMrr com características de alto risco: uma análise de subgrupos do ESTUDO MajesTEC-1 de Fase I/II

Costa LJ, et al.

Resultados por subgrupo de doentes (~ 30 meses de seguimento)

Características de alto risco	Proporção, % (n/N)	Taxas de resposta, %			TRG, %
Total	100,0 (165)	3.6	13.3	46.1	63,0
Refratário a cinco fármacos	30,3 (50/165)	2.0	10.0	48.0	60,0
Citogenética de AR	25,7 (38/148)	2.6	15.8	42.1	60,5
Idade ≥ 75 anos	14,5 (24/165)	4.2	8.3	41.7	54,2
BMPC ≥ 60%	11,2 (18/160)		16.7	27.8	44,4
Doença extramedular	17,0 (28/165)	7.1	10.7	17.9	35,7
Estádio III segundo ISS	12,3 (20/162)	5.0	15.0	15.0	35,0

- RP
- RPmb
- RC




Os perfis de segurança, incluindo AAET de grau 3/4 e taxas de descontinuação e de mortes devidas a AA, foram, no geral, comparáveis entre os subgrupos de AR e a população geral que recebeu a DRF2

O teclistamab pode proporcionar benefícios clínicos a doentes com algumas características de AR historicamente associadas a piores resultados. Os subgrupos de AR com TRG mais baixas podem beneficiar com o tratamento precoce, quando estão presentes menos características de AR, ou com o tratamento com combinações para aumentar a atividade antimieloma.

P932: MagnetisMM-3: sobrevivência a longo prazo após monoterapia com elranatamab em doentes com MMrr

Mohty M, et al.

Características na avaliação inicial e regime de tratamento

 Refratário a ≥ 1 IP, ≥ 1 IMiD e ≥ 1 anticorpo anti-CD38

Sem tratamento prévio para BCMA (N = 123)

Idade mediana, anos (intervalo)	68,0 (36–89)
Mediana de linhas terapêuticas anteriores, n (intervalo)	5,0 (2–22)
Transplante prévio de células estaminais, %	70,7
Exposição/refratários a três classes, %	100/96,7
Exposição/refratários a cinco classes, %	70,7/42,3
Doença extramedular, %	31,7
R-ISS III, %	15,4
Citogenética de alto risco, %	25,2
Refratários à última linha terapêutica, %	95,9

Regime de tratamento

Os doentes receberam elranatamab SC sob a forma de 2 doses de iniciação gradual, seguidas de 76 mg 1xS

Os doentes com ≥ 6 meses de dosagem 1xS que alcançaram \geq RP durante ≥ 2 meses foram transferidos para

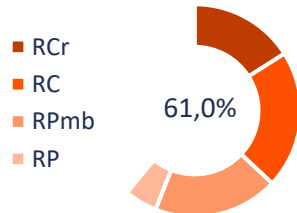
regime posológico C2S e para um regime posológico C4S após ≥ 6 ciclos C2S

P932: MagnetisMM-3: sobrevivência a longo prazo após monoterapia com elranatamab em doentes com MMrr

Mohty M, et al.

Resultados de eficácia e segurança

TRG por BICR



Taxas aos 24 meses para \geq RC



SLPm

17,2 meses (9,8–NE)

SGm

24,6 meses (13,4–NE)



Não foram observados novos sinais de segurança com seguimento alargado

Com um seguimento adicional de 6 meses:

- Ocorreram **quatro novos óbitos**
Dois doentes com a **doença em estudo**
Um doente com **motivo desconhecido** e um doente com **choque séptico**
- Cinco doentes** apresentaram **neoplasias primárias secundárias (NPS)**
Todas eram carcinoma pavimentocelular cutâneo
Todos receberam lenalidomida prévia e um transplante de células estaminais
Não foram observadas NPS hematológicas

O elranatamab continuou a demonstrar respostas intensas e duradouras em doentes com MMrr sem tratamento prévio para BCMA e fortemente pré-tratados, não tendo sido observados novos sinais de segurança com um seguimento alargado.

P959: Análise de subgrupos CARTITUDE-4: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) vs. SOC em doentes com MM de alto risco funcional (ARf)

Weisel K, et al.

Características na avaliação inicial



- Adultos com MM e ECOG PS \leq 1
- 1–3 LT anteriores, incluindo IP + IMiD
- Refratários à lenalidomida
- Sem CAR T ou anti-BCMA anteriores

	1 LT anterior		1 LT anterior + ARf	
	Cilta-cel (n = 68)	SOC (n = 68)	Cilta-cel (n = 40)	SOC (n = 39)
Idade mediana, anos (intervalo)	60,5 (27–78)	60,0 (35–78)	60,0 (27–71)	60,0 (40–78)
Estádio II/III ISS, %	29,4	32,4	30,0	35,9
Citogenética de alto risco*, %	57,4	66,2	55,0	69,2
Com \geq 2 alterações de alto risco	29,4	29,4	32,5	30,8
TCEA anterior, %	82,4	88,2	82,5	84,6
Anticorpo anti-CD38 anterior, %	2,9	4,4	5,0	2,6
Carga tumoral elevada, %	13,2	11,8	12,5	10,3
Plasmocitoma de tecidos moles, %	17,6	10,3	15,0	10,3

*Citogenética de alto risco definida como qualquer uma das seguintes características citogenéticas: del17p, t(14;16), t(4;14) ou gain/amp(1q).

TCEA, transplante de células estaminais autólogas; BCMA, antígeno de maturação das células B; CAR, recetor quimérico de antígeno; ECOG PS, Estado de Desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; ARf, alto risco funcional; IMiD, fármaco imunomodulador; ISS, Sistema de Estadiamento Internacional; LT, linha terapêutica; MM, mieloma múltiplo; IP, inibidor do proteassoma; SOC, padrão de tratamento.

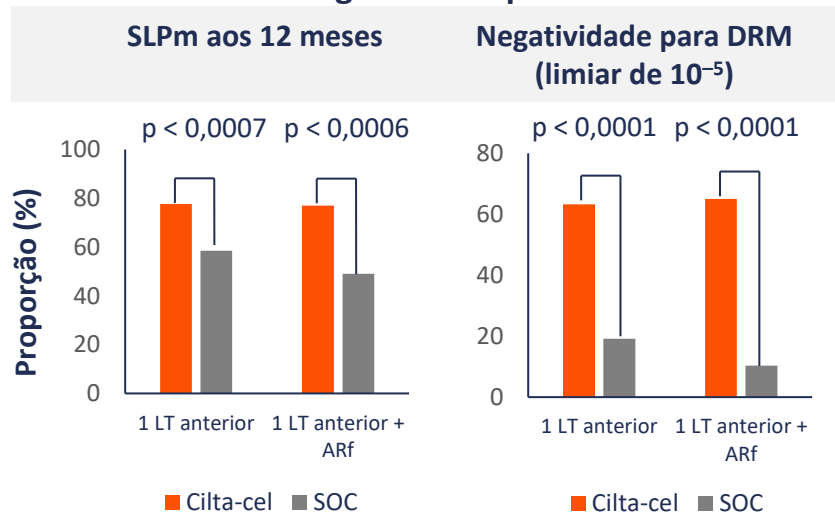
Weisel K, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha, 13–16 de junho de 2024. Resumo P959.

P959: Análise de subgrupos CARTITUDE-4: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) vs. SOC em doentes com MM de alto risco funcional (ARf)

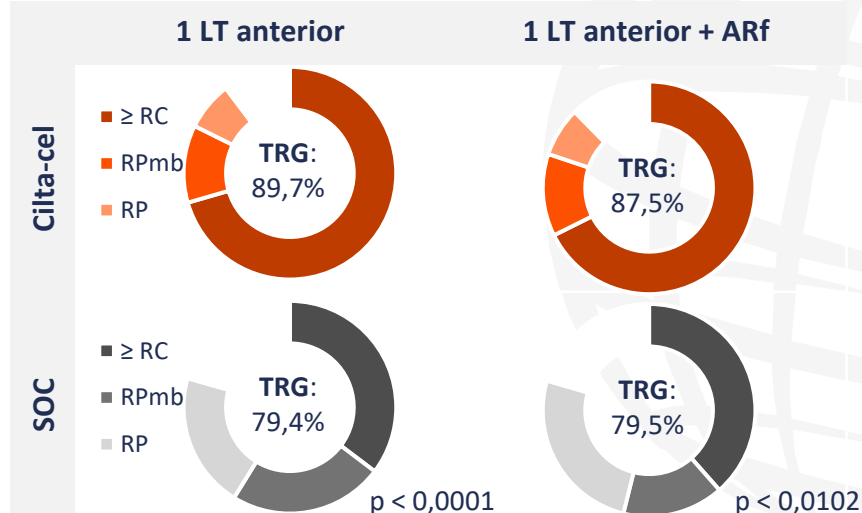
Weisel K, et al.

Resultados de eficácia

SLP e negatividade para DRM



TRG

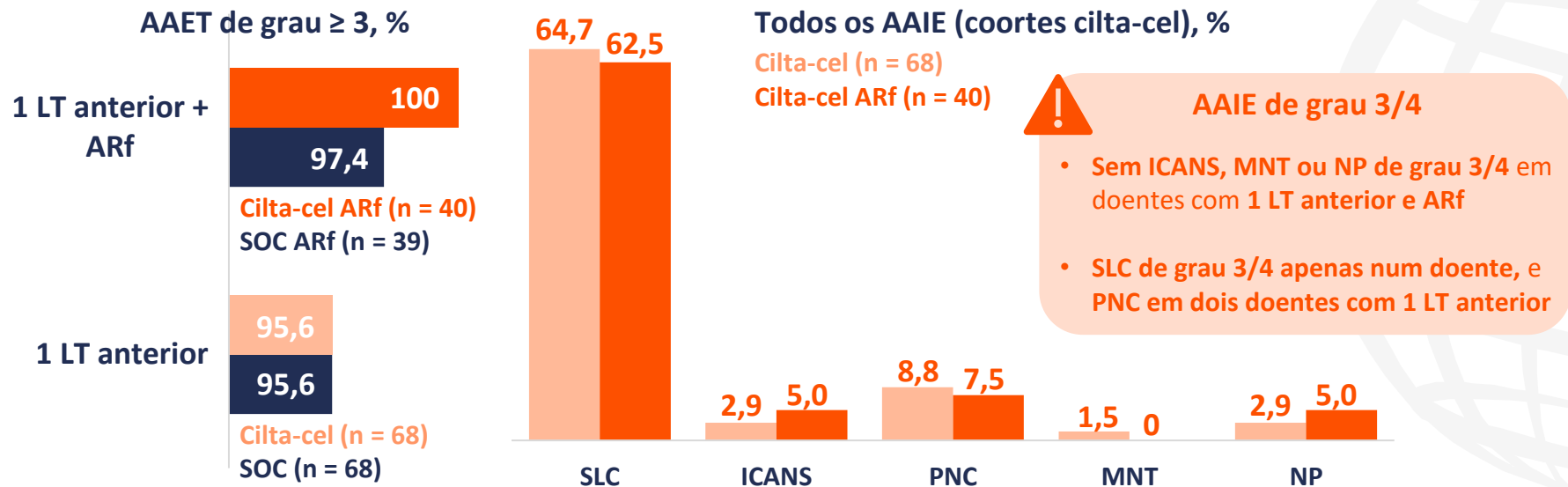


Independentemente dos estratos de risco funcional, após 1 linha terapêutica anterior, uma única perfusão de cilta-cel melhorou substancialmente a SLP e a intensidade da resposta vs. o SOC em doentes refratários à lenalidomida com MM.

P959: Análise de subgrupos CARTITUDE-4: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) vs. SOC em doentes com MM de alto risco funcional (ARf)

Weisel K, et al.

Perfil de segurança



Os AA foram, no geral, semelhantes nos doentes com 1 LT anterior e nos doentes com 1 LT anterior e MM de alto risco funcional.

AA, acontecimento adverso; AAIE, AA de interesse especial; PNC, paralisia do nervo craniano; SLC, síndrome de libertação de citocinas; ARf, alto risco funcional; ICANS, síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias; LT, linha terapêutica; MM, mieloma múltiplo; MNT, AAET neurocognitivo e do movimento; NP, neuropatia periférica; SOC, padrão de tratamento; AAET, AA emergente do tratamento.

Weisel K, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha, 13–16 de junho de 2024. Resumo P959.

P978: Análise CARTITUDE-4 de Fase III por risco citogenético: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) vs. padrão de tratamento no MM refratário à lenalidomida

Mina R, et al.

Características na avaliação inicial e estado citogenético



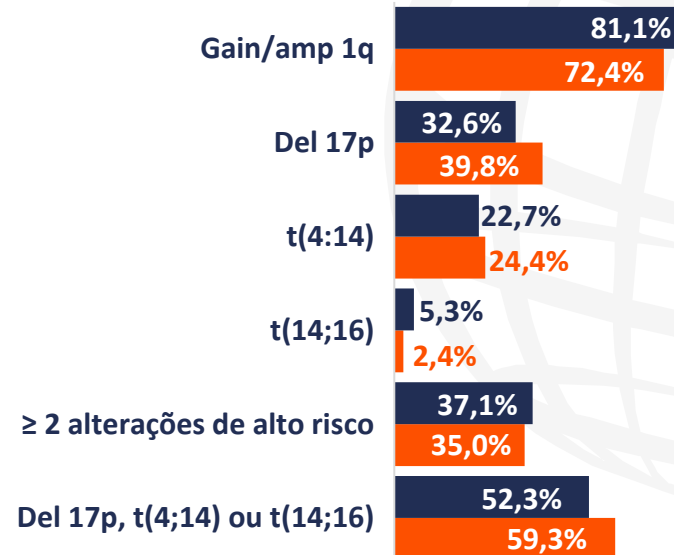
- Adultos com MM e ECOG PS ≤ 1
- 1–3 linhas anteriores, incluindo IP + IMiD
- Refratários à lenalidomida
- Sem CAR T ou anti-BCMA anteriores

Seguimento mediano de 15,9 meses

Alto risco

	Cilta-cel (n = 123)	SOC (n = 132)
Idade mediana, anos (intervalo)	62 (40–78)	62 (35–80)
Tempo desde o diagnóstico, anos (intervalo)	3,2 (0,5–12,1)	3,4 (0,5–13,2)
Mediana de linhas terapêuticas anteriores, %		
1	31,7	34,1
2–3	68,3	65,9
TCEA anterior, %	84,6	90,9
Exposição a três classes, %	26,8	25,8
Plasmocitomas de tecidos moles, %	22,0	15,2

Estado citogenético de alto risco

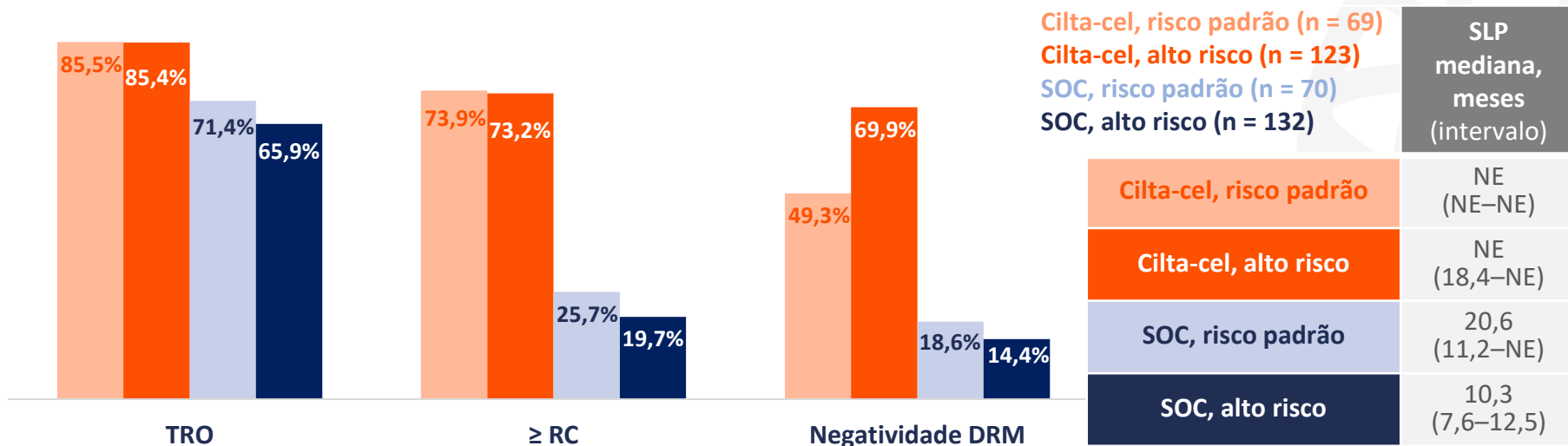


TCEA, transplante de células estaminais autólogas; BCMA, antígeno de maturação das células B; CAR, recetor quimérico de antígeno; ECOG PS, Estado de Desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; IMiD, fármaco imunomodulador; MM, mieloma múltiplo; IP, inibidor do proteassoma; SOC, padrão de tratamento. Mina R, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha, 13–16 de junho de 2024. Resumo P978.

P978: Análise CARTITUDE-4 de Fase III por risco citogenético: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) vs. padrão de tratamento no MM refratário à lenalidomida

Mina R, et al.

Resultados de eficácia por risco citogenético*



O Cilta-cel demonstrou resultados de eficácia favoráveis vs. o SOC em doentes com citogenética de alto risco e de risco padrão.

*Alterações citogenéticas de alto risco, incluindo t(4;14), del(17p), t(14;16) e gain/amp(1q).

RC, resposta completa; MM, mieloma múltiplo; DRM, doença residual mínima ($\times 10^{-5}$); NE, não avaliável; TRO, taxa de resposta objetiva; SLP, sobrevivência livre de progressão; SOC, padrão de tratamento. Mina R, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha, 13–16 de junho de 2024. Resumo P978.

P978: Análise CARTITUDE-4 de Fase III por risco citogenético: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) vs. padrão de tratamento no MM refratário à lenalidomida

Mina R, et al.

SLPm por estado citogenético e alterações

Cilta-cel, alto risco (n = 123)

SOC, alto risco (n = 132)

Citogenética de alto risco*

SLPm
(meses)



RR de 0,37
(IC de 95%, 0,25–0,54)

t(4:14)



RR de 0,37
(IC de 95%, 0,17–0,81)

Del 17p



RR de 0,48
(IC de 95%, 0,27–0,86)

O Cilta-cel reduz o impacto da citogenética de alto risco sobre a SLP, e melhorou a SLP comparativamente com o SOC.

*Alterações citogenéticas de alto risco, incluindo t(4;14), del(17p), t(14;16) e gain/amp(1q).

IC, intervalo de confiança; RR, relação de risco; m, mediana; MM, mieloma múltiplo; NE, não avaliável; SLP, sobrevida livre de progressão; SOC, padrão de tratamento.

Mina R, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha, 13–16 de junho de 2024. Resumo P978.

Novas abordagens para a utilização de agentes atuais que visam o BCMA

Prof. María-Victoria Mateos
Universidade de Salamanca
Espanha



Gravado após o **COMy** (23–26 de maio de 2024, Paris, França)
e o **EHA** (13–16 de junho de 2024, Madrid, Espanha)

LB3440: Ensaio de Fase III DREAMM-8: belantamab mafodotina mais pomalidomida e dexametasona (BPd) vs. PVd no MMrr

Dimopoulos MA, et al.

Características na avaliação inicial e estado de tratamento



- Adultos com MM
- Sem tratamento anterior anti-BCMA e com pomalidomida
- ≥ 1 linha anterior incluindo lenalidomida
- DP na/após última terapêutica
- Não refratários/intolerantes ao bortezomib

Seguimento mediano de 21,8 meses
(0,03–39,23)

	Aleatorizados (N = 302)	
	BPd (ITT n = 155)	PVd (ITT n = 147)
Idade, anos (intervalo)	67 (40–82)	68 (34–86)
Tempo desde o diagnóstico, anos (intervalo)	4,04 (0,4–16,7)	3,43 (0,4–17,7)
Tempo até recidiva após início terapêutica 1L, %		
≤ 12 meses	14	14
> 12 meses	86	86
Doença extramedular, %	13	7
Exposição/refratários a IP, %	90/26	93/24
Exposição/refratários a lenalidomida, %	100/81	100/76
Exposição/refratários a mAb anti-CD38, %	25/23	29/24
Tratamento em curso	36%	21%

LB3440: Ensaio de Fase III DREAMM-8: belantamab mafodotina mais pomalidomida e dexametasona (BPd) vs. PVd no MMrr

Dimopoulos MA, et al.

Parâmetro de avaliação primário e principais parâmetros de avaliação secundários



RR de 0,52

(IC de 95% 0,37–0,73); $p < 0,001$

Benefício para SLP observado de forma consistente em todos os subgrupos pré-especificados



Resposta em curso (% de doentes) **55% vs. 31%**



A SG mediana foi NA em ambos os braços
(RR de 0,77; IC de 95%, 0,53–1,14)



Resultados favoráveis de sobrevivência e resposta ao tratamento com BPd vs. PVd; o seguimento adicional da SG está a decorrer.

*Porcentagem do total de doentes ITT que se revelaram negativos para DRM por NGS, com base numa sensibilidade de 10^{-5} . Dados apresentados para doentes com resposta completa ou melhor. B, belantamab mafodotina; IC, intervalo de confiança; d, dexametasona; DdR, duração da resposta; RR, relação de risco; ITT, intenção de tratar; m, mediana; DRM, doença residual mínima; NGS, sequenciação de nova geração; NA, não alcançado(a); SG, sobrevivência global; P, pomalidomida; SLP, sobrevida livre de progressão; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; V, bortezomib. Dimopoulos MA, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha (13–16 de junho). Resumo: LB3440.

LB3440: Ensaio de Fase III DREAMM-8: belantamab mafodotina mais pomalidomida e dexametasona (BPd) vs. PVd no MMrr

Dimopoulos MA, et al.

Perfil de segurança

AA de grau 3/4, %	BPd (n = 150)	PVd (n = 145)	Agravamento da MAVC bilateral em doentes com valores normais na avaliação inicial (20/25 ou melhor em ≥ 1 olho)		
Qualquer	91	73	BPd	20/50 ou pior	20/200 ou pior
Neutropenia	57	39			
Infeções (grau ≥ 3)	49	26	Doentes, %	34	1
Trombocitopenia	38	29	Tempo médio até primeiro acontecimento, dias (intervalo)	112 (28–761)	351 (29–673)
Qualquer AAIE ocular	43	2	Primeiro acontecimento resolvido para valores na avaliação inicial, %	84	50
Visão turva	17	0			
Olho seco	8	0			

Gestão de AA oculares

83% mantiveram a dose e 59% reduziram a frequência de dosagem

Taxa de descontinuação de 9%

Perfil de segurança amplamente consistente com os perfis conhecidos dos componentes individuais do regime. As alterações da acuidade visual passíveis de afetar a vida diária foram reversíveis na maioria dos doentes tratados com BPd.

S214: Ensaio de Fase III DREAMM-7: belantamab mafodotina mais bortezomib e dexametasona (BVd) vs. DVd no MMrr

Mateos MV, et al.

Características na avaliação inicial e estado de tratamento



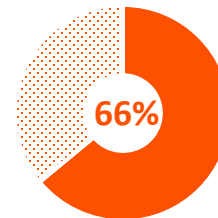
- Adultos com MM sem tratamento anterior anti-BCMA
- ≥ 1 linha terapêutica anterior
- DP na/após última terapêutica
- Não refratários/intolerantes ao bortezomib ou ao daratumumab

Aleatorizados (N = 494)

	BVd ITT n = 243 (tratados, n = 242)	DVd ITT n = 251 (tratados, n = 246)
--	---	---

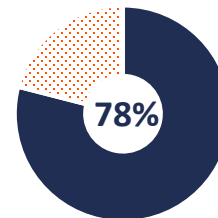
Idade, anos (intervalo)	65 (34–86)	64 (32–89)
1 linha terapêutica anterior, %	51	50
≥ 2 linhas terapêuticas anteriores, %	48	50
Bortezomib anterior, %	86	84
Lenalidomida anterior, %	52	52
Refratários à lenalidomida, %	33	35
Daratumumab anterior, %	1	2
Seguimento mediano de 28,2 meses (0,1–40,0)	33%	20%
Tratamento em curso		

Descontinuado belantamab mafodotina (n = 161)



- Doença progressiva: 24%
- AA: 19%
- Decisão do médico: 14%
- Retirada do doente: 9%
- Perda de seguimento: < 1%
- Alcançados os critérios de paragem definidos pelo protocolo: < 1%

Daratumumab descontinuado (n = 195)



- Doença progressiva: 59%
- AA: 9%
- Retirada do doente: 5%
- Decisão do médico: 4%
- Perda de seguimento: < 1%
- Desvio ao protocolo: < 1%

S214: Ensaio de Fase III DREAMM-7: belantamab mafodotina mais bortezomib e dexametasona (BVd) vs. DVd no MMrr

Mateos MV, et al.

Parâmetro de avaliação primário e principais parâmetros de avaliação secundários



RR de 0,41

(IC de 95%, 0,31–0,53); $p < 0,00001$

Benefício para SLP observado de forma consistente em todos os subgrupos pré-especificados



A SG mediana foi NA em ambos os braços (RR de 0,57; IC de 95%, 0,4–0,8; $p=0,00049^*$)



Resposta em curso (% de doentes) **53% vs. 29%**



Resultados favoráveis de sobrevivência e resposta ao tratamento com BVd vs. DVd; o seguimento adicional da SG está a decorrer.

*O valor de P ainda não atingiu os critérios de significância estatística ($p \leq 0,00037$) na análise interina. [†]Taxa de negatividade de DRM definida como a percentagem de doentes que se revelaram negativos para DRM por NGS com base numa sensibilidade de 10^{-5} . B, belantamab mafodotina; IC, intervalo de confiança; D, daratumumab; d, dexametasona; DdR, duração da resposta; RR, relação de risco; m, mediana; DRM, doença residual mínima; NA, não alcançado(a); SG, sobrevivência global; SLP, sobrevida livre de progressão; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; V, bortezomib. Mateos MV, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha (13–16 de junho). Resumo: S214.

S214: Ensaio de Fase III DREAMM-7: belantamab mafodotina mais bortezomib e dexametasona (BVd) vs. DVd no MMrr

Mateos MV, et al.

Perfil de segurança

AA (% de doentes)	BVd (N = 242)	DVd (N = 246)
Qualquer grau 3/4	95	76
Conduzindo à redução da dose	75	59
Conduzindo à interrupção/adiamento da dose	94	75
Conduzindo a descontinuação	31	19



Agravamento da MAVC bilateral em doentes com valores normais na avaliação inicial (20/25 ou melhor em ≥ 1 olho)

BVd	20/50 ou pior	20/200 ou pior
Doentes, %	34	2
Tempo médio até primeiro acontecimento, dias (intervalo)	73,5 (16–753)	105 (47–304)
Primeiro acontecimento resolvido para valores na avaliação inicial, % (n/N)	94 (77/82)	80 (4/5)

Nos doentes tratados com BVd com acontecimentos oculares, 44% sofreram reduções da dose; 78% sofreram adiamentos/interrupções da dose

Taxa de descontinuação de 9%

Perfil de segurança amplamente consistente com os perfis conhecidos dos componentes individuais do regime. Entre todos os doentes tratados com BVd, os AA oculares deram origem a poucas descontinuações do tratamento.

Ensaio de Fase III DREAMM-7 — análises adicionais

P938: Análises de subgrupos; Mateos MV, et al.

P945: Análises de PRO; Hungria V, et al.

Eficácia em subgrupos¹

- Refratários a lenalidomida anterior
- ≥ 1 alteração citogenética de alto risco

Refratários a LEN

(n = 79; n = 87)



RR de 0,31

(IC de 95%, 0,19–0,48)

Citogenética de alto risco

(n = 67; n = 69)

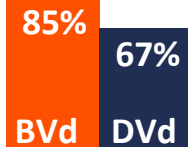
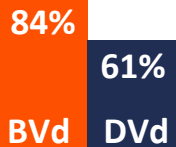


RR de 0,31

(IC de 95%, 0,18–0,52)

SLPm (meses)

TRO



PRO²

- Medidas de QdV, visão e funcionamento



N = 494

BVd=243

DVd=251

> 90% de adesão às avaliações PRO

Os PRO foram estáveis ao longo do tempo e consistentes entre os braços de tratamento, p. ex.,

- Avaliações globais de saúde/QdV
- Função/funcionamento físico
- Fadiga
- Dor
- Efeitos secundários relacionados com os olhos controláveis com alterações da dose e do regime
- Em doentes com deterioração clinicamente significativa da função relacionada com a visão, a QdV global é comparável à de todos os doentes que receberam DVd



B, belantamab mafodotina; IC, intervalo de confiança; D, daratumumab; d, dexametasona; RR, relação de risco; LEN, lenalidomida; SLPm, sobrevida livre de progressão mediana;

TRO, taxa de resposta objetiva; PRO, resultados comunicados pelos doentes; QdV, qualidade de vida; V, bortezomib.

1. Mateos MV, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha (13–16 de junho). Resumo: P938;

2. Hungria V, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha (13–16 de junho). Resumo: P945.

S205: Ensaio CARTITUDE-2, Coorte D: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) ± manutenção de LEN no MM recentemente diagnosticado com resposta subótima a TCEA de primeira linha

Roeloffzen W, et al.

Características na avaliação inicial e estado de manutenção de LEN



- História de 4–8 ciclos de terapêutica inicial, incluindo indução, QT em altas doses e TCEA ± consolidação
- Melhor resposta global < RC

Seguimento
mediano de
22,4 meses
(4,7–39,3)

N = 17

Manutenção
de LEN com
10 mg por dia
n = 12

Idade, anos (intervalo)	54 (37–69)	Tempo até o início de LEN, dias (intervalo)	51 (21–214)
Tempo desde o diagnóstico inicial até à inclusão, anos (intervalo)	0,9 (0,6–1,4)	Duração mediana, dias (intervalo)	426,5 (70–716)
IP e IMiD anteriores, %	100	Mediana de ciclos (intervalo)	15 (3–26)
mAb anti-CD38 anterior, %	17,6	Mediana da intensidade da dose relativa global (intervalo)	93,4 (68–100)
Citogenética de alto risco, %	5,9		

TCEA, transplante de células estaminais autólogas; QT, quimioterapia; RC, resposta completa; IMiD, fármaco imunomodulador; LEN, lenalidomida; mAb, anticorpo monoclonal; MM, mieloma múltiplo; IP, inibidor do proteassoma.

Roeloffzen W, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha (13–16 de junho). Resumo: S205.

S205: Ensaio CARTITUDE-2, Coorte D: ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) ± manutenção de LEN no MM recentemente diagnosticado com resposta subótima a TCEA de primeira linha

Roeloffzen W, et al.

Principais resultados de segurança e eficácia

TRO: 94,1%



RCr: 88,2%

RC: 5,9%

Taxa de DdR aos 18 meses

93,3%
(IC de 95%, 61,3–99,0)

Taxa de SLP de 18 meses

93,8%
(IC de 95%, 63,2–99,1)

Taxa de SG aos 18 meses

93,8%
(IC de 95%, 63,2–99,1)



AAET selecionados

Grau 3/4, %

Qualquer

100

Neutropenia

82,4

Linfopenia

58,8

Leucopenia

35,3

Infeções

29,4

Trombocitopenia

23,5

Não foram observados casos de MNT/parkinsonismo

Um doente com ICANS, que se resolveu; seis doentes com outras neurotoxicidades (maioritariamente de grau 1/2)

Sem SLC de grau 3/4 (82,4% de grau 1/2)

A manutenção com cilta-cel ± LEN é promissora em doentes com fraca resposta ao TCEA de primeira linha, especialmente considerando os resultados clínicos historicamente mais fracos nesta população.

TCEA, transplante de células estaminais autólogas; IC, intervalo de confiança; RC, resposta completa; SLC, síndrome de libertação de citocinas; DdR, duração da resposta; ICANS, síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias; LEN, lenalidomida; MM, mieloma múltiplo; MNT, AAET neurocognitivo e do movimento; TRO, taxa de resposta objetiva; SG, sobrevivência global; SLP, sobrevida livre de progressão; RCr, RC rigorosa; AAET, acontecimento adverso emergente do tratamento. Roeloffzen W, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha (13–16 de junho). Resumo: S205.

S208: Ensaio KarMMa-2, Coorte 2b: idecabtagene vicleucel (ide-cel) no MM com recidiva precoce de alto risco clínico sem TCEA de primeira linha

Leleu X, et al.

Características na avaliação inicial e estado da terapêutica de primeira linha e/ou de transição



- Recidiva precoce (DP < 18 meses após terapêutica de primeira linha sem TCEA)
- A terapêutica de primeira linha incluiu IP, IMiD e dexametasona
- Doença mensurável
- ECOG PS ≤ 1

Seguimento mediano de 30,1 meses
(1,0–51,4)

Tratados (n = 31)

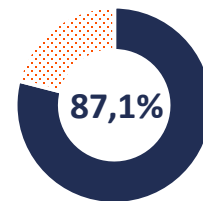
Idade, anos (intervalo)	60 (32–77)
Tempo mediano até à progressão com trat. de primeira linha, meses (intervalo)	7,1 (1,7–16,5)
Carga tumoral elevada, %	45,2
Citogenética de alto risco, %	38,7
Doença extramedular, %	12,9
Refratários a duas classes, %	67,7
Refratários a três classes, %	16,1

Terapêutica de primeira linha (%)

Tratados (n = 31)

VRd/VTd	38,7
KRd	9,7
Ixad	3,2
Rd	3,2
DRd	3,2
Outros	41,9

Terapêutica de transição



Tipo de regime

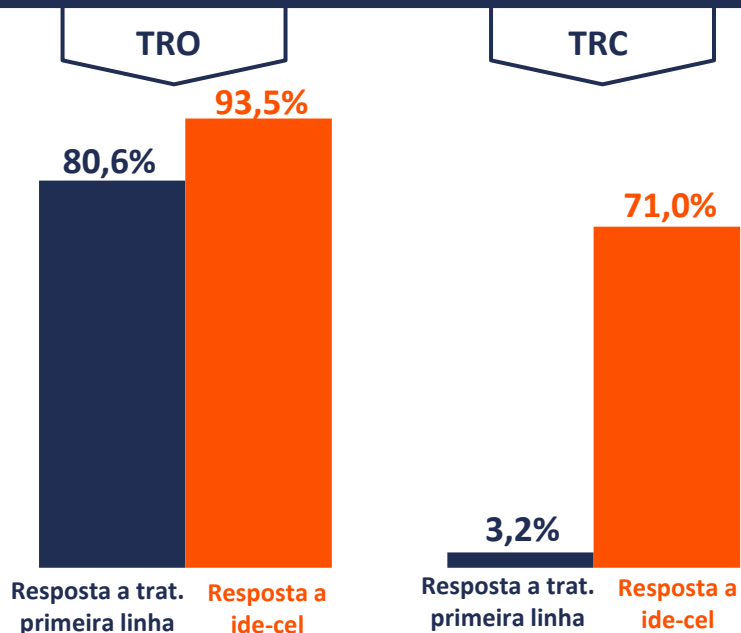
- Bortezomib: 25,9%
- Carfilzomib: 44,4%
- Daratumumab: 11,1%
- Outro: 18,5%

TCEA, transplante de células estaminais autólogas; D, daratumumab; d, dexametasona; ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do European Cooperative Oncology Group); IMiD, fármaco imunomodulador; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; MM, mieloma múltiplo; DP, doença progressiva; IP, inibidor do proteassoma; R, lenalidomida; T, talidomida; trat., tratamento; V, bortezomib. Leleu X, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha (13–16 de junho). Resumo: S208.

S208: Ensaio KarMMa-2, Coorte 2b: idecabtagene vicleucel (ide-cel) no MM com recidiva precoce de alto risco clínico sem TCEA de primeira linha

Leleu X, et al.

Principais resultados de eficácia



Taxa de DdR aos 24 meses

Com resposta

65,3% n = 29

Com ≥ RC

75,7% n = 22

A DdR mediana não foi alcançada

Taxas de sobrevivência aos 12 e 24 meses (n = 31)

SLP

12 meses

70,0%

24 meses

63,3%

A SLP mediana não foi alcançada

SG

12 meses

89,9%

24 meses

78,9%

A SG mediana não foi alcançada

TCEA, transplante de células estaminais autólogas; RC, resposta completa; TRC, taxa de RC; DdR, duração da resposta; MM, mieloma múltiplo; TRO, taxa de resposta objetiva; SG, sobrevivência global; SLP, sobrevida livre de progressão; trat., tratamento. Leleu X, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha (13–16 de junho). Resumo: S208.

S208: Ensaio KarMMa-2, Coorte 2b: idecabtagene vicleucel (ide-cel) no MM com recidiva precoce de alto risco clínico sem TCEA de primeira linha

Leleu X, et al.

Perfil de segurança

AA de grau ≥ 3, %	n = 31
Qualquer AA	93,5
AA hematológicos	
Neutropenia	93,5
Anemia	54,8
Linfopenia	45,2
Leucopenia	38,7
Trombocitopenia	35,5

- Ocorreram infeções e infestações de grau 3/4 em 19,4% dos doentes

SLC	n = 31
Grau 1/2	83,9%
Tempo mediano até início da doença, dias (intervalo)	1,0 (1–9)
Duração mediana, dias (intervalo)	3,0 (1–16)
iiNT	n = 31
Grau 1/2	9,7%
Tempo mediano até início da doença, dias (intervalo)	2,0 (1–16)
Duração mediana, dias (intervalo)	6,0 (1–11)

94,4% dos acontecimentos de SLC foram geridos com tocilizumab

Os acontecimentos foram geridos com:

- Tocilizumab (33,3%)
- Esteroides (33,3%)
- Anacinra (33,3%)



Não foram observados acontecimentos de SLC de grau 3/4 ou iiNT

O Ide-cel demonstrou um perfil de risco-benefício favorável em doentes com MM e alto risco clínico que sofreram recidiva com a terapêutica de primeira linha (excluindo o TCEA), o que salienta a sua potencial utilização em linhas terapêutica mais precoces

Agentes emergentes que visam o BCMA

Prof. María-Victoria Mateos
Universidade de Salamanca
Espanha



Gravado após o **COMy** (23–26 de maio de 2024, Paris, França)
e o **EHA** (13–16 de junho de 2024, Madrid, Espanha)

COMy Oral: Ensaio LINKER-MM1: eficácia e segurança de 200 mg de linvoseltamab — um anticorpo biespecífico BCMA x CD3 — no MMrr, incluindo subgrupos difíceis de tratar

Jagannath S, et al.

Características na avaliação inicial e regime de tratamento



- MM ativo que progrediu durante/após ≥ 3 linhas terapêuticas, incluindo um IP, IMiD e anticorpo anti-CD38
- Refratários a duas ou três classes

Seguimento mediano de 11,1 meses

200 mg
(N = 117)

Características dos doentes

Idade mediana, anos (intervalo)	70 (37–91)
Plasmocitomas extramedulares por CRI, %	16,2
Transplante autólogo anterior, %	65,0
Número de linhas anteriores, mediana (intervalo)	5 (2–16)
Exposição/refratários a, pelo menos, três classes, %	100/82,1
Refratários à última linha terapêutica, %	85,5
Citogenética de alto risco, %	39,3
Estádio I–II segundo ISS, %	76,9
Estádio III segundo ISS, %	17,9

Dosagem IV: coorte de expansão da Fase II

Semanas 1–2
Doses de reforço

5 mg → Dia 1
25 mg → Dia 8



Semanas 3–14
200 mg

Uma vez por semana

Semanas 16–23
200 mg

A cada 2 semanas

Da semana 24 em diante
200 mg

≥ RPmb → a cada 4 semanas
< RPmb → a cada 2 semanas



Primários

- F 1: segurança
- F 2: TRO por CRI

Secundários

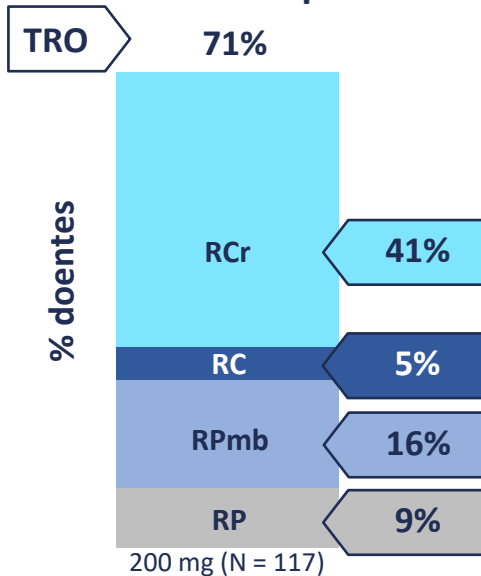
- F 1: TRG
- F 2: segurança, DdR, SLP, SG

COMy Oral: Ensaio LINKER-MM1: eficácia e segurança de 200 mg de lincoseltamab — um anticorpo biespecífico BCMA x CD3 — no MMrr, incluindo subgrupos difíceis de tratar

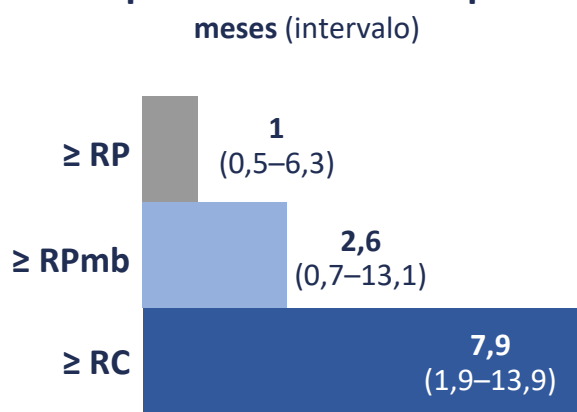
Jagannath S, et al.

Resultados

TRO avaliada por CRI

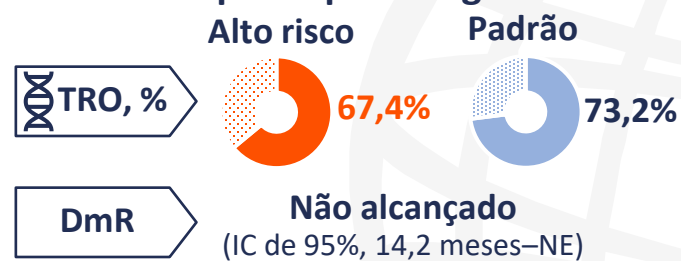


Tempo mediano até resposta

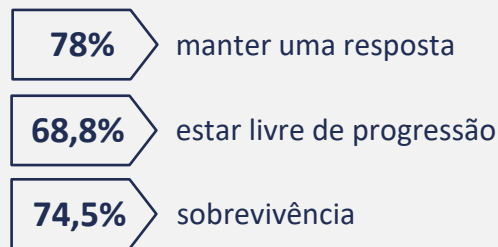


As respostas continuaram a intensificar-se após mudança para a dosagem uma vez a cada 4 semanas:
48% (n/N = 14/29) em RPmb alcançaram ≥ RC após a mudança de dosagem

Resposta por citogenética



Probabilidade estimada aos 12 meses de:



BCMA, antígeno de maturação das células B; IC, intervalo de confiança; RC, resposta completa; CRI, comitê de revisão independente; DmR, duração mediana da resposta; NE, não avaliável; TRO, taxa de resposta objetiva; RP, resposta parcial; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; RCr, RC rigorosa; RPmb, resposta parcial muito boa. Jagannath S, et al. Apresentado no COMy, Paris, França, 23–26 de maio de 2024. Disponível sob pedido em: <https://comylive.cme-congresses.com/> (acedido em 06 de agosto de 2024).

COMy Oral: Ensaio LINKER-MM1: eficácia e segurança de 200 mg de livoseltamab — um anticorpo biespecífico BCMA x CD3 — no MMrr, incluindo subgrupos difíceis de tratar

Jagannath S, et al.

Perfil de segurança

AAET de grau 3/4, %	N = 117
Qualquer	72,6
Hematológico	
Neutropenia	40,2
Anemia	30,8
Não hematológico	
COVID-19	8,5
Hipocalemia	3,4
Diarreia	1,7
SLC	0,9
Cefaleia	0,9

Mediana de exposição ao tratamento (200 mg): **47,4 semanas**



SLC

- Ocorreu em **46,2%** dos doentes (qualquer grau)



ICANS

- Ocorreu em **7,7%** dos doentes
- Todos os acontecimentos concomitantes com SLC ou reações relacionadas com o sistema imunitário



Infeções

- Ocorreram em **73%** dos doentes
- De grau 3/4 em **34%** dos doentes



AAET

- Seis doentes sofreram AAET que conduziram à morte nos 30 dias seguintes às últimas doses do tratamento:
- Cinco devido a infeção
- Um devido a insuficiência renal

O livoseltamab demonstrou uma elevada eficácia no MMrr em fase avançada, inclusive em subgrupos de alto risco pré-especificados, e com um perfil de segurança aceitável.

BCMA, antigénio de maturação das células B; SLC, síndrome de libertação de citocinas; ICANS, síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; AAET, acontecimento adverso emergente do tratamento.

Jagannath S, et al. Apresentado no COMy, Paris, França, 23–26 de maio de 2024. Disponível sob pedido em: <https://comylive.cme-congresses.com/> (acedido em 06 de agosto de 2024).

S211: Eficácia, segurança e dose recomendada para a Fase II do anticorpo biespecífico BCMA ABBV-383 no MMrr

Weisel K, et al.

Características na avaliação inicial



- Doentes adultos com MMrr que receberam ≥ 3 linhas terapêuticas anteriores
- Exposição prévia a IP, IMiD e mAb anti-CD38
- ECOG PS 0–2
- Sem terapêutica anterior visando o BCMA

Seguimento
mediano de
12,1 meses
(0,8–13,0)

60 mg C4S
(n = 21)

Idade mediana, anos (intervalo)	67 (51–87)
Mediana de linhas terapêuticas anteriores, (intervalo)	4 (3–23)
Doença extramedular, %	19
Refratários a três classes, %	81
Refratários a cinco classes, %	38

Tratamento em curso

48%



Principal motivo para a descontinuação do tratamento

29%

Progressão da doença

14%

TLD/AAET

10%

Retirada de consentimento

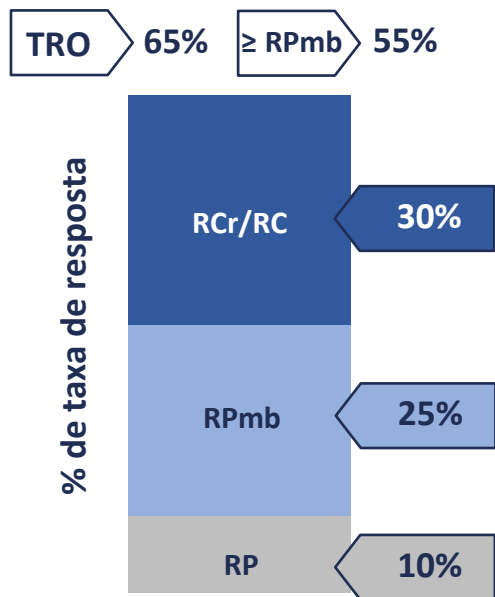
Mortes após a última dose:

- Dois doentes morreram no prazo de 30 dias
- Dois doentes morreram no prazo de 90 dias

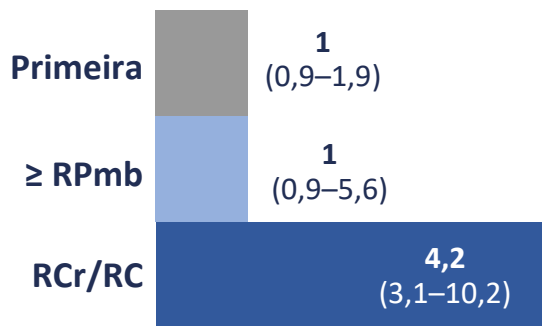
S211: Eficácia, segurança e dose recomendada para a Fase II do anticorpo biespecífico BCMA ABBV-383 no MMrr

Weisel K, et al.

Eficácia



Tempo mediano até resposta meses (intervalo), n = 13



DdR mediana: meses (IC de 95%)

- RP ou melhor (n = 13): **NA** (4,6–NA)
- RC ou melhor (n = 6): **NA** (NA–NA)

Resultados de sobrevivência

	60 mg C4S (n = 21)
SLPm, meses (IC de 95%)	NA (2,8–NA)
SLP aos 12 meses, % (IC de 95%)	54,8 (30,5–73,2)

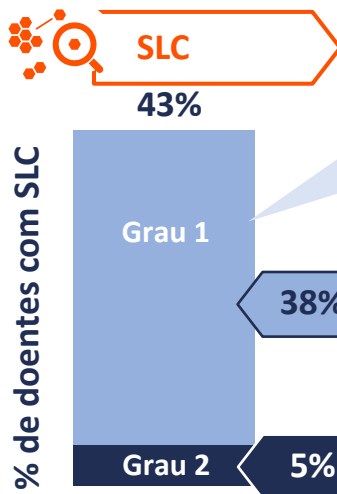
S211: Eficácia, segurança e dose recomendada para a Fase II do anticorpo biespecífico BCMA ABBV-383 no MMrr

Weisel K, et al.

Perfil de segurança

AAET de grau 3/4, %	60 mg C4S (n = 21)
Qualquer	86
Hematológico	
Linfopenia	43
Neutropenia	29
Anemia	29
Trombocitopenia	19

Nenhum AAET não hematológico de grau 3/4



- O início da SLC ocorreu, tipicamente, no mesmo dia, após a primeira dose
- Recuperação rápida com padrão de tratamento
- A maioria dos acontecimentos foram de grau 1 e não se repetiram



ICANS

- Um doente sofreu ICANS de grau 2
- Não foram comunicados outros acontecimentos ICANS

A dose ótima da monoterapia com 60 mg de ABBV-383 C4S foi selecionada com base na segurança e eficácia, resultando em respostas intensas e duradouras.

S207: Dados da Fase 1 de ≥ 1 ano de seguimento: anitocabtagene autoleucel (anito-cel) no MMrr

Frigault M, et al.

Características na avaliação inicial



- Receberam ≥ 3 linhas terapêuticas anteriores ou triplamente refratários
- Terapêutica anterior com IP, IMiD e visando a CD38

Seguimento
mediano de
26,5 meses
(14–44)

Todos
(N = 38)

Idade mediana, anos (intervalo)	66 (44–76)
Mediana de linhas terapêuticas anteriores, (intervalo)	4 (3–16)
Doença extramedular, %	34
Citogenética de alto risco, %	29
Triplamente refratários, %	100
Penta refratários, %	68

Terapêutica
de transição

68%

TCEA
anterior

76%



anito-cel

Nível de dose 1
100 x 10⁶ células CAR T

n = 32

Escalonamento de dose, n = 6
Coorte de expansão, n = 26

Nível de dose 2
300 x 10⁶ células CAR T

n = 6

TCEA, transplante de células estaminais autólogas; CAR, recetor quimérico de antigénio; IMiD, fármaco imunomodulador; IP, inibidor do proteassoma; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário.

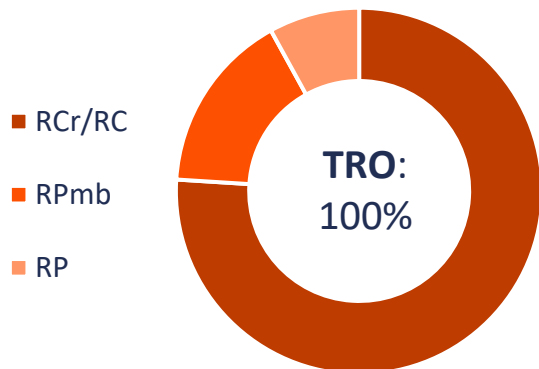
Frigault M, et al. Apresentado no EHA2024 por Dhakal B, Madrid, Espanha, 13–16 de junho de 2024. Resumo S207.

S207: Dados da Fase 1 de ≥ 1 ano de seguimento: anitocabtagene autoleucel (anito-cel) no MMrr

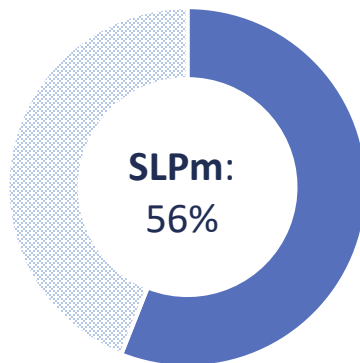
Frigault M, et al.

Resultados de eficácia (N = 38)

Melhor resposta global



Taxa de SLP aos 24 meses



- **Taxas de RCr/RC** > 80% em todos os subgrupos, incluindo os de alto risco (DEM, citogenética de alto risco, idade ≥ 65 anos)
- 89% dos doentes com DRM avaliável (n = 25/28) negativos para DRM
- **SLP mediana, DdR e SG** não alcançadas aos 2 anos de seguimento (mediana de 26,5 meses)
- Eficácia intensa e duradoura semelhante à observada em subgrupos de doentes de alto risco

S207: Dados da Fase 1 de ≥ 1 ano de seguimento: anitocabtagene autoleucel (anito-cel) no MMrr

Frigault M, et al.

Perfil de segurança

AA hematológicos de grau 3/4 $\geq 5\%$ após perfusão de células, %	N = 38
Neutropenia	81,6
Anemia	57,9
Trombocitopenia	42,1
Linfopenia	39,5
Leucopenia	18,4
Neutropenia febril	13,2

AA não hematológicos (não SLC/ICANS) todos $\leq 7,9\%$



SLC
Grau 3

- Nível de dose 1: ocorreu em **0** doentes
- Nível de dose 2: ocorreu em **1** doente



ICANS
Grau 3

- Nível de dose 1: ocorreu em **1** doente
- Nível de dose 2: ocorreu em **1** doente



Outros

Durante o período de seguimento:

- Sem neurotoxicidades retardadas
- Sem síndrome de Guillan-Barré
- Sem paralisia do nervo craniano
- Sem síndromes do tipo parkinsoniana

O anito-cel mostrou eficácia mesmo em subgrupos de alto risco, e com um perfil de segurança controlável
Um estudo de Fase II (iMMagine-1) está agora a recrutar doentes.

Nível de dose 1: 100×10^6 células CAR T (n = 32); nível de dose 2 300×10^6 células CAR T (n = 6).

AA, acontecimentos adversos; SLC, síndrome de libertação de citocinas; ICANS, síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário.

Frigault M, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha, 13–16 de junho de 2024. Resumo S207.

S206: FUMANBA-2: equecabtagene autoleucel (eque-cel) no MM de alto risco recentemente diagnosticado

Chen L, et al.

Características na avaliação inicial e estado citogenético



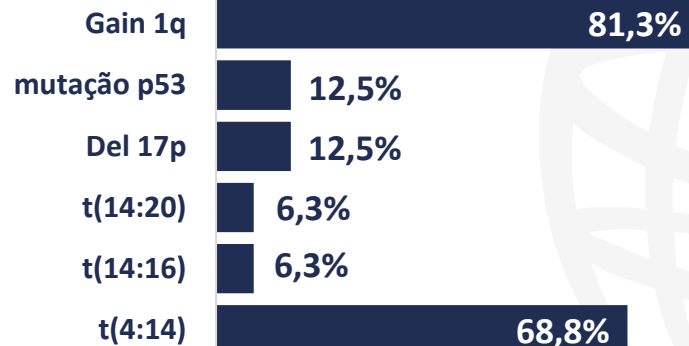
- Adultos com MM recentemente diagnosticado
- Não elegíveis para TCEA
- ECOG PS 0–1
- Características de alto risco (estádio III do R-ISS; critérios mSMART 3.0)

Seguimento
mediano de
13,1 meses

Todos
(N = 16)

Idade mediana, anos (intervalo)	58,5 (51–69)
Doença extramedular, %	25
Estádio II segundo R-ISS, %	62,5
Estádio III segundo R-ISS, %	37,5
Citogenética de alto risco, %	100
Duas alterações de alto risco e Estádio III segundo R-ISS, %	6,3
Três alterações de alto risco e Estádio III segundo R-ISS, %	6,3

Estado citogenético de alto risco



Duas
alterações
de alto risco

62,5%

Três
alterações
de alto risco

12,5%

S206: FUMANBA-2: equecabtagene autoleucel (eque-cel) no MM de alto risco recentemente diagnosticado

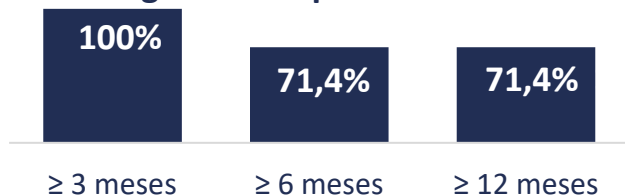
Chen L, et al.

Resultados de eficácia (N = 16)

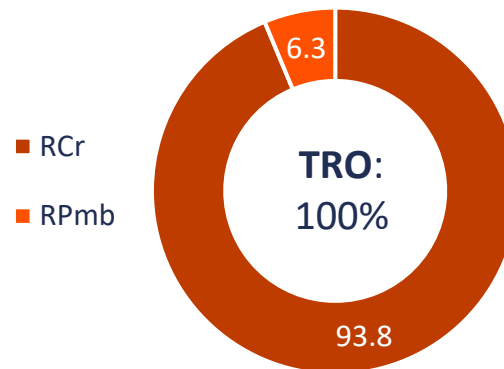
Taxas de SLP



Taxas de negatividade para DRM sustentadas



Melhor resposta global



Taxas de RCr semelhantes em doentes com características de alto risco:

- DEM: 100% (n = 4)
- Estádio III segundo R-ISS: 83,3% (n = 6)
- Duas/três alterações: 100% (n = 10)

S206: FUMANBA-2: equyecabtagene autoleucel (eque-cel) no MM de alto risco recentemente diagnosticado

Chen L, et al.

Perfil de segurança

AAET de grau ≥ 3 , %	N = 16
Qualquer AART	100
Hematológico	
Neutropenia	81,3
Linfocitopenia	68,8
Leucopenia	62,5
Infeções	
Pneumonia	18,8
Pneumonia por COVID-19	6,3
Hepatite B	6,3

Não foi observada SLC de grau ≥ 3 nem ICANS ou neurotoxicidade



- Qualquer grau: **11** (68,8%) doentes
- Grau 1: **8** (50,0%) doentes
- Grau 2: **3** (18,8%) doentes
- Tempo mediano até início: **7 dias**
- Duração mediana: **3 dias**
- Não foram observados sinais de segurança adicionais
- Uma morte devido a infeção por COVID-19; não atribuída ao eque-cel

O eque-cel demonstrou eficácia e segurança favoráveis em participantes com MM de alto risco recentemente diagnosticado não elegíveis para transplante