

Atualizações sobre terapêuticas direcionadas ao BCMA no mieloma múltiplo apresentadas na ASH 2024



Prof. Katja Weisel
Centro Médico Universitário de
Hamburgo-Eppendorf,
Alemanha



Dra. Nisha Joseph
Faculdade de Medicina da
Universidade de Emory,
Atlanta, GA, EUA



Prof. Roman Hájek
Hospital Universitário
de Ostrava,
República Checa

Gravado após a **66.ª Reunião e Exposição Anual da ASH**
(7–10 de dezembro de 2024, San Diego, CA, EUA)

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 EBAC® 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 EBAC® 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 EBAC® e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

Indicações aprovadas para agentes que visam o BCMA

Prof. Katja Weisel
Centro Médico Universitário de
Hamburgo-Eppendorf
Alemanha



Gravado após a **66.ª Reunião e Exposição Anual da ASH**
(7–10 de dezembro de 2024, San Diego, CA, EUA)

4738: MagnetisMM-3: atualização a longo prazo e eficácia e segurança da dosagem menos frequente de elranatamab em doentes com MMrr

Miles Prince H, et al.

Características na avaliação inicial



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

Sem tratamento prévio para BCMA (N = 123)

Idade mediana, anos (intervalo)	68 (36–89)
Mediana de linhas terapêuticas anteriores, n (intervalo)	5 (2–22)
Transplante prévio de células estaminais, %	71
Exposição/refratários a três classes, %	100/97
Exposição/refratários a cinco classes, %	71/42
Doença extramedular, %	32
R-ISS III, %	15
Citogenética de alto risco, %	25
Refratários à última linha terapêutica, %	96

Regime de tratamento

Elranatamab subcutâneo como dose de iniciação gradual, seguida de 76 mg 1xS

Os doentes com ≥ 6 ciclos de dosagem 1xS que alcançaram RP ou melhor durante ≥ 2 meses foram transferidos para:

Dosagem C2S

Os doentes com ≥ 6 ciclos de dosagem C2S foram transferidos para:

Dosagem C4S

4738: MagnetisMM-3: atualização a longo prazo e eficácia e segurança da dosagem menos frequente de elranatamab em doentes com MMrr

Miles Prince H, et al.

Eficácia após a mudança de dosagem (N = 123)

58 mudaram para C2S

28 mudaram para C4S

Dos 27 respondedores* à mudança para C4S:

93% mantiveram a sua resposta durante ≥ 6 meses após a mudança

88% mantiveram uma resposta completa ou melhor

4% apresentaram doença progressiva

SLPm **17,2** meses

SGm **24,6** meses

Taxa de DRM
90%

Segurança

AAET mais frequentes ($\geq 20\%$ antes/após a mudança) no grupo C4S (n = 27)

AAET de grau 3/4 por classe de órgão do sistema, %	Antes da mudança para C4S	Após a mudança para C4S
Qualquer	46	46
Sangue, linfático	32	32
Infeções, infestações	18	11
Gastrointestinal	4	4
Músculo-esquelético, DTC	7	-
Respiratório, mediastinal, torácico	4	-
Metabolismo, nutrição	-	4

A redução da frequência de dosagem de elranatamab para C4S poderá melhorar a segurança sem comprometer a eficácia

*Respondedores por revisão central independente em ocultação que mudaram para a dosagem C4S ≥ 6 meses antes da data limite estipulada para os dados. AAET, acontecimento adverso emergente do tratamento; C2S, a cada 2 semanas; C4S, a cada 4 semanas; DRM, doença residual mínima; DTC, doenças do tecido conjuntivo; m, mediana; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; SG, sobrevivência global; SLP, sobrevivência livre de progressão. Miles Prince H, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 4738.

934: resultados de doentes idosos com MMrr tratados com teclistamab: um estudo multicêntrico do Consórcio de Imunoterapia para o Mieloma Múltiplo dos EUA
Paslovsky O, et al.

Características na avaliação inicial por grupo etário

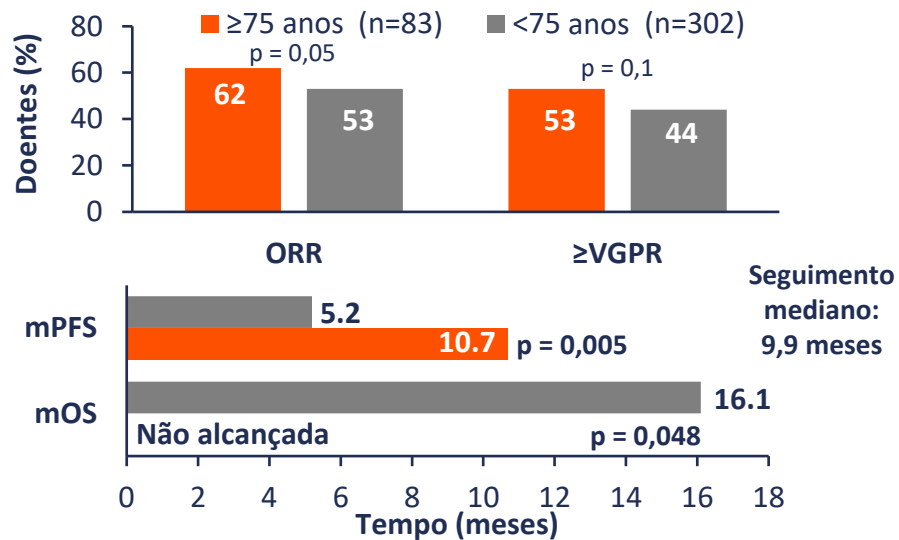
 • MMrr, a receber teclistamab como SOC	≥75 anos (n = 83)	<75 anos (n = 302)	Valor de p
Mediana de linhas terapêuticas anteriores, n	6	6	--
ECOG PS ≥2, %	29	24	0,37
Refratários a três classes, %	77	85	0,06
Refratários a cinco classes, %	30	39	0,15
Anomalias citogenéticas de alto risco, %	45	58	0,03
Mieloma com duas alterações de alto risco, %	12	24	0,02
Doença extramedular na avaliação inicial, %	22	40	0,002
TCEA anterior, %	43	72	<0,0001
Terapêutica prévia direcionada ao BCMA, %	33	55	0,0003

BCMA, antigénio de maturação das células B; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group); MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; SOC, padrão de tratamento; TCEA, transplante de células estaminais autólogas. Paslovsky O, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 934.

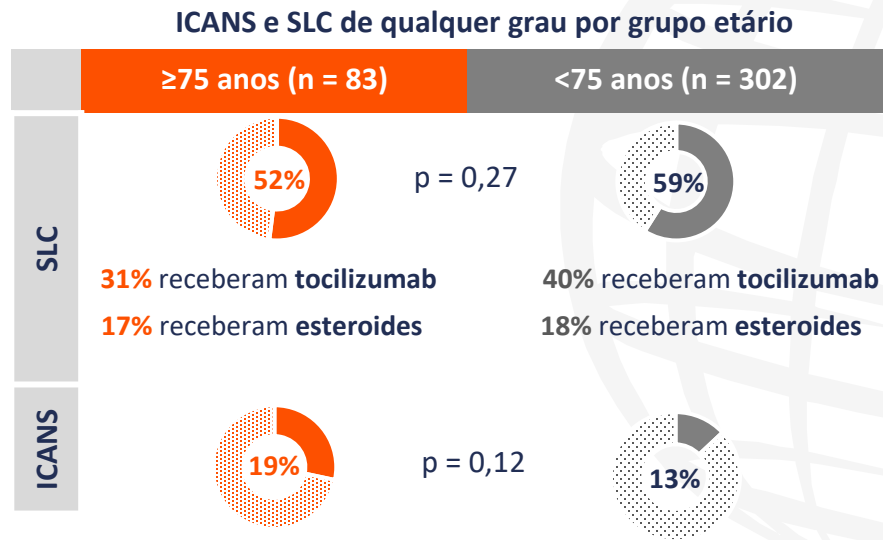
934: resultados de doentes idosos com MMrr tratados com teclistamab: um estudo multicêntrico do Consórcio de Imunoterapia para o Mieloma Múltiplo dos EUA

Paslovsky O, et al.

Eficácia



Segurança



No contexto do mundo real, o teclistamab demonstra eficácia e segurança comparáveis em doentes com idade ≥75 anos relativamente às do estudo MajesTEC-1 em geral. A análise multivariada revelou que a idade ≥75 anos não teve nenhum impacto significativo nos resultados de sobrevivência. Os autores concluíram que a idade não deve impedir a utilização de teclistamab.

897: resultados do teclistamab em doentes com MMrr com exposição prévia a TD-BCMA: um estudo multicêntrico do Consórcio de Imunoterapia para o Mieloma Múltiplo dos EUA

Dima D, et al.

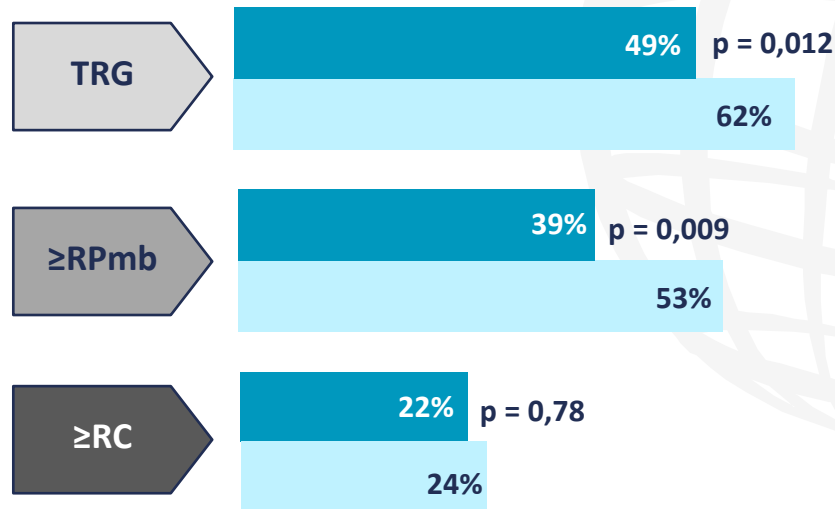
Características na avaliação inicial no grupo de TD-BCMA prévia

MMrr, TD-BCMA prévia, com teclistamab como SOC em 14 centros dos EUA		n = 193
N.º de TD-BCMA prévias, %		
1	77	
2	22	
3	1	
ECOG PS ≥ 2 , %	24	
Citogenética de alto risco (qualquer), %	61	
Doença extramedular, %	22	
Penta refratários, %	42	
TRG à TD-BCMA prévia mais recente, %		
Global (n = 193)	69	
CAF (n = 56)	48	
Terapêutica com células CAR-T (n = 129)	78	
Anticorpo biespecífico (n = 8)	75	

Taxas de resposta por estado de TD-BCMA prévia

Seguimento mediano: 9,9 meses

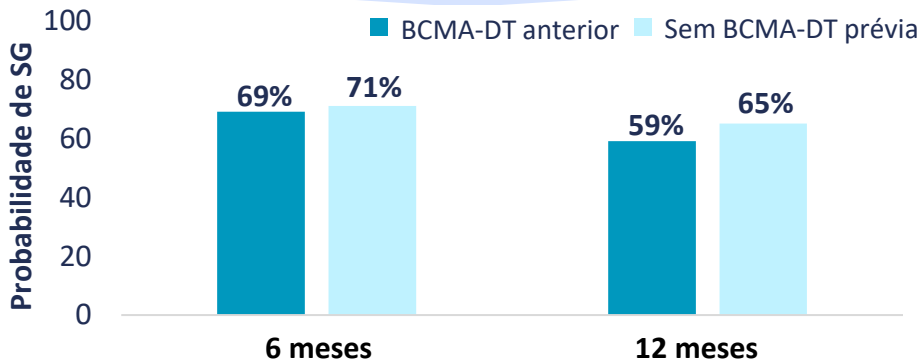
■ TD-BCMA prévia (n = 193)
■ Nenhuma TD-BCMA prévia (n = 192)



897: resultados do teclistamab em doentes com MMrr com exposição prévia a TD-BCMA: um estudo multicêntrico do Consórcio de Imunoterapia para o Mieloma Múltiplo dos EUA
Dima D, et al.

Resultados por estado e tipo de TD-BCMA prévia

Taxas de SG aos 6 e 12 meses



TRG

48%
CAF

51%
Terapêutica
com células CAR-T

13%
Anticorpo
biespecífico

SLP por número e tipo de TD-BCMA prévia mais recente

SLP (meses) por número de TD-BCMA prévia



SLP (meses) por tipo de TD-BCMA prévia



897: resultados do teclistamab em doentes com MMrr com exposição prévia a TD-BCMA: um estudo multicêntrico do Consórcio de Imunoterapia para o Mieloma Múltiplo dos EUA

Dima D, et al.

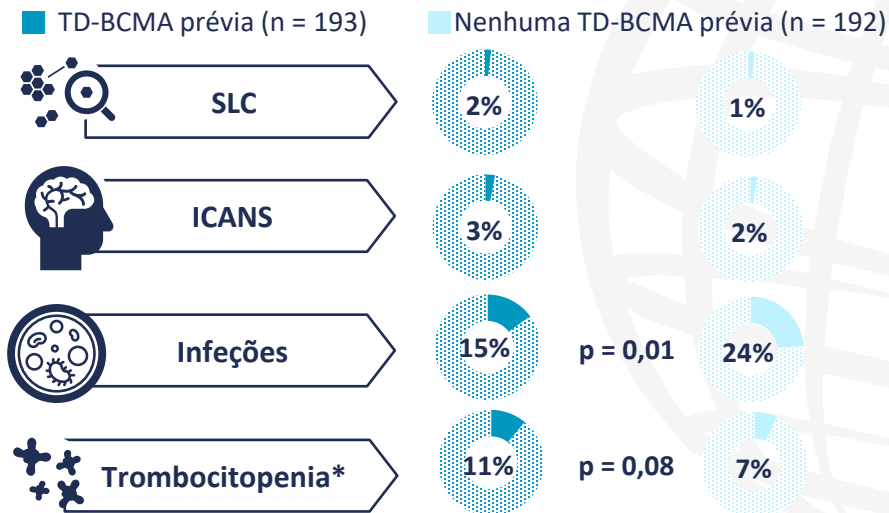
Valor-limite ideal para o tempo decorrido entre a última exposição a TD-BCMA e o início do teclistamab

SLP (meses) por intervalo de tempo entre a última exposição a TD-BCMA prévia e o início do teclistamab



A análise estatística de classificação selecionada ao máximo identificou **8,7 meses** como o valor-limite ideal para o tempo decorrido entre a última exposição a TD-BCMA e o início do teclistamab

Principais AA (grau ≥3) por estado de TD-BCMA prévia



A receção de TD-BCMA antes do início do teclistamab revelou uma tendência para uma pior SLP e uma menor probabilidade de obter uma resposta global. Um período de espera >9 meses entre a sequência de terapêuticas direcionadas ao BCMA pode estar associado a uma melhor SLP.

*No Dia 30. AA, acontecimento adverso; BCMA, antigénio de maturação das células B; ICANS, síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; SLC, síndrome de libertação de citocinas; SLP, sobrevivência livre de progressão; TD-BCMA, terapêutica direcionada ao BCMA. Dima D, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 897.

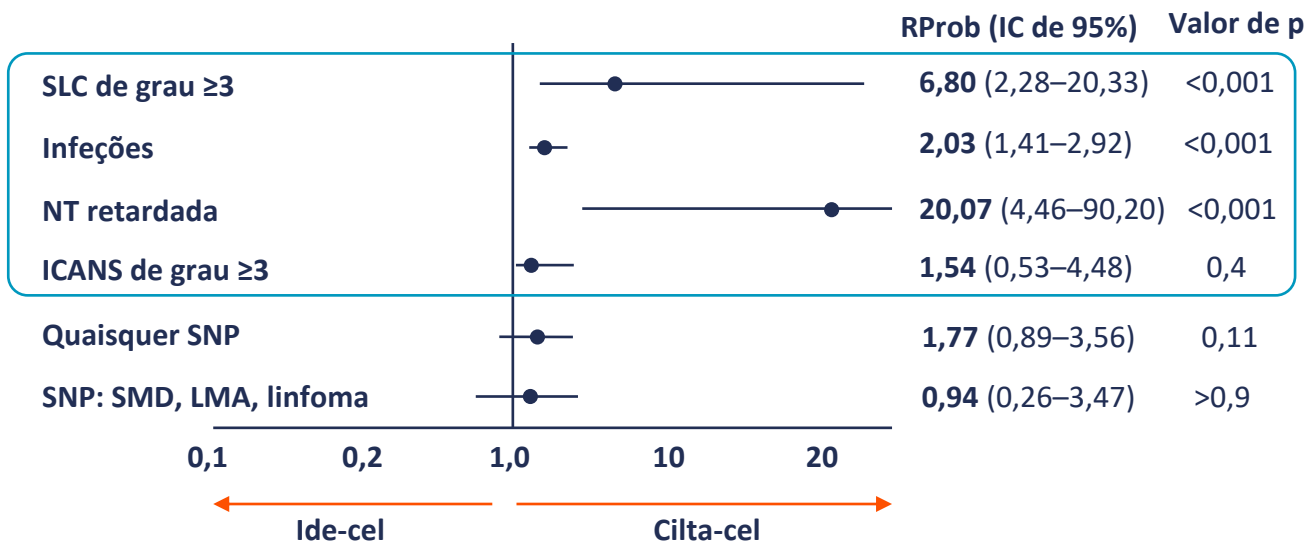
936: segurança e eficácia comparativas das terapêuticas com células CAR-T, nomeadamente, ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) e idecabtagene vicleucel (ide-cel), em MMrr
Hansen DK, et al.

As características na avaliação inicial foram bem equilibradas após a probabilidade inversa de ponderação do tratamento

MMrr, com perfusão de ide-cel ou cilta-cel	Ide-cel (n = 350)	Cilta-cel (n = 236)	Valor de p
Idade, anos	65	64	0,2
Seguimento mediano, meses	13,0	12,6	
Doença extramedular, %	24	26	0,7
Citogenética de alto risco, %	33	38	0,2
Terapêutica prévia direcionada ao BCMA, %	18	14	0,2
Refratários a cinco classes, %	35	30	0,15
Linfodepleção com fludarabina/ciclofosfamida, %	91	81	<0,001
Nenhuma terapêutica de transição, %	28	24	
≥RP à terapêutica de transição, %	10	21	
Resposta de DE/DP à terapêutica de transição, %	62	55	

936: segurança e eficácia comparativas das terapêuticas com células CAR-T, nomeadamente, ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) e idecabtagene vicleucel (ide-cel), em MMrr
Hansen DK, et al.

Incidência das principais toxicidades com cilta-cel em comparação com a terapêutica com ide-cel



Mortalidade sem recidiva

Superior nos doentes tratados com cilta-cel, mas tal não foi estatisticamente significativo

RR 1,24

(IC de 95%, 0,67–2,30)

p = 0,49

936: segurança e eficácia comparativas das terapêuticas com células CAR-T, nomeadamente, ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) e idecabtagene vicleucel (ide-cel), em MMrr

Hansen DK, et al.

Respostas ao tratamento e resultados de sobrevivência com cilta-cel em comparação com a terapêutica com ide-cel

	RProb (IC de 95%)	Valor de p		RR (IC de 95%)	Valor de p		RR (IC de 95%)	Valor de p
Melhor RC ou superior	2,42 (1,63–3,60)	<0,001	ITT	0,43 (0,34–0,55)	<0,001	Com perfusão	0,48 (0,36–0,63)	<0,001
Melhor TRO (≥RP)	1,60 (0,90–2,83)	0,11		SG	0,53 (0,40–0,73)		<0,001	SG

A comparação entre cilta-cel e ide-cel no contexto de SOC para MMrr revelou o seguinte:

- **Maior eficácia** (respostas e sobrevivência)
- **Toxicidades mais elevadas**: SLC grave, NT retardada, infeções, tendência para SNP
- **Nenhuma diferença** noutras toxicidades e na mortalidade sem recidiva

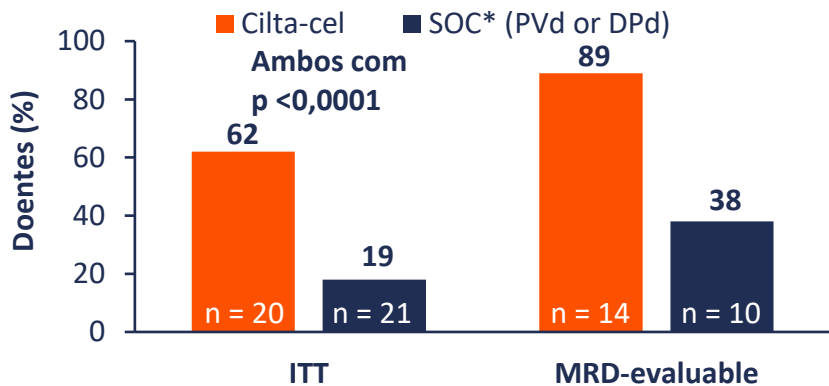
- Os resultados mantiveram-se consistentes nas análises de sensibilidade
- As limitações incluem o desenho de um estudo retrospectivo e os enviesamentos inerentes aos dados do mundo real

CAR, recetor quimérico de antigénio; IC, intervalo de confiança; ITT, intenção de tratar; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; NT, neurotoxicidades; RC, resposta completa; RP, resposta parcial; RProb, rácio de probabilidade; RR, relação de risco; SG, sobrevivência global; SLC, síndrome de libertação de citocinas; SLP, sobrevivência livre de progressão; SNP, segunda neoplasia primária; SOC, padrão de tratamento; TRO, taxa de resposta objetiva.
Hansen DK, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 936.

1032: ciltacabtagene autoleucel vs. SOC em doentes com MM refratário à lenalidomida após 1–3 linhas terapêuticas: negatividade para DRM no ensaio de Fase III CARTITUDE-4

Popat R, et al.

Taxa de negatividade para DRM (10^{-5})

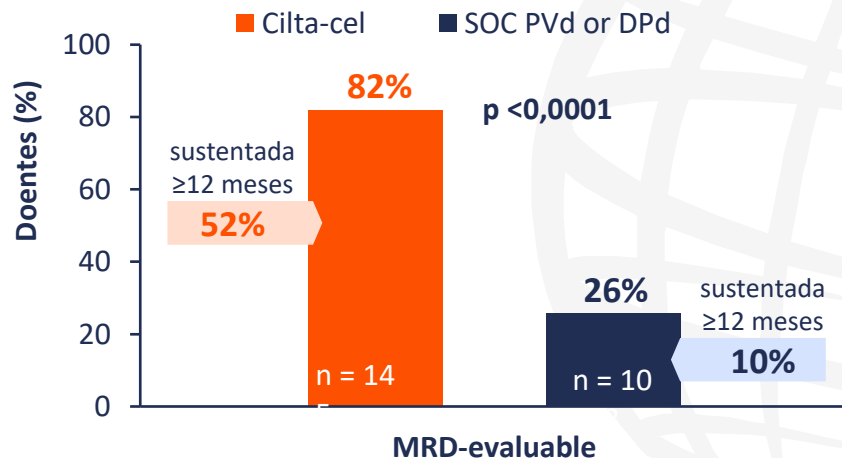


69% dos doentes avaliáveis registaram negatividade para DRM no **Dia 56**

aumentando para

86% no **Mês 6** após a perfusão de cilta-cel

Negatividade global e sustentada[†] para DRM \geq RC (10^{-5})



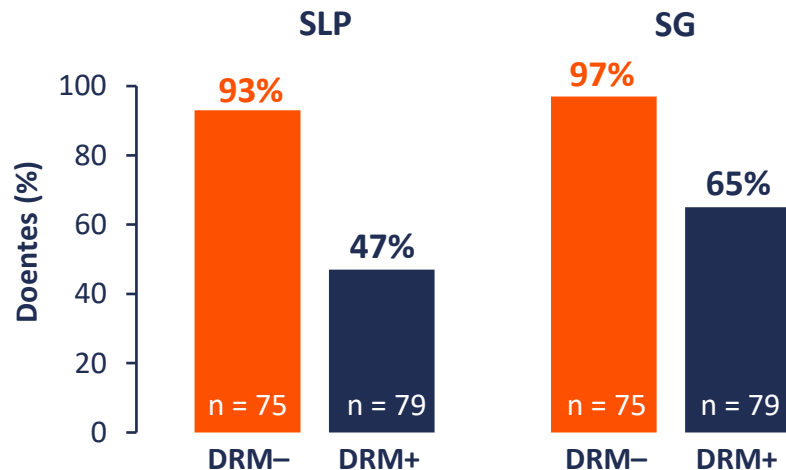
[†] Definido como negatividade confirmada para DRM ≥ 12 meses de intervalo e sem positividade para DRM nesse período[‡]

[‡] Os doentes eram avaliáveis para negatividade sustentada para DRM se alcançassem negatividade para DRM e tivessem ≥ 1 amostra de DRM avaliável ≥ 12 meses após o primeiro resultado negativo ou progredissem/morressem/iniciassem tratamento subsequente < 12 meses após o primeiro resultado negativo. Cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; D, daratumumab; d, dexametasona; DRM, doença residual mínima; ITT, intenção de tratar; MM, mieloma múltiplo; P, pomalidomida; RC, resposta completa; SOC, padrão de tratamento; V, bortezomib. Popat R, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 1032.

1032: ciltacabtagene autoleucl vs. SOC em doentes com MM refratário à lenalidomida após 1–3 linhas terapêuticas: negatividade para DRM no ensaio de Fase III CARTITUDE-4

Popat R, et al.

Taxas de sobrevivência aos 30 meses em doentes com negatividade sustentada para DRM (10^{-5}) \geq RC após tratamento com cilta-cel



DRM-: \geq RC sustentada \geq 12 meses
DRM+: positiva/negativa/não avaliável

Taxas de sobrevivência aos 30 meses em doentes que receberam cilta-cel como tratamento do estudo no ensaio CARTITUDE-1 e 4

	CARTITUDE-1 (n = 97)	CARTITUDE-4 (n = 176)
Taxa de SLP aos 30 meses, %	54	68
Taxa de SG aos 30 meses, %	68	84

Os doentes tratados com cilta-cel alcançaram uma negatividade rápida e profunda para DRM; a negatividade sustentada para DRM \geq RC correspondeu a taxas elevadas de SLP e SG, apoiando o respetivo valor prognóstico em doentes tratados com terapêutica com células CAR-T

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

Prof. Katja Weisel
Centro Médico Universitário de
Hamburgo-Eppendorf
Alemanha




Gravado após a **66.ª Reunião e Exposição Anual da ASH**
(7–10 de dezembro de 2024, San Diego, CA, EUA)

772: BVd vs. DVd em MMrr: análise da sobrevivência global e resultados de eficácia atualizados do ensaio de Fase III DREAMM-7

Hungria V, et al.

Características na avaliação inicial

	Aleatorizados (N = 494)	
	BVd ITT n = 243 (tratados, n = 242)	DVd ITT n = 251 (tratados, n = 246)
 • 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		
Idade, anos (intervalo)	65 (34–86)	64 (32–89)
1 linha terapêutica anterior, %	51	50
Anormalia citogenética de alto risco, %	28	27
Bortezomib anterior, %	86	84
Lenalidomida anterior, %	52	52
Refratários à lenalidomida, %	33	35
Daratumumab anterior, %	1	2
Seguimento mediano de 39,4 meses (0,1–52,3)	Tratamento em curso	
	25%	15%

B, belantamab mafodotina; BCMA, antigénio de maturação das células B; D, daratumumab; d, dexametasona; DP, doença progressiva; ITT, intenção de tratar; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; V, bortezomib. Hungria V, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 772.

772: BVd vs. DVd em MMrr: análise da sobrevivência global e resultados de eficácia atualizados do ensaio de Fase III DREAMM-7

Hungria V, et al.

Principais resultados de eficácia

Taxa de SG aos 24 meses



Taxa de SG aos 36 meses

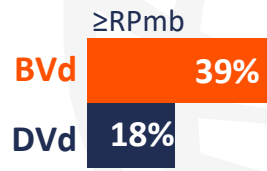
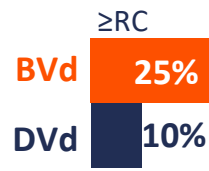


A SG mediana foi NA em ambos os braços (RR de 0,58; IC de 95%, 0,43–0,79; p = 0,00023)

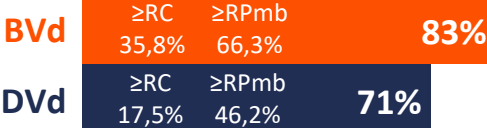
SLP2 (acontecimentos)



Negatividade para DRM



TRG



DdR em meses



Foram observados benefícios significativos em termos de SLP, SG, DdR e negatividade para DRM com BVd vs. DVd, o que sugere que o BVd pode tornar-se uma nova opção de tratamento padrão para doentes com MMrr

B, belantamab mafodotina; D, daratumumab; d, dexametasona; DdR, duração da resposta; DRM, doença residual mínima; IC, intervalo de confiança; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; NA, não alcançado(a); RC, resposta completa; RPmb, resposta parcial muito boa; RR, relação de risco; SG, sobrevivência global; SLP2, sobrevivência livre de progressão na segunda linha terapêutica; TRG, taxa de resposta global; V, bortezomib.

Hungria V, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 772.

772: BVd vs. DVd em MMrr: análise da sobrevivência global e resultados de eficácia atualizados do ensaio de Fase III DREAMM-7

Hungria V, et al.

Principais resultados de segurança

Resumo de segurança, n (%)	BVd (N = 242)	DVd (N = 246)
Qualquer AA	242 (100)	246 (100)
AA de grau 3/4	230 (95)	191 (78)
AA conducentes à descontinuação permanente do medicamento em estudo	77 (32)	47 (19)
Qualquer AAG	129 (53)	94 (38)
AAG fatal	26 (11)	20 (8)
Mortes	69 (29)	101 (41)
Cancro	23 (10)	53 (22)
Doença CV	8 (3)	4 (2)
Sépsis	8 (3)	4 (2)
Acidente vascular cerebral	0	1 (<1)
Traumatismo	0	1 (<1)
Outra doença não CV	24 (10)	25 (10)

Os AA não oculares de interesse clínico incluíram:



Doenças do sangue e do sistema linfático
Trombocitopenia, anemia e neutropenia



Infeções e infestações
Pneumonia



Resultados de MAVC

Alterações no seguimento em doentes com agravamento bilateral da MAVC em relação à avaliação inicial normal ou >20/25:

- **93%** tiveram o primeiro acontecimento **resolvido para ≤20/50**
- **80%** tiveram o primeiro acontecimento **resolvido para ≤20/200**
- **96%** tiveram o primeiro acontecimento **melhorado para ≤20/50**
- **100%** tiveram o primeiro acontecimento **melhorado para ≤20/200**

A **visão turva** foi o AA mais comum no braço de BVd com 68% (qualquer grau) e 24% (grau 3/4) dos doentes afetados

A segurança e a tolerabilidade do BVd foram consistentes com a análise primária

497: estudo de Fase I do belantamab mafodotina em combinação com o tratamento padrão em MM recentemente diagnosticado não elegível para transplante: análise interina atualizada do ensaio DREAMM-9

Usmani SZ, et al.

Parâmetros de avaliação de segurança



- 108 doentes recrutados em 8 coortes*
- Idade mediana (intervalo): 74,0 (51–88) anos
- Seguimento mediano: 7,8–37,6 meses

Em todas as coortes (n = 105)

Doentes que receberam ≥ 1 dose de B (n = 105)

100%

sofreram AA

55%

sofreram acontecimentos oculares de gr. $\geq 3^{\dagger}$

95%

sofreram adiamentos/interrupções da dose

33%

reduções de dose nos doentes afetados

As coortes 1–3 apresentaram a maior proporção de acontecimentos de CAV de gr. ≥ 3

C1

83%

B 1,9 mg/kg
C3/4S* (N = 12)

C2

92%

B 1,9 mg/kg
C6/8S* (N = 12)

C3

85%

B 1,4 mg/kg
C3/4S* (N = 13)

AA não oculares de gr. ≥ 3 mais comuns em todas as coortes

Trombocitopenia



30%

Neutropenia



26%

Pneumonia por COVID-19



14%

*Todas as coortes receberam B com VRd padrão para os Ciclos 1–8 (ciclo de 21 dias), seguido de Rd para os Ciclos 9+ (ciclo de 28 dias). † Com base na CAV.

AA acontecimento adverso; B, belantamab mafodotina; C, coorte; C3/4S, a cada 3/4 semanas; C6/8S, a cada 6/8 semanas; CAV, ceratopatia e escala de acuidade visual; d, dexametasona; gr., grau; MM, mieloma múltiplo; R, lenalidomida; V, bortezomib.

Usmani SZ, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 497.

497: estudo de Fase I do belantamab mafodotina em combinação com o tratamento padrão em MM recentemente diagnosticado não elegível para transplante: análise interina atualizada do ensaio DREAMM-9

Usmani SZ, et al.

Resultados de segurança e eficácia



Análises de MAVC



27% registaram uma diminuição na pontuação MAVC[†]



- Tempo mediano até início da doença, **194 dias** (intervalo: 42–713)
- Resolvida em **89%** dos doentes numa mediana de **85 dias** (intervalo: 22–421)

- Tempo mediano mais longo até início da doença registado com intervalos de dosagem mais longos
- Tempo mediano mais curto até início da doença (76 dias) com C1 (C3/4S)

Em todas as coortes*

TRG

71–100%

≥RC

30–92%

Tempo para ≥RPmb

variou de:
2,1–3,2 meses

Taxas de negatividade e para DRM em doentes

		com ≥RPmb	com ≥RC
B 1,0 mg/kg C12S* (N = 10)	C8	10%	0%
B 1,9 mg/kg C3/4S* (N = 12)	C1	83%	75%

Doses iniciais mais elevadas e intervalos mais curtos de belantamab mafodotina foram associados a taxas de negatividade para DRM mais elevadas e mais rápidas. Intervalos de dosagem mais baixos e mais longos foram associados a uma menor ocorrência de acontecimentos oculares e a um aumento do tempo até ao início das alterações clinicamente significativas da MAVC.

*Todas as coortes receberam B com VRd padrão para os Ciclos 1–8 (ciclo de 21 dias), seguido de Rd para os Ciclos 9+ (ciclo de 28 dias). [†] Da avaliação inicial (20/25 ou melhor) para 20/50 ou pior. B, belantamab mafodotina; C, coorte; C12S, a cada 12 semanas; C3/4S, a cada 3/4 semanas; d, dexametasona; DRM, doença residual mínima; MAVC, melhor acuidade visual corrigida; MM, mieloma múltiplo; R, lenalidomida; RC, resposta completa; RPmb, resposta parcial muito boa; TRG, taxa de resposta global; V, bortezomib.
Usmani SZ, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 497.

493: estudo de Fase II de regimes de indução à base de teclistamab em doentes com MMRD ET: resultados do ensaio GMMG-HD10/DSMM-XX (MajesTEC-5)

Raab MS, et al.

Características na avaliação inicial e principais resultados de eficácia



49 doentes inscritos em todos os braços do estudo para receber regimes de indução à base de teclistamab*:

A: TEC (1xS)-DR (n = 10); A1: TEC (C4S)-DR (n = 20);

B: TEC (C4S)-DVR (n = 19)

Manutenção com TEC-D x 18 ciclos

Duração mediana da indução do tratamento do estudo

2,6 meses

(intervalo: 0,03–7,66)

Mediana da intensidade da dose relativa

- TEC: 99%
- D: 92%
- R: 87%
- V: 83%

Coorte total



16% com idade ≥65 anos



96% ECOG PS 0–1



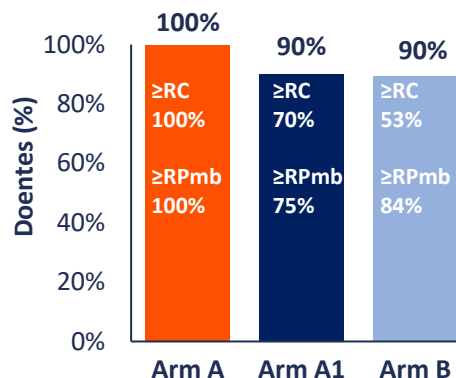
12% Estádio III segundo ISS



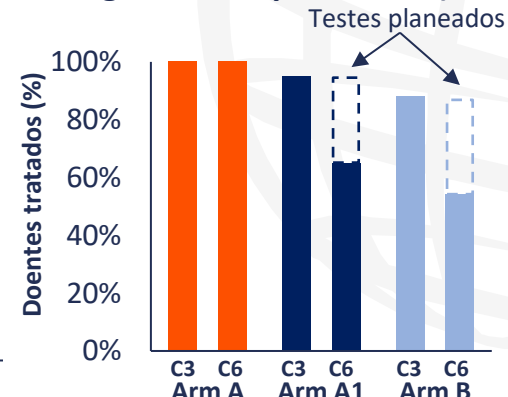
20% Risco citogénico elevado

- Dois doentes interromperam o tratamento do estudo durante a indução (um no Braço A1 e um no Braço B)
- Indução em curso em 24 doentes

Taxa de resposta



Negatividade para DRM (10⁻⁵)



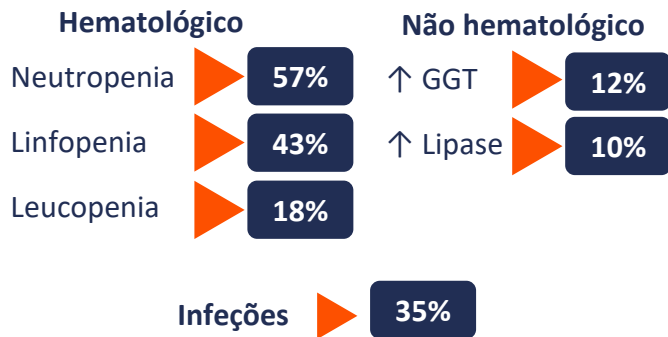
*Cada ciclo teve a duração de 28 dias; a dexametasona também foi administrada nos Ciclos 1 e 2. 1xS, uma vez por semana; C, ciclo; C4S, a cada 4 semanas; D, daratumumab; DRM, doença residual mínima; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group); ET, elegível para transplante; ISS, Sistema de Estadiamento Internacional; MMRD, mieloma múltiplo recentemente diagnosticado; R, lenalidomida; RC, resposta completa; RPmb, resposta parcial muito boa; TEC, teclistamab; V, bortezomib. Raab MS, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 493.

493: estudo de Fase II de regimes de indução à base de teclistamab em doentes com MMRD ET: resultados do ensaio GMMG-HD10/DSMM-XX (MajesTEC-5)

Raab MS, et al.

Perfil de segurança

Ocorreram AAET de grau 3/4 em $\geq 10\%$ dos doentes



SLC

- Ocorreu em **65%** dos doentes (todos grau 1/2)
- Tudo resolvido; nenhuma descontinuação devido a SLC



ICANS

- Não registada em nenhum doente



Infeções

- Nenhuma descontinuação devido a infeção
- Hipogamaglobulinémia registada em 92% dos doentes
- A profilaxia da infeção, incluindo a reposição de Ig, foi fortemente recomendada

O TEC combinado com DR e DVR como terapêutica de indução foi viável com uma eficácia clínica inicial muito elevada. Entre os doentes com avaliação de DRM na data limite estipulada para os dados, todos alcançaram uma negatividade para DRM (10^{-5}) na primeira avaliação de DRM.

A mobilização de células estaminais foi viável com ambos os regimes.

AAET, acontecimento adverso emergente do tratamento; D, daratumumab; DRM, doença residual mínima; ET, elegível para transplante; GGT, gama-glutamilttransferase; ICANS, síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias; Ig, imunoglobulina; MMRD, mieloma múltiplo recentemente diagnosticado; R, lenalidomida; SLC, síndrome de libertação de citocinas; TEC, teclistamab; V, bortezomib.

Raab MS, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 493.

494: estudo de Fase III de TEC-R vs. TEC isolado em MMRD como terapêutica de manutenção após TCEA: Resultados da fase de segurança do ensaio MajesTEC-4/EMN30

Zamagni E, et al.

Resultados de segurança

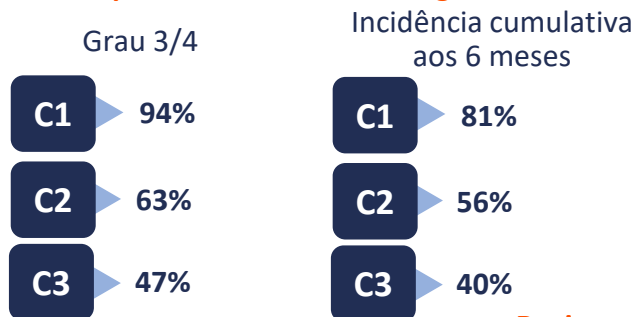
94 doentes (idade mediana ≈58 anos) tratados em 3 coortes de diferentes frequências de dosagem de TEC:

- C1 (TEC-R; n = 32): TEC 1xS → C4S
- C2 (TEC-R; n = 32): TEC C4S
- C3 (TEC; n = 30): TEC C4S
- 86% dos doentes continuaram com a terapêutica (setembro de 2024)
- Seguimento mediano: 21 meses em C1; 9 meses em C2 e C3

SLC: ocorreu em 45% dos doentes (todos grau 1/2); a maior parte dos acontecimentos ocorreu durante a dosagem de reforço de TEC

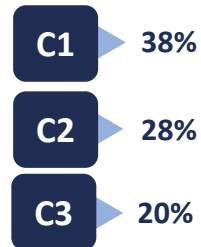
ICANS: nenhum acontecimento comunicado

A neutropenia foi o AA hematológico mais comum

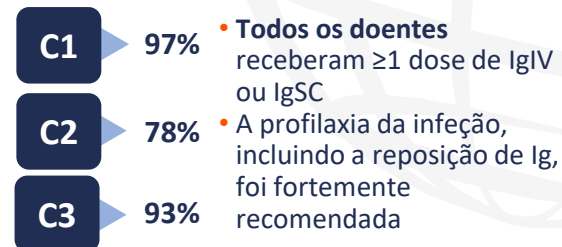


Infeções e hipogamaglobulinémia

Infeções de grau 3/4



Hipogamaglobulinémia



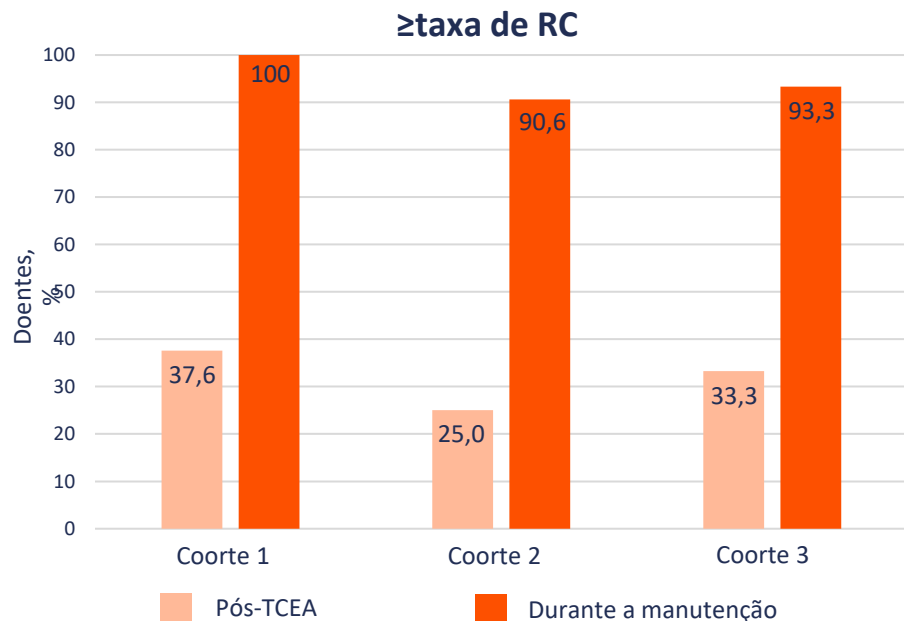
- Todos os doentes receberam ≥1 dose de IgIV ou IgSC
- A profilaxia da infeção, incluindo a reposição de Ig, foi fortemente recomendada

Registaram-se baixas taxas de descontinuação do tratamento devido a AAET (5% no total)

494: estudo de Fase III de TEC-R vs. TEC isolado em MMRD como terapêutica de manutenção após TCEA: Resultados da fase de segurança do ensaio MajesTEC-4/EMN30

Zamagni E, et al.

Dados de eficácia



100% dos doentes avaliáveis apresentaram negatividade para DRM durante a manutenção nas três coortes

O TEC-R e o TEC podem ser administrados com segurança como terapêutica de manutenção após TCEA em MMRD. Estes dados serviram de base à parte de aleatorização do ensaio MajesTEC-4/EMN30, que se encontra atualmente em fase de inscrição.

DRM, doença residual mínima; MMRD, mieloma múltiplo recentemente diagnosticado; R, lenalidomida; RC, resposta completa; TCEA, transplante de células estaminais autólogas; TEC, teclistamab.

Zamagni E, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 494.

495: TEC-DP em doentes com MMrr: resultados dos estudos MajesTEC-2, coorte A, e TRIMM-2

D'Souza A, et al.

Resultados de segurança

- 27 doentes (TRIMM-2, n = 10; MajesTEC-2, n = 17)
- Idade mediana (intervalo) em todas as coortes: 62 (35–79) anos
- Seguimento mediano (intervalo): 25,8 (0,5–39,6) meses



SLC

- Ocorreu em **56%** dos doentes (todos gr. 1/2)
- Todos os acontecimentos foram resolvidos

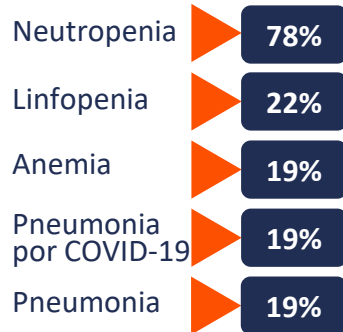


ICANS

- 1 caso (gr. 2) resolvido

Ocorreram AAET de gr. 3/4 em $\geq 15\%$ dos doentes

Ocorreram infeções de gr. 3/4 em 63% dos doentes, sendo as mais frequentes:



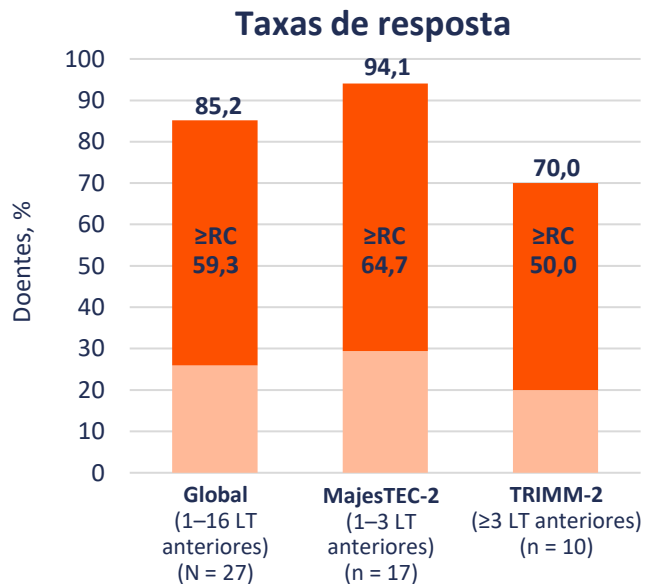
- 4 doentes **interromperam o tratamento devido a AAET não fatais**
- **7 mortes** devido a: DP (1); infeções respiratórias (5); bacteriemia (1)
- 4 dos 6 doentes com mortes relacionadas com infeções também apresentavam hipogamaglobulinémia e não estavam a receber IgIV antes do início da infeção

Não ocorreram infeções fatais após a implementação de um plano de profilaxia de infeções intensificado, incluindo a reposição de Ig

495: TEC-DP em doentes com MMrr: resultados dos estudos MajesTEC-2, coorte A, e TRIMM-2

D'Souza A, et al.

Resultados de eficácia



MajesTEC-2
(1-3 LT anteriores)

DmR

NE
(intervalo: 9,7 meses-NE)

SLP aos 24 meses

59,8%
(intervalo: 31,2-79,7)

TRIMM-2
(≥3 LT anteriores)

DmR

25,6 meses
(intervalo: 12,5-NE)

SLP aos 24 meses

46,7%
(intervalo: 15,0-73,7)

O TEC-DP é viável e demonstra uma eficácia promissora, com uma elevada taxa de respostas intensas, em doentes com MMrr, incluindo doentes expostos a D. A intensificação das recomendações poderá ter contribuído para melhorar o perfil de infeção.

D, daratumumab; DmR, duração mediana da resposta; LT, linha terapêutica; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; NE, não estimável; P, pomalidomida; RC, resposta completa; SLP, sobrevivência livre de progressão; TEC, teclistamab.

D'Souza A, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7-10 de dezembro de 2024. Resumo 495.

Agentes emergentes que visam o BCMA

Prof. Katja Weisel
Centro Médico Universitário de
Hamburgo-Eppendorf
Alemanha



Gravado após a **66.ª Reunião e Exposição Anual da ASH**
(7–10 de dezembro de 2024, San Diego, CA, EUA)

1031: estudo de Fase II, com intenção de registo, do anitocabtagene autoleucel (anito-cel) para o tratamento de doentes com MMrr: resultados preliminares do ensaio iMMagine-1
Freeman CL, et al.

Características na avaliação inicial

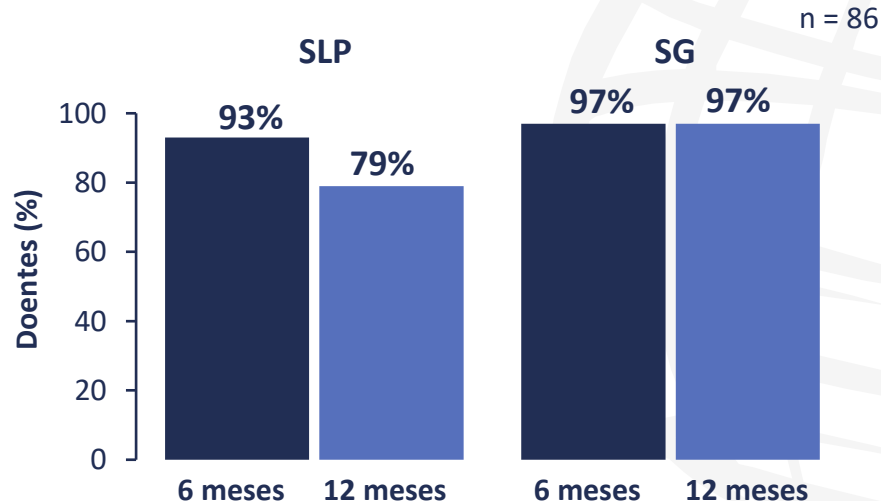
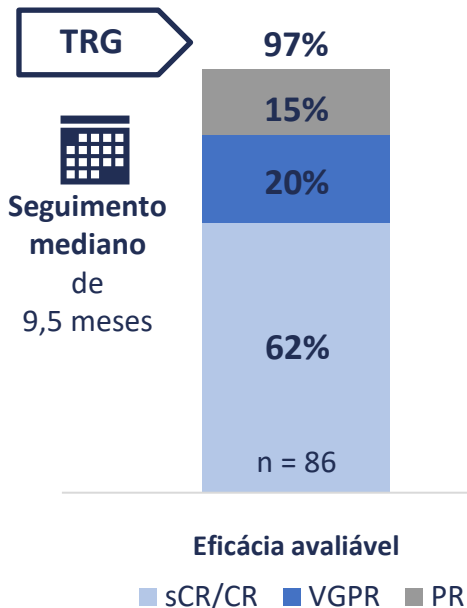


- Exposição a três classes (IP, IMiD, anti-CD38 anteriores)
- Receberam ≥ 3 LT e são refratários à última linha terapêutica
- Evidência de doença mensurável

	Segurança avaliável (n = 98)	Eficácia avaliável (n = 86)
Idade, anos (intervalo)	65 (38–78)	65 (38–78)
Doença extramedular, %	16	15
Citogenética de alto risco, %	40	38
Refratários à última linha terapêutica, %	100	100
Penta refratários, %	42	43
Mediana do n.º de linhas terapêuticas anteriores, n (intervalo)	4 (3–8)	4 (3–8)
TCEA anterior, %	75	74
Terapêutica de transição, %	66	71

1031: estudo de Fase II, com intenção de registo, do anitocabtagene autoleucel (anito-cel) para o tratamento de doentes com MMrr: resultados preliminares do ensaio iMMagine-1
Freeman CL, et al.

Taxas de resposta



DRM, doença residual mínima; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; RC, resposta completa; RCr, RC rigorosa; RP, resposta parcial; RPmb, RP muito boa; SG, sobrevivência global; SLP, sobrevivência livre de progressão; TRG, taxa de resposta global.
 Freeman CL, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 1031.

1031: estudo de Fase II, com intenção de registo, do anitocabtagene autoleucel (anito-cel) para o tratamento de doentes com MMrr: resultados preliminares do ensaio iMMagine-1 Freeman CL, et al.

Segurança (n = 98)



SLC

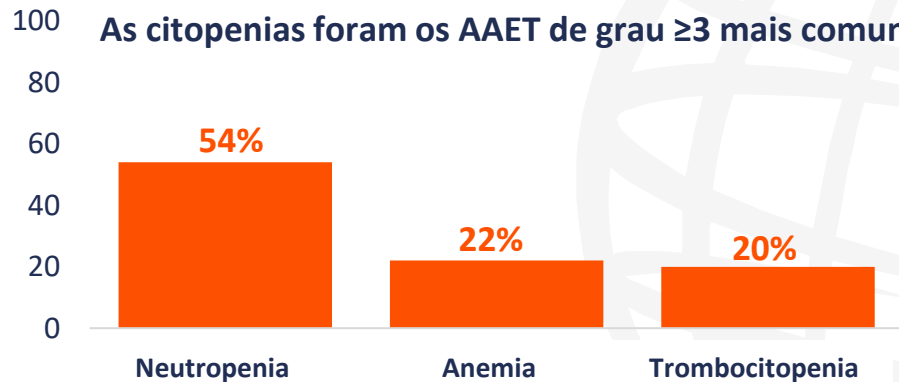
- Ocorreu (de qualquer grau) em **83%** dos doentes com um **tempo mediano até início da doença de 4 dias**
- 98%** dos casos foram resolvidos ≤ 14 dias após a perfusão de anito-cel



ICANS

- Ocorreu (de qualquer grau) em **9%** dos doentes e **todos os casos foram resolvidos**
- Não foram observadas NT retardadas ou não ICANS**, por exemplo, parkinsonismo, paralisias de nervos cranianos, síndrome de Guillan-Barré

As citopenias foram os AAET de grau ≥ 3 mais comuns



- Não foram registadas SNP de origem em células T ou neoplasias hematológicas**
- Não foram detetados lentivírus com capacidade de replicação**

O anito-cel revelou respostas intensas e duradouras no contexto de MMrr de quarta linha terapêutica e para além disso, com um perfil de segurança controlável, incluindo a ausência de NT retardadas ou não ICANS.

496: ABBV-383 com daratumumab-dexametasona em MMrr: um estudo de Fase Ib de escalonamento da dose e expansão da segurança

Rodriguez C, et al.

Características na avaliação inicial (a partir de 12 de setembro de 2024)



- Adultos com MMrr com ≥ 3 LT anteriores
- IP, IMiD, anti-CD38 anteriores permitidos

Daratumumab com dexametasona em combinação com ABBV-383, a uma dose de:

	20 mg (n = 37)	40 mg (n = 35)	60 mg (n = 14)	Total (N = 86)
Idade mediana, anos (intervalo)	67 (46–89)	72 (39–87)	68 (47–84)	69 (39–89)
R-ISS III, %	24	24	21	24
Citogenética de alto risco, %	36	44	42	40
Mediana de linhas terapêuticas anteriores, n (intervalo)	4 (3–10)	4 (3–9)	4 (3–7)	4 (3–10)
Exposição a mAb anti-CD38 anterior, %	68	77	57	70
Refratários a mAb anti-CD38, %	46	66	57	56
Exposição a três classes, %	68	77	57	70
Refratários a três classes, %	46	46	43	45

CD, grupo de diferenciação; IMiD, fármaco imunomodulador; IP, inibidor do proteassoma; LT, linha terapêutica; mAb, anticorpo monoclonal; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; R-ISS, Sistema de Estadiamento Internacional Revisado.
Rodriguez C, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 496.

496: ABBV-383 com daratumumab-dexametasona em MMrr: um estudo de Fase Ib de escalonamento da dose e expansão da segurança

Rodriguez C, et al.

Perfil de segurança

AAET de qualquer grau, % (>25%)

ABBV-383 + Dd (Total, N = 86)

Hematológico

Neutropenia	48
Anemia	31
Trombocitopenia	31

Não hematológico

SLC	29
Fadiga	26

Infeções

67

AAET conducentes a

ABBV-383/Dd:

Interrupção	57/64
Descontinuação*	14/15
Morte	14

SLC, 29%

Grau 1-2

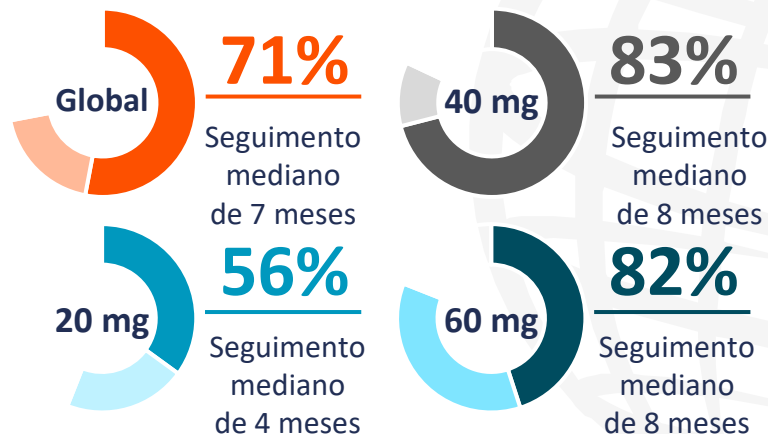
25%

Grau 3-4

4%

TRG (≥RPmb, RP) por dose de ABBV-383

n = 80 avaliáveis para avaliação da doença



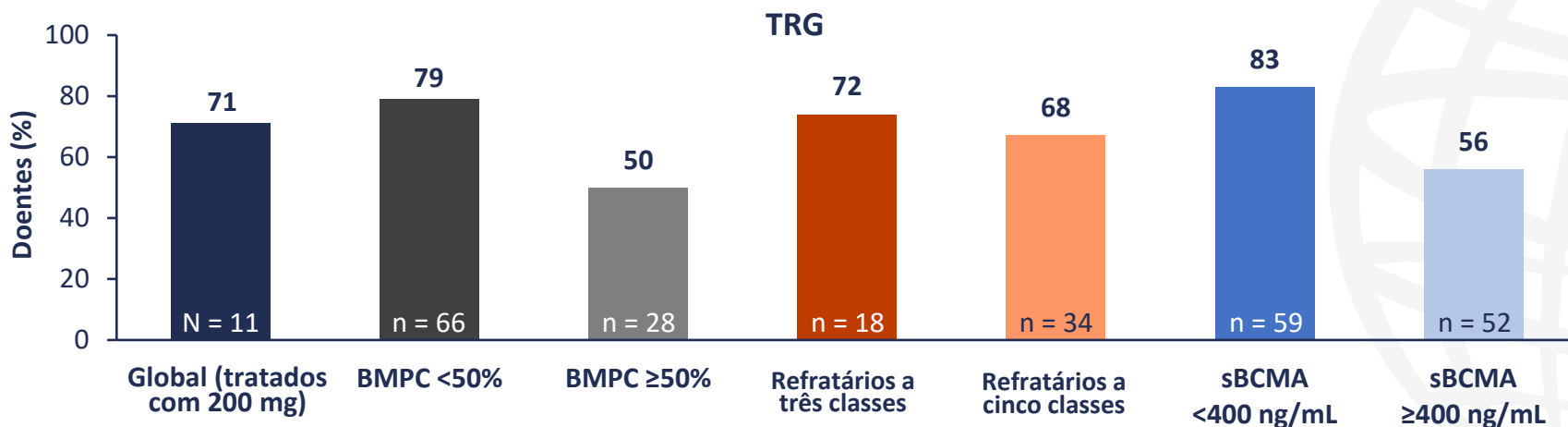
Os dados preliminares sugerem que o ABBV-383 em combinação com Dd é tolerável. A incidência de SLC foi de apenas 29% e as taxas de resposta inicial revelaram-se prometedoras nestes doentes com MM fortemente pré-tratados.

*A causa mais comum foi a progressão da doença (22%). AAET, acontecimento adverso emergente do tratamento; Dd, daratumumab e dexametasona; MM, mieloma múltiplo; MMrr, MM recidivante/refratário; RP, resposta parcial; RPmb, resposta parcial muito boa; SLC, síndrome de libertação de citocinas; TRG, taxa de resposta global. Rodriguez C, et al. Apresentado no EHA2024, Madrid, Espanha, 13-16 de junho de 2024. Resumo S211.

3369: linvoseltamab em doentes com MMrr: seguimento mais longo e análises de subgrupos de alto risco selecionados do estudo LINKER-MM1

Shah MR, et al.

TRG e DmR por subgrupo de doentes



≥RC	52%	39%	41%	40%
DmR	29 meses	19 meses	29 meses	29 meses

BMPC, células plasmáticas da medula óssea; DmR, duração mediana da resposta; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; RC, resposta completa; sBCMA, antígeno de maturação das células B solúvel; TRG, taxa de resposta global.

Shah MR, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 3369.

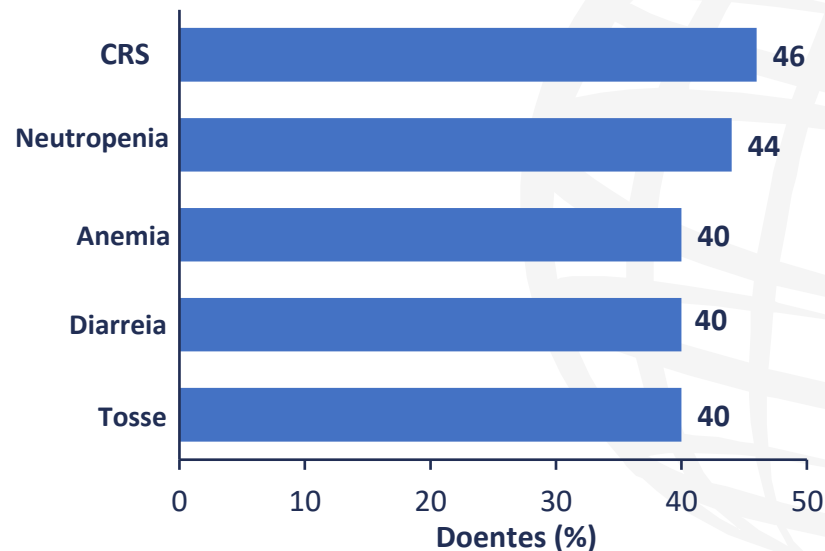
3369: linvoseltamab em doentes com MMrr: seguimento mais longo e análises de subgrupos de alto risco selecionados do estudo LINKER-MM1

Shah MR, et al.

Resultados de sobrevivência (meses) por subgrupo de doentes

Subgrupo de doentes	SLPm, meses (IC de 95%)	SGm, meses (IC de 95%)
Global (tratados com 200 mg)	NA (17,3–NE)	31,4 (23,8–NE)
BMPC <50%	NA (NE–NE)	31,4 (27,8–NE)
BMPC ≥50%	17,3 (2,5–20,8)	21,6 (10,2–NE)
Refratários a três classes	NA (7,6–NE)	21,7 (11,7–NE)
Refratários a cinco classes	NA (6,4–NE)	31,4 (10,2–NE)
sBCMA <400 ng/ml	NA (NE–NE)	NA (27,8–NE)
sBCMA ≥400 ng/ml	15,7 (3,0–NE)	23,8 (11,7–NE)

AAET comuns (qualquer grau; todos os doentes, n = 117)



O linvoseltamab pode proporcionar benefícios clínicos significativos em doentes de alto risco e outros doentes difíceis de tratar com opções de tratamento limitadas.

AAET, acontecimento adverso emergente do tratamento; BMPC, células plasmáticas da medula óssea; IC, intervalo de confiança; m, mediana; MMrr, mieloma múltiplo recidivante/refratário; NA, não alcançado(a); NE, não avaliável; sBCMA, antigénio de maturação das células B solúvel; SG, sobrevivência global; SLC, síndrome de libertação de citocinas; SLP, sobrevivência livre de progressão. Shah MR, et al. Apresentado na ASH 2024, San Diego, CA, EUA, 7–10 de dezembro de 2024. Resumo 3369.