

# Terapia de Células CAR T para el Mieloma Múltiple: Qué Implica, Posibles Resultados

(CAR T-cell Therapy for Multiple Myeloma:  
What's Involved, Potential Outcomes)

**Simposio de Supervivencia  
Celebrando una Segunda  
Oportunidad en la Vida**

27 de Abril – 3 de Mayo, 2024



**Tulio Rodriguez MD**

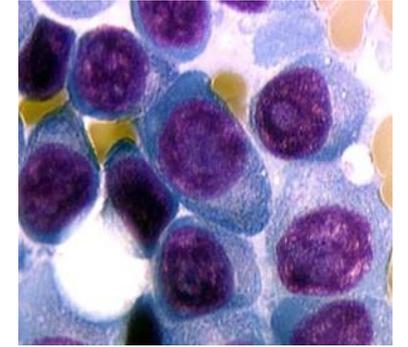
Profesor de Medicina en la Universidad de  
Medicina y Ciencia Rosalind Franklin y  
Director de Hematología, Trasplante de  
Médula Ósea y Programa de Terapia Celular  
en el Centro Oncológico City of Hope de  
Chicago y

# Objetivos

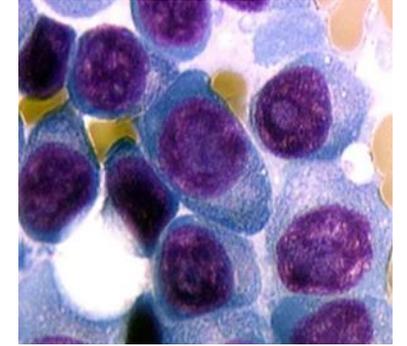
- Entender qué es el Mieloma Múltiple, cuáles son sus síntomas, y cómo se diagnostica.
- ¿Qué es la Terapia de Células CAR T?
- Implicaciones de la Terapia CAR-T para el Mieloma Múltiple.
- Eficacia
- Toxicidades
- Direcciones Futuras

# Qué es el Mieloma Múltiple

- El **Mieloma Múltiple (MM)** – **cáncer** de las **células plasmáticas**.
- Células plasmáticas: fabrican **anticuerpos** que atacan a los gérmenes.
- Tratamiento: quimioterapia, inmunoterapia y trasplante de células madres.
- No se conoce una cura para el MM pero con una terapia adecuada, se alarga la sobrevida manteniendo una buena calidad de vida.
- MM se caracteriza por **recurrencias** y períodos de remisión hasta que la enfermedad se torna **refractaria**.

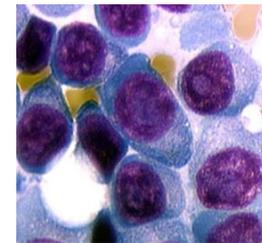


# Síntomas del Mieloma Múltiple



1. **Dolor óseo:** huesos largos.
2. **Fatiga**
3. **Infecciones recurrentes:** Células plasmáticas anormales afectan la función del sistema inmunológico.
4. **Fracturas óseas**
5. **Insuficiencia renal**
6. **Hipercalcemia:** Niveles elevados de calcio en sangre.
7. **Problemas neurológicos:** Puede afectar nervios y causar entumecimiento, debilidad, o dolor.
8. **Aumento de la viscosidad sanguínea:** Proteínas anormales pueden espesar la sangre y afectar la circulación.
9. **Cambios en la orina:** Proteínas y otros productos de desecho pueden aparecer en la orina.

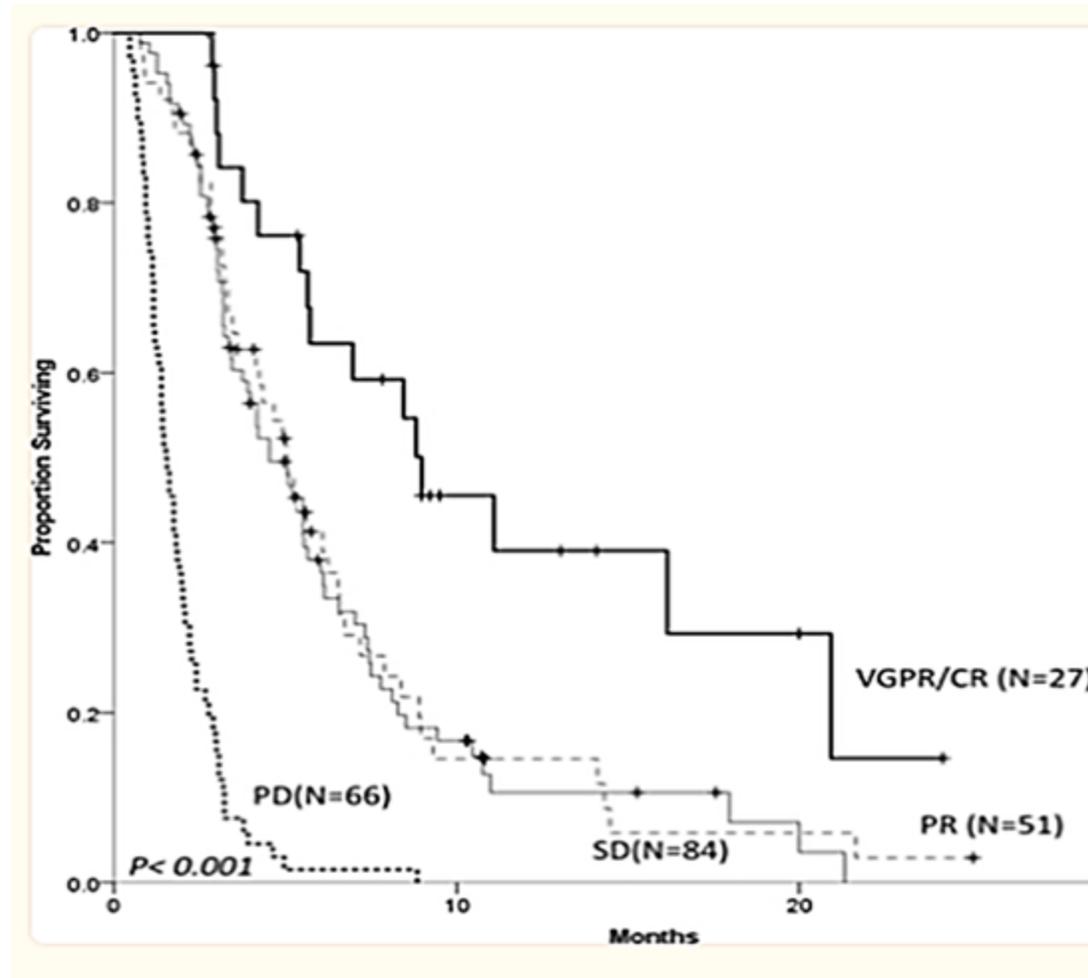
# Diagnóstico del Mieloma Múltiple



1. **Hemograma completo (CBC):** Mide glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en la sangre. La **anemia** es un hallazgo común en el mieloma.
2. **Pruebas bioquímicas de sangre:** puede identificar **problemas renales e hipercalcemia**.
3. **Pruebas de orina:** para identificar **proteínas del mieloma** filtradas por los riñones. Electroforesis de proteínas en orina (UPEP) e inmunofijación en orina.
4. **Inmunoglobulinas cuantitativas:** Miden niveles sanguíneos de anticuerpos (**inmunoglobulinas**).
5. **Electroforesis de proteínas en suero (SPEP):** Detección de anticuerpo monoclonal.
6. **Inmunofijación** determina el tipo exacto de anticuerpo anormal (**IFE**).
7. **Biopsia de medula ósea:** Estos incluyen más del 10% de células plasmáticas clonales.

# Mieloma Penta-Refractario: Pronóstico Pobre

Sobrevida < 6 meses



Gandhi et al. Leukemia. 2019

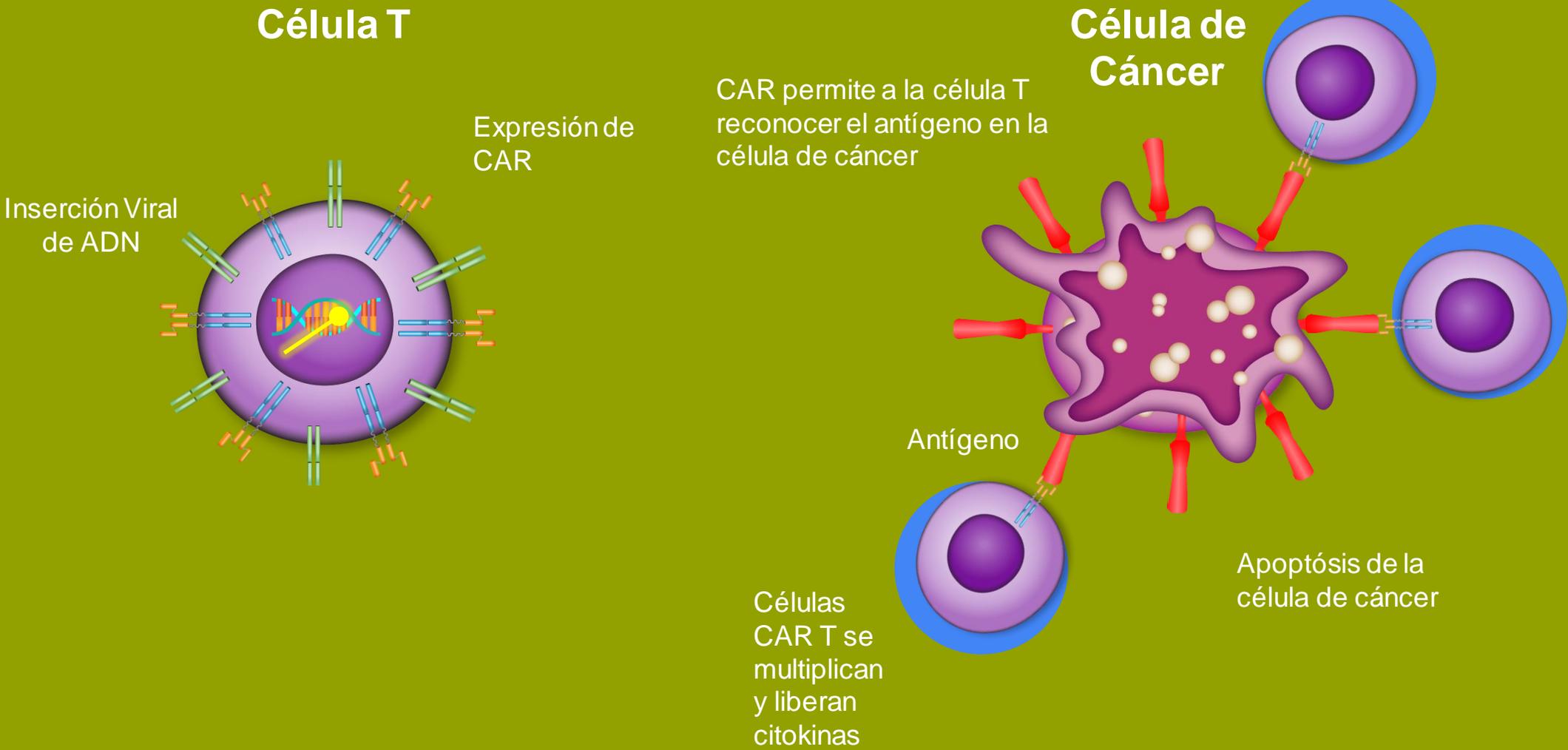
# ¿Qué es la terapia de Células CAR T?

- La terapia de células CAR T es el nombre que se le da a las células T **(linfocitos) modificadas genéticamente** con receptores de antígenos quiméricos (CAR), diseñadas para **reconocer antígenos específicos** en las **células tumorales**, lo que conduce a su activación y proliferación, lo que finalmente resulta en la destrucción de células malignas.
- Las células CAR-T se consideran "un fármaco vivo", ya que tienden a persistir durante largos períodos de tiempo.
- Por lo general, las células CAR T se crean a partir de las propias células sanguíneas del paciente (células T).

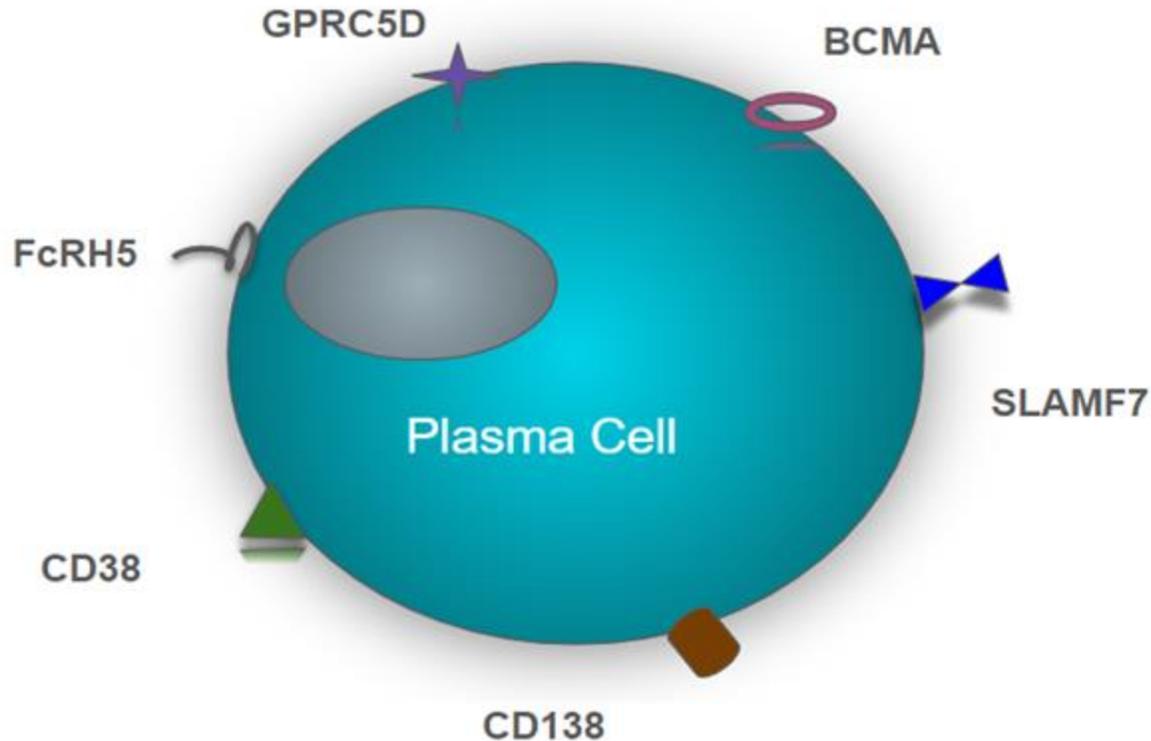


Chimera on a red-figure Apulian plate, c. 350–340 AD. Louvre, Paris

# Células CAR T: Mecanismo De Acción



# Objetivo en Mieloma: Antígeno de Maduración Célula-B (BCMA)

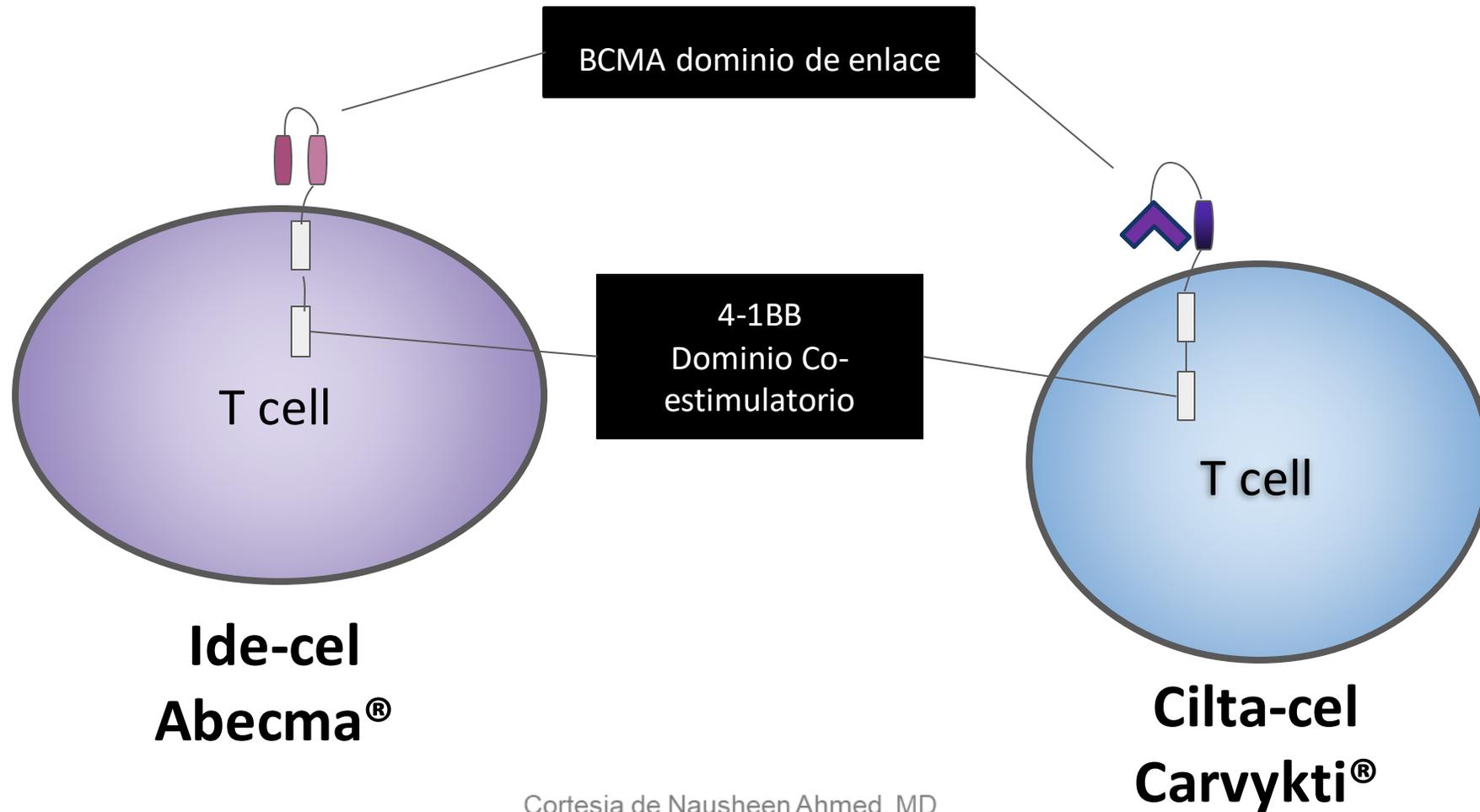


## BCMA:

- ✓ Expresado en células plasmáticas (objetivo de interés)
- ✗ No se expresa en otras células (menos toxicidad a otros tejidos)

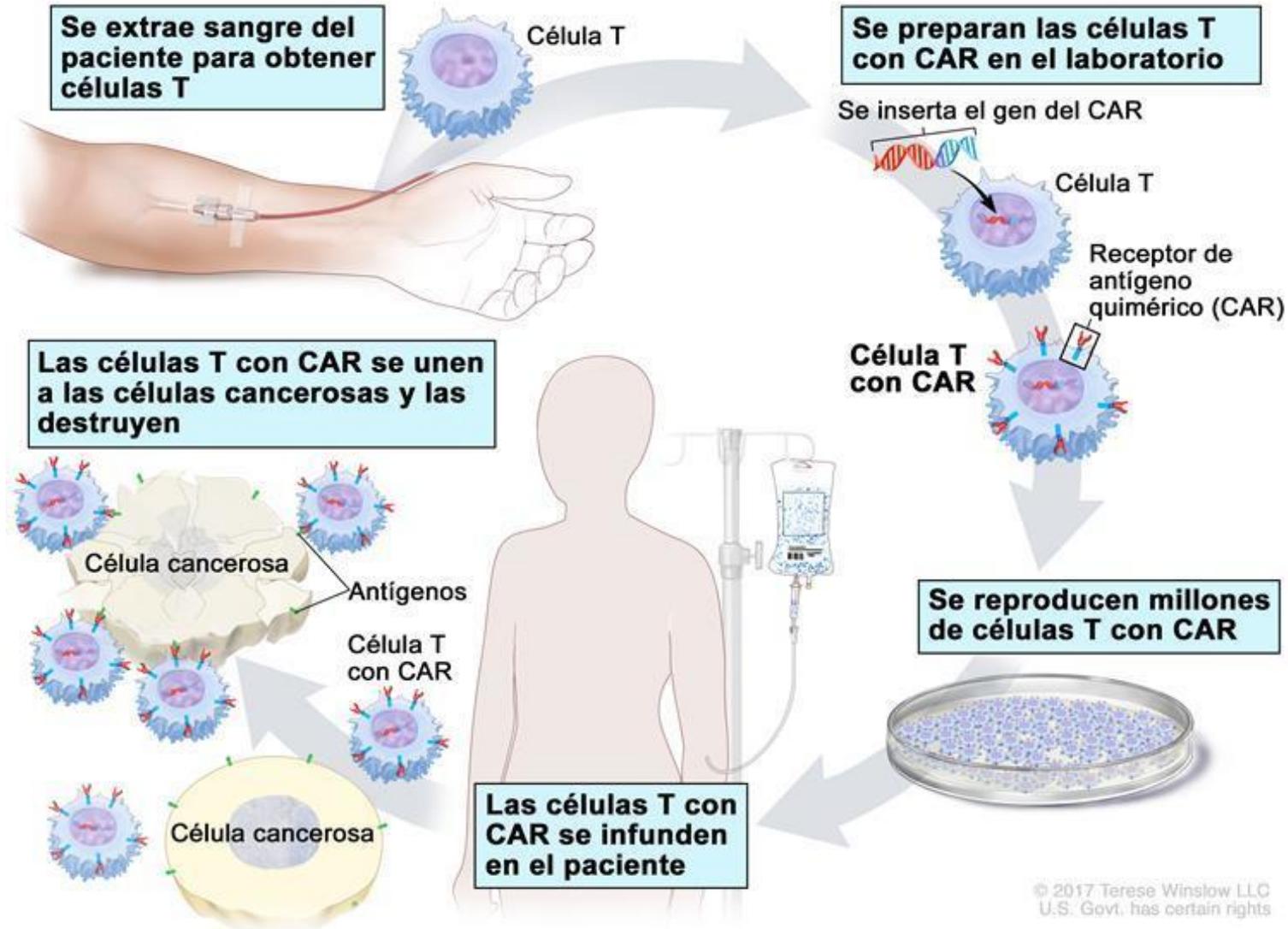
Cortesía de Nausheen Ahmed, MD

# Terapias Células CAR Dirigidas a BCMA Aprobadas por el FDA



Cortesía de Nausheen Ahmed, MD

## Terapia de células T con CAR



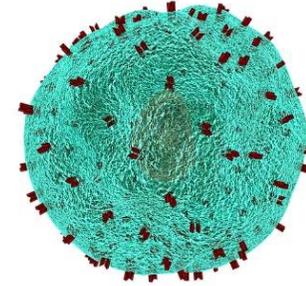
# Recolección de Células CAR

- Evaluación y examen físico
- Acceso periferal o línea central (catéter central)
- Duración de aproximadamente 5 horas
- Síntomas de hipovolemia o hipocalcemia
  - Fluctuaciones en presión arterial, mareos, entumecimiento y/hormigueo, disturbios en electrolitos , hematomas.



# Posibles Complicaciones de la Terapia de Células CAR

- Síndrome de liberación de citocinas (SLC; CRS)
- Neurotoxicidad (también conocido como ICANS)
- Citopenias
  - Factores de Crecimiento (G-CSF)
- Infección
  - Antibióticos
  - Inmunoglobulina



# Síndrome de Liberación De Citocinas

- Fiebre (100.4°F/38°C o más), escalofríos, temblores.
- Presión arterial baja
- Bajos niveles de oxígeno con dificultad para respirar.
- Náuseas, vómitos, diarrea
- Dolor muscular o articular
- Hinchazón o retención de líquidos
- Fatiga significativa



# Síntomas Asociados con Neurotoxicidad

- Dolores de cabeza
- Dificultad para hablar
- Confusión/delirio
- Ansiedad
- Dificultad para mantenerse despierto
- Cambios en la escritura
- Dificultad para prestar atención



# “Terapia de Puente”

- Manufactura puede tomar de 3 a 4 semanas.
- Mientras tanto, algunos pacientes necesitan tratamiento para evitar progresión del mieloma.
- Ejemplos: quimioterapia, inmunoterapia, radiación, esteroides. La selección depende de la agresividad del cáncer y tratamientos anteriores.
- El término “terapia de puente” es porque conecta el período desde la colección de las células CAR y el período en el cual las células se reciben y se infunden de vuelta en el paciente.

# Linfo-depleción

- **Quimioterapia** para prevenir rechazo de las células CAR
- Se da aproximadamente **5 días antes** de la infusión de células CAR
- Usualmente **no necesita hospitalización**
- **3 días de quimioterapia:** Fludarabina y Ciclofosfamida.
- Efectos Secundarios: Fatiga, bajo conteo celular, riesgo de infección.

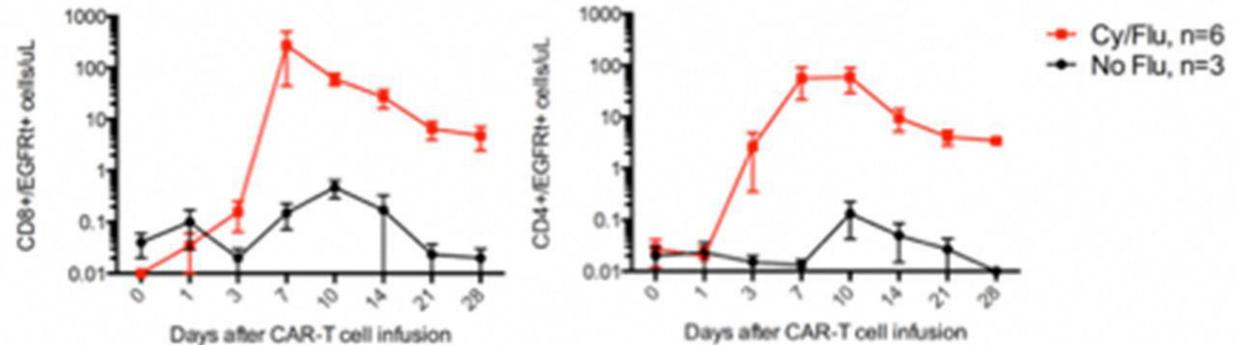
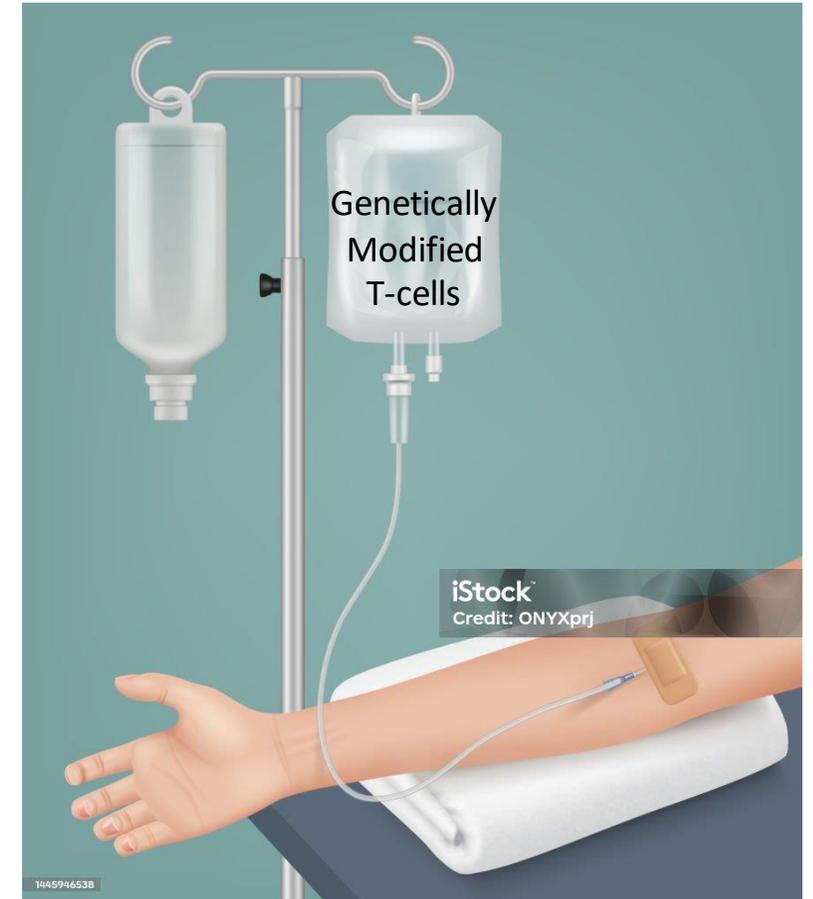


Figure 1. CD4 and CD8 CAR-T cell persistence in NHL patients following infusion of  $2 \times 10^7$  cells/kg after conditioning with (n=6) or without (n=3) Fludarabine.

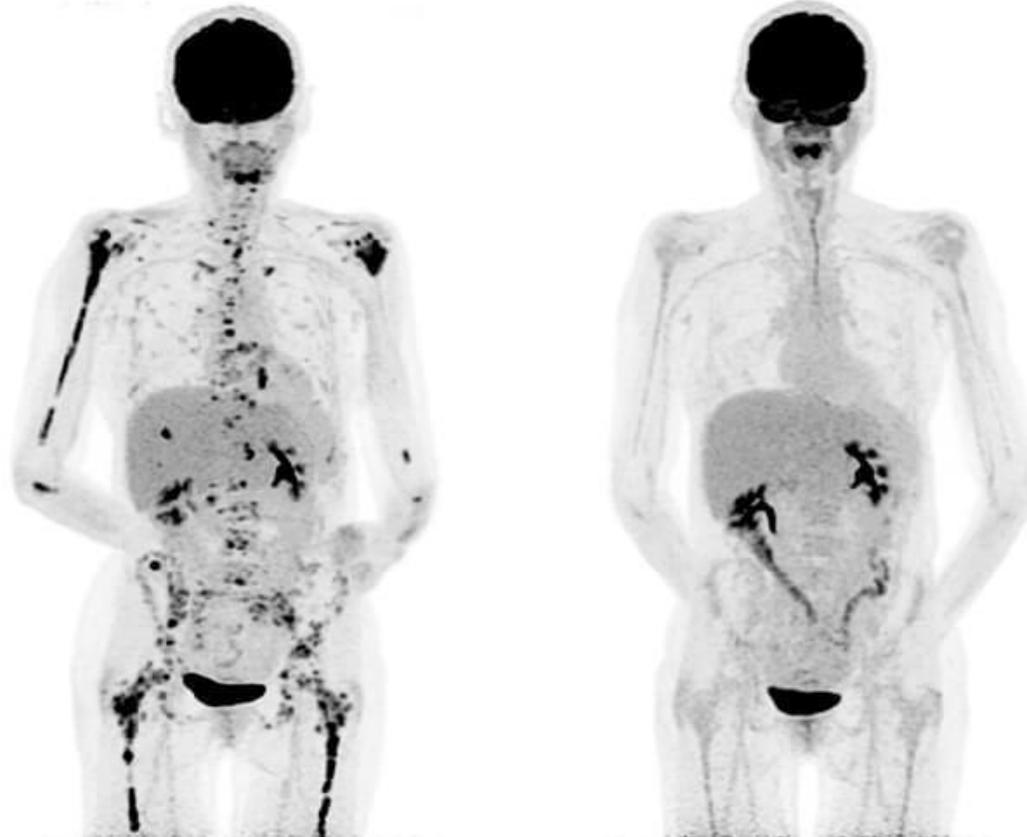
Turtle et al; Blood Volume 126, Issue 23, 3 December 2015, Page 184

# Infusión de Células CAR T

- Infusión puede hacerse en la clínica o en el hospital
- Toma menos de una hora
- Reacciones de infusión no son comunes.
- Signos vitales son monitoreados durante la infusión.
- Se asegura el acceso intravascular

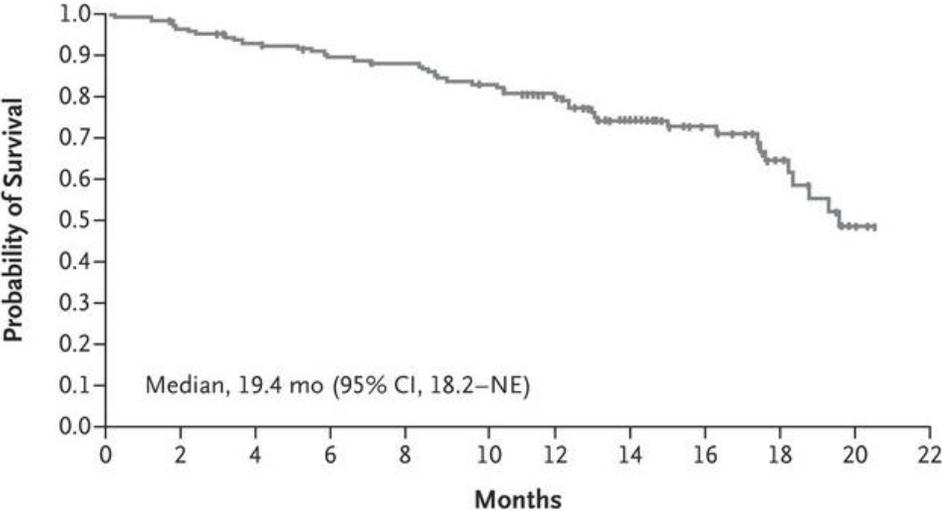


# PET Scans de un Paciente con Mieloma Múltiple, Antes y Después de Terapia con Células CAR dirigidas al Antígeno



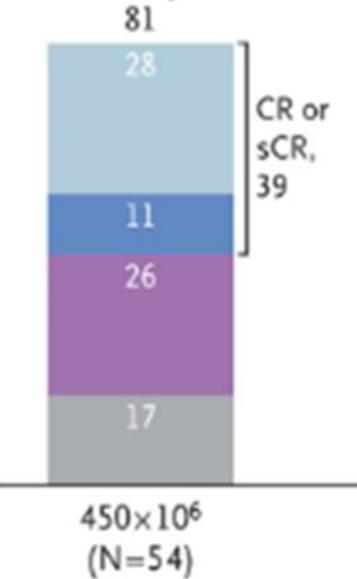
# Resultados con Idecabtagene Vicleucel (Abecma<sup>®</sup>, or ide-cel or bb2121) en Mieloma Relapsado/Refractario. KarMMa-1 study.

D Overall Survival



No. at Risk	128	122	114	108	104	97	82	55	38	27	12	0
-------------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	---

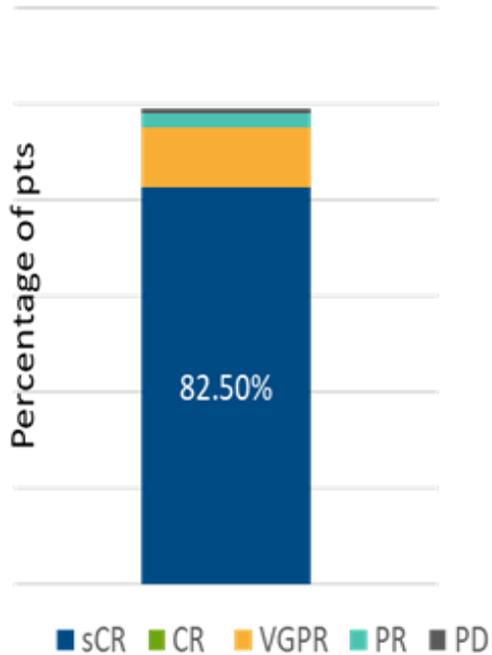
- Supervivencia Global Media observada fue de 19.4 meses.



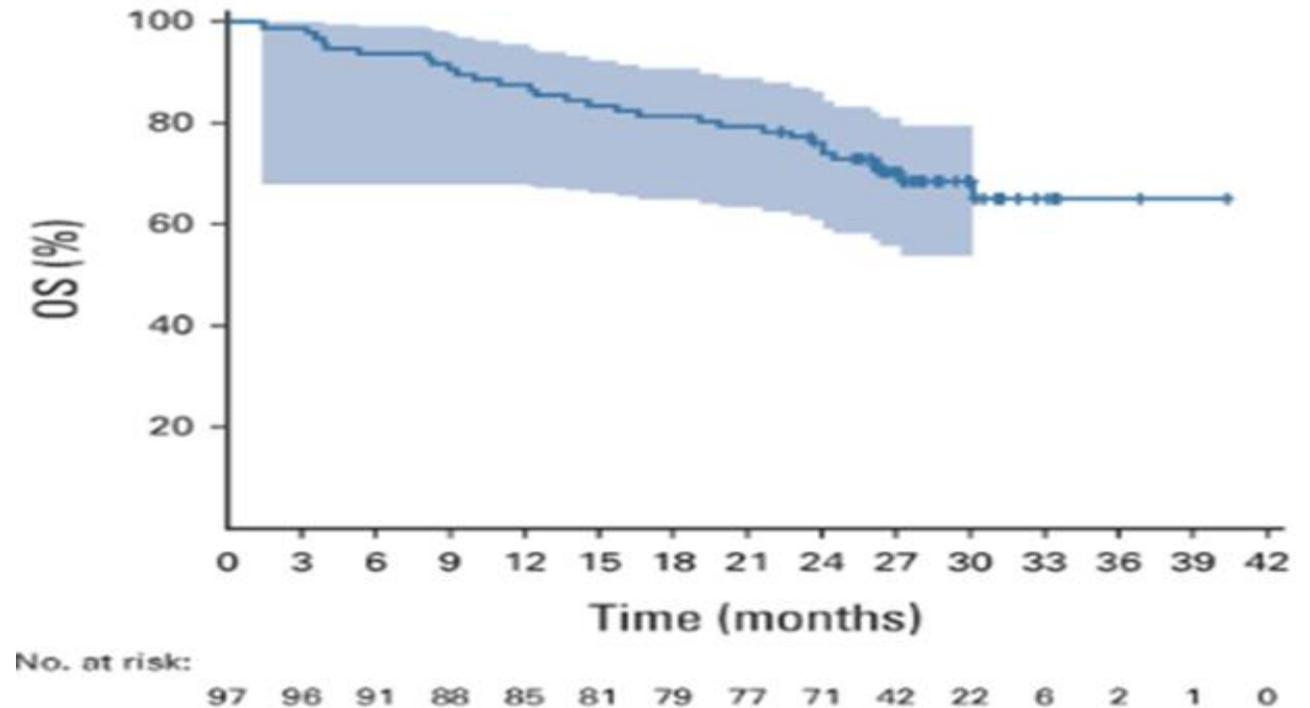
Munshi et al., N Engl J Med 2021;384:705-716

# Resultados con Cilta-cel (Carvykti®) en Cartitude-1

## Tasa de Respuesta Global



## Supervivencia Global



Berdeja et al; Lancet 2021  
Martin et al. JCP 2022

# Factores Que Afectan Resultados

## Características de la Enfermedad: ★★☆☆

- Enfermedad extramedular (fuera de la médula ósea)
- Citogenética de Alto Riesgo
- Cantidad alta de enfermedad
- R-ISS III estadio
- Terapia anti BCMA dentro de los 6 meses antes de recibir células CAR.

## Características del Paciente ★★☆☆

- Pobre condición *física*: (ECOG PS  $\geq$  2)
- Pacientes mas jóvenes (< 70 yrs)
- ✓ **Comorbilidad:** (citopenia, insuficiencia renal, pobre condición física) – puede resultar en mayor toxicidad pero resultados similares.
- ✓ **Fragilidad:** ( edad, estado de funcionamiento y el índice de comorbilidad): *toxicidad similar. Resultados son similares.*

Sidana et al. ASH 2023  
Doris et al. JCO. 2023  
Davis et al. ASH 2023  
Dima et al. Br J Haem. 2024.

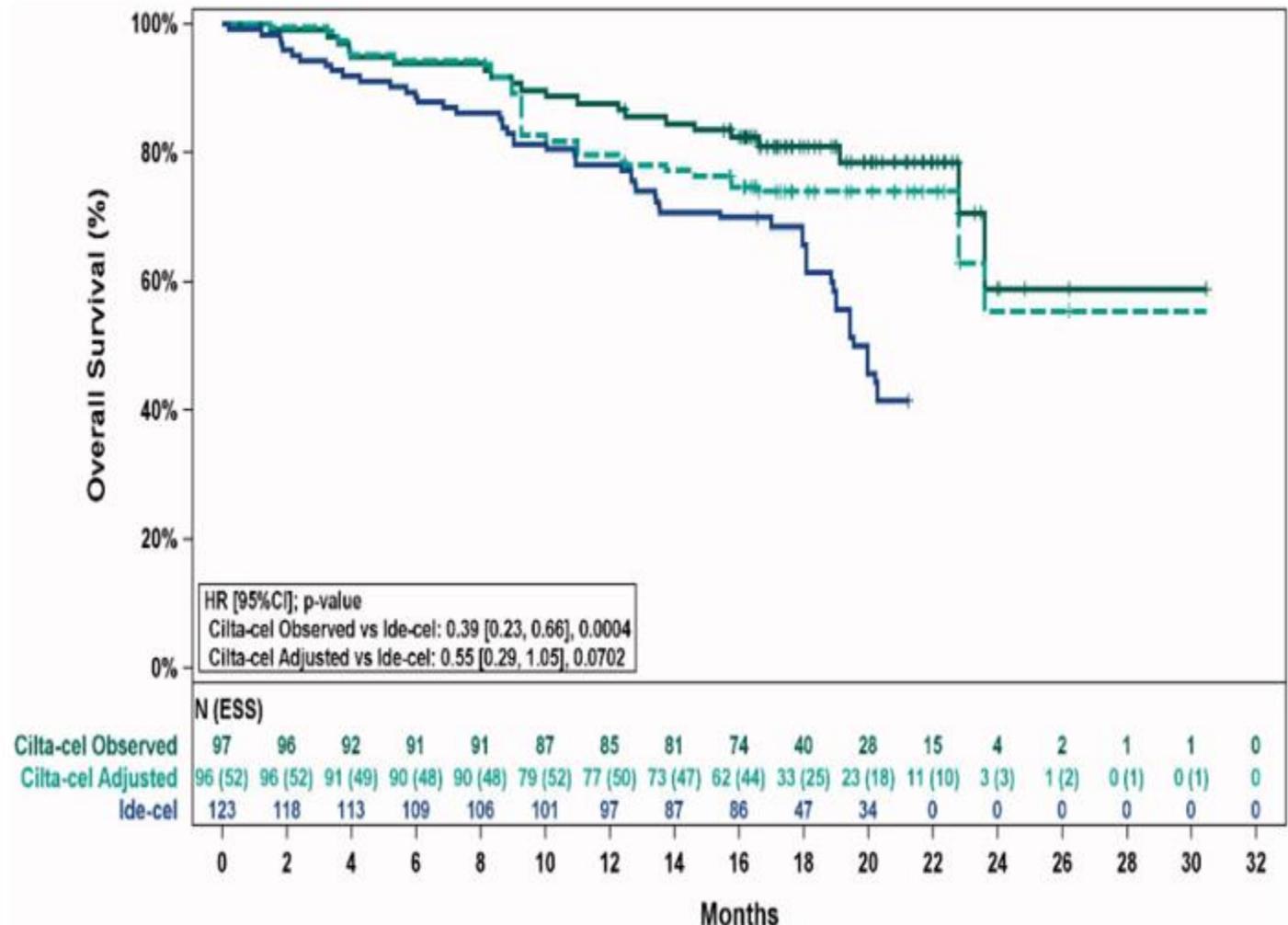
Cortesía de Nausheen Ahmed, MD

# Comparación de ide-cel (Abecma®) y cilta-cel (Carvykti®)

Comparación Ajustada por Emparejamiento Indirecto de Resultados de Eficacia de cilta-cel en CARTITUDE-1 *versus* ide-cel en KarMMa-1

Favorece cilta-cel en la tasa de respuesta global, sobrevida libre de progreso y sobrevida general.

**Los estudios de “Mundo Real” están en progreso.**



Cortesía de Nausheen Ahmed, MD

Martin et al. *Curr Med Res Opin.* 2021

# Síndrome de Liberación de Citocinas (SLC)

El Síndrome de Liberación de Citocinas (SLC) causa un estado de hiperinflamación.

(SLC): Cualquier grado, Gr $\geq 3$	<b>Ide-cel Abecma®</b>	<b>Cilta-cel Carvykti®</b>
	84%, 5%	95%, 4%

Fiebre, baja presión arterial, bajos niveles de oxígeno (dependiendo de la severidad)

Cortesía de Nausheen Ahmed, MD

*Berjada et al. Lancet. 2021*

*Munshi et al. NEJM. 2021*

*Lee et al. BBMT. 2019*

# Neurotoxicidad (ICANS)

**ICANS:** Cambio en el estado mental debido a la respuesta inflamatoria causado por Células CAR.

**Non ICANS NT:** Parkinsonismo u otro desorden de movimiento

ICANS: Cualquier grado, Gr $\geq 3$	Ide-cel Abecma®	Cilta-cel Carvykti®
	18%, 3%	17%, 2%
Non ICANS NT	-	12%

ICANS: Tratamiento con esteroides; Non ICANS NT: tratamiento basado en *síntomas*.

Cortesía de Nausheen Ahmed, MD

Berjada et al. Lancet . 2021  
Munshi et al. NEJM 2021

# Bajos Conteos Celulares Prolongados (citopenia)

- Citopenia prolongada por más de 90 días en aprox 1/3 pacientes.
- Mayor riesgo de infecciones
- Tratamiento:
  - Soporte
  - Eltrombopag y TPO agonistas
  - Estimulación de Células Madres (dependiendo de disponibilidad)

	Ide-cel Abecma®	Cilta-cel Carvykti®
Citopenia prolongada (bajos conteos sanguíneos)	<b>1 mo:</b> Gr 3+ neutropenia: 52 pacientes, Gr 3+ trombocitopenia: 62 pacientes.	<b>D 30:</b> Gr 3+ neutropenia 30% ; Gr3 + trombocitopenia 41% <b>D 60:</b> Gr 3 + neutropenia 12% ; Gr3 + trombocitopenia: 6%
Infecciones: Cualquier grado, Gr ≥3	69%, 22%	59%; 23%

Logue. Blood Adv 2022  
 Thibaud et al. Blood 2022 (suppl)  
 Davis et al. TCT. 2023  
 Berjada et al. Lancet . 2021  
 Munshi et al. NEJM. 2021

Cortesía de Nausheen Ahmed, MD

# Malignidades Primarias Secundarias – Ide-cel (Abecma®)

MPS (N = 33)	N (%)
Cáncer escamoso/célula basal de Piel	20 (61)
LMA/Mielodisplasia	8 (24)
Melanoma Maligno	2 (6)
Cáncer de Seno	1 (3)
Malignidad del Sistema Nervioso Central	1 (3)
Malignidad Genitourinario	1 (3)

821 pacientes con seguimiento medio de 11.6 meses

*Sidana et al. ASH 2023*

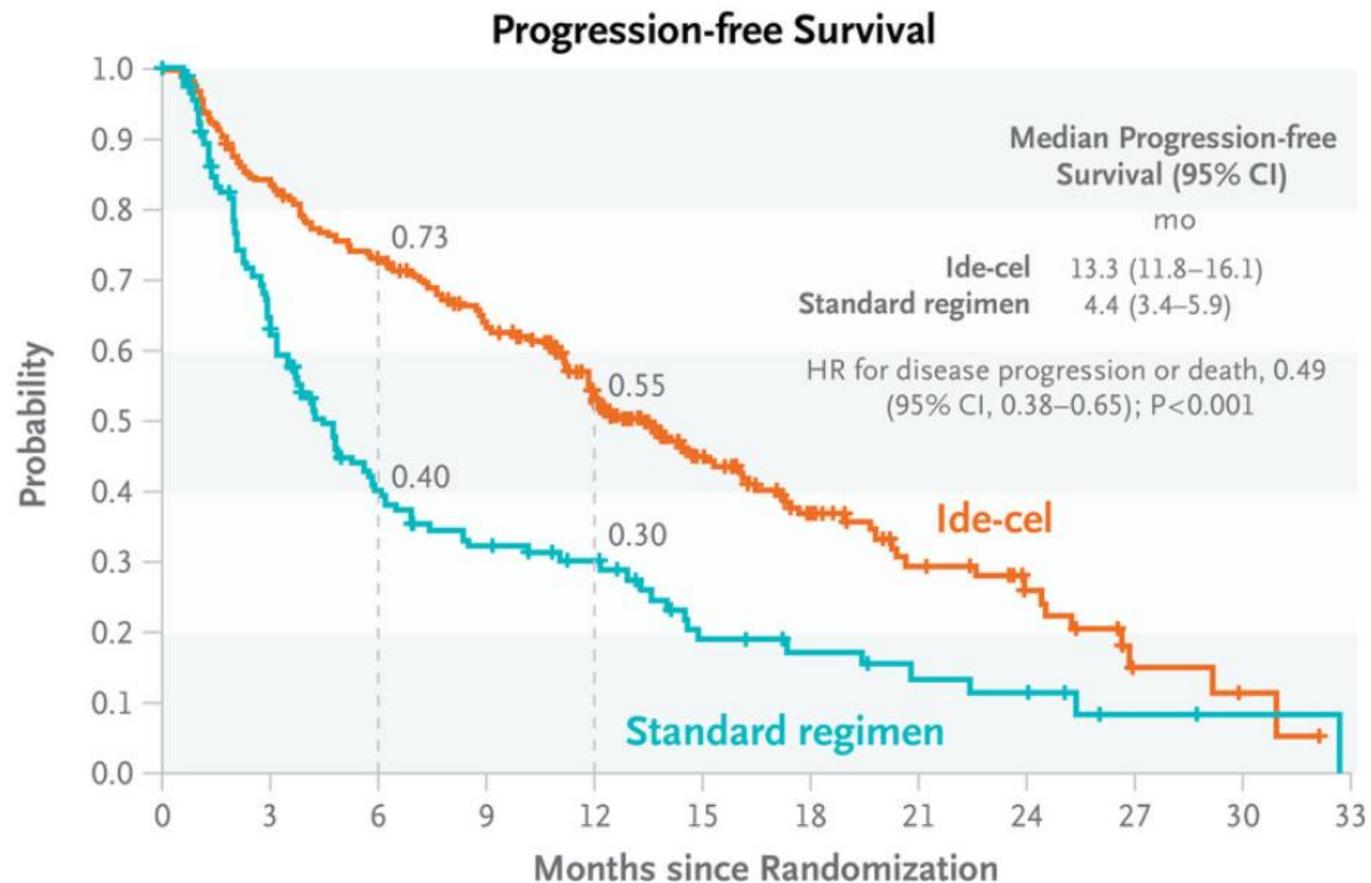
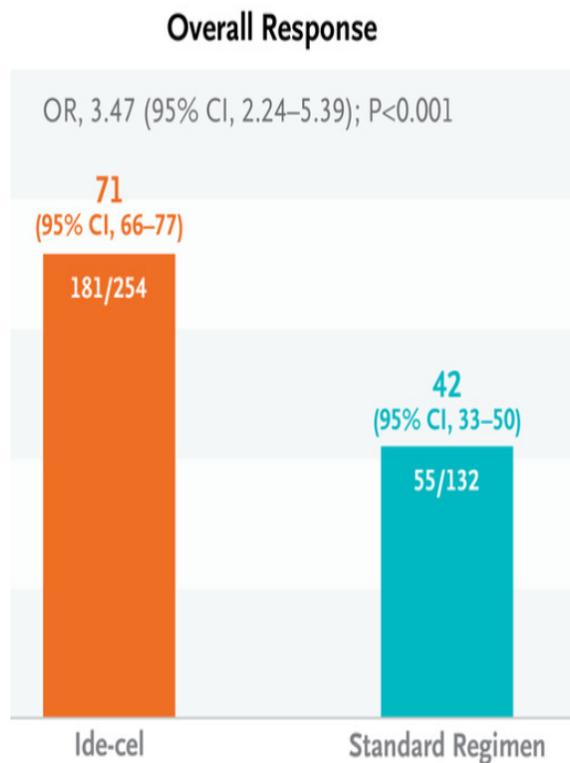
# Advertencia del FDA para Terapia de Células CAR, pero Beneficios son Mayores que el Riesgo de Cáncer Secundario

- **Alta Alerta para un Riesgo Pequeño**
- Diciembre 31, 2023, el FDA ha tenido conocimiento de 22 casos de cánceres luego de células CAR-T.
  - T-célula linfoma
  - T-célula Grande Granular lymphocitosis
  - Periferal T-célula linfoma
  - Cutánea T-célula linfoma
- 14 casos con suficiente data
  - Diagnóstico en los primeros 2 años.
  - 50% en el primer año.
  - Casos reportados en 5 de 6 productos de celulas CAR

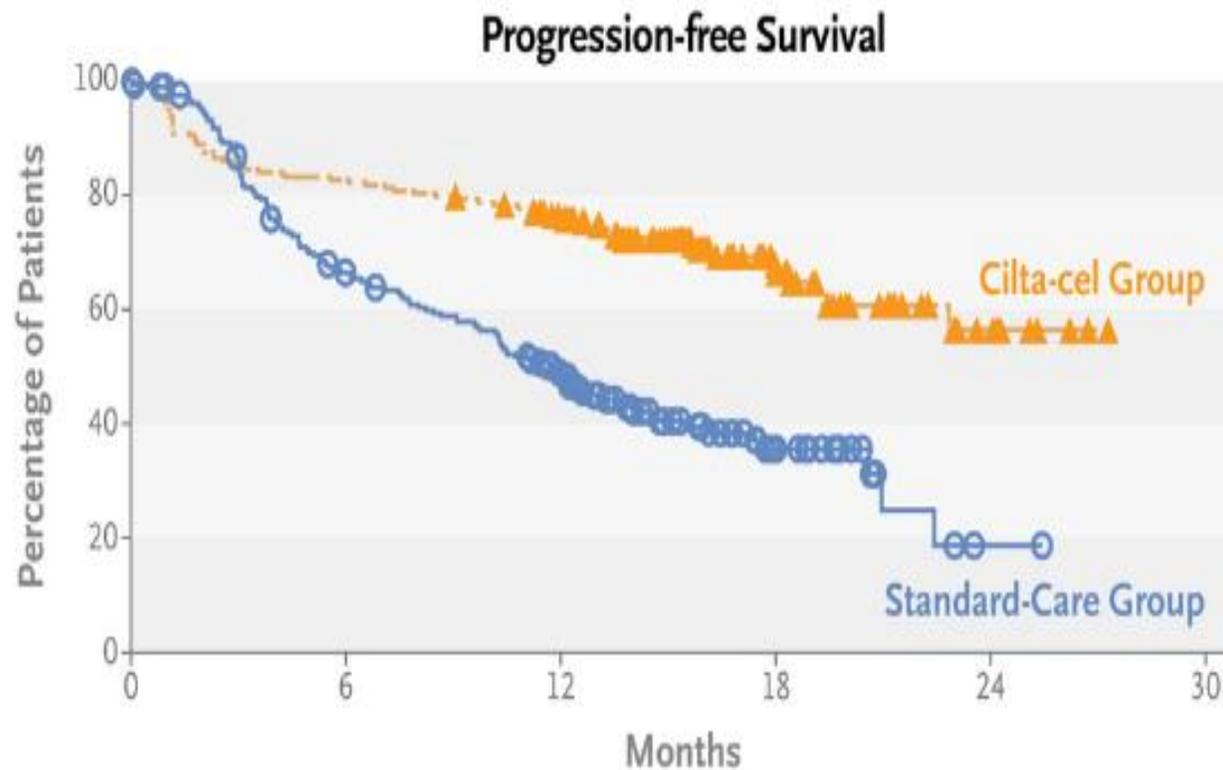
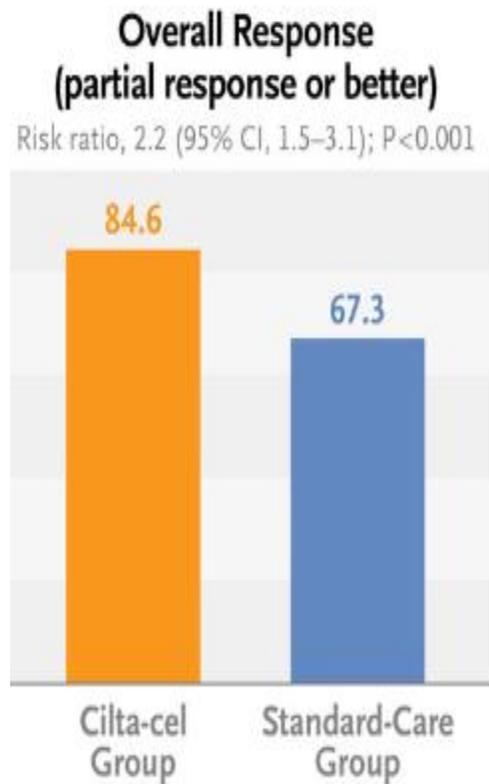
Mas de 27,000 dosis de los 6 productos aprobados se han administrado en los Estados Unidos

*Verdun et al, N Engl J Med 2024;390:584-586*

# ¿Futuro? Células CAR Más Temprano: Ide-cel (Abecma®)

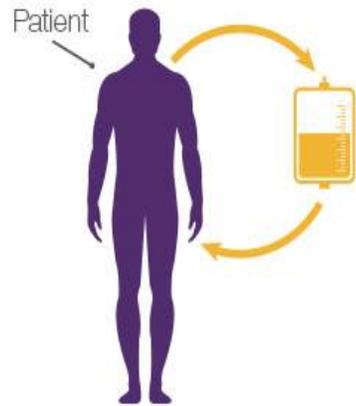


# ¿Futuro? Células CAR Más Temprano: Cilta-cel (Carvykti®)

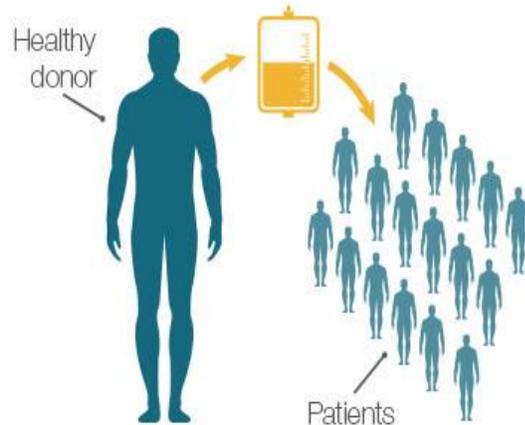


# Células CAR T Alogénicas

## Autologous Cell therapy



## Allogeneic Cell therapy



## Ventajas

- Inmediatamente disponibles
- Paciente recibe tratamiento más rápido
- Material celular de mejor calidad
- Oportunidad de estandarizar producción
- Menos costoso

## Desventajas

- Riesgo de Fenómeno “Injerto vs Huésped”
- Riesgo de aloinmunización

# Resumen

- Mieloma: manifestaciones sistémicas causan una deficiencia inmunológica.
- Mieloma penta-refractario tiene un pronóstico pobre.
- Células CAR T mejoran los resultados en pacientes con mieloma penta-refractario.
- Mayoría de efectos secundarios observados con células CAR T son manejados efectivamente.
- Beneficios de las células CAR T son mayores que el riesgo de MPS.
- Nuevos objetivos celulares y células CAR T alogénicas son parte del futuro tratamiento del mieloma.

Gracias!



City of Hope Chicago  
Comprehensive Cancer Center



# ¿Preguntas?



## **Tulio Rodriguez MD**

Profesor de Medicina en la Universidad de Medicina y Ciencia Rosalind Franklin y Director de Hematología, Trasplante de Médula Ósea y Programa de Terapia Celular en el Centro Oncológico City of Hope de Chicago y

# ¡Háganos saber cómo BMT InfoNet puede ayudarlo!

**Visite nuestro sitio web:**

[Bmtinfonet.org](http://Bmtinfonet.org)

**Envíenos un correo electrónico:**

[help@bmtinfonet.org](mailto:help@bmtinfonet.org)

**Llámenos al teléfono:**

888-597-7674 o 847-433-3313

**¡Estamos aquí para ayudarlo  
en cada paso del camino!**

