FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Nuevas estrategias de inmunoterapia en Mieloma Múltiple. Eficacia de los AcMo biespecíficos en pacientes refractarios.

New immunotherapy strategies in Multiple Myeloma. Efficacy of biespecific MoABs in refractory patients.

Autor: **Adrián Fernández González**

Directores: **Enrique M. Ocio San Miguel**
Arancha Bermúdez Rodríguez

Santander, mayo de 2022

ÍNDICE

RESUMEN **1**

SUMMARY **1**

INTRODUCCIÓN **2**

Definición 2

Epidemiología 2

Patogenia 2

Manifestaciones clínicas 3

Estadios y estratificación de riesgo 4

Tratamiento 4

HIPÓTESIS **7**

OBJETIVOS **8**

MATERIALES Y MÉTODOS **8**

RESULTADOS **9**

Características de los pacientes 9

Análisis de respuesta 11

Análisis de eficacia 13

Seguridad 18

DISCUSIÓN **19**

CONCLUSIONES **22**

BIBLIOGRAFÍA **24**

AGRADECIMIENTOS **27**

RESUMEN

Las expectativas de los pacientes con mieloma múltiple refractario han mejorado de forma relevante en los últimos años con la introducción de nuevos fármacos como los inhibidores del proteasoma (IP), inmunomoduladores (IMiD) y anticuerpos monoclonales anti-CD38. Sin embargo, esta enfermedad sigue siendo a día de hoy incurable y es necesario continuar con el desarrollo de nuevos fármacos especialmente diseñados para cubrir las necesidades de pacientes refractarios. Los anticuerpos biespecíficos son una de las nuevas opciones terapéuticas que se están estudiando actualmente y que ofrecen resultados prometedores. En este trabajo se han analizado los resultados en términos de eficacia y seguridad de estos fármacos en pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla bajo seis ensayos clínicos diferentes. Se han observado mejoras significativas tanto en tasas de respuesta global (68%) como en supervivencia global (18 meses) y supervivencia libre de progresión (9 meses) respecto a estudios retrospectivos que analizaron estos parámetros en pacientes refractarios a al menos un IP, IMiD o anti-CD38. Por tanto, con los resultados obtenidos en este estudio y a la espera de complementarlos con los de otros grupos, los anticuerpos biespecíficos son una opción terapéutica muy prometedora para pacientes con mieloma múltiple refractario.

Palabras clave: mieloma múltiple refractario, anticuerpos monoclonales biespecíficos, tratamiento del mieloma múltiple

SUMMARY

Life expectancy for patients with refractory multiple myeloma has significantly improved in recent years with the introduction of new drugs, such as proteasome inhibitors (PI), immunomodulators (IMiD) and anti-CD38 monoclonal antibodies (CD38 MoAB). However, this disease remains incurable today and it is necessary to continue with the development of new drugs specially designed to meet the needs of refractory patients. Bispecific antibodies are one of the new therapeutic options that are currently being studied and that offer promising results. In this work, the results in terms of efficacy and safety of these drugs in patients of the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla under six different clinical trials have been analyzed. Significant improvements have been observed in overall response rates (68%) as well as in overall survival (18 months) and progression-free survival (9 months) compared to studies that analyzed these parameters in patients refractory to at least one PI, IMiD or anti-CD38. Therefore, with the results obtained in this study and waiting to complement them with those of other groups, bispecific antibodies are a very promising therapeutic option for patients with refractory multiple myeloma.

Keywords: refractory multiple myeloma, bispecific monoclonal antibodies, myeloma treatment

INTRODUCCIÓN

Definición

El mieloma múltiple (MM) es el paradigma de las gammapatías monoclonales. Es una neoplasia hematológica que se caracteriza por la proliferación de un clon de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina (Ig), o bien una fracción de ella, de carácter monoclonal. Estas células plasmáticas tumorales producirán un tipo concreto de Ig y sólo ese, que se encontrará en suero y/u orina, y que recibe el nombre de componente monoclonal o paraproteína (Fernández Redondo, 2015; San Miguel Izquierdo & Sánchez-Guijo Martín, 2015).

Epidemiología

El MM representa el 1% de todos los cánceres y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente después de los linfomas. Presenta una incidencia anual en torno a los 3-5 casos por 100.000 habitantes con una mediana de edad de unos 65 años, siendo tan sólo un 15% de los pacientes menores de 50 años (San Miguel Izquierdo & Sánchez-Guijo Martín, 2015).

En Estados Unidos, los datos del Instituto Nacional del Cáncer estiman para 2022 un total de 34.000 nuevos casos de MM y 13.000 muertes. Una incidencia similar se registra en Canadá y Europa. La incidencia parece haberse mantenido estable desde que existen datos; aunque algunos registros sugieren un ligero incremento, esto probablemente refleje un aumento de los análisis de laboratorio rutinarios, así como una mayor conciencia del MM (Laubach, 2022).

En España los datos son mucho más limitados; según el Libro Blanco del Mieloma, la previsión para el año 2004 situaba la prevalencia del MM en más de 2400 casos entre los varones y algo más de 2000 entre las mujeres. (Centro de Estudios, Investigación e Información en Salud, 2004). A fecha de 2020, los datos revelan una incidencia anual de entre 2.000 y 3.000 casos (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, 2020).

Se observa en todas las razas y áreas geográficas, con una menor incidencia en las poblaciones asiáticas. Su incidencia en la población de negros americanos es el doble que la observada en blancos. No existe un claro predominio sexual (Fernández Redondo, 2015).

Patogenia

La fisiopatología del MM es un proceso complejo que todavía no se comprende al completo y que conduce a la replicación de un clon maligno originado en una célula plasmática. La mayor parte de los MM vienen precedidos por una alteración premaligna que recibe el nombre de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). El evento inicial que conduce a la GMSI se desconoce, pero se cree que se desarrolla como resultado de alteraciones citogenéticas producto de una respuesta anormal por parte de las células plasmáticas a la estimulación antigénica (Jevremovic, 2022).

La importancia de la GMSI radica en su elevada frecuencia en análisis rutinarios (3% de la población mayor de 50) y en que puede progresar a MM, aunque este riesgo es bajo (en torno a un 1% al año). Se caracteriza por haber <10% de infiltración de la médula ósea (MO), <3 g/dL de componente monoclonal y ser asintomático (Rajkumar, 2016).

Este 1% de GMSI que progresan a MM cada año son el producto de una mayor acumulación de alteraciones sobre la célula plasmática y su microambiente. Por un lado, la célula plasmática sufre una serie de eventos oncogénicos que conducen a su transformación en célula tumoral. Entre estos eventos se encuentran traslocaciones en los genes de las Ig, inestabilidades cromosómicas y mutaciones somáticas. Por otra parte, es clave la interacción entre las células plasmáticas y el estroma medular al que se adhieren. Esta adhesión favorece la producción de citocinas (IL-6, IL-1, TNF) que ponen en marcha mecanismos de proliferación celular y antiapoptosis (San Miguel Izquierdo & Sánchez-Guijo Martín, 2015).

El MM se define por la presencia de un componente monoclonal en suero u orina, >10% de infiltración de células plasmáticas en la MO y la existencia de síntomas típicos del MM (San Miguel Izquierdo & Sánchez-Guijo Martín, 2015).

En algunos pacientes hay un estadio intermedio entre GMSI y MM que supone una fase premaligna más avanzada que la GMSI y que se caracteriza por ≥ 3 g/dL de componente monoclonal en suero y/o >10% de infiltración de MO, pero sin síntomas de MM. Este estadio se denomina MM asintomático, quiescente o *smoldering*, y presenta un riesgo de evolución a MM muy superior al GMSI, ya que el 50% de los pacientes progresan en los primeros 5 años (Jevremovic, 2022).

Manifestaciones clínicas

Lo que define al MM, además del componente monoclonal y la infiltración de la MO, es la presencia de sintomatología relacionada con el MM, y es lo que lo diferencia de los estadios premalignos previos. Esta sintomatología se basa esencialmente en la presencia de daño orgánico relacionado con la enfermedad, y que tradicionalmente se ha denominado *"ROTI"*, por ser el acrónimo de *related organ tissue impairment*. Así, se han descrito siete tipos de ROTI diferentes, de los cuales cuatro son frecuentes y los otros tres son menos comunes. Los cuatro más habituales se han recogido clásicamente bajo el acrónimo "*CRAB",* que también deriva del inglés, y que hace referencia a: calcio sérico >1 mg/L (0,25 mmol/L) por encima del valor normal (11 mg/dL o 2,75 mmol/L), insuficiencia renal (creatinina >2 mg/dL o >177 mol/L o aclaramiento de creatinina <40ml), anemia (<10 g/dL de hemoglobina), y lesiones óseas líticas u osteoporosis con fracturas compresivas no atribuibles a otra causa. Los otros tres ROTI son hiperviscosidad sintomática, amiloidosis e infecciones bacterianas recurrentes (más de dos episodios graves con ingreso en menos de 12 meses) aunque, de hecho, ya no se consideran, generalmente, como definitorios de MM (Fernández Redondo, 2015; Rajkumar et al., 2014).

Estadios y estratificación de riesgo

El Sistema de Estadificación Internacional Revisado (ISS-R) es actualmente el sistema recomendado para estadificar el MM. El ISS-R ha reemplazado otros sistemas previos, como el Durie-Salmon y el ISS. La importancia de los sistemas de estadificación radica en que se emplean como guía para tomar decisiones terapéuticas y poder estratificar a los pacientes que se encuentren bajo ensayos clínicos. Su uso ha de reservarse para pacientes con MM sintomático, y no para estadios previos como la GMSI.

El ISS-R tiene en cuenta los niveles séricos de beta-2 microglobulina, albúmina sérica, lactato deshidrogenasa (LDH) sérica y la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo detectadas mediante la técnica FISH (hibridación fluorescente in situ) en las células plasmáticas tumorales. Debido a que el ISS no incluía datos de LDH ni de alteraciones citogenéticas, el ISS-R aporta información pronóstica más robusta (Laubach, 2022a). Tabla 1.

ISS-R	
I	β2M <3,5 mg/L, albúmina sérica ≥3,5 g/dL, LDH sérica normal y riesgo citogenético estándar*
II	No cumple criterios ni de estadio I ni III
III	β2M ≥5,5 mg/L + LDH sérica elevada y/o citogenética de alto riesgo**

*riesgo citogenético estándar= no del(p17), t(4;14) ni t(14;16)
**citogenética de alto riesgo= del(p17), t(4;14) o t(14;16)

Tabla 1. Estadificación mediante el sistema ISS-R

Tratamiento

Los primeros tratamientos que se emplearon para el MM fueron a base de productos como el ruibarbo, la quinina o el uretano. La mediana de supervivencia en esa época era de 6 meses. El primer avance importante fue la introducción en 1962 del melfalán, un agente quimioterápico que demostró una tasa de respuestas consistente en los pacientes con MM. En aquellos que respondían había una reducción del tamaño tumoral significativa, disminución de la sintomatología y se logró una mediana de supervivencia de 2-3 años. Posteriormente, a finales de los años 60, se añadió prednisona al esquema de tratamiento con melfalán, logrando un 50-60% de remisiones parciales y añadiendo 6 meses más a la mediana de supervivencia. Este esquema de tratamiento fue el patrón oro durante 4 décadas, lo cual indica los pocos avances que se consiguieron en el tratamiento frente al MM en todo ese tiempo. La posterior introducción de pautas de poliquimioterapia que incluían agentes alquilantes, antraciclinas y alcaloides de la vinca en diferentes regímenes como VAD (vincristina, adriamicina, dexametasona), VBAD (vincristina, BCNU, adriamicina y dexametasona), VBMCP (vincristina, BCNU, melfalán, ciclofosfamida y prednisona), etc. consiguieron mejorar las tasas de respuesta pero sin lograr cambios significativos en la supervivencia de los pacientes (Fernández Redondo, 2015). Estos estándares de tratamiento se

mantuvieron hasta que en 1983 se empezó a tratar pacientes con una única infusión de melfalán a dosis altas, consiguiendo inducir respuestas completas en MM de alto riesgo (McElwain & Powles, 1983). Para resolver los problemas de la mielosupresión prolongada que inducían las altas dosis de melfalán se propuso la opción de realizar trasplantes autólogos de precursores hematopoyéticos (TASPE) (Barlogie et al., 1986). Este esquema de una única infusión de melfalán a dosis altas seguido de TASPE conseguía inducir respuesta completa en hasta un 50% de los pacientes; sin embargo, la gran mayoría acababan progresando (Barlogie et al., 1990).

No fue hasta principios de los 2000 cuando se produciría el gran cambio en el tratamiento del MM, con la introducción de los fármacos inmunomoduladores (IMiDs), talidomida y lenalidomida, y los inhibidores del proteasoma (IPs), bortezomib y posteriormente carfilzomib. Estos fármacos representaron una nueva generación de tratamientos para el MM ya que actúan específicamente frente a las vías de señalización intracelular, al mismo tiempo que lo hacen frente al microambiente tumoral, que como se mencionó anteriormente tiene un papel clave en la patogenia del MM. Además, son capaces de rescatar pacientes refractarios a los quimioterápicos clásicos, o bien combinarse con éstos de forma eficaz, pudiendo así obtener mejores resultados con respecto a tratamientos previos (Fernández Redondo, 2015).

La talidomida se empleó en la década los 40 como sedante y antiemético, pero fue retirada de la venta en los años 50 debido a su efecto teratogénico. Años después se demostraron *in vitro* sus efectos proapoptóticos, inmunomoduladores y antiangiogénicos. Es entonces, a finales de los años 90, cuando Barlogie et al. en la Universidad de Arkansas empezaron a utilizarla como tratamiento frente al MM precisamente por su capacidad antiangiogénica, puesto que un alto nivel de vascularización en la MO era un factor de pronóstico negativo para la supervivencia de los pacientes. Obtuvieron respuesta en el 32% de los casos, convirtiendo a la talidomida en el primer fármaco con actividad en monoterapia frente al mieloma en más de 30 años (Fernández Redondo, 2015; Ribatti, 2018).

Cuatro años después se introdujo el bortezomib, fármaco citotóxico inhibidor del proteasoma. Mediante la inhibición de la subunidad 26S del proteasoma se evita la degradación del inhibidor del factor de necrosis tumoral NF-κB. De esta forma, se impide que este factor induzca la sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas, consiguiendo por tanto un efecto proapoptótico. Aparte de esta actividad proapoptótica, se ha demostrado *in vitro* su capacidad para disminuir la expresión de moléculas de adhesión, revertir la quimiorresistencia a fármacos como el melfalán e inhibir la angiogénesis. Su eficacia frente al MM se demostró en dos ensayos fase II (SUMMIT y CREST) (Jagannath et al., 2004; Richardson et al., 2003), seguidos posteriormente de un fase III que comparaba bortezomib frente a dosis altas de dexametasona (ensayo APEX). Se demostró que el bortezomib era efectivo en monoterapia en pacientes con MM refractario, obteniendo unas tasas de respuesta del 27-43% (Richardson et al., 2005, 2007). Además, se encontraron unas tasas de respuesta similares cuando se empleaba bortezomib en monoterapia como agente de primera línea (Dispenzieri et al., 2010; Richardson et al., 2009).

Posteriormente al bortezomib se introdujo la lenalidomida, agente análogo a la talidomida. Se trata también de un fármaco inmunomodulador, pero con mayor potencia que su predecesora y con menor toxicidad. Se aprobó en primer lugar en Estados Unidos en el año 2006 para el tratamiento del MM refractario (Richardson et al., 2006). La lenalidomida, en combinación con prednisona, alcanzó una tasa de respuestas del 90% en pacientes de reciente diagnóstico (Rajkumar et al., 2005) y su combinación también demostró una respuesta superior en el MM refractario en comparación a la dexametasona en monoterapia (Dimopoulos et al., 2007).

Estos fármacos lograron un avance en el tratamiento del MM en una década superior a lo que se había conseguido en las cuatro décadas anteriores.

En 2016 llegaron a Europa los anticuerpos monoclonales anti-CD38, siendo el primero de ellos el daratumumab. Se comenzó a emplear en pacientes que habían recibido tres líneas de tratamiento previas que incluyeran al menos un IP y un IMiD, o que fueran dobles refractarios a IP y a IMiD. Posteriormente se aprobó su uso en monoterapia tras constatarse en dos ensayos fase II que el daratumumab era seguro y eficaz y que lograba alcanzar unas tasas y duraciones de respuesta significativas, así como supervivencias libres de progresión y globales relevantes (Petrucci & Vozella, 2019).

La introducción de estos nuevos tratamientos en las dos últimas décadas supuso una mejora en la supervivencia de los pacientes con MM, pero en la actualidad sigue siendo incurable. La historia natural de la enfermedad se caracteriza por la alternancia de periodos de recaída seguidos de remisiones con mejor o peor respuesta, hasta que finalmente se produce una recaída refractaria que no responde al tratamiento. El objetivo por tanto es seguir ampliando el arsenal terapéutico disponible para poder tratar de una forma más eficaz y obtener respuestas más prolongadas en los pacientes que recaen y se vuelven triple-refractarios a los tratamientos con IPs, IMiDs, y anti-CD38, para los cuales se estima una supervivencia global menor de 6 meses (Petrucci & Vozella, 2019).

Con ese objetivo se han desarrollado nuevas modalidades de inmunoterapia que tratan de utilizar el propio sistema inmune del paciente para destruir las células plasmáticas tumorales. Entre ellos se encuentran los linfocitos T modificados con receptores quiméricos antígeno-específicos (CAR-T), conjugados de anticuerpo-fármaco y, más recientemente, los anticuerpos monoclonales biespecíficos. Estos anticuerpos están diseñados para unirse, por un lado, a las células tumorales, y por otro, a las células citotóxicas del sistema inmune (linfocitos T/células NK), con el fin de crear una “sinapsis” inmunológica que derive en la activación de las células citotóxicas y que así destruyan las células plasmáticas tumorales.

Con el objetivo de maximizar la eficacia y disminuir la toxicidad, los anticuerpos biespecíficos deben dirigirse frente a un antígeno que sea específico de las células tumorales del MM y que a su vez tenga la menor expresión posible en el resto de células del organismo. Se han diseñado frente a varios antígenos, como FcRH5, BCMA y GPRC5D, siendo estos dos últimos los que se analizan en este trabajo, Teclistamab (anti-BCMA) y Talquetamab (anti-GPRC5D), así como la combinación de ambos.

BCMA (antígeno de maduración de los linfocitos B), también denominado CD269, es una glicoproteína transmembrana de tipo III perteneciente a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral cuya función es la regulación de la proliferación, maduración, supervivencia y diferenciación de los linfocitos B mediante la unión de sus ligandos: el factor activador de células B (BAFF) y el factor de inducción de la proliferación (APRIL). El bloqueo de esta unión ha demostrado evitar la formación de anticuerpos en ratones. (Lancman et al., 2021). BCMA se expresa casi exclusivamente en linfocitos B maduros, plasmablastos y células plasmáticas, siendo prácticamente indetectable en otras células del sistema hematopoyético. En tejidos no hematopoyéticos su expresión es prácticamente nula, a excepción de testículos, tráquea y tracto gastrointestinal, donde se ha encontrado algo de expresión, que podría explicarse por la presencia de células plasmáticas en estos órganos (Carpenter et al., 2013). Se expresa de forma intensa tanto en células plasmáticas sanas como tumorales y se ha confirmado además que esta expresión, aunque alta en células plasmáticas sanas, es mucho mayor en las tumorales (Lee et al., 2016; Wei et al., 2019; Eckhert et al., 2019). Además, se sobreexpresa durante la progresión de la enfermedad desde GMSI a MM activo (Visram et al., 2021).

GPRC5D (miembro D del grupo 5 de la familia C del receptor acoplado a proteína G), es un receptor acoplado a proteína C cuya función todavía es desconocida y que se expresa de forma intensa en células plasmáticas tumorales de la MO, así como en estructuras queratinizadas, como folículo piloso, uñas y zona central de la lengua, de ahí que los fármacos dirigidos frente a esta molécula presenten toxicidad cutánea, de faneras y mucosa. Se ha asociado una alta expresión de GPRC5D con un peor pronóstico de la enfermedad (Lancman et al., 2021).

FcRH5 es una proteína de superficie de la superfamilia de la inmunoglobulinas implicada en la proliferación y la expresión de isotipo durante el desarrollo de las células B. Se expresa únicamente en células B y lo hace de forma creciente a medida que avanza la maduración celular hasta célula plasmática. Además, lo hace todavía más intensamente en el caso de células tumorales del MM en comparación con células plasmáticas normales. Es especialmente interesante el hecho de que incluso puede estar más expresado en aquellas líneas celulares con anomalía en 1q21 (Lancman et al., 2021). FcRH5 es la diana del anticuerpo monoclonal biespecífico Cevostamab.

HIPÓTESIS

La hipótesis de la que parte este estudio es que el tratamiento con anticuerpos biespecíficos anti-BCMA y anti-GPRC5D puede aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en el subgrupo de pacientes que ya han recibido varias líneas de tratamiento previas, que han sido triple-expuestos, refractarios a al menos un IP, IMiD o anti-CD38 y para los cuales no quedarían alternativas terapéuticas más allá de los tratamientos clásicos que ofrecen unas medianas de supervivencia muy pobres.

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia de los anticuerpos biespecíficos anti-BCMA y anti-GPRCD5 en términos de tasa de respuestas globales (ORR), definida como la proporción de pacientes que alcanzan respuesta parcial (RP) o superior según los criterios del International Myeloma Working Group, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en pacientes tratados con esquemas de tratamiento que incluyan anticuerpos biespecíficos anti-BCMA y anti-GPRCD5, y comparar estos resultados con los de estudios retrospectivos realizados en pacientes con MM refractario que no han sido tratados con anticuerpos monoclonales biespecíficos.

Otros objetivos incluyen el análisis de la calidad de las repuestas (respuesta parcial, muy buena respuesta parcial, remisión completa, remisión completa estricta y remisión completa inmunofenotípica), duración de la respuesta (DOR) y tiempo a la progresión. Además, evaluar la seguridad de estos tratamientos incluyendo la frecuencia y gravedad de los efectos adversos registrados relacionados con el tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron en el trabajo un total de 19 pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla que estaban o estuvieron recibiendo tratamiento dentro de un ensayo clínico con anticuerpos monoclonales biespecíficos frente al mieloma (Teclistamab, Talqueatamab, o una combinación de ambos). Los pacientes dentro de estos ensayos tenían diagnóstico de MM y habían recibido varias líneas previas de tratamiento entre las que se incluyen IPs, IMiDs y AcMo anti-CD38, con enfermedad medible al screening y progresión de la enfermedad tras la última línea de tratamiento recibida.

Se obtuvieron los datos considerados más relevantes de la historia clínica a través del “Visor Corporativo” del Servicio Cántabro de Salud para satisfacer los objetivos del trabajo, que se establecieron al inicio del mismo. Son los siguientes: fecha de nacimiento, sexo, fecha de diagnóstico de mieloma, tipo de mieloma, éxitus, causa de éxitus, estadio Durie-Salmon, ISS, ISS-R, citogenética, fecha de inicio de tratamiento, fecha de fin de tratamiento, fecha de primera respuesta, ciclo en que se obtiene la primera respuesta, respuesta máxima alcanzada, fecha de la respuesta máxima, duración de respuesta, fecha de progresión, tiempo a la progresión, evento supervivencia libre de progresión, fecha de último seguimiento, presencia de síndrome de liberación de citoquinas (CRS), fecha de CRS, grado de CRS, sintomatología de CRS, número de CRS, CRAB al inicio del tratamiento, anemia, grado de anemia, trombopenia, grado de trombopenia, neutropenia, grado de neutropenia, valores de CD4, valores de IgG, profilaxis con gammaglobulinas, infecciones, profilaxis frente a infecciones, efectos adversos secundarios al tratamiento, número de líneas previas de tratamiento, exposición y refractariedad a IP, IMiD y anti-CD38.

Tras la recogida de los datos se procedió a realizar su análisis estadístico. En primer lugar se elaboró el análisis descriptivo de la población de estudio, dividiéndola en 3 grupos en función de qué tipo de tratamiento hubieran recibido, a saber: anti-

BCMA, anti-GPRC5D o anti-BCMA y anti-GPRC5D. Posteriormente, se analizó la respuesta al tratamiento por parte de cada paciente, definiendo así la tasa de respuesta, mediana de tiempo en alcanzar la primera respuesta, calidad de las respuestas, tasa de progresión y mediana de tiempo hasta la progresión. Tras ello, se estudió de forma específica la supervivencia libre de progresión (SLP), tanto la general como estratificada por tipo de anticuerpo, así como la supervivencia global (SG). De este modo, mediante el estimador no paramétrico Kaplan-Meier empleado para el análisis de supervivencia, se obtuvieron las curvas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Se compararon la SG y la SLP entre los distintos grupos mediante el test log-rank. Se empleó la prueba exacta de Fisher para identificar diferencias significativas en la tasa de respuestas entre los tres grupos de pacientes. Todos los análisis se llevaron a cabo mediante programa de software estadístico SPPS (Versión 28.0).

RESULTADOS

Características de los pacientes

La población analizada fue de 19 pacientes, de los cuales 10 recibieron un anticuerpo biespecífico anti-BCMA, 5 anti-GPRC5D y 4 una combinación de anti-BCMA y anti-GPRC5D. Es necesario comentar que de los 19 pacientes, 3 fueron tratados con dos AcMo biespecíficos en dos recaídas diferentes. Lógicamente, la diana utilizada en el segundo tratamiento incluyó una diferente a la utilizada en el primero. Los resultados del análisis descriptivo se muestran en la tabla 2. Destacar de la misma una mediana de edad de 73 años, siendo el grupo tratado con anti-GPRC5D el de mayor edad, y con un porcentaje de pacientes ≥70 años al inicio del tratamiento en torno al 60%. Prácticamente la mitad de pacientes eran hombres y la otra mitad mujeres. El 53% de los pacientes presentaba al menos una alteración citogenética del alto riesgo y/o ganancia/amplificación de 1q al inicio del tratamiento. La mediana de líneas previas de tratamiento recibidas fue de 4 (rango 2-8), siendo el grupo que recibió la combinación de ambos biespecíficos el que presenta una mayor mediana de tratamientos previos (7,5). El 100% de los pacientes habían sido triple-expuestos (IP, IMiD, anti-CD38), siendo el 68% refractarios a IP, 79% a IMiD y el 100% a anti-CD38, considerando refractariedad como progresión de la enfermedad basada en los criterios del International Myeloma Working Group (Durie et al., 2006), y que la progresión se haya producido durante el tratamiento o hasta 60 días después de la última dosis.

Características	Anti-BCMA (n=10)	Anti-GPRC5D (n=5)	Anti-BCMA y anti-GPRC5D (n=4)	Global (N=19)
Edad, años				
Mediana (rango)	64 (54-77)	75 (73-77)	66 (58-82)	73 (54 – 82)
≥ 70, n (%)	4 (40)	5 (100)	2 (50)	11 (58)
Sexo, n (%)				
Hombres	7 (70)	1 (20)	2 (50)	10 (53)
Mujeres	3 (30)	4 (80)	2 (50)	9 (47)
Tipo de mieloma, n (%)				
IgA	3 (30)	2 (40)	1 (25)	6 (32)
IgG	3 (30)	2 (40)	1 (25)	6 (32)
Bence-Jones	4 (40)	1 (20)	2 (50)	7 (36)
Citogenética de alto riesgo IMWG, n (%)	2 (20)	1 (20)	1 (25)	4 (21)
delP53	2 (20)	0 (0)	1 (25)	3 (16)
t(4;14)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (5)
t(14;16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
t(14;20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Citogenética de alto riesgo IMWG y/o 1q+, n (%)	4 (40)	4 (80)	2 (50)	10 (53)
ISS-R, n (%)				
1	4 (40)	3 (60)	1 (25)	8 (42)
2	5 (50)	1 (20)	3 (75)	9 (47)
3	1 (10)	1 (20)	0 (0)	2 (11)
CRAB al inicio del tratamiento, n (%)				
Insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dL)	2 (20)	1 (20)	1 (25)	4 (21)
Anemia (<10 g/dL Hb)	2 (20)	1 (20)	0 (0)	3 (16)
Lesiones óseas	9 (90)	3 (60)	4 (100)	16 (84)
Plasmocitomas, n (%)	5 (50)	2 (40)	4 (75)	11 (58)
Número de líneas previas de tratamiento, mediana (rango)	4 (2-7)	3 (3-7)	7,5 (6-10)	4 (2 - 8)
Triple exposición, n (%)	10 (100)	5 (100)	4 (100)	19 (100)
Análisis de refractariedad, n (%)				
A cualquier IP	7 (70)	2 (40)	4 (100)	13 (68)
A cualquier IMID	8 (80)	3 (60)	4 (100)	15 (79)
A cualquier anti-CD38	10 (100)	5 (100)	4 (100)	19 (100)

Tabla 2. Análisis descriptivo de los pacientes

Con una mediana de tiempo de seguimiento de la serie de 9 meses, actualmente siguen en tratamiento con un anticuerpo biespecífico el 42% de los pacientes. La mediana de tiempo bajo tratamiento asciende a 4 meses (0-37). Se han registrado un total de 8 fallecimientos a lo largo del estudio, 3 de ellos por progresión de la enfermedad bajo tratamiento con un biespecífico y 2 por toxicidad relacionada con el fármaco, encontrándose uno de ellos en muy buena respuesta parcial y otro en respuesta completa inmunofenotípica, y ambos bajo el esquema de tratamiento anti-BCMA y anti-GPRC5D en biterapia. Un caso fue por infección por virus JC y el otro por infección por adenovirus. Los 3 casos restantes cuya causa de la muerte se etiquetó como "otra" corresponden a un paciente que falleció por una causa distinta a progresión/toxicidad durante tratamiento con anti-BCMA; un paciente que falleció por toxicidad durante el tratamiento con anti-BCMA y anti-GPRC5D en biterapia, habiendo recibido previamente un anti-BCMA en monoterapia, razón por la cual computa como fallecimiento también dentro del grupo anti-BCMA al haberse tratado como dos pacientes independientes; y un último caso similar al anterior, pero falleciendo esta vez por progresión de la enfermedad durante el tratamiento con anti-BCMA y anti-GPRC5D en biterapia. Estos dos últimos casos no se pueden catalogar como muerte por toxicidad/progresión dentro del primer grupo puesto que el fallecimiento, aunque por una de esas dos causas, ocurre en el seno del segundo tratamiento. Tabla 3.

Características	Anti-BCMA (n=10)	Anti-GPRC5D (n=5)	Anti-BCMA y anti-GPRC5D (n=4)	N=19
Siguen en tratamiento con AcMo biespecífico, n (%)	3 (30)	4 (80)	1 (25)	8 (42)
Tiempo en tratamiento con AcMo biespecífico, mediana (rango) meses	4 (1-37)	4 (1-9)	4 (0-13)	4 (0-37)
Tiempo de seguimiento, mediana (rango) meses	17 (1-44)	4 (1-9)	8,5 (4-13)	9 (1-44)
Mortalidad, n (%) Progresión Toxicidad Otra	4 (40) 1 (10) 0 (0) 3 (30)	1 (20) 1 (20) 0 (0) 0 (0)	3 (75) 1 (25) 2 (40) 0 (0)	8 (42) 3 (16) 2 (10) 3 (16)

Tabla 3. Estado de los pacientes

Análisis de respuesta

En la tabla 4 se presentan los resultados del análisis de respuesta. La tasa de respuesta global es del 68%, con una mediana de tiempo en alcanzar la primera respuesta de 2 meses, siendo la menor la del grupo anti-BCMA y antiGPRC5D en biterapia, con una mediana de 1 mes, frente a los 1,5 y 2 meses de los otros grupos. La mediana de duración de la respuesta (DOR) fue de 4 meses, siendo el tercer grupo el que mayor DOR obtuvo, con 8 meses, frente a 6,5 y 3,5 de los otros dos grupos. La mediana de tiempo en alcanzar la máxima respuesta fue de 3 meses. Las diferencias en tasa de respuesta entre los diferentes tratamientos no son estadísticamente significativas (prueba exacta de Fisher: p=0,823). Progresaron un total de 9 pacientes, con una mediana de tiempo a la progresión de 3 meses.

Características	Anti-BCMA (n=10)	Anti-GPRC5D (n=5)	Anti-BCMA y anti-GPRC5D (n=4)	N=19
Tasa de respuesta, n (%)	6 (60)	4 (80)	3 (75)	13 (68)
Tiempo en alcanzar la 1ª respuesta, mediana (rango) meses	1,5 (1-5)	2 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-5)
Duración de la respuesta, mediana (rango) meses	6,5 (2-31)	3,5 (1-7)	8 (2-12)	4 (1-31)
Máximas respuestas alcanzadas, n (%) RC inmunofenotípica RC/RC estricta MBRP RP	 1 (10) 1 (10) 1 (10) 3 (30)	 3 (60) 1 (20) 0 (0) 0 (0)	 1 (25) 0 (0) 1 (25) 1 (25)	 5 (26) 2 (10) 2 (10) 4 (21)
Tiempo en alcanzar la máxima respuesta, mediana (rango) meses	4,5 (1-6)	2,5 (1-6)	2 (1-2)	3 (1-6)
Ciclo en el que se alcanza la máxima respuesta, mediana, rango	5,5 (1-6)	3,5 (2-12)	2 (1-3)	4 (1-11)
Progresión, n (%)	7 (71)	1 (20)	1 (25)	9 (47)
Tiempo a progresión, mediana (rango) meses	5 (1-36)	1 (1)	3 (3)	3 (1-36)

Tabla 4. Análisis de respuesta

En la figura 1 se puede ver la calidad de las respuestas obtenidas. El 37% de los pacientes alcanzaron respuesta completa (RC); un 26% alcanzaron RC inmunofenotípica (RCi) y un 5% RC estricta (RCs). El 10% obtuvieron muy buena respuesta parcial (MBRP) y el 21% restante respuesta parcial (RP). Así, el porcentaje global de respuestas de alta calidad, es decir, muy buena respuesta parcial (MBRP) o superior fue del 47%.

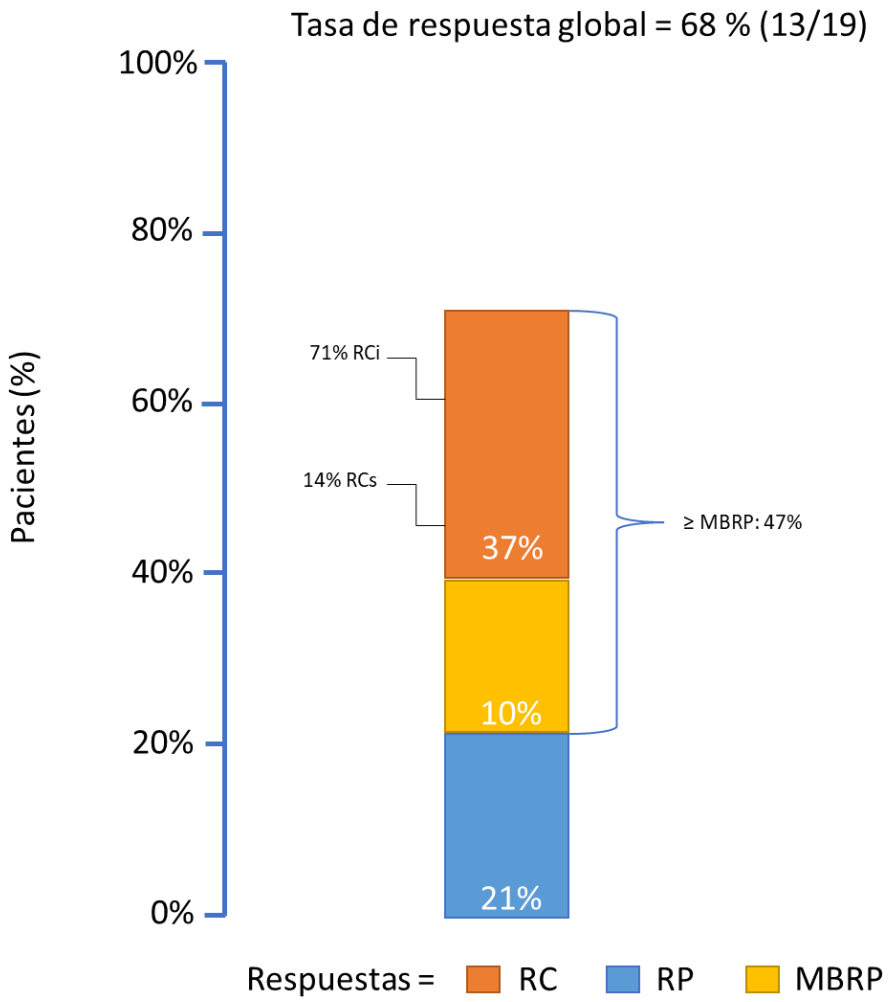

Figura 1. Análisis de respuesta

Analizando el tipo de respuesta alcanzada en cada grupo de tratamiento, observamos que aquellos que recibieron anti-GPRC5D en monoterapia obtuvieron mejor respuesta, ya que todos los que hicieron respuesta lograron alcanzar RC frente al 33% de los otros dos grupos. Figura 2.

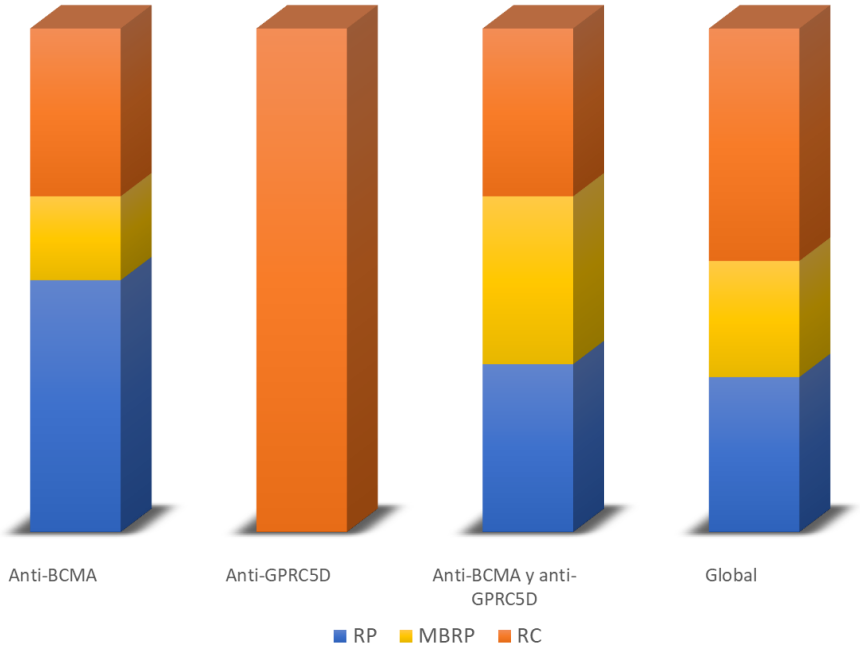

Figura 2. Respuestas alcanzadas en cada grupo de tratamiento

Análisis de eficacia

Como se observa en la figura 3, se obtuvo una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 9 meses (IC95%: 2,9-15). La SLP a los 6 meses era del 60%, a los 12 del 33% y a los 24 del 21%.

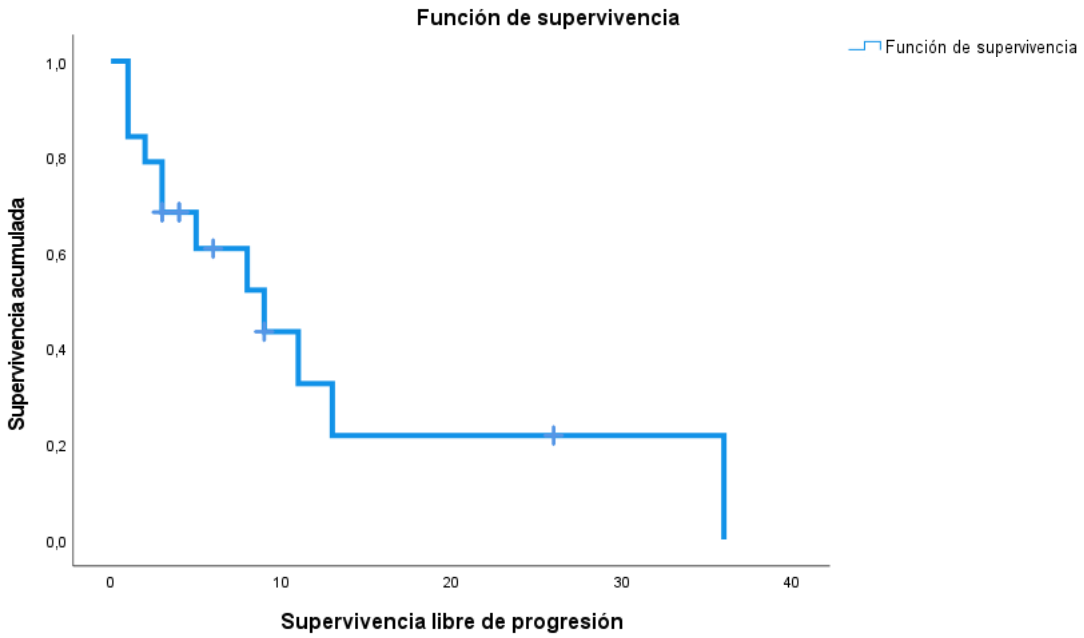

Figura 3. Supervivencia libre de progresión

Si estratificamos por tratamiento (figura 4), la SLP del grupo anti-BCMA es de 5 meses (IC95%: 0-11,7), la del grupo anti-BCMA y anti-GPRC5D de 9 meses (IC95%: 0-18), mientras que la del grupo anti-GPRC5D no se alcanza, siendo del 80% a los 9 meses. En este caso las diferencias entre tratamientos no son estadísticamente significativas (p=0,659).

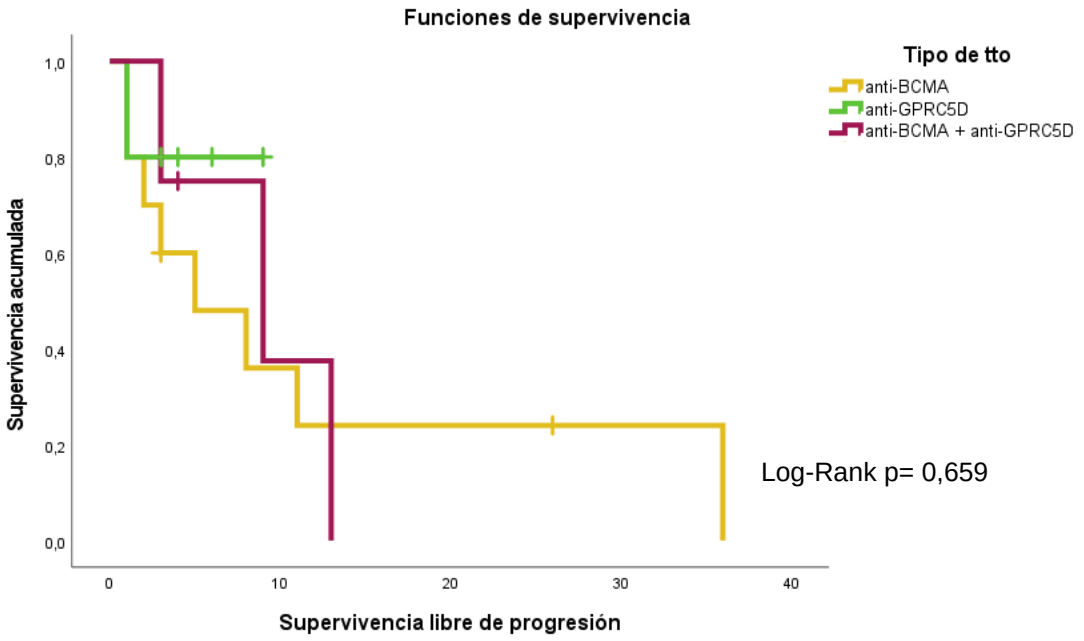

Figura 4. Supervivencia libre de progresión por tratamiento

La figura 5 ilustra las diferencias en SLP entre pacientes que alcanzan una respuesta de alta calidad, es decir, MBRP o superior, frente a aquellos que sólo alcanzan respuesta parcial. Mediante el Log-Rank test se constata que estas diferencias son estadísticamente significativas, con un valor p=0,003.

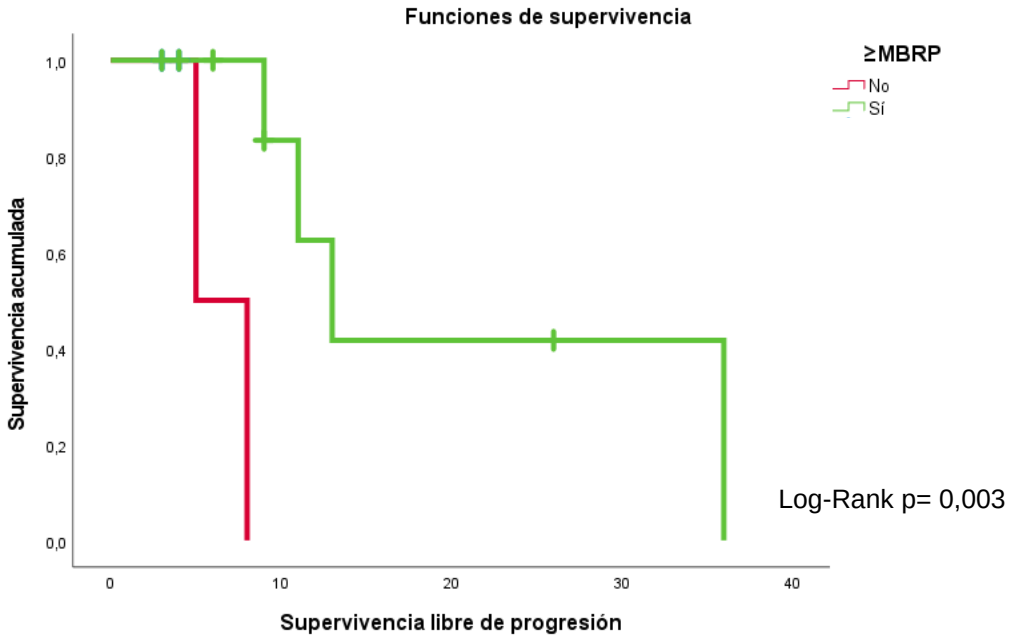

Figura 5. Supervivencia libre de progresión RP vs ≥MBRP

La mediana de la SG fue de 18 meses (IC 95%: 10,5-25,5) con una SG a los 6 meses del 84%, a los 12 del 68%, a los 24 del 41% y a los 36 también del 41% (figura 6).

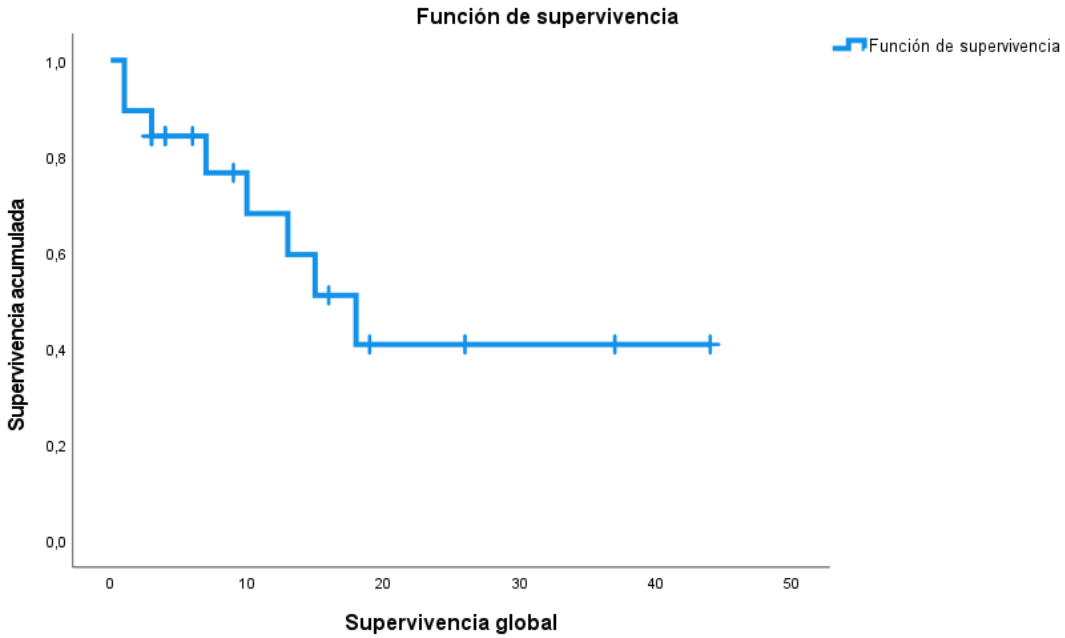

Figura 6. Supervivencia global

En cuanto a la estratificación por tratamiento, la mediana de la SG con anti-BCMA y anti-GPRCD5 en combinación fue de 10 meses (IC 95%: 5,2-14,8) mientras que la de los otros dos grupos no se alcanzó. En el grupo anti-BMCA, la SG a los 6 y 12 meses fue del 80%, a los 18 del 55% y a los 24 también del 55%. En el grupo anti-GPRC5D a los 6 meses y a los 9 también fue del 80%. Por último, en el grupo anti-BCMA y anti-GPRC5D en biterapia, a los 6 meses era del 100% y a los 12 del 33%. Las diferencias entre los tres grupos no fueron estadísticamente significativas (p=0,18). (Figura 7)

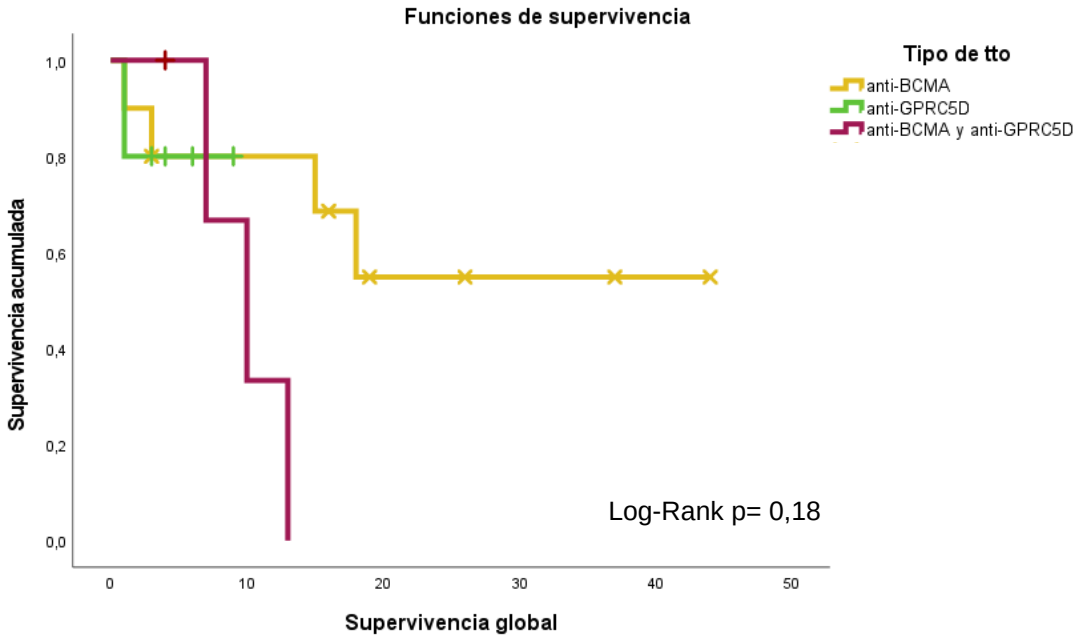

Figura 7. Supervivencia global por tratamiento

Asimismo, se estudió la influencia de distintas variables de los pacientes en la supervivencia global. Estas variables fueron: edad ≥70 años, citogenética de alto riesgo según IMWG, citogenética de alto riesgo y/o amplificación/ganancia de 1q, número de líneas previas de tratamiento ≥5. La única variable que se asoció con la supervivencia global fue la citogenética de alto riesgo y/o amplificación/ganancia de 1q, mostrando estos pacientes una supervivencia significativamente inferior que los que no las presentaban (13 meses de mediana de SG vs mediana no alcanzada) (p=0,004). Figura 8.

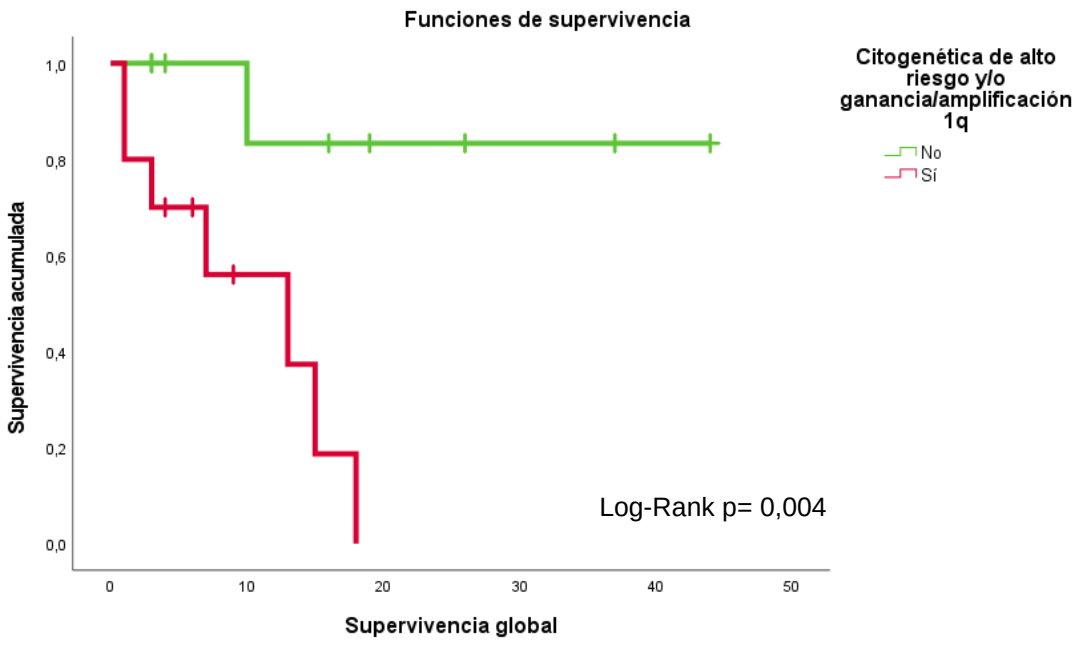

Figura 8. Supervivencia en función de la citogenética

La figura 9 representa las diferencias en la SG entre el grupo de pacientes que alcanza al menos RP y los que no alcanzan respuesta en ningún momento del tratamiento. Como cabe esperar, la SG es superior en el grupo de pacientes que sí hace respuesta, con significación estadística p valor=0,032. En el grupo que no alcanza respuesta, a los 12 meses la SG es del 33%, y a los 18 del 16%, que representa un único paciente vivo, mientras que en el otro grupo la SG a los 12 meses es del 86%, a los 24 es de un 58%, y a los 36 sigue manteniendo ese mismo porcentaje.

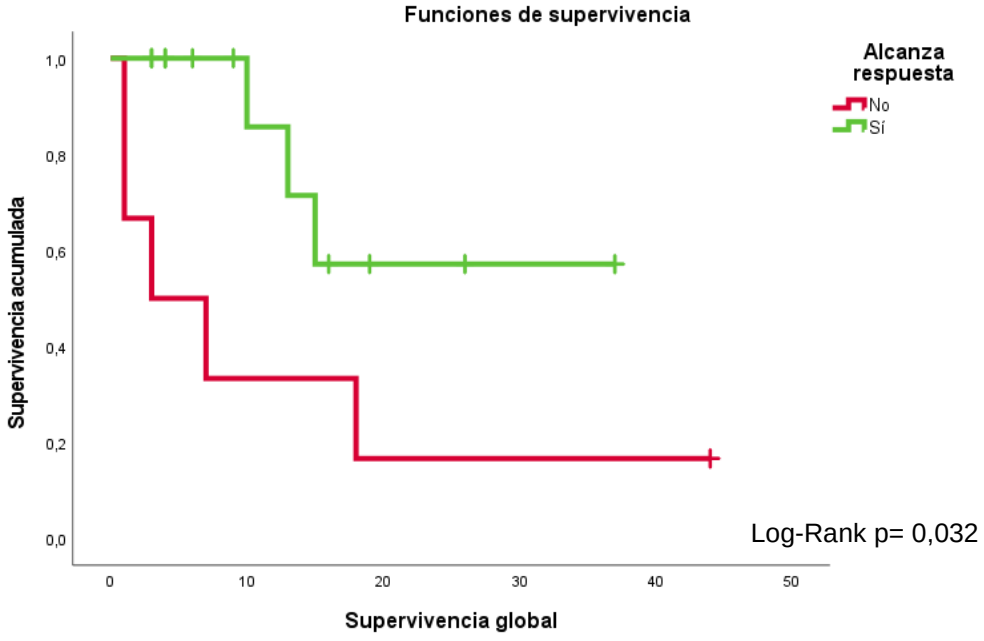

Figura 9. Supervivencia en función de si el paciente alcanza respuesta

Esto evidencia que aquellos pacientes que alcanzan respuesta, sea de mayor o menor calidad, presentan una supervivencia al año muy superior que los que no llegan a alcanzarla (85% vs. 33%). De los 13 pacientes que alcanzan respuesta, fallecen 3, 1 por progresión y los otros 2 por toxicidad relacionada con el fármaco. Por lo tanto, las respuestas alcanzadas son de una calidad y duración suficientes como para provocar un incremento de la supervivencia significativo.

Seguridad

Por último, se evaluó la toxicidad de los tres grupos de tratamientos. En la tabla 5 se muestran los efectos adversos hematológicos (anemia, trombopenia, neutropenia, hipogammaglobulinemia) de todos los pacientes, así como el resto de efectos adversos no hematológicos, los cuales se incluyeron si la frecuencia de aparición fue ≥20% o bien fueron de especial gravedad.

El efecto adverso más frecuente fue el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) Se registró un total de 12 CRS que afectaron a 8 pacientes de forma única y a 2 pacientes en 2 ocasiones. El 100% de los casos se registraron en el ciclo 1 o durante las *priming doses*. La gran mayoría de ellos fueron de escasa gravedad, y únicamente se registró un CRS de grado 3.

En cuanto a las alteraciones hematológicas, el 95% de los pacientes presentó en algún momento del periodo de tiempo bajo tratamiento alteraciones en los parámetros hematológicos. Sin embargo, en torno al 80% ya presentaba dichas alteraciones al inicio del mismo, motivo por el cual se analizó cada caso para determinar la existencia de relación causal o no con el fármaco de estudio. De esta forma, sólo se pudo establecer relación en 1 caso de anemia (5%), 1 caso de trombocitopenia (5%) y 3 casos de neutropenia (16%). Además, de estos casos sólo fueron de grado 3-4 los de neutropenia. En el resto de casos, o bien los parámetros mejoran a lo largo del tratamiento, o fueron debidos a eventos sin relación con el mismo, como intervenciones quirúrgicas.

El 79% de los pacientes presentó hipogammaglobulinemia, definida como descenso en los niveles de IgG por debajo de 500 mg/dL, siendo en 4 casos el valor inferior a 100 mg/dL. Se establecieron todos los casos como efecto adverso del fármaco de estudio.

Dos pacientes fallecieron durante el tratamiento por toxicidad, siendo ambos casos por infecciones graves, habiéndose producido un descenso por debajo de 100 mg/dL en algún momento del estudio en los dos pacientes. Uno de los casos fue por infección por adenovirus y el otro por virus JC. Ambos recibían el mismo tratamiento (anti-BCMA y anti-GPRC5D en biterapia) y se encontraban en respuesta (MBRP y RC inmunofenotípica).

Características	Anti-BCMA (10)	Anti-GPRC5D (n=5)	Anti-BCMA y anti-GPRC5D (n=4)	N=19
CRS grado 3, n (%)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Anemia, n (%) Grado ≥3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trombopenia, n (%) Grado ≥3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia, n (%) Grado ≥3	2 (20)	0 (0)	1 (25)	3 (16)
Hipogammaglobulinemia, n (%) <500 mg/dL <100 mg/dL	8 (80) 1 (10)	4 (80) 1 (20)	3 (75) 2 (50)	15 (79) 4 (21)
Infecciones graves, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	2 (11)
Astenia, n (%) Grado 1 Grado 2 Grado 3	3 (30) 0 (0) 3 (30) 0 (0)	1 (20) 1 (20) 0 (0) 0 (0)	2 (50) 2 (20) 0 (0) 0 (0)	6 (32) 3 (16) 3 (16) 0 (0)
Disgeusia, n (%) Grado 1 Grado 2 Grado 3	2 (20) 1 (10) 1 (10) 0 (0)	2 (40) 0 (0) 1 (20) 1 (20)	2 (50) 2 (50) 0 (0) 0 (0)	6 (32) 3 (16) 2 (11) 1 (5)
Descamación cutánea, n (%) Grado 1 Grado 2 Grado 3	0 (0)	2 (40) 1 (20) 0 (0) 1 (20)	2 (50) 1 (25) 1 (25) 0 (0)	6 (32) 3 (16) 3 (16) 0 (0)
Neumonitis, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (5)

Tabla 5. Efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento

DISCUSIÓN

Los fármacos inhibidores del proteasoma (IP) y los inmunomoduladores (IMiD) supusieron una mejora en la supervivencia de los pacientes con MM. Sin embargo, cuando los pacientes desarrollaban refractariedad frente a ellos quedaban huérfanos de nuevas estrategias terapéuticas y albergaban una mediana de supervivencia global de tan sólo 13 meses (Kumar et al., 2017). Se incorporaron entonces los anticuerpos monoclonales anti-CD38 (daratumumab e isatuximab) al arsenal terapéutico frente al mieloma refractario. Al igual que previamente lo hicieron los IP y los IMiD, los anti-CD38 supusieron un claro progreso en la supervivencia de los pacientes con MM refractario a varias líneas de tratamiento. A pesar de estos avances, la mayoría de los pacientes terminaban siendo refractarios además de a los IP e IMiD, a los anticuerpos anti-CD38. Una vez más, estos pacientes quedaban sin unas opciones terapéuticas estandarizadas que lograsen una buena tasa de respuesta y supervivencia. Esto es lo que tratan de estudiar dos estudios diferentes: el estudio MAMMOTH (Gandhi et al., 2019) y el estudio LocoMMotion (Mateos et al., 2022).

El estudio MAMMOTH es un estudio retrospectivo realizado con 275 pacientes entre enero de 2017 y junio de 2018 que analiza los resultados terapéuticos de pacientes en Estados Unidos con MM refractario a anticuerpos monoclonales anti-CD38. Por

tanto, tenía como objetivo establecer la historia natural del MM refractario a anticuerpos anti-CD38, valorando la tasa de respuesta global y la supervivencia de estos pacientes que tenían que ser rescatados con tratamientos clásicos puesto que no disponían de otras opciones terapéuticas. El 90% de esos pacientes recibieron al menos un tratamiento de rescate desde la fecha de progresión de la enfermedad (T_0), considerada ésta cuando la progresión ocurría estando bajo tratamiento con un fármaco anti-CD38 o hasta 60 días después de la última dosis. Así, en este grupo de pacientes obtuvieron una mSG de 9,3 meses (IC95% 8,1-10,6) y una mSLP de 3,4 meses (IC95% 2,8-4). La ORR fue del 47%.

El estudio LocoMMotion por su parte es un estudio prospectivo cuyo objetivo es similar al del MAMMOTH, pero que se realiza de forma multinacional, puesto que el MAMMOTH solo incluyó pacientes de Estados Unidos. En este sentido se trata del primer estudio prospectivo multinacional que analiza los resultados de los tratamientos estándar del MM usados en la práctica médica habitual en pacientes que han recibido varias líneas previas de tratamiento y ya han sido triple-expuestos. El estudio incluye un total de 248 pacientes (90,7% de Europa y 9,3% de Estados Unidos) y todavía está activo, con una fecha estimada de finalización para octubre de 2022. Los últimos resultados publicados (a fecha de 24/03/2022) son similares a los del estudio MAMMOTH. La tasa de respuesta global es del 29,8%, con una duración de la respuesta de 7,4 meses. Se alcanzó una RC, el 12% de las respuestas fueron MBRP y el 17% RP. La mSG fue de 12,4 meses y la mSLP de 4,6 meses.

Por tanto, observamos que tanto las tasas de respuesta globales (47% MAMMOTH; 29,8% LocoMMotion) como la mSG (8,6 meses MAMMOTH; 12,4 meses LocoMMotion) y la mSLP (3,4 meses MAMMOTH en los que alcanzan respuesta; 4,6 meses LocoMMotion) evidencian la necesidad de encontrar nuevas opciones terapéuticas para este grupo de pacientes, y los anticuerpos monoclonales biespecíficos son una alternativa prometedora.

En nuestro estudio, con una mediana de seguimiento de 9 meses, se alcanzó una tasa de respuesta global (ORR) del 68% (13 pacientes de 19). El grupo con menor tiempo hasta la primera respuesta fue el que combinaba un anti-BCMA y un anti-GPRC5D, siendo tan sólo de 1 mes, en comparación con los 1,5 y 2 meses de los otros grupos. La mediana de duración de la respuesta de 4 meses (rango 1-31). Sin embargo, se debe considerar que de los 13 pacientes que alcanzan respuesta, 8 aún la mantienen, y de esos 8 pacientes, 5 de ellos han hecho respuesta hace 3 meses o menos antes de la realización de este trabajo. Por tanto, es de esperar que esta DOR aumente de forma considerable al volver a analizar esta cohorte dentro de unos meses, máxime cuando todos estos pacientes han alcanzado una respuesta ≥MBRP y con tan sólo 2 ciclos de tratamiento o menos recibidos. En el caso de la DOR, los resultados más favorables se encuentran también en el grupo de pacientes en biterapia, quienes llegan a alcanzar una mediana de DOR de 8 meses frente a los 6,5 y 3,5 de los otros grupos. Estos datos pueden sugerir que este esquema de tratamiento, al ser en biterapia, sea más eficaz que aquellos en monoterapia, puesto que se obtienen respuestas en un menor tiempo (incluso la mitad si se compara con el anti-BCMA en monoterapia), a la par que la duración de la respuesta es también superior. Sin embargo, al ser una serie de muy pocos pacientes, el análisis estadístico no arroja diferencias significativas entre los

grupos. Además, se debe tener en cuenta que el 75% de estos pacientes en biterapia habían recibido previamente un anticuerpo biespecífico, al que progresaron, y en total habían recibido una mediana de 7,5 líneas previas de tratamiento. Aún así, es posible que por esta mayor potencia al combinar dos biespecíficos se incremente también la tasa de reacciones adversas de tipo infeccioso por disfunción inmune, puesto que 2 de los 4 pacientes de este grupo fallecieron por infecciones atípicas, con unos niveles de IgG por debajo de 50mg/dL. Por otra parte, se analizaron individualmente los 6 casos en los que no se alcanzó respuesta. Así, en este grupo la mediana de tiempo que estuvieron bajo tratamiento fue de 1 mes, mientras que la del grupo que sí alcanza respuesta fue de 6 meses. 3 de los pacientes que no alcanzaron respuesta fallecieron bajo tratamiento, 2 por progresión y 1 por otra causa no relacionada con el tratamiento. Estos datos indican que en una gran proporción de los pacientes que no respondieron, no dio tiempo a valorar de forma adecuada la respuesta al tratamiento, probablemente porque la enfermedad ya estaba muy avanzada antes de iniciar el mismo.

Analizando la calidad de las respuestas obtenidas vemos que el 70% de las mismas son de alta calidad (≥MBRP). Es especialmente relevante además el hecho de que 7 de los 19 pacientes (37%) alcanzan RC (de las cuales 5 son RC inmunofenotípicas y 1 RC estricta). En los pacientes en los que no se obtuvo ≥MBRP la mSG fue de 15 meses, mientras que en los que sí, la mediana no llegó a alcanzarse, siendo la SG a los 12 meses del 80%. En cuanto a la mSLP, en los pacientes con peores respuestas fue de 5 meses, mientras que en el grupo de respuestas de alta calidad llegó a superar el año (13 meses), siendo además estas diferencias estadísticamente significativas, con un valor p=0,003 mediante la prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia Log-Rank (Mantel-Cox). De forma general, la mSG fue de 18 meses y la mSLP de 9 meses.

	MAMMOTH	LocoMMotion	Nuestros resultados
ORR, %	47	29,8	68
Máxima respuesta, %			
RC	0,4	0,4	37
MBRP	6,2	12,1	10
RP	22,9	17,3	21
mSG, meses	9,3	12,4	18
mSLP, meses	3,4	4,6	9

Tabla 6. Comparativa de resultados

Si comparamos estos datos con los de los dos estudios previamente mencionados, vemos que tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión son claramente superiores. De hecho, es bastante destacable que incluso la mSG y la mSLP de los pacientes de nuestro estudio que no lograron alcanzar respuestas de alta calidad es aún así superior a la mSG y la mSLP tanto en el MAMMOTH como en el LocoMMotion. En la tabla 6 se resumen los resultados de los tres estudios.

Por otro lado, se estudiaron diversos factores de los pacientes que pudieran influir en la supervivencia global. De este modo se estableció una relación estadísticamente significativa por la cual los pacientes sin citogenética adversa, incluyendo como tal 1q+, tienen una mediana de supervivencia global superior a los pacientes que sí presentan esas alteraciones; en concreto los pacientes que sí presentan alteraciones citogenéticas tienen una mediana de SG de 13 meses, mientras que en aquellos pacientes que no presentan alteraciones citogenéticas no se alcanza la mediana, y tienen supervivencia a los 44 meses del 83%.

En el apartado de toxicidad, el estudio LocoMMotion registró un total de 207 efectos adversos relacionados con el tratamiento (83,5%), siendo el 53% de ellos grado 3 o más. Registraron anemia en un 25,8% de los pacientes, trombocitopenia en un 23% y neutropenia en un 7,3%. En nuestra cohorte registramos un 5% de anemia y trombopenia, y un 16% de neutropenia. En cuanto a efectos adversos no hematológicos, LocoMMotion notifica un 9,3% de casos de astenia vs. un 32% de nuestro estudio. En el apartado de infecciones, LocoMMotion informa de un 28,6% de casos, mientras que en nuestro estudio es del 11%. Sin embargo, estos datos son difícilmente comparables, puesto que en nuestro caso sólo hemos considerado infecciones graves o producidas por patógenos que afectan típicamente a sujetos inmunocomprometidos, mientras que en el otro estudio no se especifica qué tipo de infecciones han incluido. Además, es importante tener en cuenta que mientras que en el mencionado estudio se informa de sólo un 8,1% de casos de afectación cutánea y subcutánea, en nuestra cohorte alcanzamos el 32%. Este porcentaje corresponde además en su totalidad al grupo de pacientes que recibieron el anticuerpo biespecífico anti-GPRC5D, ya fuera sólo o en combinación, puesto que, como se comentó anteriormente, GPRC5D está presente en estructuras queratinizadas, como folículo piloso, uñas y zona central de la lengua, de ahí que los fármacos dirigidos frente a esta molécula presenten toxicidad cutánea. En el grupo que recibió sólo anti-BCMA, no se registró ningún caso de toxicidad cutánea. Por lo tanto podemos decir que, en líneas generales, los anticuerpos biespecíficos no implican un incremento en la toxicidad respecto a las terapias estándar que se emplean a día de hoy, excepto en el caso de la toxicidad cutánea que se ha de vigilar con especial atención en los pacientes tratados con fármacos anti-GPRC5D.

CONCLUSIONES

Los datos que arroja este estudio indican que los tratamientos con los nuevos anticuerpos monoclonales biespecíficos anti-BCMA y anti-GPRC5D consiguen aumentar la tasa de respuesta global, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en un grupo de pacientes que ya han recibido varias líneas de tratamiento previas, que han sido triple-expuestos, refractarios al menos a un IP, IMiD o anti-CD38, siendo más del 60% triple-refractarios y el 100% refractarios a anticuerpos CD-38 y para los cuales no quedarían alternativas terapéuticas más allá de los tratamiento clásicos. Además, esto se consigue con un perfil de seguridad aceptable, aunque se necesitan más datos de seguimiento a largo plazo para valorar la disfunción inmune que pueden originar estos fármacos en pacientes que han recibido múltiples líneas previas de tratamiento, especialmente en lo referente a la inmunidad celular, puesto que, además de registrarse panhipogammaglobulinemias como cabría esperar teniendo en cuenta el mecanismo de acción de estos fármacos, también se observan disminuciones en el número absoluto de

linfocitos T CD4+. Por tanto, es necesario dilucidar si esta disfunción inmune es consecuencia únicamente del alto número de tratamientos que han recibido estos pacientes, tratamientos los cuales provocan disfunción medular, o si bien a esto se le sumara el impacto negativo de los anticuerpos biespecíficos en estas subpoblaciones linfocitarias.

Por lo tanto, teniendo en cuenta que nuestra cohorte es de 19 pacientes, se necesita seguir recogiendo datos de más pacientes con el fin de establecer de manera más precisa y real la superioridad de estos nuevos tratamientos frente a los estándares actuales.

BIBLIOGRAFÍA

Barlogie, B., Hall, R., Zander, A., Dicke, K., & Alexanian, R. (1986). High-Dose Melphalan With Autologous Bone Marrow Transplantation for Multiple Myeloma. In *Blood* (Vol. 67, Issue 5).

Barlogie, B., Jagannath, S., Desikan, K. R., Mattox, S., Vesole, D., Siegel, D., Tricot, G., Munshi, N., Fassas, A., Singhal, S., Mehta, J., Anaissie, E., Dhodapkar, D., Naucke, S., Cromer, J., Sawyer, J., Epstein, J., Spoon, D., Ayers, D., … Crowley, J. (1990). *Total Therapy With Tandem Transplants for Newly Diagnosed Multiple Myeloma*.

Carpenter, R. O., Evbuomwan, M. O., Pittaluga, S., Rose, J. J., Raffeld, M., Yang, S., Gress, R. E., Hakim, F. T., & Kochenderfer, J. N. (2013). B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*, *19*(8), 2048–2060. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2422

CEIIS. (2004). *Libro Blanco del Mieloma Múltiple en España 2004*.

Dimopoulos, M., Spencer, A., Attal, M., Prince, H. M., Harousseau, J.-L., Dmoszynska, A., Miguel, J. S., Hellmann, A., Facon, T., Foà, R., Corso, A., Masliak, Z., Olesnyckyj, M., Yu, Z., Patin, J., Zeldis, J. B., & Knight, R. D. (2007). Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, *357*(21), 2123–2132. https://doi.org/10.1056/NEJMoa070594

Dispenzieri, A., Jacobus, S., Vesole, D. H., Callandar, N., Fonseca, R., & Greipp, P. R. (2010). Primary therapy with single agent bortezomib as induction, maintenance and re-induction in patients with high-risk myeloma: Results of the ECOG E2A02 trial. *Leukemia*, *24*(8), 1406–1411. https://doi.org/10.1038/leu.2010.129

Durie, B. G. M., Harousseau, J.-L., Miguel, J. S., Bladé, J., Barlogie, B., Anderson, K., Gertz, M., Dimopoulos, M., Westin, J., Sonneveld, P., Ludwig, H., Gahrton, G., Beksac, M., Crowley, J., Belch, A., Boccadaro, M., Turesson, I., Joshua, D., Vesole, D., … Rajkumar, S. v. (2006). International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, *20*(9), 1467–1473. https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404284

Eckhert, E., Hewitt, R., & Liedtke, M. (2019). B-cell maturation antigen directed monoclonal antibody therapies for multiple myeloma. *Immunotherapy*, *11*(9), 801–811. https://doi.org/10.2217/imt-2018-0199

Fernández Redondo, M. E. (2015). *Definición de respuesta y factores pronósticos en enfermos con mieloma múltiple tratados con nuevos fármacos*.

Gandhi, U. H., Cornell, R. F., Lakshman, A., Gahvari, Z. J., McGehee, E., Jagosky, M. H., Gupta, R., Varnado, W., Fiala, M. A., Chhabra, S., Malek, E., Mansour, J., Paul, B., Barnstead, A., Kodali, S., Neppalli, A., Liedtke, M., Narayana, S., Godby, K. N., … Costa, L. J. (2019). Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*, *33*(9), 2266–2275. https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7

Jagannath, S., Barlogie, B., Berenson, J., Siegel, D., Irwin, D., Richardson, P. G., Niesvizky, R., Alexanian, R., Limentani, S. A., Alsina, M., Adams, J., Kauffman, M., Esseltine, D. L., Schenkein, D. P., & Anderson, K. C. (2004). A phase 2 study of two doses of bortezomib in

relapsed or refractory myeloma. *British Journal of Haematology*, *127*(2), 165–172. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05188.x

Jevremovic, D. (2022, March 24). *Multiple myeloma: Pathobiology*. UpToDate.

Kumar, S. K., Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Terpos, E., Nahi, H., Goldschmidt, H., Hillengass, J., Leleu, X., Beksac, M., Alsina, M., Oriol, A., Cavo, M., Ocio, E. M., Mateos, M. v., O'Donnell, E. K., Vij, R., Lokhorst, H. M., van de Donk, N. W. C. J., Min, C., … Durie, B. G. M. (2017). Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: A multicenter IMWG study. *Leukemia*, *31*(11), 2443–2448. https://doi.org/10.1038/leu.2017.138

Lancman, G., Sastow, D. L., Cho, H. J., Jagannath, S., Madduri, D., Parekh, S. S., Richard, S., Richter, J., Sanchez, L., & Chari, A. (2021). Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future. *Blood Cancer Discovery*, *2*(5), 423–433. https://doi.org/10.1158/2643-3230.bcd-21-0028

Laubach, J. P. (2022a, March). *Multiple myeloma: Staging and prognostic studies*. UpToDate.

Laubach, J. P. (2022b, March 24). *Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis*. UpToDate.

Lee, L., Bounds, D., Paterson, J., Herledan, G., Sully, K., Seestaller-Wehr, L. M., Fieles, W. E., Tunstead, J., McCahon, L., Germaschewski, F. M., Mayes, P. A., Craigen, J. L., Rodriguez-Justo, M., & Yong, K. L. (2016). Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, *174*(6), 911–922. https://doi.org/10.1111/bjh.14145

Mateos, M.-V., Weisel, K., de Stefano, V., Goldschmidt, H., Delforge, M., Mohty, M., Cavo, M., Vij, R., Lindsey-Hill, J., Dytfeld, D., Angelucci, E., Perrot, A., Benjamin, R., van de Donk, N. W. C. J., Ocio, E. M., Scheid, C., Gay, F., Roeloffzen, W., Rodriguez-Otero, P., … Moreau, P. (2022). LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2

McElwain, T., & Powles, R. (1983). High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*, *2*, 822–824.

Petrucci, M. T., & Vozella, F. (2019). The Anti-CD38 Antibody Therapy in Multiple Myeloma. In *Cells* (Vol. 8, Issue 12). NLM (Medline). https://doi.org/10.3390/cells8121629

Rajkumar, S. V. (2016). *Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma*.

Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., … Miguel, J. F. S. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. In *The Lancet Oncology* (Vol. 15, Issue 12, pp. e538–e548). Lancet Publishing Group. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5

Rajkumar, S. V., Hayman, S. R., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Geyer, S. M., Kabat, B., Zeldenrust, S. R., Kumar, S., Greipp, P. R., Fonseca, R., Lust, J. A., Russell, S. J., Kyle, R. A., Witzig, T. E., & Gertz, M. A. (2005). Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone

(Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*, *106*(13), 4050–4053. https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2817

Ribatti, D. (2018). A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. In *European Journal of Haematology* (Vol. 100, Issue 3, pp. 221–228). Blackwell Publishing Ltd. https://doi.org/10.1111/ejh.13003

Richardson, P. G., Barlogie, B., Berenson, J., Singhal, S., Jagannath, S., Irwin, D., Rajkumar, S. V., Srkalovic, G., Alsina, M., Alexanian, R., Siegel, D., Orlowski, R. Z., Kuter, D., Limentani, S. A., Lee, S., Hideshima, T., Esseltine, D.-L., Kauffman, M., Adams, J., … Anderson, K. C. (2003). A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. In *n engl j med* (Vol. 26). www.nejm.org

Richardson, P. G., Blood, E., & Mitsiades, C. S. (2006). A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, *108*(10), 3458–3464.

Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M., Irwin, D., Stadtmauer, E., Facon, T., Harousseau, J.-L., Ben-Yehuda, D., Lonial, S., Goldschmidt, H., Reece, D., San Miguel, J., Bladé, J., Boccadoro, M., Cavenagh, J., Alsina, M., Vincent Rajkumar, S., Lacy, M., Jakubowiak, A., … Anderson, K. C. (2007). Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Mayo Clinic*, *17*. https://doi.org/10.1182/blood-2006

Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M. W., Irwin, D., Stadtmauer, E. A., Facon, T., Harousseau, J.-L., Ben-Yehuda, D., Lonial, S., Goldschmidt, H., Reece, D., San-Miguel, J. F., Bladé, J., Boccadoro, M., Cavenagh, J., Dalton, W. S., Boral, A. L., Esseltine, D. L., Porter, J. B., … Lee, H. (2005). Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. In *n engl j med* (Vol. 352). www.nejm.org

Richardson, P. G., Xie, W., Mitsiades, C., Chanan-Khan, A. A., Lonial, S., Hassoun, H., Avigan, D. E., Oaklander, A. L., Kuter, D. J., Wen, P. Y., Kesari, S., Briemberg, H. R., Schlossman, R. L., Munshi, N. C., Heffner, L. T., Doss, D., Esseltine, D. L., Weller, E., Anderson, K. C., & Amato, A. A. (2009). Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: Efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(21), 3518–3525. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.3087

San Miguel Izquierdo, J. F., & Sánchez-Guijo Martín, F. (2015). *Hematología, Manual básico razonado* (4th ed.). Elsevier España, S.L.U.

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), & GEM-PETHEMA. (2020). *Día Mundial del Mieloma Múltiple*. www.sehh.es

Visram, A., Soof, C., Rajkumar, S. v., Kumar, S. K., Bujarski, S., Spektor, T. M., Kyle, R. A., Berenson, J. R., & Dispenzieri, A. (2021). Serum BCMA levels predict outcomes in MGUS and smoldering myeloma patients. *Blood Cancer Journal*, *11*(6). https://doi.org/10.1038/s41408-021-00505-4

Wei, J., Han, X., Bo, J., & Han, W. (2019). Target selection for CAR-T therapy. In *Journal of Hematology and Oncology* (Vol. 12, Issue 1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s13045-019-0758-x

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer en primer lugar el esfuerzo, tiempo y dedicación que me han prestado el Dr. Enrique Ocio, la Dra. Arancha Bermúdez y la Dra. Carmen Montes durante la realización de este trabajo, del que han conseguido hacer, además de un trabajo de investigación de gran interés, un elemento de formación y aprendizaje excelente que seguro aplicaré durante mi futuro como médico. Quiero agradecer expresamente el esfuerzo de Carmen Montes, quien no figura como directora del trabajo, pero cuya ayuda ha sido indispensable en la realización del análisis estadístico.

Por otra parte, agradecer a mis padres, familia, amigos y pareja su apoyo y comprensión durante estos 6 años de carrera.

Por último, quiero dar las gracias a “mi otra familia”, Uco, Sergio, Sheila y Mari, sin quienes hoy no estaría escribiendo estas líneas.