

Ciò che i pazienti devono sapere su Tecvayli (teclistamab-cqyv)

Novembre 16, 2022

Tecvayli™ (teclistamab-cqyv) è un nuovo anticorpo bispecifico recentemente approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense il 25 ottobre “per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante o refrattario (RRMM), che in precedenza avevano ricevuto quattro o più linee terapeutiche precedenti, tra cui un inibitore del proteasoma, un farmaco immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38”, afferma il comunicato stampa di Johnson & Johnson.

Questo è il primo anticorpo bispecifico a ricevere l'approvazione della FDA e la terza terapia immunitaria ad essere diretta contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) sulla superficie delle cellule del mieloma dopo belantamab (un farmaco anticorpo coniugato) e il recettore dell'antigene chimerico (CAR) T -terapie cellulari, idecabtagene vicleucel (ide-cel) e ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel).

Teclistamab è un anticorpo con due bracci: uno si lega all'antigene BCMA sul mieloma e l'altro, ai linfociti T nel microambiente circostante tramite un recettore CD3 sui linfociti T, conferendo a questo anticorpo bispecifico il suo meccanismo d'azione unico. Le cellule T collegate e attivate rilasciano granuli citotossici che si combinano con l'effetto di collegamento diretto del BCMA per distruggere le cellule del mieloma.

Risultati complessivi del processo MajesTEC-1

Risposte

Il tasso di risposta complessivo è stato del 63% (104/165) con il 58,8% che ha ottenuto una risposta parziale molto buona (VGPR) o migliore e il 39,4% che ha ottenuto una risposta completa (CR) o migliore. La cosa forse più impressionante è che dopo 12 mesi, circa il 70% dei pazienti ha mantenuto le proprie risposte. Le risposte di solito si verificano entro 1-2 mesi.

Effetti collaterali

I problemi principali che influiscono sul percorso tipico di un paziente con Tecvayli sono legati a potenziali tossicità, effetti collaterali e logistica della somministrazione del trattamento.

La maggior parte dei pazienti sviluppa una bassa conta ematica che migliora nel tempo. Inoltre, la maggior parte dei pazienti sviluppa la sindrome da rilascio di citochine di basso grado (CRS) costituita da febbre e bassa pressione sanguigna. Circa la metà dei pazienti richiede di essere trattata con un trattamento anticorpale specifico chiamato tocilizumab (spesso chiamato toci).

Circa il 6% dei pazienti ha sviluppato la sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immuni (ICANS) che includeva un attacco in un paziente. Un altro paziente ha avuto una sindrome neurologica chiamata Guillain-Barre nello studio MajesTEC-1.

Per ridurre al minimo le tossicità e garantire la massima sicurezza, i pazienti vengono generalmente ricoverati in ospedale per 1-2 settimane all'inizio del trattamento.

Programma della dose iniziale in ospedale per aumentare la dose

Tutte le dosi di teclistamab sono somministrate per iniezione sottocutanea. Per ridurre la probabilità di CRS o ICANS, il paziente tipico viene ricoverato in ospedale per quello che viene chiamato un programma di dosaggio iniziale graduale:

Giorno 1: la prima dose è una dose ridotta di 0,06 mg/kg

Almeno 48 ore dopo la prima dose: la seconda dose è 0,3 mg/kg

Almeno 48 ore dopo la seconda dose: la terza dose è 1,5 mg/kg, che è una dose intera

Almeno 48 ore dopo la terza dose: il paziente può essere dimesso

Si noti che ciascuna dose può essere ritardata se si verificano CRS e/o ICANS significativi.

Potrebbe essere necessario un trattamento con liquidi per via endovenosa e/o tocilizumab (come indicato sopra) per la CRS. C'è sicuramente una curva di apprendimento in termini di come gestire al meglio questo periodo di step-up. I centri coinvolti nelle prove precedenti saranno più esperti. I nuovi siti avranno bisogno di tempo per attivarsi con la strategia di valutazione e mitigazione del rischio (REMS) richiesta per essere allestiti.

Trattamento di follow-up e terapia di supporto

Una settimana dopo la terza dose (la prima dose completa), i pazienti possono riprendere la somministrazione settimanale iniziando con la dose completa di 1,5 mg/kg. Qualsiasi CRS e/o ICANS sarebbe stato risolto a questo punto. Tuttavia, l'emocromo di solito continua per i primi 2 mesi, il che può far sentire i pazienti stanchi o affaticati.

Teclistamab sopprime il sistema immunitario necessario per combattere le infezioni. Nello studio MajesTEC-1, il 76% dei pazienti ha sviluppato un'infezione, il 44% ha sviluppato infezioni gravi (compresa la polmonite al 18%) e il 18% ha sviluppato COVID-19. Si sono verificate anche infezioni cerebrali insolite, tra cui leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e polmonite da pneumocisti fungine (PCP).

Alcune misure chiave per prevenire l'infezione:

- Assicurarsi che non sia presente l'epatite B
- Considerare un trattamento antivirale con aciclovir, ad esempio, per prevenire l'herpes zoster o focolai di herpes
- Considerare l'uso dell'antibiotico Bactrim (trimetoprim e sulfametossazolo) per prevenire le infezioni fungine
- Assicurarsi che il paziente sia in regola con le vaccinazioni COVID-19 e l'anticorpo monoclonale per la profilassi pre-esposizione, Evusheld™
- Potrebbe essere necessario prendere in considerazione l'uso di gammaglobuline (IVIg) per via endovenosa per il controllo delle infezioni

Lungo la strada, potrebbero essere necessarie trasfusioni di sangue e fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) o iniezioni di filgrastim per aumentare i livelli di globuli bianchi. Ovviamente, le migliori pratiche per il monitoraggio di possibili infezioni sono essenziali per affrontare e curare rapidamente le infezioni.

Domande sul quadro generale

È possibile che man mano che l'esperienza di un paziente con teclistamab cresce, diventi più sicuro sottoporsi a trattamenti senza dover andare in ospedale. Tuttavia, in questo momento (e molto probabilmente nel prossimo futuro) ricevere cure in ospedale sarebbe ancora l'approccio più sicuro e altamente raccomandato.

Distanziare le dosi nel tempo aiuta sicuramente con il recupero e riduce al minimo le tossicità. È stato anche possibile riavviare la terapia una volta risolte le complicanze.

Il mantenimento a lungo termine può finire per essere 2-4 settimane di somministrazione. Chiaramente, gli studi che esaminano durate fisse di terapia più brevi saranno utili per guidare le migliori strategie in corso.

Teclistamab diventerà sicuramente più disponibile come opzione standard rispetto agli attuali approcci CAR T che richiedono una pausa di 4-6 settimane con terapia ponte e attese incerte anche nei centri più attivi e di alto livello.

Questa è un'ottima notizia per i pazienti che hanno un disperato bisogno di un'opzione di riserva per ottenere una risposta. I costi della terapia in corso e delle cure di supporto possono emergere come problemi nel tempo, ma si spera non siano proibitivi.

Conclusione

Il futuro è luminoso nel campo in continua evoluzione delle terapie immunitarie, con teclistamab come una nuova opzione davvero importante ed entusiasmante.

Altri bispecifici (anche trispecifici) sono in fase di sperimentazione clinica e forniranno senza dubbio ulteriori opzioni, insieme ad anticorpi contro nuovi bersagli come GPRC5D (recettore accoppiato a proteine G, classe C, gruppo 5, membro D), FCRH5 (recettore Fc-omologo 5) e più recenti

terapie a base di cellule CAR T con una produzione più rapida e nuovi bersagli.

Rimanere ben informati sulle nuove ed eccellenti opzioni di trattamento è la chiave per garantire i migliori risultati per ogni paziente.