

Mi experiencia en Mieloma Múltiple con las nuevas terapias

3° Congreso Lymphoma Experience – Puerto Varas 2024

Dra Natalia Schütz
Hospital Italiano de Buenos Aires



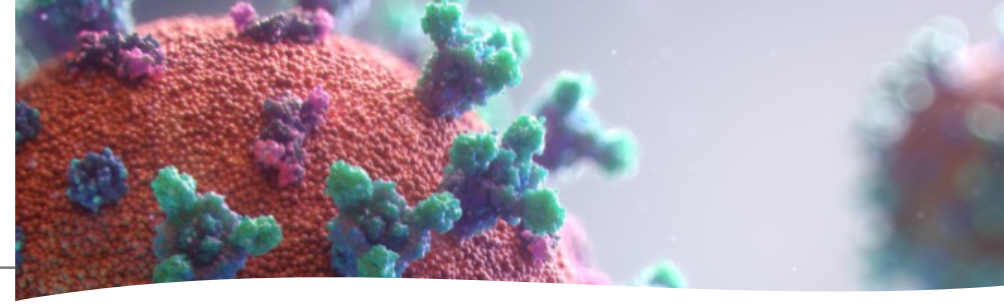
Instituto Universitario
Hospital Italiano de Buenos Aires

 **HOSPITAL ITALIANO**
de Buenos Aires

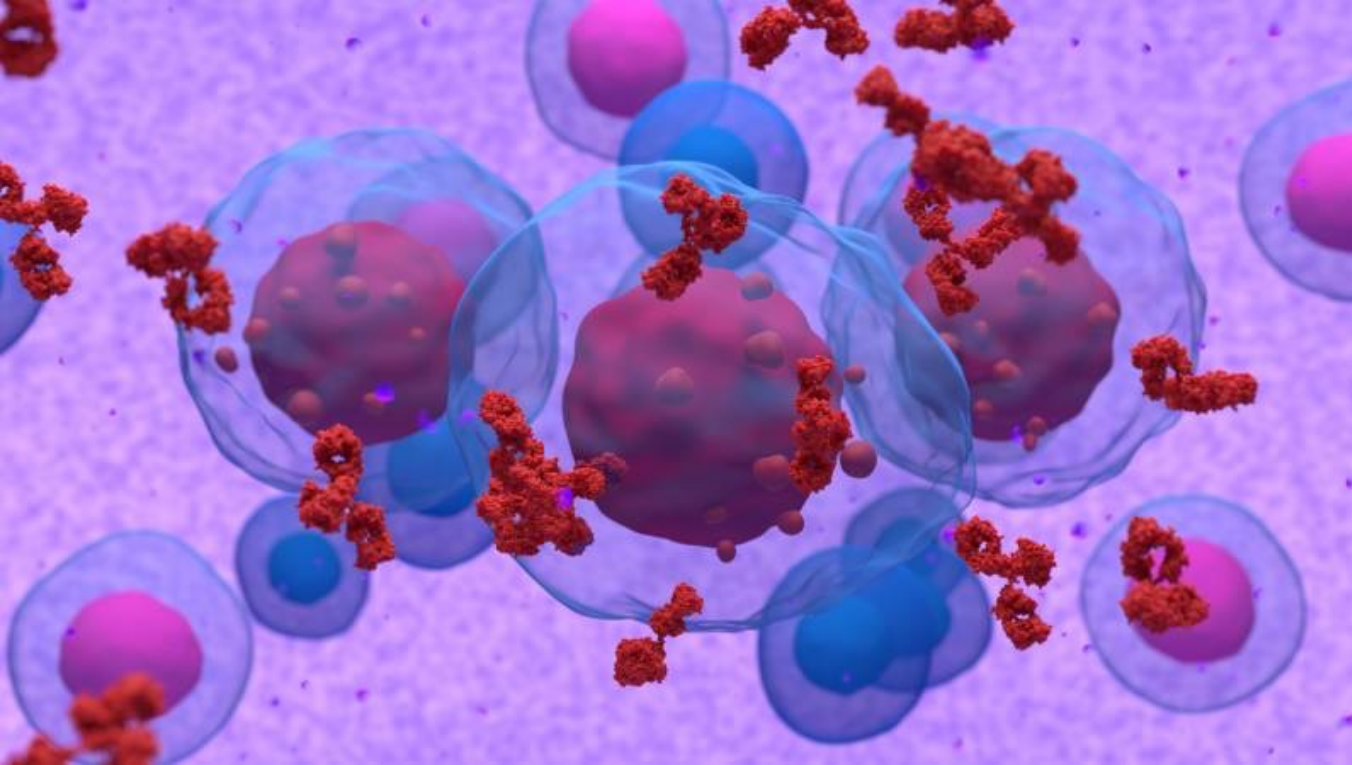
Conflictos de Interés

CATEGORÍA	
Empleado	No
Consultor	Pfizer, Janssen, Sanofi
Propiedad accionaria	No
Fondos de Investigación	No
Honorarios por conferencia	Janssen, Pfizer, Sanofi
Forma parte grupo de oradores	No
Forma parte Comité Asesor	No
Otros	No

Temas a discutir



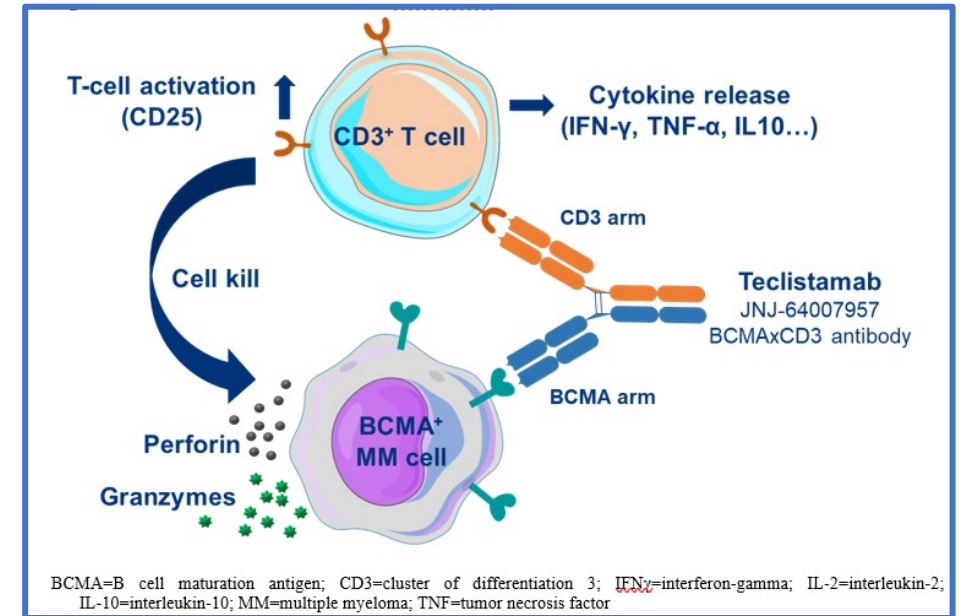
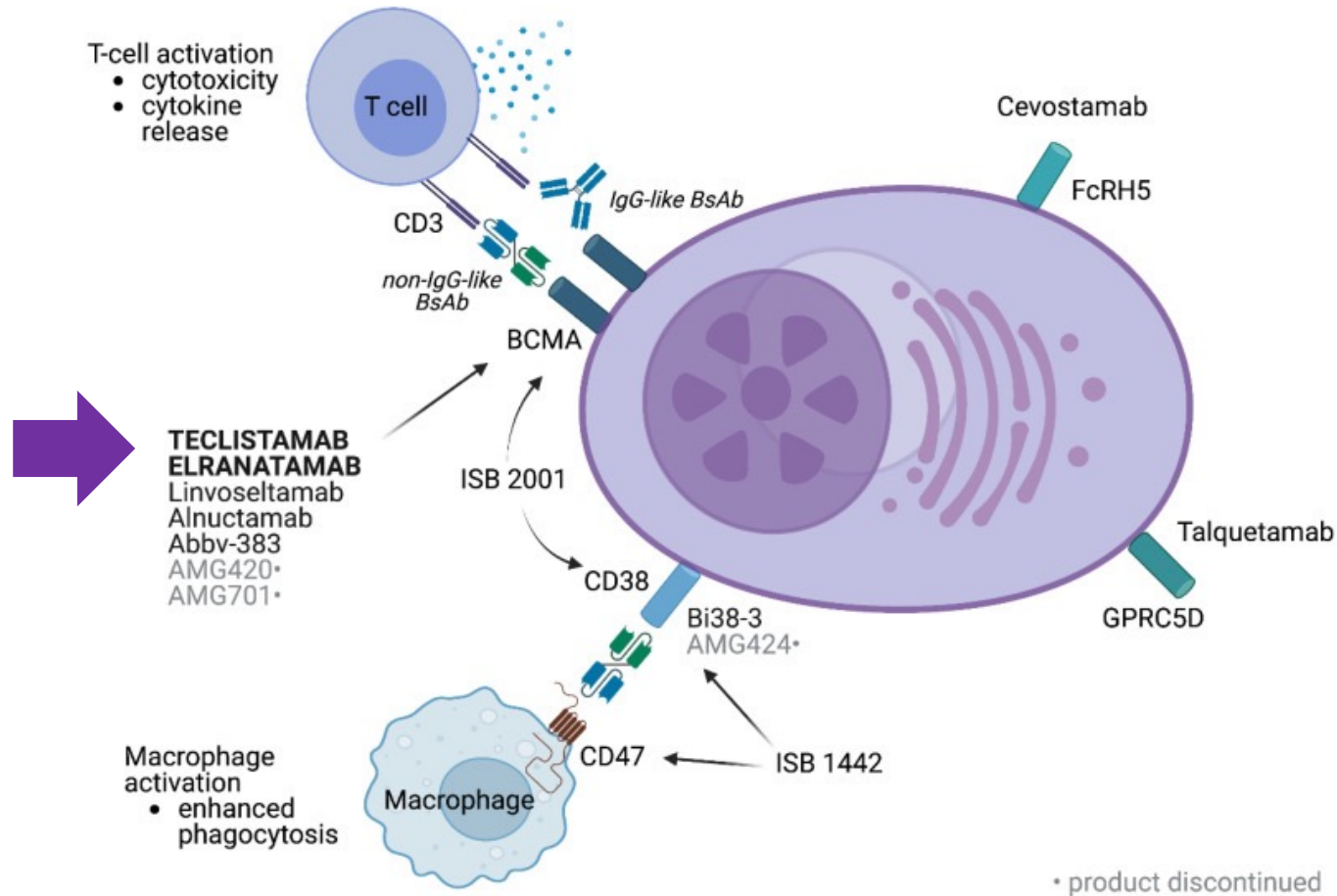
- 1**- Datos de los ensayos clínicos con el uso de Anticuerpos Biespecíficos anti BCMA.
- 2**- Experiencia en Argentina con el uso de biespecíficos. Datos prácticos de la vida real
- 3**- Experiencia con CART Cells anti BCMA en MM



Anticuerpos Biespecíficos en Mieloma Múltiple

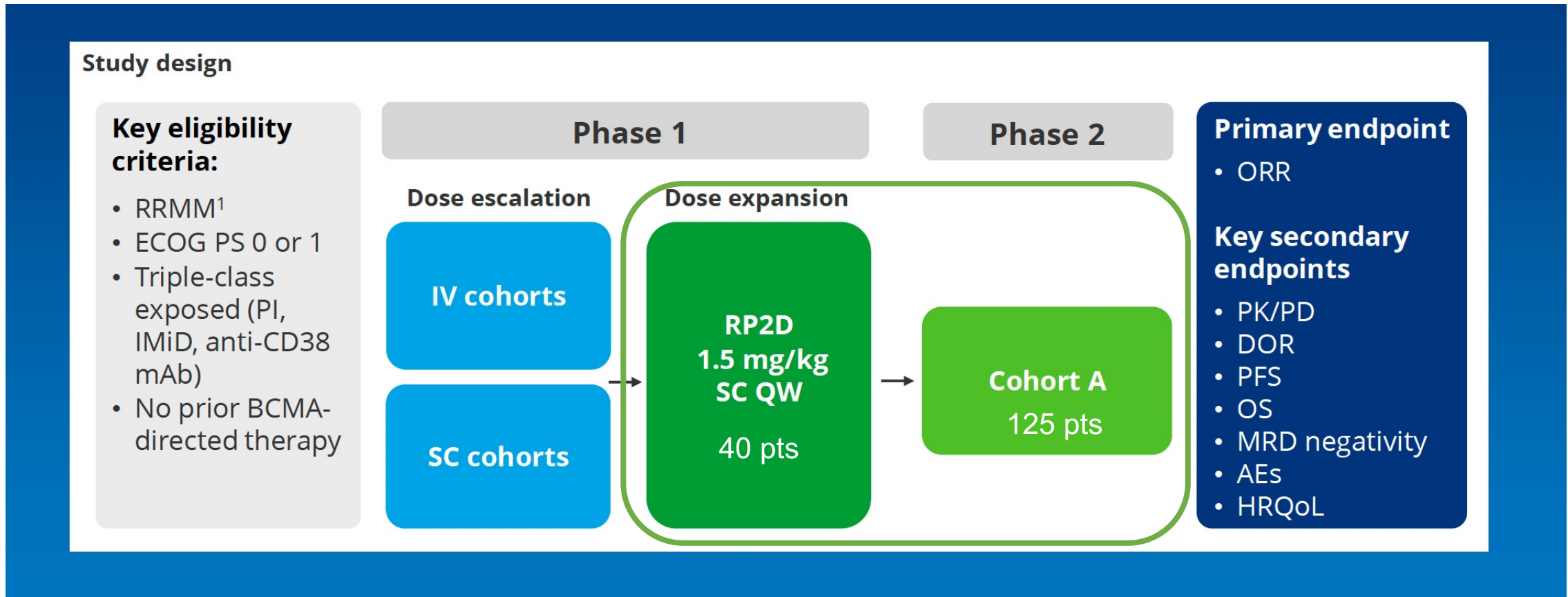
Resultados de los Ensayos Clínicos

Anticuerpos Biespecíficos



Los anticuerpos biespecíficos anti BCMA se unen al CD3 de las células T y al BCMA de las células plasmáticas para mediar en la activación de las células T y la posterior lisis de las células de MM que expresan BCMA.

MajesTEC 1 (Teclistamab) – Diseño del Estudio



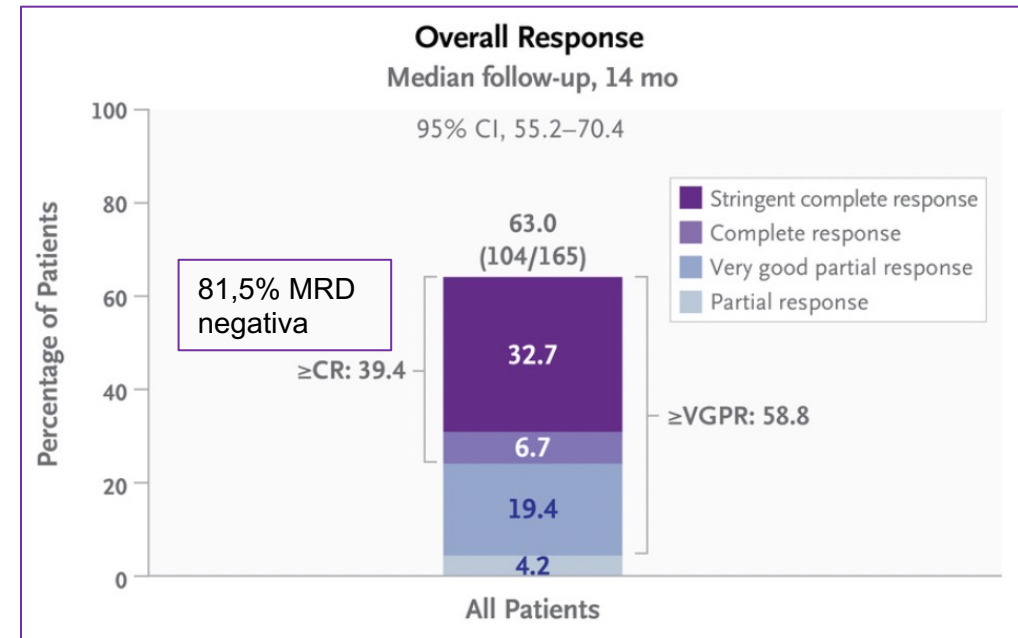
Dosis escalonadas de teclistamab SC (0.06 y 0.3 mg/kg) separadas por 2 a 4 días hasta primer dosis de tratamiento

Switch a cada 2 o incluso 4 semanas luego de los 6 meses en pacientes que alcanzan RC o mejor (Fase 2). En el estudio fase 1 se permitía desde los 4 meses a los pacientes con \geq RP

MajesTEC 1 – Resultados

Baseline characteristics

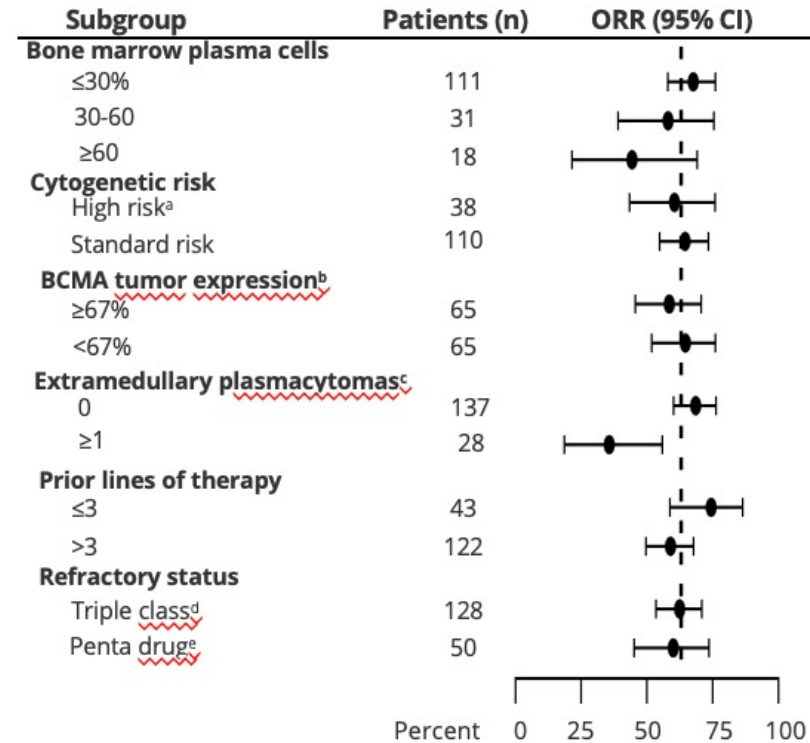
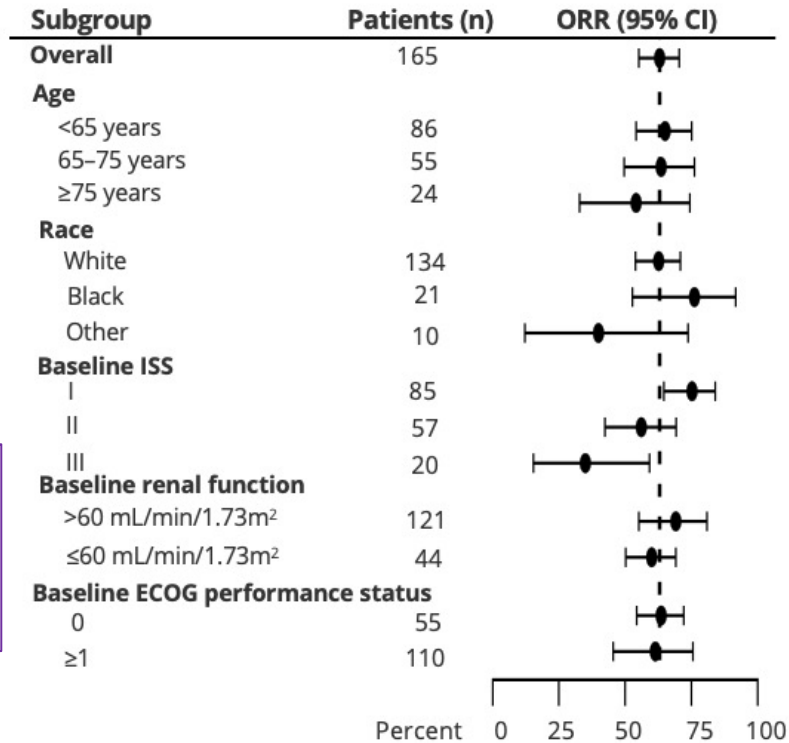
Characteristic	N=165
Age (years), median (range)	64 (33–84)
Male, n (%)	96 (58.2)
Race, n (%)	
White	134 (81.2)
Black/African American	21 (12.7)
Asian	3 (1.8)
Other	7 (4.2)
EMD, ^a n (%)	28 (17.0)
High-risk cytogenetics, n/N (%)	38/148 (25.7)
ISS stage, n/N (%)	
I	85/162 (52.5)
II	57/162 (35.2)
III	20/162 (12.3)
Time since diagnosis (years), median (range)	6.0 (0.8–22.7)
Number of prior LOT, median (range)	5 (2–14)
Prior stem cell transplant, n (%)	135 (81.8)
Exposure status, n (%)	
Triple-class ^b	165 (100)
Penta-drug ^c	116 (70.3)
Refractory status, n (%)	
Anti-CD38 mAb	148 (89.7)
Triple-class ^b	128 (77.6)
Penta-drug ^c	50 (30.3)



- Mediana de Tiempo a la respuesta: 1,2 meses
- Mediana de tiempo a ≥RC: 4.6 meses
- Mediana de DOR 21, 6 meses (26,7 meses en RC)
- Principales EAS: CRS, infecciones y citopenias

ORR TCR con SOC en el mundo real 25% (LocoMMotion)

MajesTEC 1 – Resultados



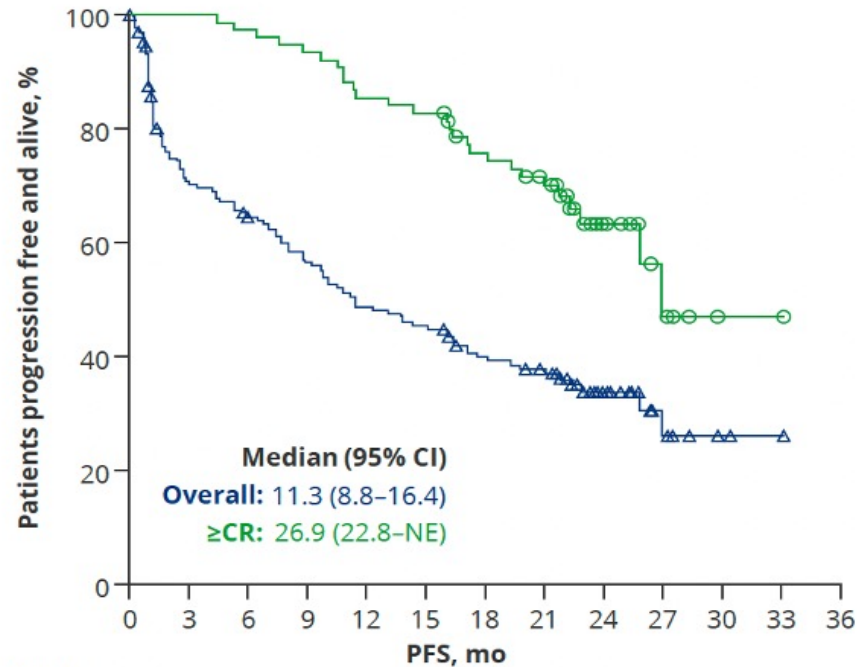
Presentación en
ASH 2023 con IRC
en Hemodíalisis

Lachenal F, et al. Poster #4739

La ORR fue consistente en todos los subgrupos clínicamente relevantes, incluyendo los subgrupos de alto riesgo citogenético y los refractarios a los pentafármacos

MajesTEC 1 – Resultados

Progression-free survival

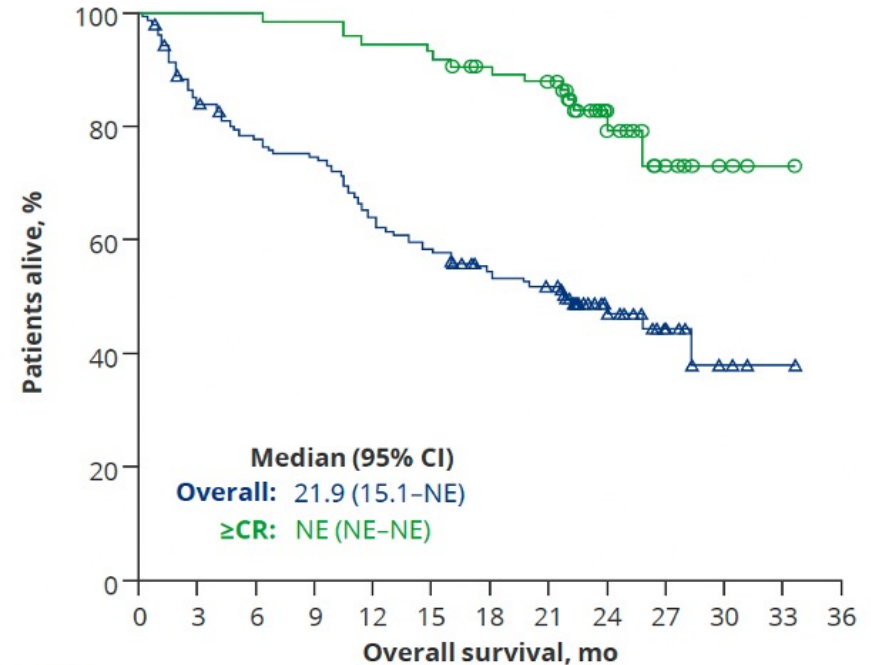


No. at risk

≥CR	75	75	73	70	64	62	54	45	17	5	1	1	0
Overall	165	110	98	86	74	69	57	48	19	6	2	1	0

—○— ≥CR —△— Overall population

Overall survival



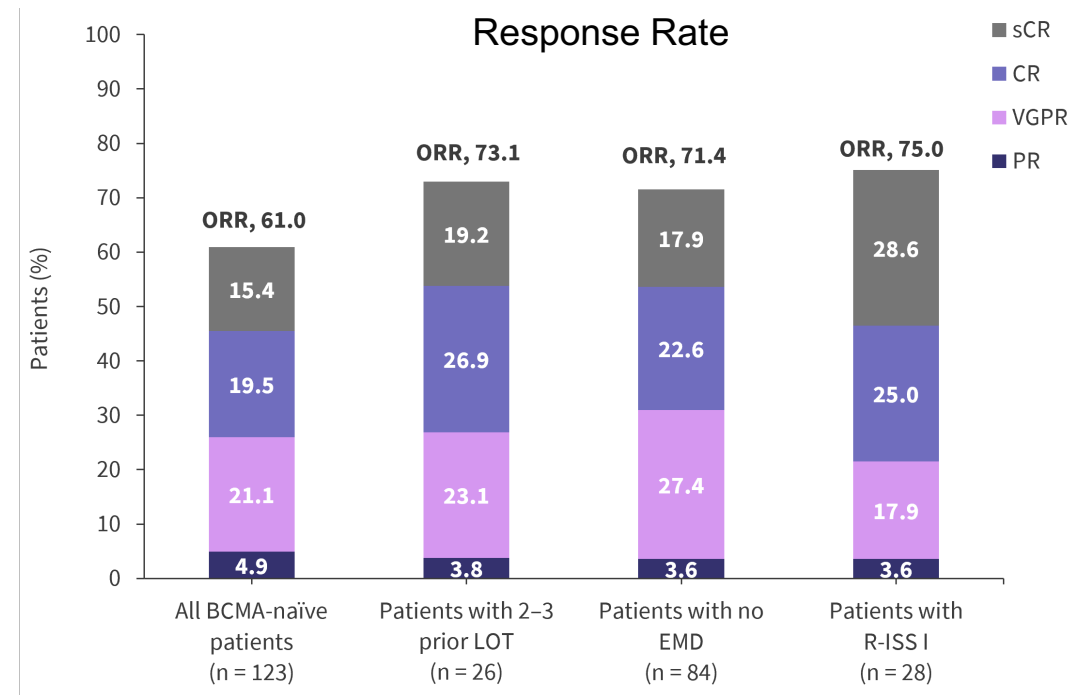
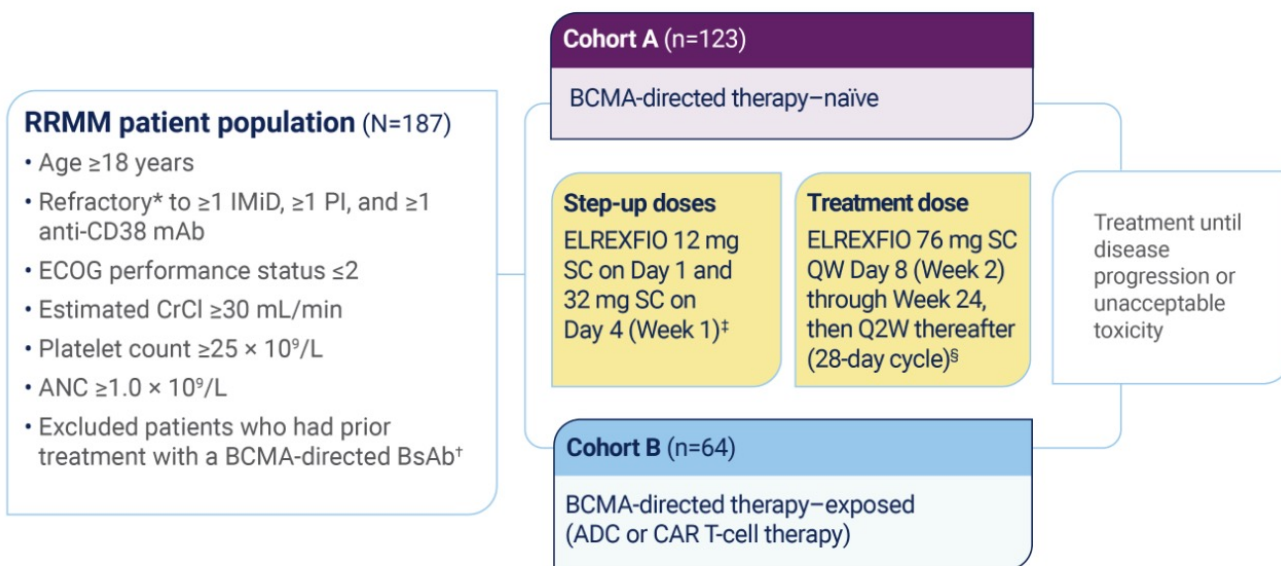
No. at risk

≥CR	75	75	75	74	71	70	65	62	23	8	3	1	0
Overall	165	136	124	119	102	93	81	76	29	11	4	1	0

—○— ≥CR —△— Overall population

SG en pacientes TCR en el mundo real 9 a 11 meses (5,6 meses para penta-refractarios) y SLP 3.9 meses

MagnetisMM 3 - Elranatamab



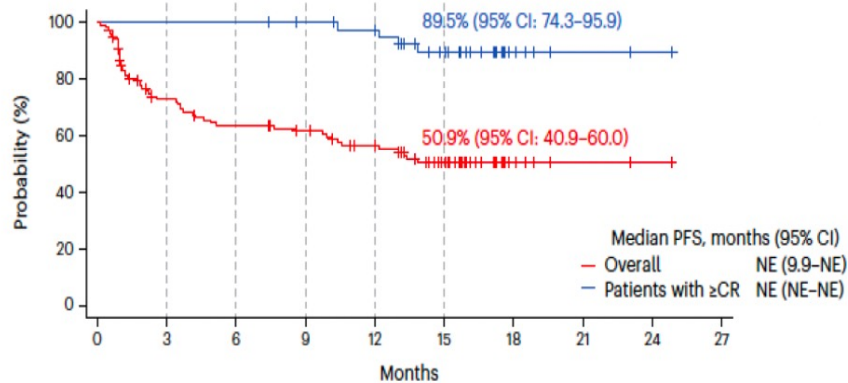
Perfil de efectos adversos: Citopenias, CRS, ICANS, Infecciones

- MRD neg in CR/stringent CR (n = 29): 89.7%
- Median time to response : 1.2 months
- Median time to best response: 4.7 months

MagnetisMM 3 - Elranatamab

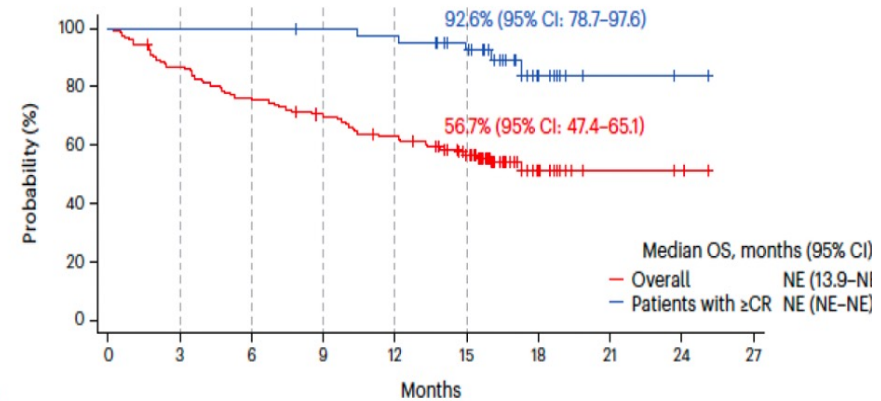
- Datos de SLP y SG

Progression-free survival



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Overall	123	78	67	62	52	37	6	2	1	0
Patients with \geq CR	43	43	43	41	38	29	6	2	1	0

Overall survival

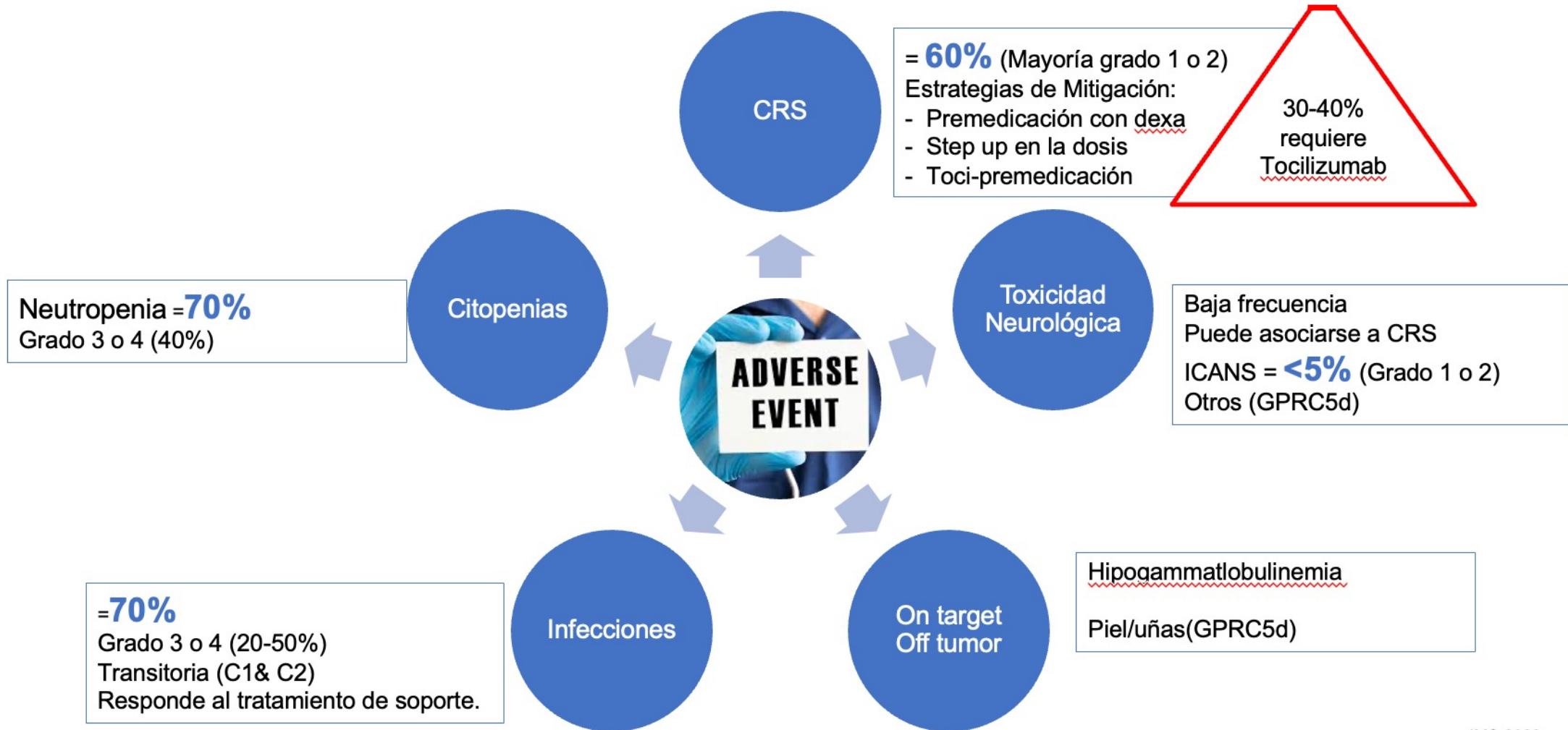


No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Overall	123	106	92	83	74	58	12	3	2	0
Patients with \geq CR	43	43	43	42	41	35	9	2	1	0

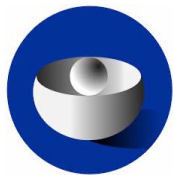
- Seguridad**

- CRS 58% (Mayoría grado 1-2)
- ICANS 3,3%
- Infecciones 42% (Grado 3-4 31% y fatal 7%).
- Neutropenia 62% (Grado 3-4 51%)

Biespecíficos en MM - Seguridad



Aprobación Biespecíficos anti BCMA



- Aprobación EMA: Monoterapia en pacientes con MMRR que hayan recibido al menos 3 terapias previas incluyendo un IMiD, un IP y un Anti CD38 y hayan progresado con la última terapia.

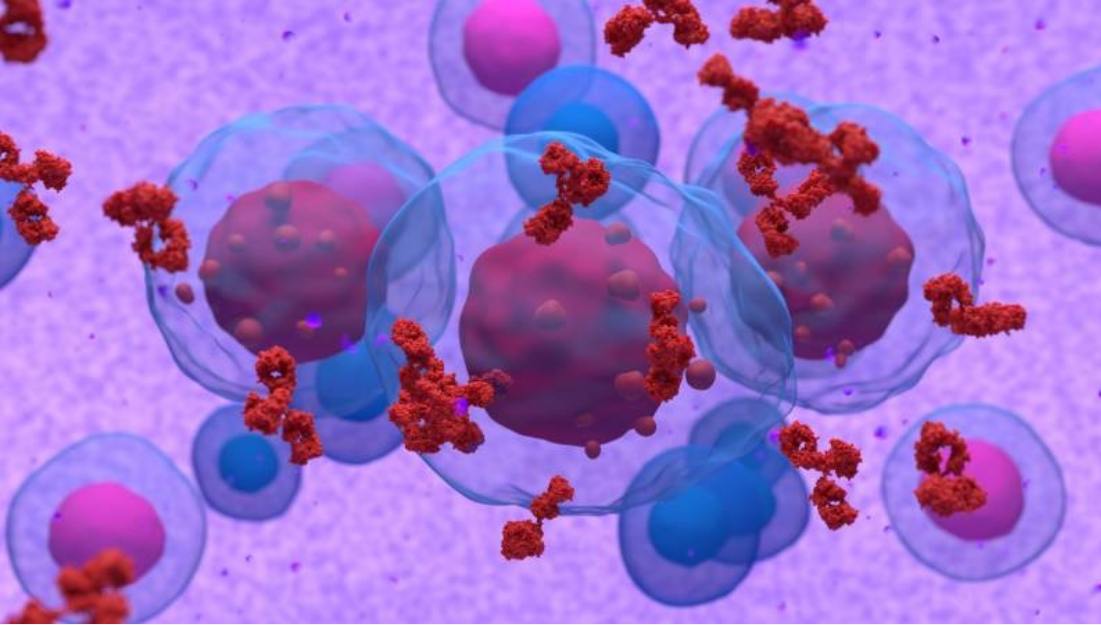


- Aprobación FDA: MMRR que hayan recibido al menos 4 líneas previas de tratamiento incluyendo un IMiD, un IP y un Anti CD38



- Aprobación Argentina: Monoterapia en pacientes con MMRR que hayan recibido al menos 3 terapias previas incluyendo un IMiD, un IP y un Anti CD38 y hayan progresado con la última terapia.





Instituto Universitario
Hospital Italiano de Buenos Aires

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

Anticuerpos Biespecíficos en Mieloma Múltiple

MI experiencia

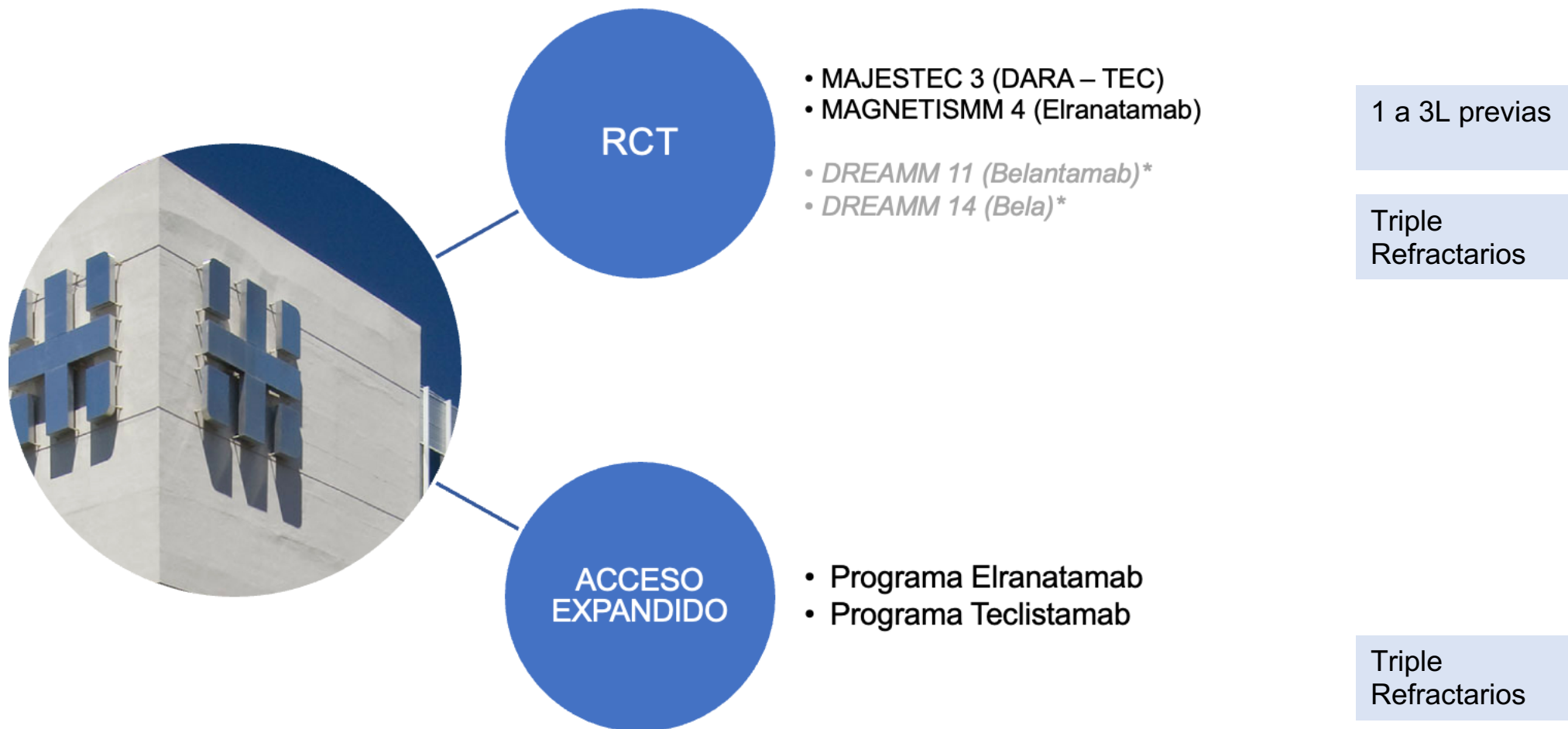


SOMOS MÁS QUE
UN HOSPITAL

MI EXPERIENCIA CON BIESPECIFICOS

ANTICUERPOS ANTI BCMA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Datos hasta abril del 2024



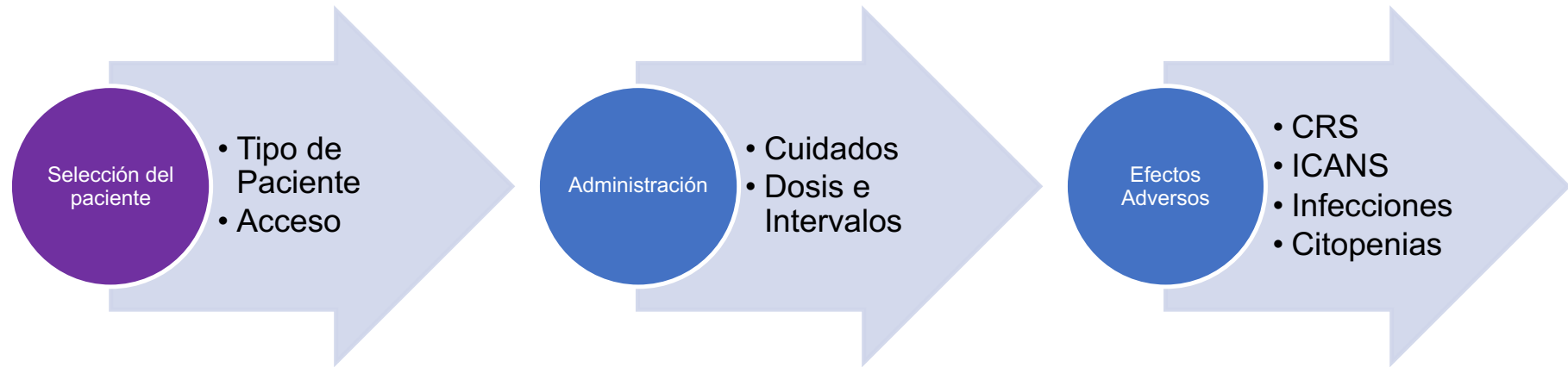
* *Inmunocombinados*

ANTICUERPOS BIESPECIFICOS ANTI BCMA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA



SOMOS MÁS QUE
UN HOSPITAL

MI EXPERIENCIA CON BIESPECIFICOS

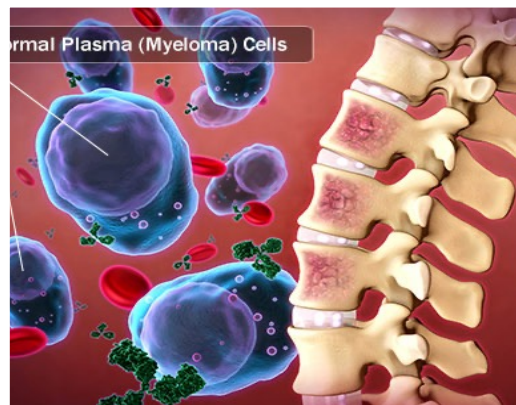


Identificación de Pacientes Candidatos a Tratamiento con Biespecíficos anti BCMA



PACIENTE

- Edad
- Performance Status
- Comorbilidades
- Fragilidad
- Preferencias



ENFERMEDAD

- Riesgo Citogenético
- Comportamiento biológico
- Enfermedad Extramedular
- Daño de órgano blanco
- Target Terapéutico



TRATAMIENTO

- Tratamientos previos
- Refratariedad a drogas
- Eficacia
- Perfil de efectos adversos
- Acceso

Identificación de Pacientes Candidatos a Tratamiento con Biespecíficos anti BCMA



DIAGNOSTICO

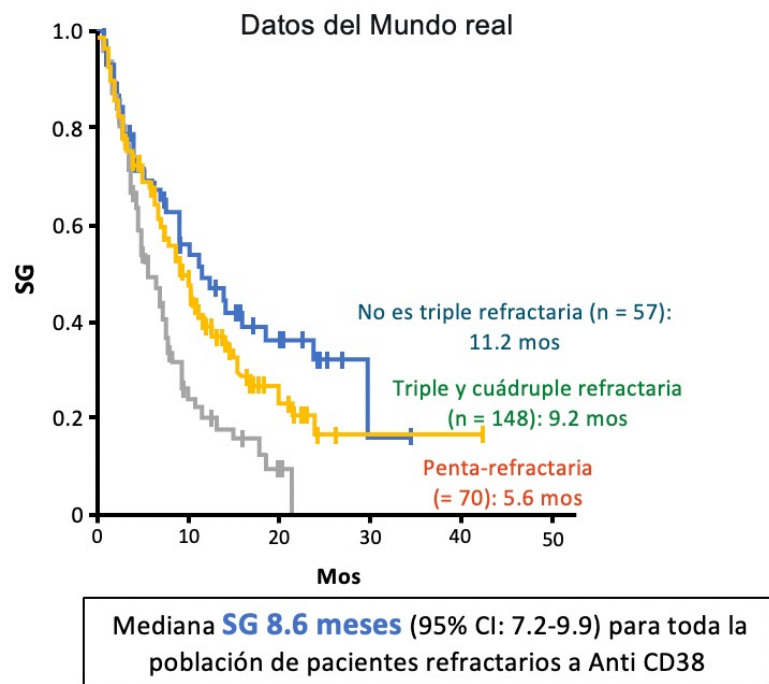
? ¿Líneas o Clases de Drogas?

¿Cuál es lugar de los Biespecíficos Anti-BCMA en el tratamiento MMRR?

Datos del Mundo real en triple expuestos tratados con SOC sin Anti BCMA

Estudio Mammoth

Estudio retrospectivo de pacientes con MM refractario a los anticuerpos CD38.

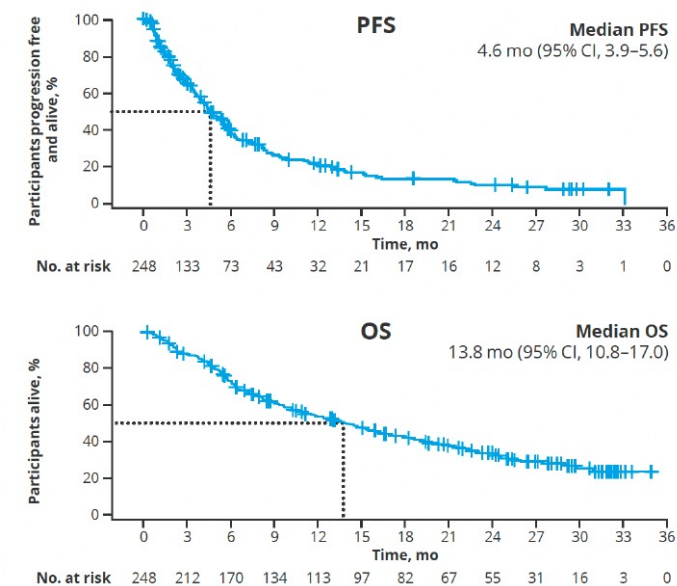


* Tratamiento de rescate más frecuente: Carfilzomib (47%), pomalidomida (65%), Lenalidomida (76%), bortezomib (68%).

Estudio LocoMMotion

Estudio prospectivo observacional del mundo real multinacional en pacientes con MMRR politratados expuestos a 3 clases de drogas (≥ 3 LOT o doble refractarios IP + IMiD)

FIGURE 2: PFS by RRC and OS at median study follow-up 26.4 months



- TCR
 - ORR 25%
 - DOR 4.5 meses
 - PFS 3.9 meses
 - OS 11.1 meses
- No TCR
 - ORR 43%
 - DOR 9.1 meses
 - PFS 8.2 meses
 - OS no estimable

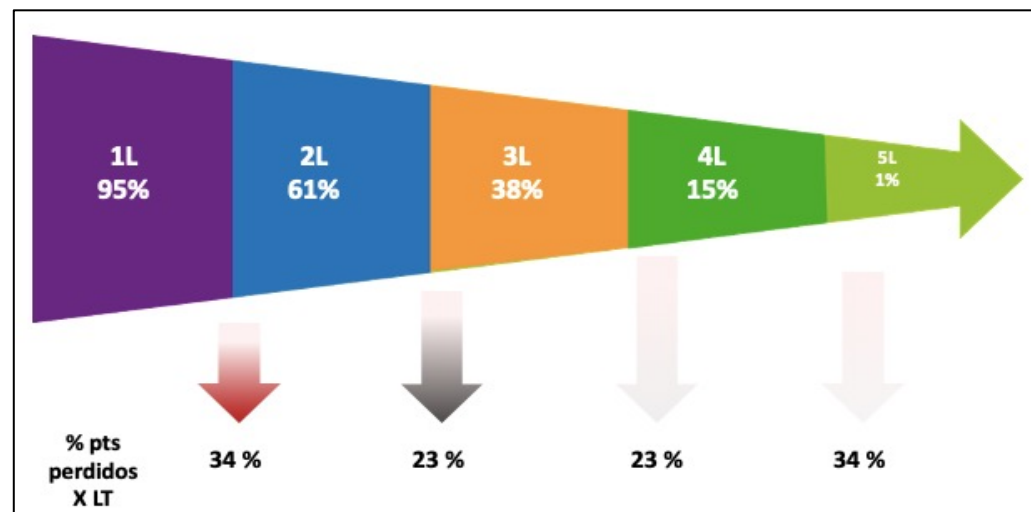
TCR = Necesidad insatisfecha en MM

¿Cuál es lugar de los Biespecíficos Anti-BCMA en el tratamiento MMRR?



En países con recursos limitados

- Pacientes jóvenes
- Pacientes FIT
- Buen performance status
- **SIN INFECCIÓN ACTIVA** al inicio del tratamiento.
- Tener en cuenta los tiempos hasta el inicio del tratamiento.
- **TRIPLE REFRACTARIOS** o **ALTO RIESGO**

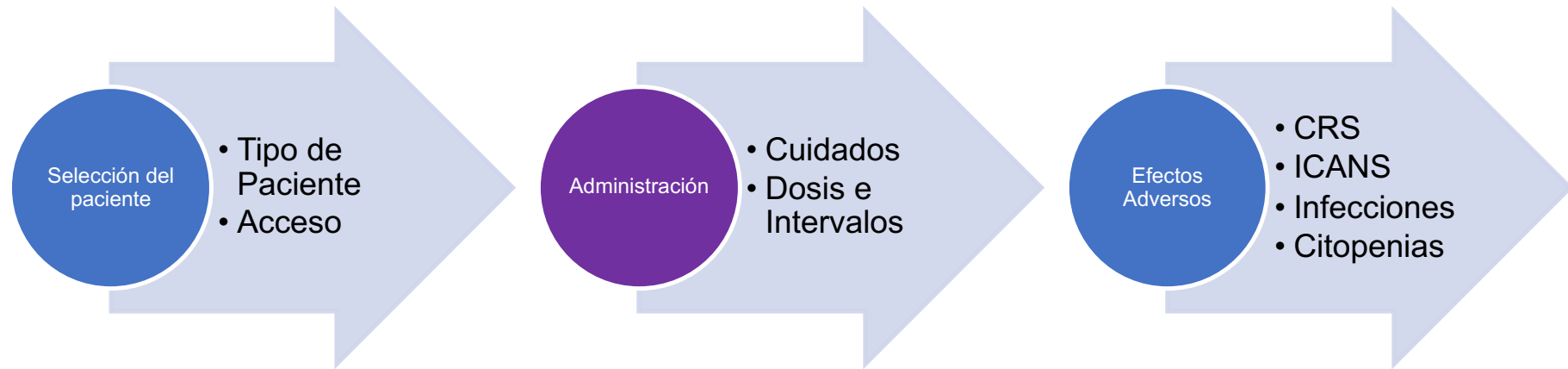


ANTICUERPOS BIESPECIFICOS ANTI BCMA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA



SOMOS MÁS QUE
UN HOSPITAL

MI EXPERIENCIA CON BIESPECIFICOS





SOMOS MÁS QUE
UN HOSPITAL

MI EXPERIENCIA CON BIESPECIFICOS

¿Qué necesito para usar en forma segura Biespecíficos en mi Centro?

- Poder internar al paciente 7 a 9 días*
- Disponibilidad de una **Terapia Intensiva**
- Disponibilidad de **Tocilizumab** en el centro.

- Constituir en **equipo** multidisciplinario de trabajo
 - Hematólogo
 - Clínico
 - Infectólogo
 - Neurólogo
 - Enfermería
 - Farmacia
 - Residentes y personal de guardia
- Establecer un **circuito de urgencia**

- Entrenar al personal
 - Identificación precoz CRS, ICANS
 - Manejo de las complicaciones

- Educar al paciente / cuidador.



* Hay propuestas de alta precoz luego de la segunda dosis.

Cuidados previos a la Administración de Biespecíficos anti BCMA

PREVIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO

- Asegurar provisión de **Tocilizumab**
 - Vacunación

 - Profilaxix ATB
 - Profilaxis antiviral
 - Control Clínico / Control neurológico basal (ICE)
- NO ADMINISTRAR** si hay alguna infección activa
- Educar al paciente
 - Alertar al equipo médico



1 a 3 horas antes PREMEDICACION

- Dexametasona 16mg VO e IV
- Difenhidramina 50mg vía oral o IV
- Paracetamol 650 o 1000mg VO

Suspender la premedicación puede suspenderse a partir del día 15 (segunda dosis plena semanal) si el paciente no ha tenido reacciones adversas. Repetir si hay retrasos o debe reiniciar el step up.

Inicio de tratamiento y Dosis en Biespecíficos anti BCMA

Step-up doses

DAY 1

Step-up dose 1

(0.06 mg/kg)

DAY 4*

Step-up dose 2

(0.3 mg/kg)

DAY 7†

First treatment dose

(1.5 mg/kg)

Teclistamab

Elranatamab

12mg

32mg

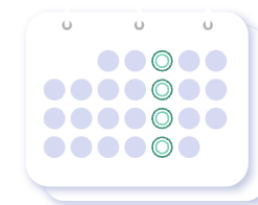
76mg

*Step-up dose 2 may be given between 2 to 4 days after step-up dose 1 and may be given up to 7 days after step-up dose 1 to allow for resolution of adverse reactions.

†First treatment dose may be given between 2 to 4 days after step-up dose 2 and may be given up to 7 days after step-up dose 2 to allow for resolution of adverse reactions.

INTERNACION

After step-up doses, once weekly dosing



(1.5 mg/kg)

76mg

Until disease progression or unacceptable toxicity



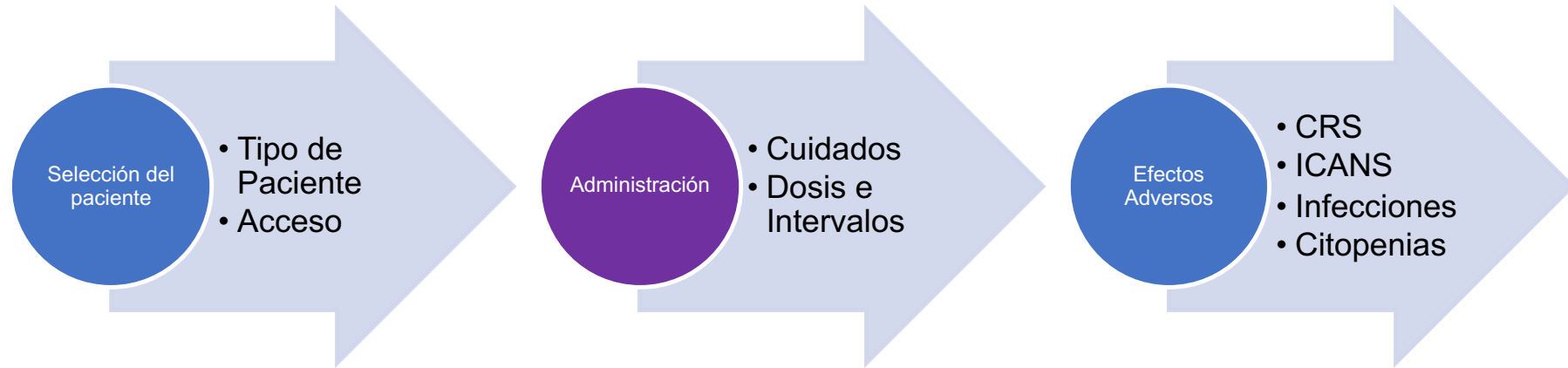
- Si el paciente interrumpe el step up > de 7 días debe reiniciarlo con la última dosis que recibió. En caso de pasar más de 28 días en cualquier momento del tratamiento debe volver a iniciar el tratamiento con la step up doce 1.
- Debido al riesgo de CRS e ICANS el paciente debe estar **internado por 48 horas después de cada dosis de step up.**

ANTICUERPOS BIESPECIFICOS ANTI BCMA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA



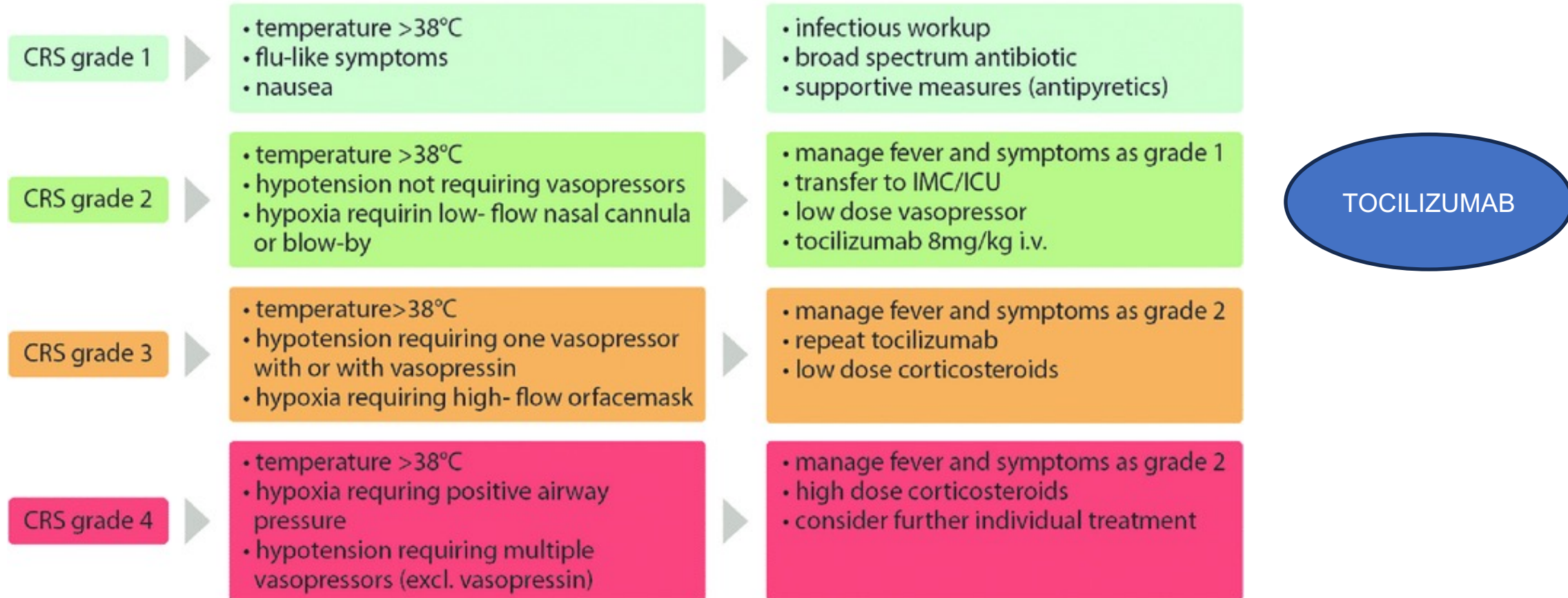
SOMOS MÁS QUE
UN HOSPITAL

MI EXPERIENCIA CON BIESPECIFICOS



Identificación y Manejo del CRS

CRS grading and management approaches



Pensar en CRS si el paciente tiene fiebre durante la semana de STEP UP. Utilizar tempranamente Tocilizumab 8mg/kg IV. Se puede repetir al con un intervalo al menos de 4 horas hasta un máximo de 3 dosis.

Identificación y Manejo del ICANS

Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Score	10 puntos
Orientation: Orientation to year, month, city, hospital. <i>4 points</i>	
Naming: Ability to name 3 objects (e.g. Point to clock, pen, button). <i>3 points</i>	
Following commands: Ability to follow simple commands (e.g. "Show me 2 fingers"). <i>1 point</i>	
Writing: Ability to write a standard sentence (e.g. "Our national bird is the bald eagle"). <i>1 point</i>	
Attention: Ability to count backwards from 100 by 10. <i>1 point</i>	

- Evaluación Basal
- Evaluación previa a cada administración de Biespecíficos
- Evaluación ante la aparición de síntomas

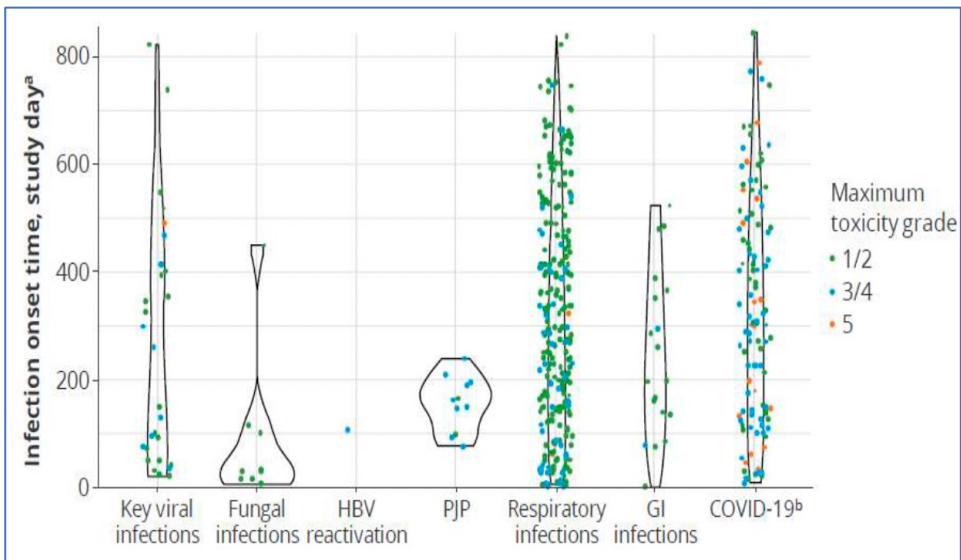
PRESTAR ATENCION A LAS OBSERVACIONES DE LA FAMILIA



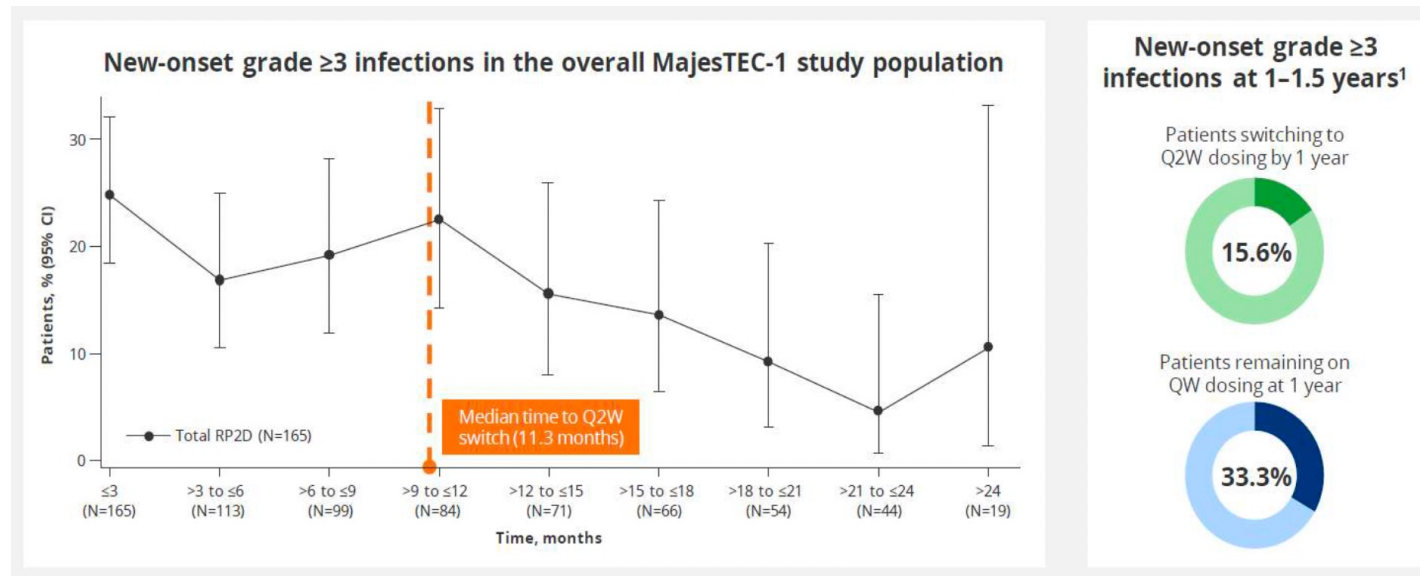
Toxicidad Neurológica (ICANS)

ICE SCORE	LEVEL OF CONSCIOUSNESS	SEIZURES	MOTOR FINDINGS	INTRACRANIAL PRESSURE
ICANS grade 1	<ul style="list-style-type: none"> awakens spontaneously fatigue ICE: 7-9 points 		<ul style="list-style-type: none"> supportive care IV hydration neurology consultation EEG/MRI consider antiepileptic drug 	
ICANS grade 2	<ul style="list-style-type: none"> awakens to voice delirius/somnolent ICE: 3-6 points 		<ul style="list-style-type: none"> supportive care as grade 1 consider ICU transfer consider antiepileptic drug, if not started low dose corticosteroids (i.e. dexamethasone 10mg) 	<p>DEXA Levetiracetam</p>
ICANS grade 3	<ul style="list-style-type: none"> awakens to tactile stimulus ICE: 0-2 points local edema on imaging seizure, that resolves with intervention 	<ul style="list-style-type: none"> Supportive care as grade 2 ICU transfer continous corticosteroids (i.e. dexamethasone 10mg every 6 hours) and antiepileptic drugs repeat MRI 		
ICANS grade 4	<ul style="list-style-type: none"> comatose ICE:0 cerebral edema life-threatening (>5min) seizure motor weakness 	<ul style="list-style-type: none"> supportive care as grade 3 high dose corticosteroids specific neurointensive treatment (status epilepticus, brain edema) consider further individual treatment 		

Infecciones en pacientes en tratamiento biespecíficos Anti-BCMA



Infecciones a lo largo del tiempo con Teclistamab



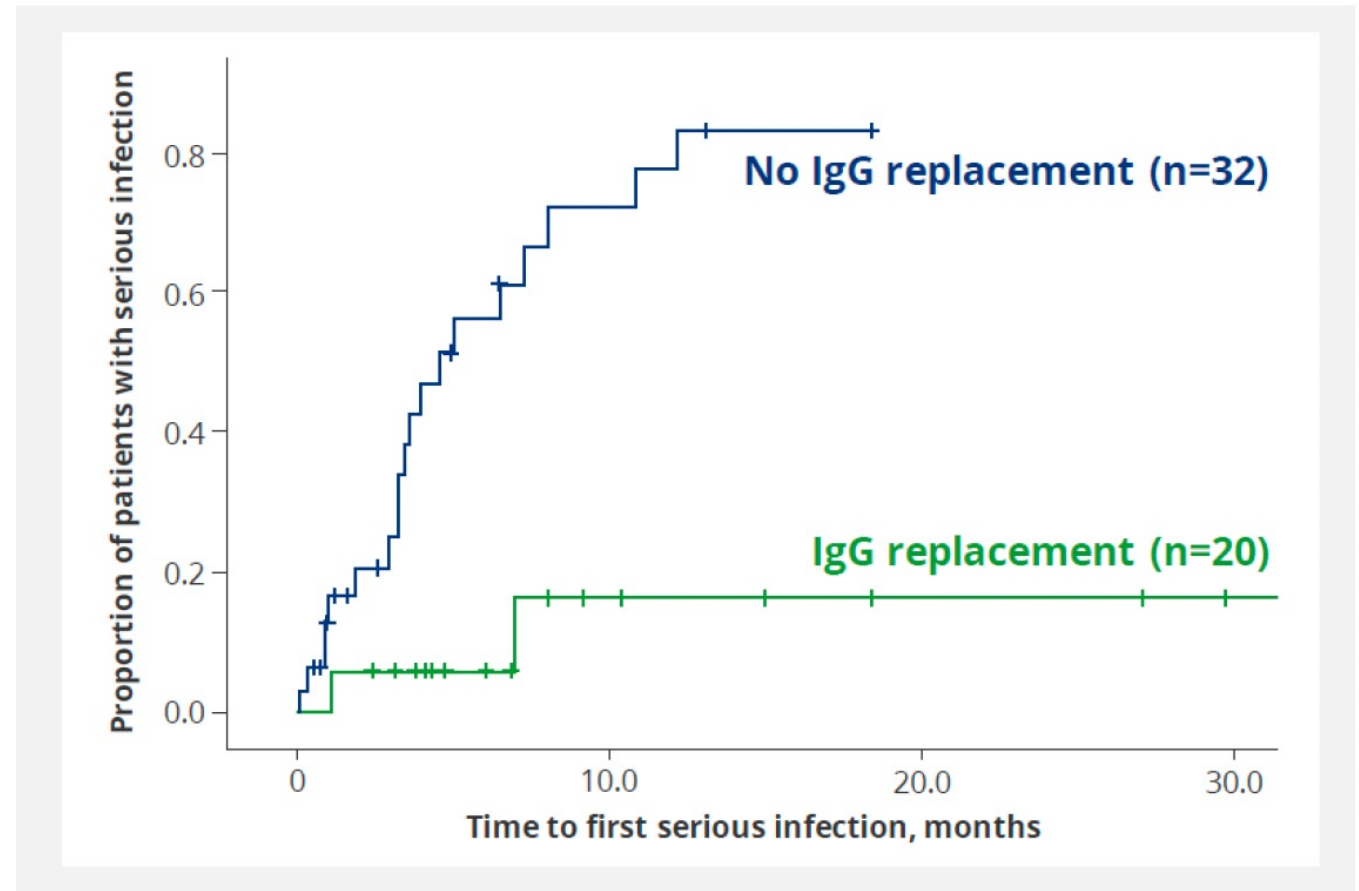
Los pacientes que switchearon a dosis cada 2 semanas tuvieron menos infecciones grado 3 y mantuvieron la respuesta (no hubo diferencias respecto al grupo que continuo en forma semanal).

Utilización de Gammaglobulina

Análisis retrospectivo en Amsterdam UMC:

- Niveles basales bajos de IgG policlona se reducen aún más luego de empezar el tratamiento con biespecíficos.
- La reposición mensual de gammaglobulina reduce significativamente el riesgo de infecciones grado ≥ 3
- La mayoría infecciones en este estudio respiratorias fueron por bacterias gram negativas.

Consistente con otro estudio con biespecíficos anti BCMA, demostró un **80% de reducción** en infecciones grado ≥ 3 con el uso de gammaglobulina.



Recomendaciones tratamiento de soporte con Biespecíficos (IMS 2023)

Based on experience from MajesTEC-1^{1,2}
and in line with recently published
consensus guidelines³⁻⁵

Before starting teclistamab, patients should be up to date with all vaccinations (including COVID-19) and screened for HBV, HCV, and HIV

Teclistamab should not be initiated in patients with any active infections



Prophylaxis for PJP, HSV, and VZV should be given to all patients

Other prophylactic antimicrobials should be administered per institutional guidelines



IgG replacement should be used to maintain IgG ≥ 400 mg/dL

IgG replacement should be administered prophylactically and/or for treatment of life-threatening infections, as well as for serious or recurrent infections, per institutional guidelines



Growth factors should be considered for grade ≥ 3 neutropenia with infection/fever and grade 4 neutropenia

Growth factors should not be given during step-up dosing or during cytokine release syndrome



Patients should be closely monitored for a range of infection types during treatment to facilitate prompt investigation and intervention

Teclistamab should not be given to patients with any active infections



CMV*
Adenovirus
Campilobacter jejuni
.....

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HSV, herpes simplex virus; IgG, immunoglobulin G; PJP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; VZV, varicella-zoster virus. 1. Moreau P, et al. *N Engl J Med* 2022;387:495-505. 2. van de Donk NWCJ, et al. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl 16):8011. 3. Rajee N, et al. *Lancet Haematol* 2022;9:143-61. 4. Ludwig H, et al. *Lancet Oncol* 2023;24:e255-69. 5. Rajee N, et al. *Blood Cancer J* 2023;13:116.

Presented by NWCJ van de Donk at the 20th International Myeloma Society (IMS) Annual Meeting; September 27-30, 2023; Athens, Greece



Biespecíficos anti BCMA en la vida real – Experiencia Argentina

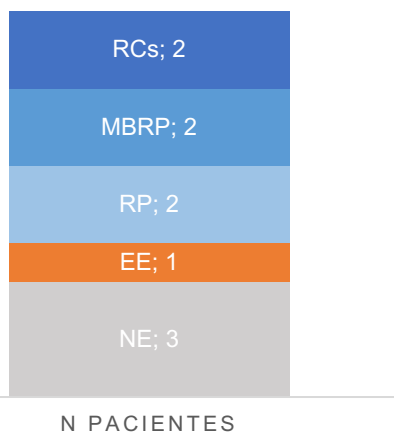
Programa de acceso expandido con Elranatamab

Características de los pacientes (N = 18)

Edad años, mediana (rango)	65 (43 – 79)
N LOT, mediana (rango)	4 (3-9)
Años del Dx, mediana (rango)	7 (2-14)
Alto riesgo CG, n (%)	4 (22)
Tratamiento previo , n (%)	
- Triple expuestos	18 (100)
- Penta-expuestos	18 (100)
- Cuadruple refractarios	9 (50)
- Penta refractarios	5 (27)

RESPUESTAS

2 RCs
2 MBRP
2 RP
1 EE
3 Pendiente



Acceso Expandido Elranatamab Argentina
Participaron 8 centros
N = 18

- 2 pts fallecieron por progresión previo a recibir el tratamiento

16 pacientes recibieron Elranatamab

- 1 pt falleció por progresión y sepsis
- 1 pt la obra social no proveyó TOCI

14 pacientes iniciaron tratamiento

- Recibieron < 1 ciclo de tratamiento
- 2 pt falleció por rápida progresión
- 1 pt abandonó luego de CRS 2
- 1 pt suspendió por flare plasmocitoma dorsal con paraplejía

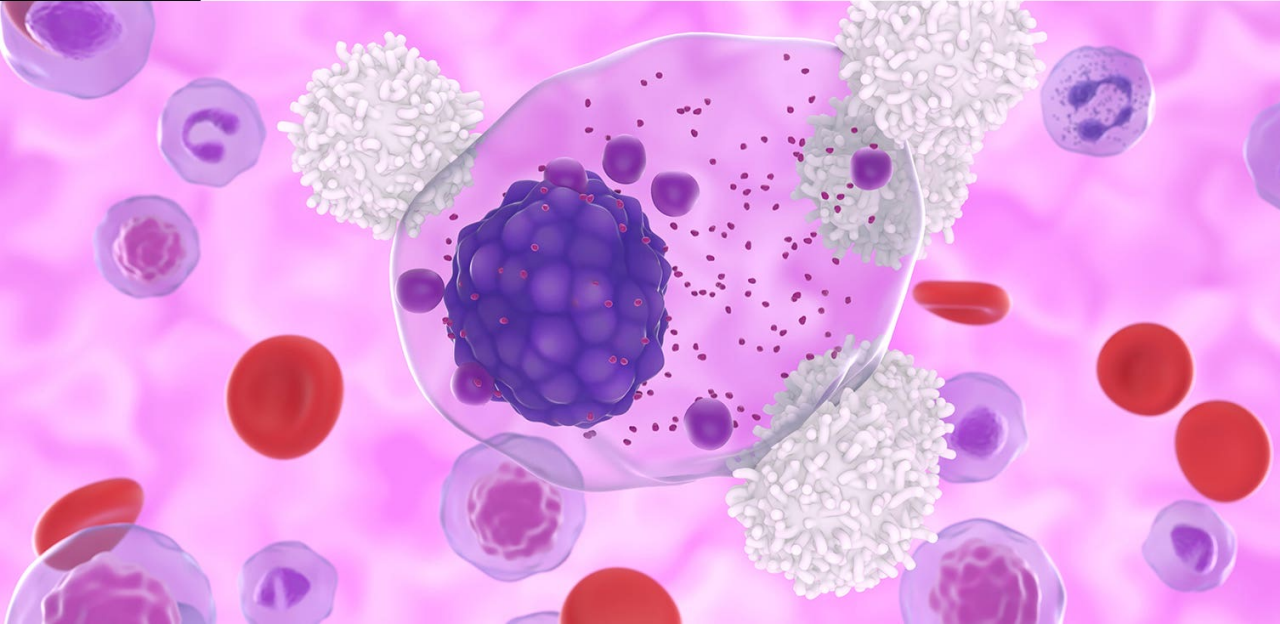
10 pacientes continúan tratamiento

Tiempo a la respuesta: 4 semanas

Biespecíficos anti BCMA en la vida real – Experiencia Argentina



- Promedio de tiempo hasta inicio de tratamiento 52 días (14 a 139 días)
- Selección de pacientes (5/18 fallecieron tempranamente por progresión, incluso antes de recibir la medicación)
- No todas las coberturas autorizaron la provisión preventiva de Tocilizumab
3pts lo compraron
1 no pudo tratarse
- Todos los centros participantes entrenaron a su personal en manejo del CRS y complicaciones.
- Los pacientes recibieron gammaglobulina con <400mg de IgG y/o infecciones si bien la indicación y frecuencia quedó a criterio del médico.
- La mayoría de los pacientes que alcanzaron respuesta switchearon a cada 15 días en algún momento.
- Prestar atención al flare. Evaluar uso de radioterapia previa especialmente en lesiones grandes para-vertebrales
- Contraindicado en pacientes con compromiso del SNC. Criterio de exclusión. Controlar la enfermedad en SNC previamente (Radioterapia)?????



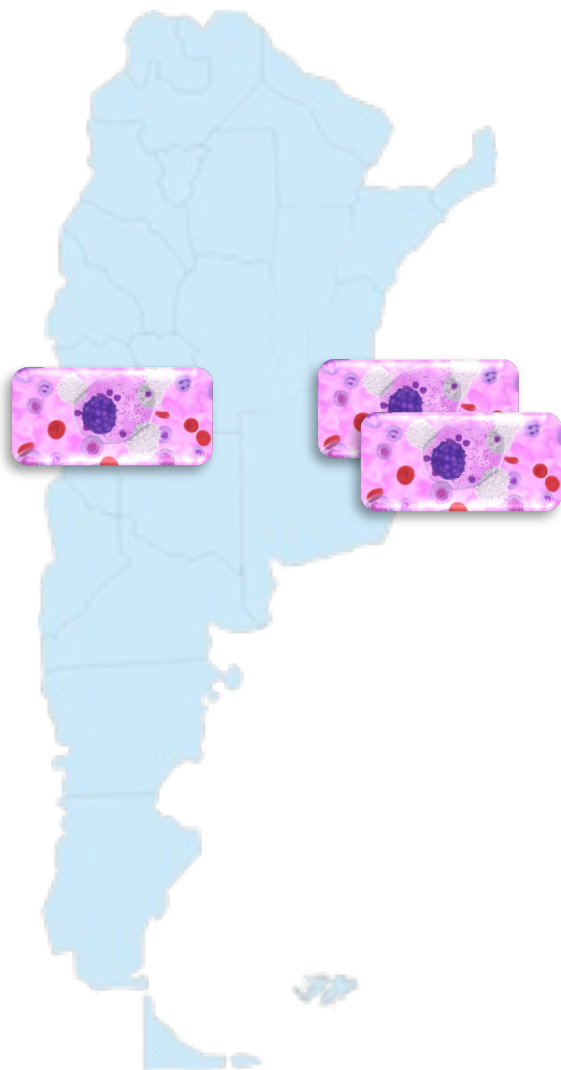
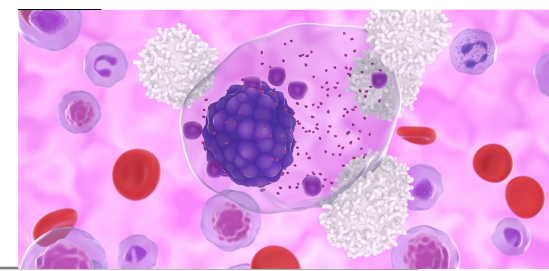
Instituto Universitario
Hospital Italiano de Buenos Aires

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

CART Cells en Mieloma Múltiple

Mi experiencia

CART Cells Anti BCMA – Experiencia Argentina (Abril 2024)



- 3 centros con Experiencia en CART Cells en Argentina en ensayos clínicos
- 1 centro de Criopreservación en el país.
- Acreditación / Proceso Acreditación **FACT-JACIE** y/o JCI
- Logística del Centro de Trasplante de Médula ósea
- Interviene INCUCAI y ANMAT.

20 paciente enrolados
15 pacientes randomizados
7 pacientes rama CART



SOMOS MÁS QUE
UN HOSPITAL

Conclusiones

- 1 Los anticuerpos biespecíficos demostraron altas tasas de respuestas y mejoras en la SLP y SG en MMRR triple expuestos (mayoría TCR). Existen múltiples estudios ongoing en otras indicaciones.
- 2 Las principales complicaciones son las infecciones, el CRS, ICANS y las citopenias.
- 3 Es fundamental entrenar al personal en la identificación y manejo de las complicaciones. Se debe disponer de tocilizumab y terapia intensiva en el centro.
- 4 Se recomienda utilizar gammaglobulina mensual y profilaxis para HSV, VZV y PCP. Baja sospecha para CMV y otras infecciones atípicas.
- 5 · Existe experiencia en la región con CART Cells en Mieloma Múltiple aunque limitada. Exige una logística especial para su implementación.



MUCHAS GRACIAS



Instituto Universitario
Hospital Italiano de Buenos Aires

 **HOSPITAL ITALIANO**
de Buenos Aires