

Dati promettenti di fase I con l'anticorpo bispecifico Teclistamab pubblicati su The Lancet

25 Agosto 2021

Sebbene la comunità del mieloma abbia beneficiato notevolmente dell'approvazione regolamentare di diverse nuove terapie, tra cui Xpovio, Blenrep e, più recentemente, il prodotto anti-BCMA CAR T-cell Abecma, c'è ancora un sostanziale bisogno insoddisfatto per i trattamenti che possono ottenere risposte profonde e sostenute quando la malattia non risponde più al trattamento standard. E' quindi molto incoraggiante vedere i primi risultati promettenti raggiunti con l'anticorpo bispecifico teclistamab.

Come Funzionano Gli Anticorpi Bispecifici

Gli anticorpi monoclonali bispecifici sfruttano l'attività delle cellule T del paziente nel microambiente del midollo osseo che circonda il mieloma. Uno dei due bracci dell'anticorpo si lega tramite il recettore CD3 alle cellule T. Il secondo braccio si lega attraverso il BCMA (antigene di maturazione delle cellule B, una proteina coinvolta nella crescita e nella sopravvivenza delle cellule del mieloma) o altri recettori in alcuni prodotti, alle cellule del mieloma vicine. Questa attività aumenta significativamente gli effetti del trattamento anti-mieloma.

I diversi anticorpi bispecifici per il trattamento del mieloma sono attualmente in fase di valutazione. Ma teclistamab è il più avanti nel processo di sviluppo iniziale e di sperimentazione clinica, in gran parte perché le informazioni preliminari hanno indicato sia un'efficacia significativa (risposta nei pazienti refrattari) che una tollerabilità accettabile.

I Primi risultati con teclistamab

Il Teclistamab è un anticorpo bispecifico anti-BCMA e CD3. Dr. Saad Usmani dal Levine Cancer Institute di Charlotte, Carolina del Nord è l'autore principale del manoscritto Lancet recentemente pubblicato. Lo studio del Dr. Usmani offre dati su 157 pazienti trattati con teclistamab, che è stato somministrato per via endovenosa ogni due settimane o mediante iniezione sottocutanea (sotto la pelle) settimanale.

I primi obiettivi di questo studio di fase I erano di valutare sia le tossicità che le diverse vie di somministrazione e dosaggi. Le tossicità importanti includevano infezioni, sindrome da rilascio di citochine (una reazione immunitaria) e neurotossicità. I ridotti livelli ematici erano frequenti, in particolare la riduzione dei globuli bianchi (neutropenia) nel 48% dei pazienti, l'anemia nel 33% e la riduzione dei livelli delle piastrine nel 23%.

La Dose raccomandata di fase II

Quaranta pazienti sono stati trattati con la dose raccomandata di fase II di 1.500 ug /Kg per via sottocutanea alla settimana e sono stati seguiti per circa 6 mesi. Tra i 33 gruppi di pazienti triplo refrattari

(non soddisfatti) nello studio, il tasso di risposta è stato del 61%. Il trattamento in corso era fattibile e le risposte si sono approfondite nel tempo. La sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi è stata del 67%, questo significa che le risposte sono state sostenute.

Gli autori dello studio notano che il teclistamab era ben tollerato e gli eventi avversi erano generalmente lievi e gestibili. L'anticorpo monoclonale teclistamab tec4 ha un'emivita prolungata nel sangue e il dosaggio settimanale ha portato ai livelli soddisfacenti di trattamento nel flusso sanguigno.

Conclusione

Teclistamab è una nuova terapia anticorpale bispecifica importante e promettente. Le ulteriori dati dello studio di fase II sono necessari per valutare il pieno impatto della terapia. Lo schema sottocutaneo settimanale deve essere gestibile per i pazienti.

The exact "ideal niche" or optimal initial and sequential treatment situation for use of a bispecific such as teclistamab, as opposed to, for example, the BCMA-targeted monoclonal antibody-drug conjugate Blenrep and anti-BCMA CAR T-cell products (such as Abecma) will be established in the real-world setting

L'esatta "nicchia ideale" o situazione di trattamento iniziale e sequenziale ottimale per l'uso di un bispecifico come teclistamab, al contrario, ad esempio, BCMA-targeted monoclonal antibody-drug coniugato Blenrep e dei prodotti di anti-BCMA CAR T-cell (come Abecma) sarà stabilito nel mondo reale. Un vantaggio di teclistamab è che è un prodotto off-the-shelf che può essere somministrato in clinica, senza la necessità di terapia di bridging. Né è soggetta a ritardi nella produzione di un prodotto cellulare come CAR-T cells.

L'International Myeloma Working Group ha istituito un registro di immunoterapia, guidato dal Dr. Thomas Martin (Università della California, San Francisco) e dal Dr. Yi Lin (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota), che sarà di grande aiuto in questa valutazione nel mondo reale del beneficio del trattamento, problemi di qualità della vita e tossicità.

La potenziale disponibilità futura di un'altra opzione di terapia immunitaria attiva è chiaramente uno sviluppo molto positivo.