

Dr. Matous:

La inclusión de anticuerpos biespecíficos en el algoritmo de tratamiento del mieloma refractario con recaída ha revolucionado realmente la atención del paciente. Por lo tanto, es fundamental que los médicos reconozcan y traten eficazmente a los pacientes que presentan acontecimientos adversos exclusivos que emergen del tratamiento con algunos de estos agentes. Esto es CME on ReachMD y yo soy el Dr. Jeff Matous.

Dr. Chari:

Hola, soy el Dr. Ajai Chari.

Srta. Catamero:

Y yo, Donna Catamero.

Dr. Matous:

Para empezar, el talquetamab es el primer anticuerpo biespecífico de su clase dirigido contra el CD3 de las células T y el GPRC5D de las células plasmáticas. Ajai, ¿podría explicarnos los motivos por los que centramos la atención en el GPRC5D en nuestros pacientes con mieloma?

Dr. Chari:

Por supuesto. Creo que nos encontramos en una era muy emocionante para las terapias de redirección de células T. Y aunque tenemos dos biespecíficos dirigidos a BCMA y dos CAR-T dirigidos a BCMA, solo hay un producto dirigido a GPRC5D, el talquetamab. Y lo que hace que el GPRC sea un gran objetivo es que, como ocurre con todos los objetivos de inmunoterapia, buscamos algo que esté sobreexpresado en el mieloma, pero no tanto en otras células. Y el GPRC reúne esos criterios. Las respuestas son realmente impresionantes para un producto comercial con un promedio de cinco a seis líneas de tratamiento. Observamos respuestas de alrededor del 70 %, supervivencia libre de progresión (SLP) de 14 meses, y una cohorte importante de redirección previa de células T, es decir, células CAR-T y biespecíficas anteriores, con una tasa de respuesta realmente alentadora del 65 %, SLP de alrededor de 5 meses. Estos son muy buenos resultados. También debo añadir que talquetamab es uno de los pocos productos, si no el único, para el mieloma en el que la SLP para riesgo alto y riesgo estándar es prácticamente idéntica.

Hay algunos acontecimientos adversos importantes de los que tenemos que hablar. Pero los principales que hay que tener en cuenta, relacionados y no relacionados con el tumor, incluyen básicamente los orales, los de la piel y los de las uñas.

Es importante destacar que se trata de toxicidades de bajo grado, por lo que los pacientes pueden seguir tomando el medicamento y beneficiarse de él. Lo que es interesante, y también único del talquetamab en el arsenal terapéutico contra mieloma es que estos acontecimientos adversos parecen estar correlacionados con la respuesta. Así, los pacientes con, por ejemplo, descamación palmoplantar o disgeusia, tienen un 20 % más de probabilidades de responder.

Dr. Matous:

Donna, usted tiene mucha experiencia con talquetamab. ¿Quiere agregar algo?

Srta. Catamero:

Me gustaría agregar el efecto sobre el objetivo y fuera del tumor, solo para tener en cuenta que el GPRC se expresa en gran medida en las células del mieloma, pero también en las células queratinizadas. Por lo tanto, debemos tenerlo en cuenta cuando analicemos las toxicidades. Hablaremos más sobre las toxicidades orales y de la piel. También creo que esto ofrece una gran opción para los pacientes. Tengo pacientes que presentan una gran respuesta duradera. Hace más de 5 años que atiendo a mi paciente más antiguo y se encuentra bastante bien. Definitivamente es una gran opción para los pacientes.

Dr. Matous:

Además, se esperan más terapias dirigidas al GPRC5D aparte del talquetamab. ¿No es así, Dr. Chari?

Dr. Chari:

Sí. Como monoterapia, existe otro GPRC biespecífico conocido como forimtamig, que tiene dos dominios de unión para el GPRC. También hay células CAR-T que tienen al GPRC como objetivo de monoterapia. En realidad, tienen un perfil de acontecimientos adversos similar, quizá menor, pero con la excepción de la toxicidad cerebelosa. Además, también hay combinaciones. Hay CAR-T que tienen como objetivo tanto al BCMA como el GPRC. Y también hay captadores de células T, por ejemplo, trispecíficos, que tienen como objetivo el GPRC y el BCMA. Es esencial que todo el mundo conozca este objetivo y su perfil de acontecimientos adversos.

Dr. Matous:

¿Cómo contrastan las terapias dirigidas a BCMA con respecto a la toxicidad con talquetamab, Dr. Ajai?

Dr. Chari:

El BCMA es un poco más contaminante en términos del microambiente inmunológico, yo diría, que parece estar sobreexpresado en células B más inmaduras. Y la razón por la que lo menciono es que vemos más hipogammaglobulinemia, más infecciones. De hecho, con el seguimiento más perfeccionado del conjunto de datos de teclistamab, las tasas de infecciones de grado 3 son del 55 %, lo que es sorprendentemente alto. Estas son infecciones oportunistas y poco comunes. También hemos observado un gran número de muertes que no se deben a la progresión de la enfermedad.

Curiosamente, el talquetamab se desarrolló al mismo tiempo que el teclistamab y, sin embargo, no observamos las muertes por COVID que se producen, por ejemplo, con los biespecíficos BCMA. No se observan las toxicidades de alto grado con el talquetamab, probablemente más del 20 al 30 % de grado 3, la neutropenia es menor con este compuesto, quizás entre el 20 y el 30 % de grado 3 y superior en lugar del 60 % con algunos de los biespecíficos BCMA.

Dr. Matous:

Donna, ¿podría describir a nuestro público algunos aspectos prácticos de la selección de GPRC5D frente a BCMA?

Srta. Catamero:

Sí. Ajai estaba hablando de la infección; es cierto que vemos menos infecciones cuando el objetivo es el GPRC5D. Sin embargo, no podemos olvidar que estos son pacientes con mieloma, que han recibido un pretratamiento intensivo, por lo que sigue existiendo un riesgo subyacente de infección. Pero a diferencia de las terapias dirigidas a BCMA, no necesariamente hago profilaxis más allá de lo que haría con mis pacientes típicos con mieloma. Seguiremos con la profilaxis del herpes zóster y vigilaremos los niveles de inmunoglobulina G (IgG). Y para los pacientes que están por debajo de 400 o 500, se complementará mensualmente con inmunoglobulina intravenosa. Quiero asegurarme de que mis pacientes mantienen un nivel del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) al menos por encima de 1000. Y agregar el apoyo de un factor de crecimiento para mantener un RAN adecuado.

Además, es importante asegurarse de que los pacientes estén al día con sus vacunas. Por lo tanto, me aseguraré de que si mis pacientes son elegibles para vacunarse, lo hagan, aunque puede que no tengan una respuesta tan contundente a las vacunas, como un paciente sano; sin embargo, es mejor tener alguna respuesta a no tener ninguna.

Dr. Matous:

Y una pregunta habitual que me hacen, y que ustedes, nuestros expertos, quizá reciban también, es cómo abordamos la profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) o incluso el seguimiento del citomegalovirus (CMV).

Dr. Chari:

Como mencionó Donna, se trata de pacientes muy tratados para las cuatro o más líneas iniciales de tratamiento, cuya etiqueta actual es triple clase expuesta, cuatro o más líneas de tratamiento. Naturalmente, el mieloma avanzado conlleva este tipo de problemas. Sin embargo, no creo haber observado tantas infecciones oportunistas. En el estudio MonumentAL-1, son menos del 5 %. Y las tasas de hipogammaglobulina son menores. Por lo tanto, suelo ser algo menos agresivo con la profilaxis con talquetamab. Además, el CMV no parece presentarse a un nivel más alto. Con los biespecíficos BCMA, definitivamente hago la repleción con inmunoglobulina intravenosa en todos los casos. Todos reciben hipogammaglobulina, profilaxis contra la PJP para todos los BCMA y seguimiento del CMV una vez al mes en los BCMA. Pero en mi opinión es muy diferente, lo que hace que este compuesto sea más fácil de usar en términos de control de una infección.

Dr. Matous:

Es similar para nosotros. Nos gusta hacer la profilaxis contra la PJP en nuestros pacientes mientras se tratan con un anticuerpo redireccionador de células T. No vemos mucha reactivación del CMV en ninguno de nuestros pacientes, y sobre todo con talquetamab. Eso tenemos en común. Y es realmente necesario involucrar a

nuestros colegas de enfermedades infecciosas en el tratamiento de estos pacientes. Personalmente, creo que los pacientes con GPRC5D son muy diferentes de los pacientes con BCMA.

Se han realizado diversos estudios como parte de MonumentAL-2 o TRIMM, entre otros, en los que se combina talquetamab con otros agentes. ¿Qué ocurre cuando hacemos eso?

Dr. Chari:

En TRIMM-2, combinamos talquetamab y teclistamab con daratumumab, y también con pomalidomida y con dexametasona. Lo que observamos en el TRIMM-2 con talquetamab y daratumumab fue una SLP realmente alentadora de unos 19 meses, lo cual es bastante impresionante. No observamos ninguna toxicidad adicional en términos de empeoramiento del síndrome de liberación de citocinas (SLC) ni aumento de las tasas de citopenias. Cuando se añade daratumumab se producen más infecciones, pero las combinaciones de enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMiD) resultaron algo desafiantes en TRIMM-2.

Dr. Matous:

Una de las ramas de MonumentAL-2 para pacientes menos pretratados, con un promedio de dos a tres tratamientos previos, consistía en combinar talquetamab con pomalidomida. En dicho estudio, la pomalidomida se añadió en el ciclo 2 con una dosis de 2 mg y, en general, fue bien tolerada desde el punto de vista de las citopenias. No aumentó el SLC ni ninguna otra toxicidad evidente. Se intentó aumentar la dosis de pomalidomida por encima de los 2 mg. Y en estos casos se produjeron más citopenias en general. Sin embargo, las tasas de respuesta fueron impresionantes. Realmente impresionantes, incluyendo respuestas profundas y duraderas incluso entre diferentes pacientes.

Dr. Chari:

Creo que cuando hablamos de estrategias de combinación, algunos de los primeros datos que estamos viendo destacan el perfil diferencial de acontecimientos adversos. Entonces, cuando se combinan los biespecíficos BCMA con las IMiD, por ejemplo, en el estudio paralelo al que presenté, observamos, en ocasiones con CD38, tasas muy elevadas de neutropenia, de más del 80 %, tasas elevadas de infecciones, tasas elevadas de muertes relacionadas con COVID. Por lo tanto, creo que en las combinaciones hay que tener muy en cuenta el perfil de toxicidad de cada compuesto individual antes de combinarlos sin cuidado. Y eso es lo bueno del GPRC5D como objetivo.

Dr. Matous:

Estoy totalmente de acuerdo.

Creo que lo que nos interesa a muchos médicos especialistas en mieloma y a nuestros colegas clínicos es cómo podemos mitigar y tratar las toxicidades relacionadas con el talquetamab. Por ejemplo, modificando la dosificación o el esquema de administración. Comencemos con el Dr. Chari.

Dr. Chari:

Comenzaría con las dosis recomendadas para el talquetamab de 0,4 mg/kg semanales o 0,8 mg/kg cada 2 semanas. Estas dosis iniciales se seleccionaron para obtener una respuesta óptima en estos pacientes muy tratados.

Lo que hemos demostrado en la American Society of Hematology (ASH) es que, en un análisis retrospectivo, los pacientes que se sometieron a reducciones de dosis no parecían empeorar. Pero siempre hay una advertencia, siempre digo en broma que, las personas que están mejor, están mejor. Por ello, queríamos confirmarlo en una cohorte prospectiva. Se podía reducir la dosis de 0,8 a 0,4 y mantenerla cada 2 semanas. O bien, se podía reducir de 0,4 cada 2 semanas a 0,4 cada semana o con menos frecuencia. Por lo tanto, se podía cambiar la dosificación o la intensidad. Los resultados preliminares, en unos 20 pacientes, no mostraron cambios en la respuesta ni en la SLP, pero sí en las toxicidades de la piel, con y sin erupciones, y en las toxicidades orales y de las uñas, así como en la resolución de los acontecimientos adversos.

No se observaron grandes cambios en la pérdida de peso, ya sea debido a la cinética del tiempo que tarda en desarrollarse o en mejorar.

Pero lo que esto me dice es que el fármaco es muy activo. Sabemos que las respuestas son realmente muy elevadas y rápidas, pero también que los acontecimientos adversos están relacionados con una mayor eficacia. El estudio demostró que cuando se alcanza la respuesta máxima, que se produce casi a los 3 meses, se puede considerar la posibilidad de reducir la intensidad del medicamento sin comprometer la eficacia.

Dr. Matous:

¿Cuándo es mejor modificar las dosis y el esquema?

Dr. Chari:

En la cohorte prospectiva, los pacientes debían haber tenido al menos una respuesta parcial muy buena (VGPR) o mejor, pero en general se trató de un período de entre 3 y 4 meses. Creo que fue muy bien tolerado.

Dr. Matous:

Donna, posiblemente usted tiene la mayor experiencia del mundo en el tratamiento de pacientes con algunos de estos efectos secundarios del talquetamab. ¿Qué más puede decirnos sobre cómo tratar a estos pacientes y mantener una terapia eficaz?

Srta. Catamero:

Así es. Además, las toxicidades orales son lo que realmente afecta a la calidad de vida del paciente. Hemos probado varias intervenciones en nuestra institución. No hay una solución milagrosa en sí que elimine las toxicidades orales, pero podemos ayudar a nuestros pacientes para que, cuando alcancen una VGPR o una RC, sea posible reducir la dosis o la frecuencia, porque creo que es así como los pacientes toleran mejor el medicamento. Porque no es necesario tratar con tanta frecuencia; estas respuestas son muy duraderas.

En el mundo real y en mi experiencia, todos los pacientes tienen algún grado de toxicidad oral. Y esto puede comenzar en cuanto se aumenta la dosis, los pacientes comenzarán a notar algunos cambios en el gusto. Lo que hemos iniciado en nuestra institución es que, desde la primera dosis, le damos a los pacientes dexametasona y Nistatina para hacer buches y escupir. No esperamos a que el paciente tenga síntomas, sino que le indicamos que comience con esto al inicio de la terapia. Y hemos notado anecdóticamente que estos cambios en el gusto son más leves. También animamos a los pacientes a tener una buena higiene bucal. Algunos pacientes se quejan de sequedad bucal, por lo que añadimos sustitutos de saliva. En el caso de los pacientes con disfagia o dificultad para tragar, trabajamos con nuestros nutricionistas y modificamos las dietas. Y una vez más, el sustituto de saliva también puede ayudar.

La pérdida de peso es problemática, por lo que se debe evitar. Por lo tanto, es importante aconsejar a tiempo sobre la alimentación a los pacientes propensos a la pérdida de peso, para asegurarse de que reciben una ingesta nutricional adecuada.

Y creo que lo más importante es definir las expectativas. Explicar que no se trata de si ocurre o no, sino de cuándo ocurrirá, porque como he dicho, la mayoría de los pacientes, por no decir todos, presenta algún grado de toxicidad oral.

Dr. Matous:

Estoy totalmente de acuerdo. Esta también ha sido nuestra experiencia. Y el otro problema con el que nos encontramos ocasionalmente es la disfagia en pacientes que tienen dificultades para tragar, que puede ser otro problema difícil. Estoy de acuerdo en que involucrar a los nutricionistas y elaborar un informe detallado de los trastornos del gusto puede ser muy útil a veces, ya que se pueden probar diferentes opciones, dependiendo de cómo afecten las alteraciones del gusto a cada paciente.

Pero creo que una de las claves aquí, como señaló tan elocuentemente, es educar a nuestros pacientes sobre lo que deben buscar, alentarlos a que informen todo lo que sienten y recordarles, como dijo el Dr. Chari anteriormente, que si experimentan muchos de estos efectos secundarios, probablemente sea un indicador de que la terapia es bastante eficaz. En mi opinión, aún queda mucho por aprender sobre cómo controlar estos efectos secundarios.

Continuemos. Ya hemos hablado de los acontecimientos adversos relacionados con el talquetamab. ¿Qué ocurre con las toxicidades que afectan a los tejidos cutáneos, los tejidos tegumentarios, la piel y las uñas, y qué hemos observado en los ensayos clínicos, Dr. Chari?

Dr. Chari:

Creo que existe un patrón diferente. La toxicidad de la piel, las erupciones, creo que son muy manejables. En ocasiones, estos pacientes pueden tener erupciones localizadas; otras veces, son erupciones de mayor grado, pero localizadas, como el grado 1 o 2, que puede tratarse con esteroides tópicos de potencia baja o media.

Las erupciones de mayor grado, que son poco frecuentes, pueden responder muy bien a un tratamiento de esteroides orales como el Medrol Dosepak. Por lo tanto, creo que son útiles para el acontecimiento adverso inicial de la erupción cutánea. La descamación palmoplantar se produce un poco más tarde, pero también puede responder muy bien a los esteroides tópicos. Se puede resolver muy bien. Creo que Donna tiene mucha más experiencia en los efectos secundarios en las uñas, pero sé que se han probado endurecedores de uñas y aceite con vitamina E.

Creo que lo importante de estas toxicidades es que son incómodas o que las uñas no son estéticamente agradables, naturalmente. Pero en general, cuando examinamos el conjunto de datos de Sinai, por ejemplo, creo que de 70 pacientes por entonces, solo uno había abandonado el tratamiento por falta de progreso. Además, creo que esas cifras son más importantes que el hecho de que nosotros tres estemos hablando de ello, ¿verdad? En general, la interrupción del tratamiento por acontecimientos adversos es muy poco frecuente, especialmente ahora que se ha estudiado formalmente la intensidad de la dosis. ¿Esta también es su experiencia?

Dr. Matous:

Donna, ¿quiere hacer alguna otra sugerencia para tratar a estos pacientes?

Srta. Catamero:

Sí. Normalmente, estos efectos secundarios dermatológicos se observan durante el primer mes y los pacientes se quejan de piel seca. Por ello, aconsejamos a los pacientes que, incluso antes de iniciar el tratamiento, empiecen a utilizar cremas de alta protección hidratante. Y entonces, para estas erupciones en el cuerpo una disminución de esteroides también puede ser útil. Para la descamación de las manos y los pies, se utiliza una loción de lactato de amoníaco al 12 % en las plantas de los pies y en las palmas de las manos, dos veces al día. Son bastante reversibles. Así que, al menos, podemos controlar muy bien los efectos secundarios dermatológicos. Se autolimitan, son reversibles. Además, en caso de erupción, si hay prurito, se puede administrar loratadina durante varios días para aliviarlo. En general, los efectos secundarios dermatológicos se observan antes, en los tres primeros ciclos de tratamiento, y son autolimitados y reversibles, y se controlan bien.

Dr. Matous:

Ocasionalmente, si los pacientes tienen problemas de sequedad, les indico que usen guantes de oclusión por la noche.

Bien, ahora abordemos un problema diferente. Este es uno que la mayoría de nuestros pacientes han experimentado: las toxicidades orales asociadas al talquetamab. Ya hemos hablado de ello, pero dediquemos unos minutos a explicar cómo abordar estos problemas. ¿Puede aportar algo al respecto, Dr. Chari?

Dr. Chari:

Sí. Creo que este es probablemente el más difícil de tratar. Porque honestamente no conocemos su mecanismo ni cómo controlarlo. Algunos de los aspectos que

hemos mencionado son bastante comunes y ocurren en una fase muy temprana. Supongo que, desde una perspectiva médica, también responden a la reducción de la dosis y pueden estar relacionados con la eficacia. Pero creo que parte de la limitación es que realmente no tenemos las herramientas para estudiarlo. Somos una comunidad de hematólogos y oncólogos, y la disgeusia no es un acontecimiento adverso con el que hayamos trabajado mucho. Es decir, los grados 1 y 2 son todo lo que tenemos en CTC. Por lo tanto, se está intentando, en primer lugar, describir mejor la experiencia de los pacientes con el estudio que se publicará próximamente y, luego, intentar comprender la fisiopatología para obtener tratamientos definitivos. Pero hasta entonces, yo diría que la reducción de la dosis y la reducción de la intensidad de la dosis han sido los pilares del tratamiento.

Dr. Matous:

Donna, hace unos minutos habló de algunas de las estrategias que se pueden utilizar, ¿en qué momento se debe involucrar la alimentación?

Srta. Catamero:

Si hay disfagia, o cualquier tipo de dificultad para tragar, en los pacientes que tienen mayor riesgo de pérdida de peso, o si empiezo a ver pérdida de peso, voy a involucrarlos temprano. De esta manera, podemos gestionar una dieta que podría ser alta en proteínas y calorías, para así poder mantener el peso del paciente.

Creo que lo más importante, a la hora de educar a los pacientes, es definir sus expectativas. Informarles qué ocurrirá, cómo se controlará y qué deben comunicarnos. Por eso, la educación es fundamental. Al igual que cualquier signo de infección en la boca, es importante una intervención temprana para prevenir la infección. Es todo un desafío. Como mencioné anteriormente, todavía no hay ninguna intervención que haya demostrado su eficacia; todo es anecdótico. Tenemos en cuenta los buches, incluso estamos probando con hielo. Hemos observado cierta captación en las glándulas salivales en una tomografía por emisión de positrones después del tratamiento. Se están produciendo cambios y estamos probando con hielo. Estamos estudiando varias cosas.

Dr. Matous:

Cuando hablo con mis colegas de la comunidad, una de las grandes preocupaciones que tienen es cómo controlar el síndrome de liberación de citocinas, o SLC, y muchos de nuestros colegas tienen dudas a la hora de adoptar algunas de estas terapias de redirección de células T debido al SLC. Entonces, ¿qué ocurre con el SLC en los pacientes que reciben terapia con anticuerpos biespecíficos?

Srta. Catamero:

En la mayoría de los casos, se tratará a los pacientes con hospitalización, pero cada vez son más las instituciones que administran biespecíficos de forma ambulatoria. Por supuesto, todas estas instituciones deben contar con la certificación REMS. Por lo tanto, el personal, el personal de enfermería, todos deben saber cómo controlar el SLC o la liberación de citocinas. Lo mitigamos por adelantado mediante el enfoque de dosis escalonada, premedicamos a nuestros pacientes con esteroides, difenhidramina y paracetamol, que se mantienen a lo largo de este escalonamiento

de dosis y con la primera dosis completa. Esto reducirá el SLC. Sin embargo, aún hay un gran porcentaje de pacientes que experimentan el SLC, principalmente de grado 1 y 2. Los pacientes presentan fiebre de 38 °C (100,5 °F). Lo que hacemos en nuestra institución en cuanto el paciente tiene fiebre es añadir acetaminofeno y tocilizumab para que no empeore progresivamente con hipoxia o hipertensión.

En mi experiencia, se observa una mejora con la segunda dosis escalonada, pero el paciente está en riesgo hasta la primera dosis completa. Es necesario controlar a los pacientes 48 horas después de la dosis. Actualmente, lo hacemos en nuestra institución con la modalidad de pacientes hospitalizados. Nuestro personal está plenamente capacitado para brindar el tratamiento. Según lo que me han dicho los pacientes, la sensación que produce el SLC es, básicamente, como cuando te vacunan contra la gripe y tienes un poco de fiebre y dolores musculares. Siempre esperamos lo peor, sin embargo, la mayoría de estos pacientes presentan fiebre, por lo que podemos intervenir rápidamente y evitar que empeore.

Dr. Matous:

Donna, yo utilizo exactamente la misma analogía con mis pacientes y describo el SLC como una gripe leve o grave, dependiendo del grado del SLC. Entonces, ¿ustedes están usando tocilizumab para el grado 1 del SLC?

Srta. Catamero:

Así es.

Dr. Matous:

Dr. Chari, ¿está analizando con sus colegas de referencia cómo conseguir que los biospecíficos lleguen más a la comunidad?

Dr. Chari:

Sí, ha sido realmente difícil. Yo empezaría por el hecho de que acabamos de hablar de los biospecíficos para el mieloma, que son tres. Creo que también hay al menos tres biospecíficos para linfoma. En mi opinión, me siento como si estuviéramos hace unos 20 o 25 años, cuando aparecieron los anticuerpos monoclonales, y había tanto recelo por las reacciones relacionadas con la infusión y, luego, todos lo superaron, y ahora todos reciben rituximab y daratumumab por vía intravenosa sin problemas. Creo que ya hemos llegado a ese punto. Debemos llegar al punto en el que estos biospecíficos puedan empezar a utilizarse, porque la gran mayoría de los pacientes que necesitan estos productos no van a recibir tratamiento en el ámbito académico.

Los programas REMS, aunque bien intencionados y apropiados, creo que también pueden ser un elemento disuasivo. La necesidad de tocilizumab después de este primer ciclo es casi nula, ¿verdad? De modo que sí, la gente necesita seguir el programa REMS, pero no significa que se necesite administrar tocilizumab durante todo el ciclo de un biospecífico a largo plazo. Espero que este tipo de programas y otros esfuerzos faciliten la formación. Es importante, como mencionó Donna, formar a todo el equipo: enfermeras, farmacéuticos, asesores de enfermedades infecciosas, neurólogos y personal de urgencias. Todos deben capacitarse, pero eso no debería ser un obstáculo. En palabras de Fergie, si no te animas, llegarás muy

tarde, ¿verdad? Hay que empezar en algún momento. Es muy importante porque las vidas de estos pacientes dependen de estos productos altamente eficaces.

Dr. Matous:

¿Cuál es su enfoque para tratar el SLC?

Dr. Chari:

De hecho, lo hemos estandarizado porque los equipos de hospitalización no son necesariamente específicos para cada enfermedad. Los proveedores de práctica avanzada (APP) y los médicos hospitalarios cubren todas las enfermedades y hemos decidido estandarizarlo. Básicamente, si se presenta un indicio de fiebre, no esperamos a que surjan complicaciones, sino que se administra tocilizumab. Especialmente en los biespecíficos de mieloma, en los que se administran múltiples dosis escalonadas muy seguidas, creemos que el uso precoz de tocilizumab reduce el grado, lo que disminuye la recurrencia.

Otras instituciones están utilizando la liberalidad de los REMS, por ejemplo, los pacientes deben ser controlados durante 48 horas, pero lo interpretan de manera diferente. Creo que si en un sitio se puede administrar tocilizumab en cualquier momento, no hace falta estar hospitalizado, pero creo que en este momento, cada institución está decidiendo cómo proceder. ¿Usted que postura toma?

Dr. Matous:

Administramos nuestros biespecíficos casi uniformemente de forma ambulatoria. Y estamos preparados para hacerlo. No somos tan liberales con el tocilizumab para el SLC de grado 1, pero lo administramos un poco más de lo que solíamos hacerlo. Porque en MonumentAL-1 y MajesTEC-1, el uso de tocilizumab fue de aproximadamente en un tercio de los pacientes, si no recuerdo mal. Pero creo que el uso clínico real es un poco mayor.

Ha surgido interés por la premedicación con tocilizumab. En ASCO, se presentará un resumen de MajesTEC-1 para teclistamab con premedicación de tocilizumab. Actualmente, se está llevando a cabo un estudio llamado Optec que aborda la misma cuestión y que creo que será muy útil, porque puede ayudar a conseguir una mayor adaptación o incorporación de estos biespecíficos en la comunidad.

Hablemos ahora de las prácticas recomendadas para tratar los acontecimientos adversos con talquetamab. Aquí uniremos todo el programa e intentaremos ayudar a nuestros oyentes a que se sientan más seguros al conocer cuáles son estos acontecimientos adversos y cómo tratarlos. Dr. Chari, ¿podría hacer un resumen de las prácticas recomendadas para modificar la dosis y el esquema a fin de mantener a los pacientes en tratamiento y obtener respuestas óptimas?

Dr. Chari:

Bien, comenzaría con 0,8 cada 2 semanas, el tiempo de respuesta promedio es de 1 mes, el tiempo de mejor respuesta promedio es de unos 3 meses, y alrededor del 70 % de los pacientes responden a esta monoterapia. Esto indica que a los 3 meses, si alguien tiene buena respuesta, puedo sentirme cómodo reduciendo la

dosis. Normalmente, paso a una dosis mensual porque es más fácil para el paciente y, luego, lo mantengo hasta la progresión o la intolerancia. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes pueden seguir con el tratamiento a pesar del perfil de acontecimientos adversos del que hemos hablado.

Dr. Matous:

Donna, ¿puede resumir algunas de las grandes reflexiones que ha tenido durante este programa sobre el tratamiento del SLC, las toxicidades de la piel o de las uñas, las toxicidades orales, así como las prácticas recomendadas?

Srta. Catamero:

Claro que sí. Creo que es necesario educar, anticipar y establecer expectativas con los pacientes. En cuanto a las toxicidades orales, hay que anticiparse a ellas e intervenir temprano con la primera dosis del tratamiento. Creo que las toxicidades orales son las que realmente van a afectar la calidad de vida de los pacientes. Y es en ese entonces cuando los pacientes quieren dejar la terapia. Creo que podemos controlar las toxicidades orales, y como dijo Ajai, en nuestra práctica también, una vez que conseguimos una respuesta profunda del paciente, disminuir la frecuencia. Realmente creo que la intervención ayuda con estos otros efectos secundarios.

Dr. Matous:

Para concluir, quiero dar las gracias al público por su atención. Les agradezco a Ajai y a Donna por compartir sus experiencias y magníficos conocimientos sobre el uso del talquetamab en el tratamiento de nuestros pacientes con mieloma múltiple. Ha sido estupendo contar con su presencia en nuestro panel de hoy. Muchas gracias.