



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“AVANCES EN INMUNOTERAPIA
COMO TRATAMIENTO DEL MIELOMA
MÚLTIPLE REFRACTARIO O EN
RECAÍDA”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

NAOMI MELISSA CHINEN PEMBERTON

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Mg. José Luis Aguilar Olano

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DR. LEANDRO HUAYANAY

PRESIDENTE

DR. JHONY PONCE

VOCAL

DR. VICTOR NEYRA

SECRETARIO

DEDICATORIA.

El esfuerzo rinde sus frutos.

AGRADECIMIENTOS.

A los que me brindaron apoyo para culminar este proyecto.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado.

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	10	Noviembre	2024
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	CHINEN PEMBERTON NAOMI MELISSA		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2023		
TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	“AVANCES EN INMUNOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO O EN RECAÍDA”		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor			
El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	999222311		
E-mail	naomi.chinen@upch.pe		



Firma del Egresado
DNI 46607257

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

Refractory Multiple Myeloma, Relapsed Multiple Myeloma, Immunotherapy, Bispecific antibodies, Monoclonal antibody, CAR-T, Immune checkpoint inhibitors, Immunomodulators.	4
GLOSARIO DE TÉRMINOS	1
INTRODUCCIÓN	2
I. OBJETIVOS.....	5
Objetivo general	5
Objetivos específicos	5
II. DESARROLLO DEL ESTUDIO	6
Estrategia de investigación.....	6
1.1. Metodología	6
1.2. Estrategia de búsqueda.....	7
Búsqueda con términos MeSH:	8
1.3. Criterios de inclusión	8
1.4. Criterios de exclusión.....	8
1.5. Selección y manejo de referencias	10
1.6. Extracción de datos.....	10
III. RESULTADOS	12
Inmunoterapias aprobadas para MMRR	23
Inmunoterapias en estudio para MMRR	37
Eventos adversos	45
Factores clínicos y genéticos que influyen la respuesta a inmunoterapias en MMRR	48
IV. DISCUSIÓN.....	50
Avances en inmunoterapias aprobadas	50
Innovaciones en terapias en desarrollo	51
V. CONCLUSIONES	53
VI. RECOMENDACIONES PARA ESTUDIOS FUTUROS.....	54
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

RESUMEN

El mieloma múltiple representa un desafío médico significativo debido a su complejidad y las limitadas opciones terapéuticas convencionales. La inmunoterapia, que aprovecha el sistema inmunitario para combatir células cancerosas, emerge como una prometedora alternativa.

Este estudio se centró en realizar una revisión de la literatura para evaluar los avances en inmunoterapia y su impacto en el tratamiento del mieloma múltiple en etapas refractarias o en recaída.

El objetivo principal fue evaluar las terapias inmunológicas aprobadas y en desarrollo para esta etapa del mieloma, comprendiendo sus mecanismos de acción y su eficacia en el contexto clínico. Se busca identificar las inmunoterapias más efectivas y comprender la variabilidad en la respuesta del paciente, explorando factores clínicos y moleculares que puedan influir en su efectividad.

Se empleó una metodología de revisión utilizando el protocolo PRISM-ScR para identificar y describir la literatura relevante en bases de datos como PubMed. Los criterios de inclusión se enfocarán en ensayos clínicos relacionados con la inmunoterapia en pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída.

Este estudio aspira a proporcionar una visión actualizada de la inmunoterapia, identificar lagunas en el conocimiento actual, y ofrecer información valiosa para guiar a médicos y científicos hacia la mejora de tratamientos y estrategias terapéuticas para pacientes con mieloma múltiple. Se espera contribuir al desarrollo de terapias más efectivas y a la mejora en la calidad de vida de los pacientes afectados.

PALABRAS CLAVES

Mieloma múltiple refractario, Mieloma múltiple en recaída, Inmunoterapia, Anticuerpos biespecíficos, Anticuerpo monoclonal, Terapia con células CAR-T, Inhibidores de puntos de control inmunológico, Inmunomoduladores

ABSTRACT

Multiple myeloma represents a significant medical challenge due to its complexity and the limited conventional therapeutic options. Immunotherapy, which leverages the immune system to combat cancer cells, emerges as a promising alternative.

This study focuses on conducting a literature review to evaluate advances in immunotherapy and its impact on the treatment of refractory or relapsed multiple myeloma. The primary objective is to assess the approved and developing immunological therapies for this stage of myeloma, understanding their mechanisms of action and their effectiveness in the clinical context. The aim is to identify the most effective immunotherapies and understand the variability in patient response, exploring clinical and molecular factors that may influence their effectiveness.

A review methodology will be employed using the PRISM-ScR protocol to identify and describe relevant literature in databases such as PubMed. Inclusion criteria will focus on clinical trials related to immunotherapy in patients with refractory or relapsed multiple myeloma.

This study aims to provide an updated overview of immunotherapy, identify gaps in current knowledge, and offer valuable information to guide physicians and scientists towards improving treatments and therapeutic strategies for patients with multiple myeloma. It is hoped to contribute to the development of more effective therapies and to the improvement of the quality of life of affected patients.

KEY WORDS

Refractory Multiple Myeloma, Relapsed Multiple Myeloma, Immunotherapy, Bispecific antibodies, Monoclonal antibody, CAR-T, Immune checkpoint inhibitors, Immunomodulators.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- **ADCC:** Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity – Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos.
- **ADCP:** Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis – Fagocitosis mediada por anticuerpos.
- **BCMA:** B-Cell Maturation Antigen – Antígeno de maduración de células B.
- **CAR-T:** Chimeric Antigen Receptor T-cell – Células T con receptor de antígeno quimérico.
- **CDC:** Complement-Dependent Cytotoxicity – Citotoxicidad dependiente del complemento.
- **CR:** Complete Response – Respuesta completa.
- **IMiD:** Immunomodulatory Drugs – Fármacos inmunomoduladores.
- **IP:** Proteasome Inhibitors – Inhibidores de proteasoma.
- **MRD:** Minimal Residual Disease – Enfermedad mínima residual.
- **ORR:** Overall Response Rate – Tasa de respuesta global.
- **OS:** Overall Survival – Sobrevida global.
- **PFS:** Progression-Free Survival – Sobrevida libre de progresión.
- **PR:** Partial Response – Respuesta parcial.
- **SLC:** Síndrome de Liberación de Citoquinas – Cytokine Release Syndrome.
- **sCR:** Stringent Complete Response – Respuesta completa estricta.
- **SLAMF7:** Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family 7 – Molécula de activación linfocitaria de señalización familia 7.
- **VGPR:** Very Good Partial Response – Muy buena respuesta parcial.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica que se caracteriza por la expansión descontrolada de células plasmáticas en la medula ósea productoras de una inmunoglobulina clonal que puede causar anemia, deterioro de la función renal, lesiones líticas, hipercalcemia y presencia de Plasmocitomas que son los signos o síntomas más característicos de esta enfermedad(1).

La incidencia global ha ido incrementando desde los años 90 y a pesar de los avances en el tratamiento convencional, la mayoría de los pacientes aún enfrentan un pronóstico desalentador, y las opciones de tratamiento son limitadas.

El mieloma múltiple refractario o en recaída representa una fase avanzada de la enfermedad caracterizada por la falta o la pérdida de respuesta a tratamientos previos o que progresa dentro de los 60 días posteriores al último tratamiento en pacientes que han logrado una respuesta mínima o mejor en la terapia previa (2). Esta etapa se asocia con una complejidad clínica considerable debido a la limitada eficacia de las opciones terapéuticas convencionales. Los pacientes en esta condición requieren enfoques terapéuticos alternativos, como agentes dirigidos específicamente a mecanismos de resistencia, terapias inmunomoduladoras más avanzadas o estrategias de inmunoterapia como las terapias con células T con receptor antigénico quimérico (CAR-T cells) (3). La identificación de biomarcadores predictivos y la personalización de los tratamientos se han convertido en áreas críticas de investigación para abordar la heterogeneidad de la enfermedad y mejorar los resultados clínicos en este contexto desafiante del mieloma múltiple en recaída o refractario (MMRR).

La inmunoterapia es un conjunto de estrategias terapéuticas que se centra en la manipulación de las interacciones moleculares entre las células del sistema inmunitario y las células diana (4). Implica el reconocimiento y la modificación de moléculas clave, para potenciar la respuesta inmune contra las células tumorales. Esta aproximación incluye terapias como la inmunoterapia con células CAR-T, que implica la ingeniería de receptores de antígenos quiméricos para dirigir a las células T hacia antígenos específicos del cáncer, o la inhibición de puntos de control inmunológico, donde los anticuerpos bloquean las interacciones entre las moléculas de control inmunológico y sus ligandos en las células tumorales, liberando así una respuesta efectiva (5).

Estas estrategias han surgido como una alternativa de tratamiento prometedora para los pacientes con mieloma múltiple.

Actualmente, existen inmunoterapias aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) para MMRR entre las que encontramos Belantamab, un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a la vía del Antígeno de maduración de células B (BCMA); Daratumumab e Isatuximab, anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD38; Elotuzumab, anticuerpo monoclonal dirigido a la vía de la Molécula de activación linfocitaria de señalización familia 7 (SLAMF7); Teclistamab, un anticuerpo biespecífico dirigido a BCMA y CD3; los recientemente aprobados Elranatamab y Talquetamab, anticuerpos biespecíficos que se unen al BCMA y a la proteína GPCR5D respectivamente. Y dentro de la terapia celular adoptiva, Idecabtagene vicleucel (Ide-cel) y Ciltacabtagen autoleucel (Cilta-cel), inmunoterapias con células CAR-

T dirigidas a BCMA. Muchas otras se encuentran en avances y aún se encuentran en desarrollo (1).

El entendimiento de cómo estas terapias afectan las interacciones entre las células cancerosas, las células del sistema inmunitario y otros componentes del microambiente tumoral es fundamental para maximizar su eficacia. Las investigaciones en este aspecto son esenciales para optimizar el uso de la inmunoterapia y para desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas.

Además, es imperativo abordar el porqué de las diferentes respuestas a los tratamientos en pacientes con mieloma múltiple. A pesar de los notables resultados en algunos subgrupos de pacientes, no todos responden de la misma manera a las terapias inmunológicas. Identificar los factores que influyen en esta variabilidad es esencial para la atención personalizada y la maximización de las tasas de respuesta a estas terapias.

Otro desafío clave radica en la diversidad de enfoques terapéuticos inmunológicos en desarrollo. Existe una variedad de estrategias en desarrollo, cada una con su propio mecanismo de acción y blanco terapéutico. Comprender cuáles de estas estrategias pueden ser las más efectivas y en qué contextos clínicos es crucial para orientar la toma de decisiones terapéuticas.

En última instancia, este proyecto de investigación se propone realizar una revisión y recopilación de estudios que usen inmunoterapia resaltando los nuevos fármacos que hayan obtenido una respuesta favorable en estos pacientes, con el objetivo de identificar brechas en el conocimiento actual, establecer un marco sólido para futuras investigaciones y proporcionar información valiosa que pueda guiar a

médicos y científicos en la mejora de los tratamientos y las estrategias terapéuticas para los pacientes con mieloma múltiple.

I. OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar los avances actuales en la inmunoterapia y determinar el impacto de estas terapias como tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída.

Objetivos específicos

- Realizar una revisión de las inmunoterapias aprobadas para mieloma múltiple refractario o en recaída para comprender su mecanismo de acción y su eficacia actual en el contexto clínico.
- Identificar cuáles son las inmunoterapias actualmente en desarrollo y determinar su impacto en pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída.
- Evaluar la variabilidad en la respuesta de los pacientes a las inmunoterapias, identificando factores clínicos y moleculares que pueden influir en la efectividad de estas terapias en pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída.

II. DESARROLLO DEL ESTUDIO

El mieloma múltiple, una enfermedad hematológica devastadora, sigue siendo un desafío médico importante, con una mayoría de pacientes que enfrentan un pronóstico sombrío. La inmunoterapia, que utiliza el sistema inmunológico para combatir las células cancerosas, representa una prometedora opción terapéutica. Este estudio se justifica por la urgente necesidad de evaluar y comprender los avances en inmunoterapia y su influencia en el microambiente tumoral específico del mieloma múltiple, con el fin de mejorar las opciones terapéuticas y la atención médica.

Aunque la inmunoterapia ha tenido éxito en varios tipos de cáncer, su aplicación en el mieloma múltiple plantea preguntas críticas, como la variabilidad en la respuesta de los pacientes y la diversidad de terapias en desarrollo. Este estudio se enfoca en abordar estas interrogantes, identificando los factores que afectan la respuesta del paciente y evaluando la eficacia de las terapias inmunológicas.

En un contexto oncológico en constante evolución, este estudio proporciona una visión actualizada de la inmunoterapia y sus aplicaciones en el mieloma múltiple. El objetivo es contribuir al desarrollo de tratamientos más efectivos y a la mejora de la calidad de vida de los pacientes afectados.

Estrategia de investigación

1.1. Metodología

Esta revisión se llevó a cabo siguiendo la Guía de JBI para Revisiones de Alcance (JBI Scoping Review Guideline) y la metodología PRISMA para Revisiones de

Alcance (PRISM-ScR), asegurando transparencia y rigor en todas las etapas del proceso. Este enfoque permitió mapear la evidencia existente sobre inmunoterapias en mieloma múltiple refractario o en recaída (MMRR) y destacar brechas en el conocimiento actual.

Se optó por realizar un *scoping review* en lugar de un meta-análisis en red debido a la naturaleza y los objetivos de este estudio. Un *scoping review* es más adecuado para mapear un campo de investigación emergente, como es el caso de la inmunoterapia en el tratamiento del mieloma múltiple refractario o en recaída, y permite una visión más amplia y comprensiva de la literatura existente. Esto es particularmente valioso para identificar vacíos de conocimiento, explorar la variedad de enfoques terapéuticos y describir la diversidad de resultados clínicos reportados. Por otro lado, un meta-análisis en red, aunque proporciona una comparación cuantitativa más rigurosa entre múltiples tratamientos, requiere un alto grado de homogeneidad y consistencia en los datos disponibles, así como una base sólida de estudios comparables y de alta calidad, lo cual no se observó de manera suficiente en la literatura revisada. Estas consideraciones apoyaron la decisión de elegir un *scoping review* para abordar de manera más flexible y exploratoria el estado actual de la investigación en este campo.

1.2.Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda en Pubmed utilizando términos MeSH y operadores booleanos para identificar la literatura relevante. Posteriormente se utilizó Zotero para ordenar los artículos, depurar los duplicados y realizar la revisión.

Búsqueda con términos MeSH:

("Multiple myeloma" OR "myeloma") AND ("monoclonal antibody" OR "Chimeric Antigen Receptor T" OR "CAR T-Cell" OR "Immunomodulatory" OR "Checkpoint Inhibitor" OR "immunotherapy" OR "BIsAbs" OR "BCMA" " OR "Belantamab" OR "Isatuximab" OR "Elotuzumab" OR "Daratumumab" OR "Elranatamab" OR "Linvoseltamab" OR "Teclistamab" OR "Talquetamab" OR "Cevostamab" OR "Ciltacabtagene" OR "Carvykti" OR "Idcabtagene" OR "Abecma")

1.3.Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos relacionados con inmunoterapia en pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída.
- Estudios en pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída, sin restricciones de edad, sexo ni ubicación geográfica.
- Estudios que informan sobre las características de los pacientes, las respuestas al tratamiento y efectos adversos del estudio.
- Artículos en idioma inglés

1.4.Criterios de exclusión

- Estudios de baja calidad: Ensayos clínicos con 3 o menos puntos en la Escala de Jadad.

Escala de Jadad para evaluación de calidad metodológica de ensayos clínicos

(6)

N°	ITEM	PUNTAJE
1	¿El estudio se describe como aleatorizado (o randomizado)?	Sí: 1 punto No: 0 puntos
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?	Sí: 1 punto No: 0 puntos
3	¿Es adecuado el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización?	Sí: 0 punto No: -1 punto
4	¿El estudio se describe como doble ciego?	Sí: 1 punto No: 0 puntos
5	¿Se describe el método de enmascaramiento (o cegamiento) y este método es adecuado?	Sí: 1 punto No: 0 puntos
6	¿Es adecuado el método de enmascaramiento (o cegamiento)?	Sí: 0 punto No: -1 punto
7	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	Sí: 1 punto No: 0 puntos

Este cuestionario da una puntuación en una escala de 0 a 5 puntos. Se considera baja calidad si la puntuación es inferior a 3 puntos.

- Publicaciones duplicadas
- Estudios que se centran en poblaciones de pacientes distintas a aquellos con mieloma múltiple refractario o en recaída.
- Estudios a los que no se pueda obtener acceso completo
- Estudios que sean Revisiones sistemáticas, metaanálisis, artículos de revisión y cartas al editor.

Búsqueda de información

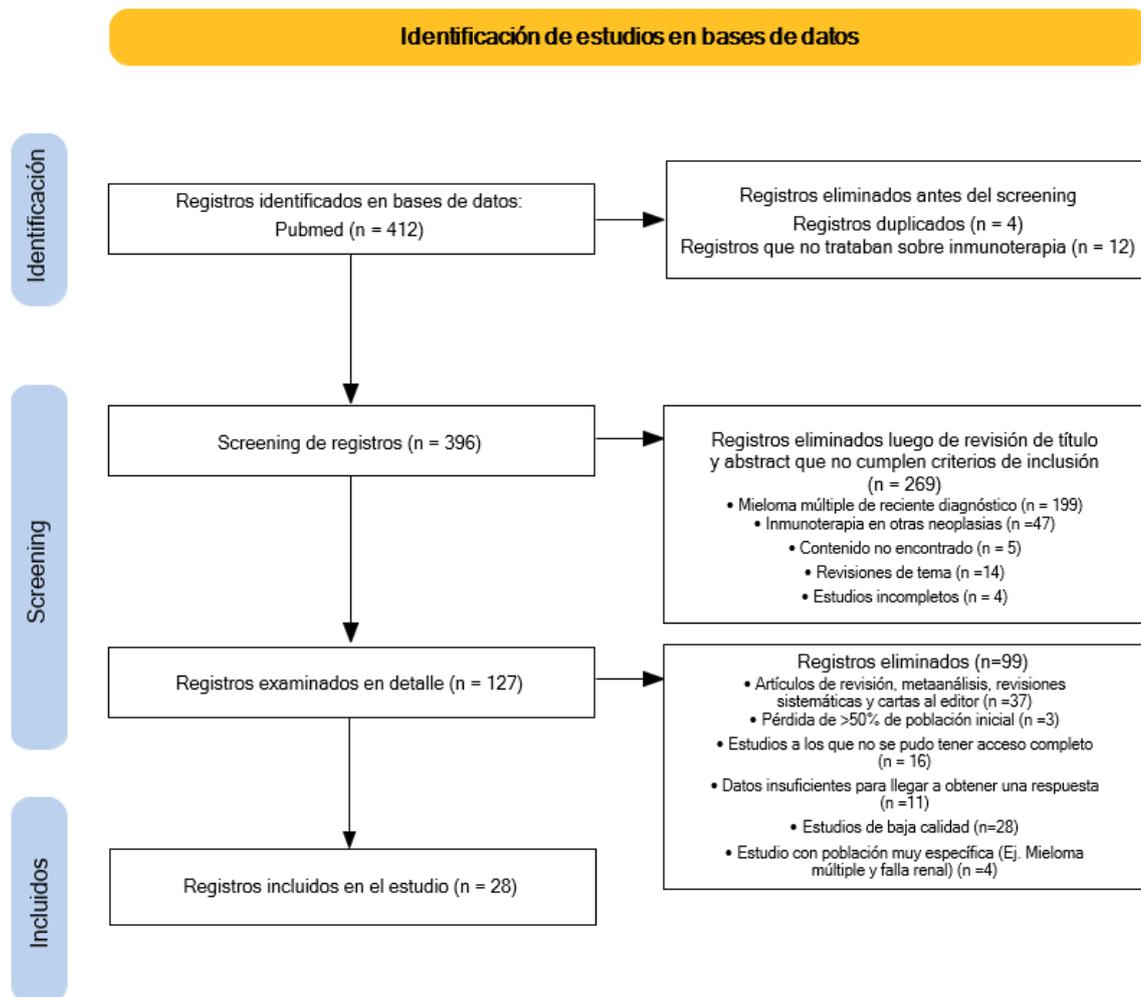


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA para identificación y selección final de artículos.

1.5. Selección y manejo de referencias

Las referencias se gestionaron mediante Zotero, que permitió eliminar duplicados y organizar los documentos para su análisis.

1.6. Extracción de datos

Los datos fueron extraídos utilizando un formulario diseñado específicamente para esta revisión, adaptado según la metodología JBI y PRISM-ScR.

Los elementos extraídos incluyeron detalles sobre los participantes, tratamientos, diseño del estudio y resultados clave. Todas las modificaciones realizadas al formulario de extracción se documentaron durante el proceso.

III. RESULTADOS

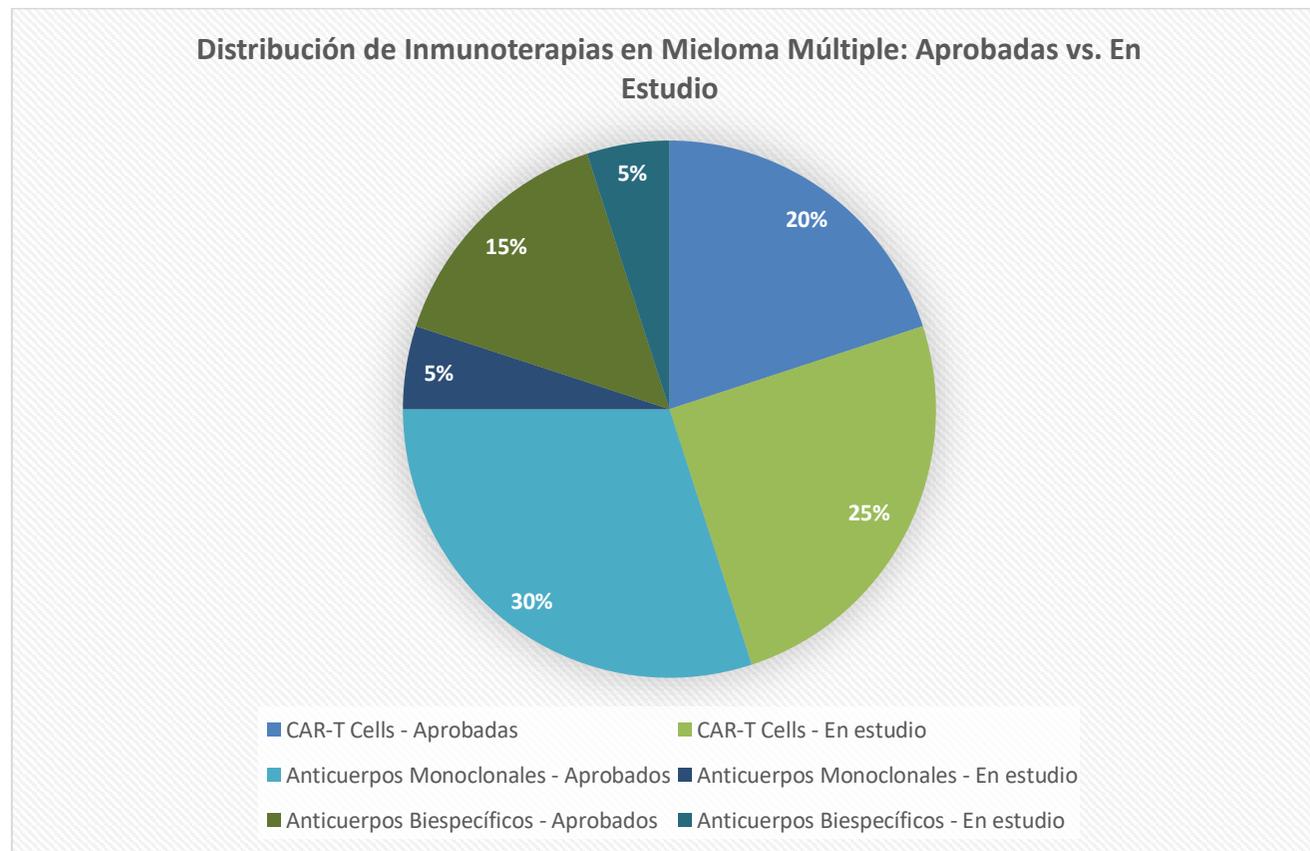


Figura 2: Distribución de Inmunoterapias en Mieloma Múltiple.

Tabla 1. Características de pacientes - Inmunoterapias aprobadas

Grupo target	Año	Autor/Trial / Estudio	Fármacos recibidos	Media de Rango de edad	Citogenética			Trasplante de progenitores hematopoyéticos previo	Refractariedad a fármacos (IMiD y IP)
					Estándar	Alto riesgo	Desconocido		
CD38	2019	Mikhael et al.	Isatuximab, Pomalidomida y Dexametasona	67(42-82)	58%	13%	29%	78%	IMiD 82%, IP 84%
CD38	2021	Dimopoulos et al.	Isatuximab	68 (37–84)	-	21%	-	54%	IMiD 85.3%, IP 80.7%
			Isatuximab, Dexametasona	66 (42–85)	-	22%	-	51%	IMiD 90.9%, IP 83.6%
CD38	2022	IKEMA NCT03275285	Isatuximab, Carfilzomib, Dexametasona	65.0 (37–86)	64%	24%	13%	-	IMiD 43.6%, IP 31.3%
			Carfilzomib, Dexametasona	63.0 (33–90)	63%	25%	11%	-	IMiD 47.2% , IP 35.8%
CD38	2019	Usmani et al.	Daratumumab	64(31-84)	32%	51%	17%	-	IMiD y IP 93%
CD38	2019	Nooka et al.	Daratumumab, Pomalidomida y Dexametasona	65(32-93)	76%	23%	1%	91%	IMiD y IP 87%
CD38	2022	Sonneveld et al	Daratumumab, Bortezomib y Dexametasona	64	31%	11%	58%	-	IMiD y IP 72%
			Bortezomib y Dexametasona		10%	37%	53%	-	IMiD y IP 76%
CD38	2023	Chari et al.	Daratumumab, carfilzomib y Dexametasona (D-Kd)	66 (38-85)	-	-	-	73%	IMiD 60%, IP 31%
CD38	2023	Chari et al.	Daratumumab-Pomalidomida-Dexametasonae vs Pomalidomida-Dexametasona	64(35-86)	75%	25%	0	74%	IMiD y IP 71%
CD38	2022	Dimopoulos et al.	Daratumumab-Pomalidomida-Dexametasona	67(60–72)	62%	28%	10%	60%	IMiD y IP 42%
			Pomalidomida-Dexametasona		68%	32%	29%	53%	IMiD y IP 42%
CD38	2023	Lu et al.	Daratumumab, Bortezomib y Dexametasona	61	66%	33%	1%	20%	IMiD y IP 72%
			Bortezomib y Dexametasona		60%	39%	1%	18%	IMiD y IP 72%
CD38	2023	Dimopoulos et al	Daratumumab, Lenalidomida y Dexametasona	65 (34-89)	39%	61%	0	-	IMiD y IP 65%
			Lenalidomida y Dexametasona		20%	80%	0	-	IMiD y IP 72%

CD38	2023	Derman et al	Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomida, Dexametasona (D-KPd)	62 (37-74)	22%	64%	14%	85%	IMiD y IP 18%
			Carfilzomib, Pomalidomida, Dexametasona (KPd)	63 (44-79)	25%	33%	42%	86%	IMiD y IP 18%
BCMA	2023	Lin et al	Idecabtagene vicleucel (Idecel)	61 (37-75)	73%	27%	0%	92%	IMiD 100%, IP 80.6%

BCMA	2022	Ri et al	Ciltacabtagene autoleucl (Cilta-cel)	57(45–71)	44%	56%	0%	89%	IMiD y IP 88.9%
BCMA	2023	Rodriguez-Otero et al	Ide-cel CAR Ts	63 (30–81)	-	42%	-	84%	IMiD y IP 67%
			Regimen estandar	63 (42–83)	-	46%	-	86%	IMiD y IP 69%
BCMA	2021	Munshi et al	Ide-cel CAR Ts	61 (33–78)	-	35%	-	94%	IMiD 98% , IP 91%
SLAMF7	2020	Dimopoulos et al	Elotuzumab, Lenalidomida y Dexametasona	66 (37–91)	50%	13%	37%	32%	IMiD y IP 69%
			Lenalidomida y Dexametasona	68(36–89)	48%	16%	36%	38%	IMiD y IP 76%
BCMA	2023	Lesokhin et al	Elranatamab	64.0 (42–80)	68%	25%	7%	70.70%	IMiD y IP 96%
BCMA	2023	Bahlis et al	Elranatamab	64 (33-83)	29%	64%	7%	-	IMiD y IP 77%
BCMA	2022	Moreau et al	Teclistamab	64 (39–84)	-	29%	-	82%	IMiD y IP 30%
GPRC5D	2022	Touzeau et al	Talquetamab QW	64 (39–84)	-	31%	-	-	IMiD y IP 29%
			Talquetamab Q2W		-	29%	-	-	IMiD y IP 23%
			Talquetamab y Terapia T dirigida previa		-	41%	-	-	IMiD y IP 41%

Tabla 2. Características de pacientes - Inmunoterapias en estudio

Grupo target	Año	Autor/Trial / Estudio	Fármacos recibidos	Media de Rango de edad	Citogenética			Trasplante de progenitores hematopoyéticos previo	Refractariedad a fármacos (IMiD y IP)
					Estándar	Alto riesgo	Desconocido		
CD38 / PD-1	2023	Lesokhin et al.	Isatuximab	66.0 (41–86)	38%	24%	38%	-	IMiD 83% , IP 71.7%
			Isatuximab, Cemiplimab Q2W		25%	31%	44%		
			Isatuximab, Cemiplimab Q4W		44%	38%	33%		
BCMA	2020	Li et al	CAR Ts	55(34-65)	30%	80%	0%	36.7%	IMiD 83% , IP 100%
BCMA	2019	Cohen et al	CAR Ts	58 (44–75)	4%	96%	0%	92%	IMiD 76%, IP 88%
BCMA	2022	Du et al	HDS269B CAR Ts	57 (37–75)	33%	43%	24%	29%	-
GPRC5D	2022	Mailankody et al	CAR Ts	60 (38–76)	24%	76%	0%	100%	IMiD y IP 82%
BCMA	2022	Qu et al	C-CAR088 CAR Ts	61(45–74)	-	-	-	23%	IMiD y IP 100%
KIR	2009	Benson et al	Lirilumab (IPH2101), Lenalidomida	60 (39–76)	45%	55%	0%	80%	IMiD 66%

En el análisis de las estrategias de inmunoterapia para el manejo del mieloma múltiple refractario o en recaída, se observó una distribución diferenciada entre terapias consolidadas y en desarrollo, según su mecanismo de acción. Tal como se presenta en la Figura 2, los CAR-T cells constituyen el 30% de las terapias aprobadas, reflejando su rápida integración en el tratamiento de MMRR, mientras que un 25% corresponde a investigaciones en curso para optimizar su eficacia y seguridad. Los anticuerpos monoclonales representan el 20% de las terapias aprobadas, destacándose como agentes clave en combinaciones terapéuticas; sin embargo, solo un 5% de estos agentes permanece en fase de estudio. En contraste, los anticuerpos biespecíficos, una clase emergente de inmunoterapias, abarcan el 15% de las terapias aprobadas y el 5% de las investigadas, subrayando su potencial terapéutico y el interés creciente en esta modalidad. Estos datos reflejan un enfoque dinámico hacia el desarrollo de inmunoterapias más específicas y efectivas para esta neoplasia hematológica.

La revisión comparativa de las Tabla 1 y de la Tabla 2 nos muestra los distintos datos sobre las características de los pacientes incluidos en los diversos ensayos clínicos. La Tabla 1 muestra a tratamientos que utilizan inmunoterapias ya estandarizadas para el manejo de MMRR mientras que la Tabla 2 introduce terapias emergentes, incluyendo varios tipos de terapias con CAR-T cells. Estas innovaciones reflejan un avance significativo en el enfoque terapéutico, posiblemente aumentando la especificidad y la eficacia del tratamiento contra células cancerosas.

Ambas tablas revelan poblaciones con una edad media similar, situándose alrededor de los sesenta años, lo que es típicamente representativo de la población que es mayormente afectada por el mieloma múltiple. Esta consistencia demográfica es crucial para evaluar la generalización de los resultados del estudio y asegura que las conclusiones terapéuticas sean aplicables a la mayoría de los pacientes que sufren esta enfermedad.

Existe una notable variabilidad en los perfiles citogenéticos reportados en ambos conjuntos de datos. La Tabla 1 muestra hasta un 80% de pacientes con citogenética de alto riesgo, mientras que en la Tabla 2, los estudios presentan una diversidad en la proporción de riesgo citogenético, con algunos estudios informando hasta un 96% de pacientes de alto riesgo. Esta información es esencial para entender la agresividad del mieloma múltiple con riesgo citogenético adverso y examinar más adelante la variabilidad de respuesta con este factor que es trascendental en la respuesta a los tratamientos.

Una proporción significativa de pacientes recibió trasplante de progenitores hematopoyéticos previo, con cifras tan altas como el 91% en la Tabla 1 y el 92% en la Tabla 2. Estos datos subrayan la severidad de la enfermedad en la cohorte estudiada y la necesidad de terapias de segunda línea o de rescate.

La refractariedad a tratamientos previos con inmunomoduladores (IMiD) e inhibidores de proteasoma (IP) es alta en ambas tablas, evidenciando la difícil situación clínica de los pacientes que no responden a las terapias estándar. Por ejemplo, la Tabla 2 muestra que algunos estudios tienen tasas de refractariedad al IMiD y a los IP que alcanzan incluso el 100%, resaltando la urgencia de desarrollar

tratamientos más eficaces y dirigidos para este grupo de pacientes altamente refractarios.

En la tabla 3 se presenta una diversidad en los tipos de estudios analizados, lo cual refleja las distintas etapas de investigación en el desarrollo de inmunoterapias para el mieloma múltiple refractario o en recaída. Algunos estudios se caracterizan por no contar con un grupo control o por ser de un solo brazo, mientras que otros adoptan un enfoque de escalamiento de dosis. Esta heterogeneidad es inherente a la exploración de nuevas terapias, donde los diseños iniciales se centran en evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la determinación de la dosis adecuada, elementos cruciales antes de avanzar a investigaciones más extensas con comparaciones directas. Estos enfoques permiten una recopilación rápida de datos y priorizan la evaluación de los efectos del tratamiento en poblaciones que enfrentan un acceso limitado a opciones terapéuticas.

Tabla 3. Respuestas a tratamiento - Inmunoterapias aprobadas

Grupo target	Año	Autor/Trial / Estudio	Fármacos recibidos	Pacientes enrolados (n=?)	ORR (%)	CR/ sRC (%)	VGPR (%)	PR (%)	OS (meses)	PFS (meses)	Interrupción de tratamiento por progresión de
CD38	2019	Mikhael et al.	Isatuximab, Pomalidomida y Dexametasona	45	62%	4%	22%	36%	19	18	40%
CD38	2021	Dimopoulos et al.	Isatuximab	109	24%	0%	9%	15%	19	5	64%
			Isatuximab , Dexametasona	55	44%	0%	20%	24%	17	10	60%
CD38	2022	IKEMA NCT03275285	Isatuximab , Carfilzomib, Dexametasona	179	87%	44%	29%	14%	-	36	12.40%
			Carfilzomib, Dexametasona	123	84%	29%	26%	28%	-	19	18%
CD38	2019	Usmani et al.	Daratumumab	148	31%	5%	9%	18%	20	4	83%
CD38	2019	Nooka et al.	Daratumumab , Pomalidomida y Dexametasona	34	59%	15%	12%	32%	-	-	-
CD38	2022	Sonneveld et al.	Daratumumab , Bortezomib y Dexametasona	251	-	-	-	-	50	13	-
			Bortezomib y Dexametasona	247	-	-	-	-	39	9	-
CD38	2023	Chari et al.	Daratumumab , carfilzomib y Dexametasona (D-Kd)	85	84%	33%	38%	13%	-	-	31%
CD38	2023	Chari et al.	Daratumumab-Pomalidomida-Dexametasona	103	60%	17%	25%	18%	18	9	-
CD38	2022	Dimopoulos et al.	Daratumumab-Pomalidomida-Dexametasona	151	69%	25%	25%	18%	-	12	60%
			Pomalidomida-Dexametasona	153	46%	4%	16%	27%	-	7	78%
CD38	2023	Lu et al.	Daratumumab , Bortezomib y Dexametasona	141	83%	33%	32%	18%	-	-	21%
			Bortezomib y Dexametasona	70	65%	11%	22%	32%	-	6	24%
CD38	2023	Dimopoulos et al.	Daratumumab, Lenalidomida y Dexametasona	286	-	-	-	-	68	53	82%
			Lenalidomida y Dexametasona	283	-	-	-	-	52	20	61%
CD38	2023	Derman et al.	Daratumumab , Carfilzomib, Pomalidomida, Dexametasona (D-KPd)	28	89%	61%	21%	7%	-	-	28%

			Carfilzomib, Pomalidomida, Dexametasona (KPD)	66	79%	23%	30%	33%	44	13	83%
BCMA	2023	Lin et al	Idecabtagene vicleucel (Idecel)	62	75.8%	38.7%	25.8%	11.3%	34.2	8.8	61.3%
BCMA	2022	Ri et al	Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel)	9	100%	25%	62.5%	12.5%	12	9	22%
BCMA	2023	Rodriguez-Otero et al	Ide-cel CAR Ts	254	71%	38%	22%	11%	-	13.3	6%
BCMA	2021	Munshi et al	Regimen estándar	126	42%	6%	10%	27%	-	4.4	13%
BCMA	2021	Munshi et al	Ide-cel CAR Ts	128	73%	33%	20%	21%	19.4	8.8	32%
SLAMF7	2020	Dimopoulos et al	Elotuzumab, Lenalidomida y Dexametasona	646	79%	35%		-	48	31.5	56%
			Lenalidomida y Dexametasona		66%	29%		-	39.6	25.9	57%
BCMA	2023	Lesokhin et al	Elranatamab	123	61%	35%	21%	5%	-	-	39%
BCMA	2023	Bahlis et al	Elranatamab	101	64%	38%	18%	7%	21.2	11.8	35%
BCMA	2022	Moreau et al	Teclistamab	125	63%	39%	19%	4%	-	11.3	-
GPRC5D	2022	Touzeau et al	Talquetamab QW	339	74%	39%	22%	11%	7.5	-	-
			Talquetamab Q2W		73%	34%	26%	15%	11.9	-	-
			Talquetamab y Terapia T dirigida previa		63%	35%	20%	10%	-	-	-

Tabla 4. Respuestas a tratamiento - Inmunoterapias en estudio

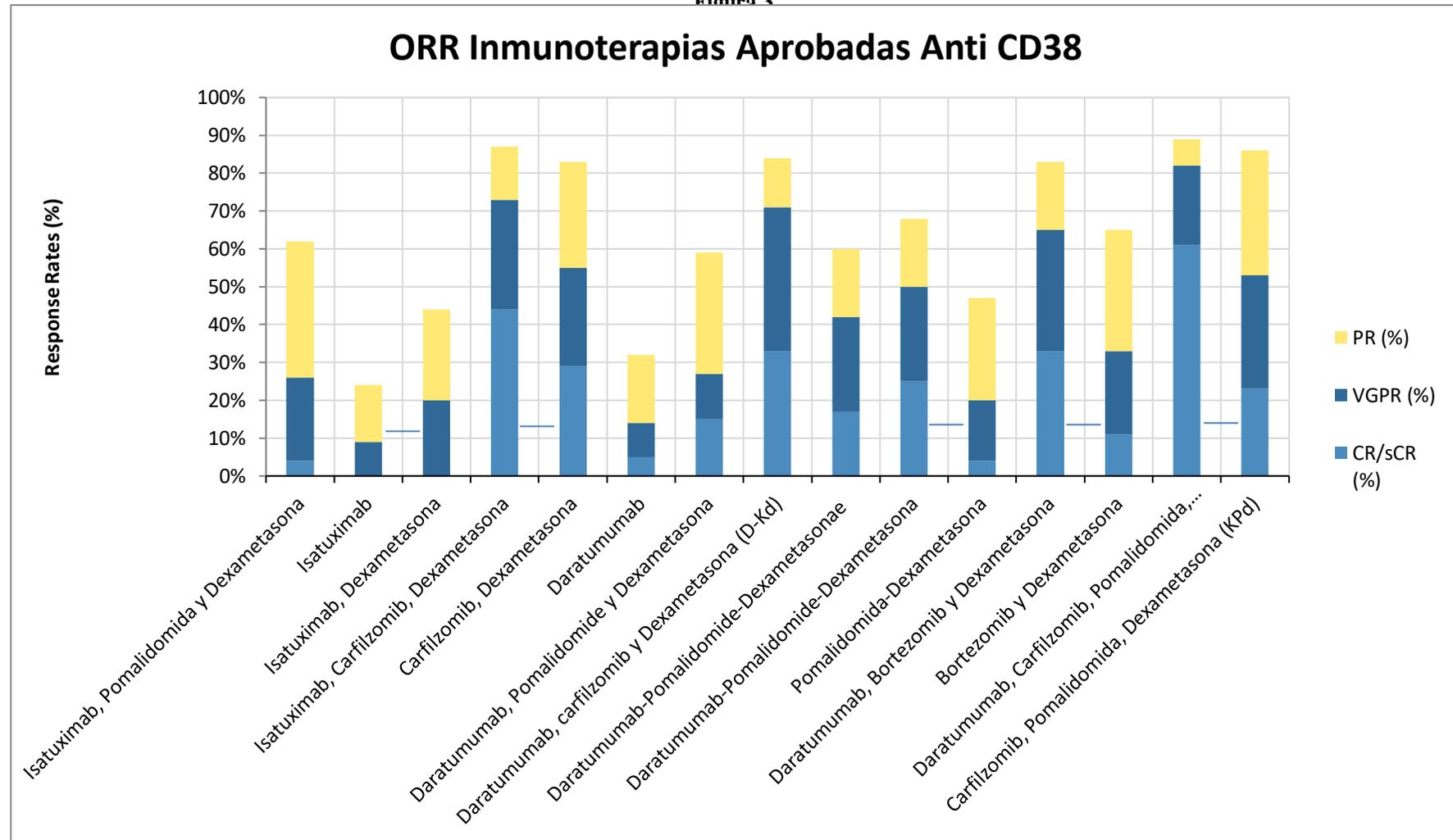
Grupo target	Año	Autor/Trial / Estudio	Fármacos recibidos	Pacientes enrolados (n=?)	ORR (%)	CR/ sRC (%)	VGPR (%)	PR (%)	OS (meses)	PFS (meses)	Interrupción de tratamiento por progresión de
CD38	2023	Lesokhin et al.	Isatuximab	106	12%	0%	6%	6%	17	3	82%
			Isatuximab, Cemiplimab Q2W		25%	0%	8%	17%	16	4	72%
			Isatuximab, Cemiplimab Q4W		22%	0%	6%	17%	16	3	67%
BCMA	2020	Li et al	Anti-BCMA CAR T cells	30	90%	43.3%	13.3%	33.3%	14	5.2	33%
BCMA	2019	Cohen et al	CART-BCMA	25	48%	4%	20%	24%	16.73	2.17	-
BCMA	2022	Du et al	Anti-BCMA CAR-T cells (HDS269B)	49	77%	52%	23%		29	10	-

GPRC 5D	2022	Mailankody et al	GPRC5D-targeted CAR T-cell therapy (MCARH109)	17	71%	35%	24%	12%	-	-	6%
BCMA	2022	Qu et al	C-CAR088 CAR T cells	32	96.4%	57.1%	32.1%	7.1%	-	-	9%
KIR	2009	Benson et al	Lirilumab (IPH2101), Lenalidomida	15	33%	0%	13%	20%	-	24	-

ORR (Overall response rate – Respuesta global), CR (Complete response – Respuesta completa), sRC (Stringent complete response – Respuesta completa estricta), VGPR (Very Good partial response – Muy buena respuesta parcial), PR (Partial response – Respuesta parcial), OS (Overall survival – Sobrevida global), PFS (Progression free survival – Sobrevida libre de progresión).



Figura 3



Inmunoterapias aprobadas para MMRR

Isatuximab

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal que pertenece a la familia de los anticuerpos monoclonales anti-CD38. El CD38 es una glicoproteína de membrana de tipo II que se expresa en altos niveles en las células plasmáticas clonales de pacientes con mieloma múltiple. La acción de Isatuximab se basa en su capacidad para unirse específicamente al CD38 en la superficie de las células tumorales, lo que desencadena una serie de mecanismos inmunológicos que contribuyen a la eliminación de estas células como la inducción de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), la activación de la fagocitosis mediada por anticuerpos (ADCP), y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), aunque este mecanismo es menos frecuente y depende de la densidad de CD38 en la superficie celular (3,7).

La actividad de Isatuximab como monoterapia en el tratamiento de pacientes con MMRR ha mostrado una tasa de respuesta global (ORR) relativamente baja. En un estudio de fase 1b (8), se observó que la ORR con Isatuximab en monoterapia alcanzó un 23.8%, lo que indica una eficacia limitada cuando se utiliza solo, especialmente en pacientes de alto riesgo. Esta baja respuesta subraya la necesidad de combinar Isatuximab con otros agentes terapéuticos para mejorar los resultados en pacientes con MMRR.

La combinación de Isatuximab con IMiDs y dexametasona ha mostrado una mejora significativa en la ORR. Por ejemplo, en un estudio que evaluó la combinación de Isatuximab con pomalidomida y dexametasona (9), la ORR aumentó a 62%, lo que

representa una mejora importante en comparación con Isatuximab en monoterapia. Esta combinación no solo aumentó la tasa de respuesta, sino que también prolongó la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión (PFS), lo que sugiere que los IMiDs potencian la eficacia de Isatuximab al mejorar la citotoxicidad mediada por células inmunes; sin embargo, el porcentaje de CR/sCR es bastante bajo lo que influye de manera negativa en la supervivencia libre de progresión.

La adición de Carfilzomib, un inhibidor del proteasoma, a la combinación de Isatuximab y dexametasona ha mostrado resultados aún más prometedores. En un estudio reciente, la combinación de Isatuximab, carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd) (10) resultó en una ORR del 87%, con una proporción significativa de pacientes alcanzando respuestas completas (CR/sCR). Esta combinación no solo aumentó la tasa de respuesta, sino que también mejoró la profundidad de la respuesta, reflejada en un aumento en las tasas de CR/sCR, lo que es crucial para mejorar los resultados a largo plazo en pacientes con MMRR.

Daratumumab

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal dirigido también contra CD38. Ha revolucionado el tratamiento del mieloma múltiple, especialmente en pacientes con enfermedad refractaria a otros tratamientos (11). Desde su aprobación inicial como monoterapia, Daratumumab ha demostrado una significativa actividad antitumoral, aunque su mayor impacto clínico se observa cuando se combina con otros agentes como los inhibidores del proteasoma (IP) y los inmunomoduladores (IMiDs). En monoterapia, Daratumumab ha mostrado una tasa de respuesta global (ORR) del

31%, con una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 3.7 meses, resultados que han establecido una base sólida para su uso en combinación con otros agentes terapéuticos (12).

En un estudio retrospectivo analizó la combinación de Daratumumab con Pomalidomida y Dexametasona en pacientes con MMRR en tres cohortes (No expuestos a Daratumumab y Pomalidomida, refractarios a Daratumumab o Pomalidomida y Refractarios a ambos fármacos), encontrando una ORR del 59% en las tres cohortes, pero un ORR de 91.7% en la Cohorte de pacientes no expuestos previamente a Daratumumab y Pomalidomida (13). Estos hallazgos refuerzan la eficacia de las combinaciones de Daratumumab con IMiDs, incluso en pacientes con resistencia previa a múltiples líneas de tratamiento y más aún destaca el gran beneficio que pueden tener estas combinaciones si se aplican como primera línea de tratamiento al debut de la enfermedad y no en pacientes expuestos a múltiples líneas previas.

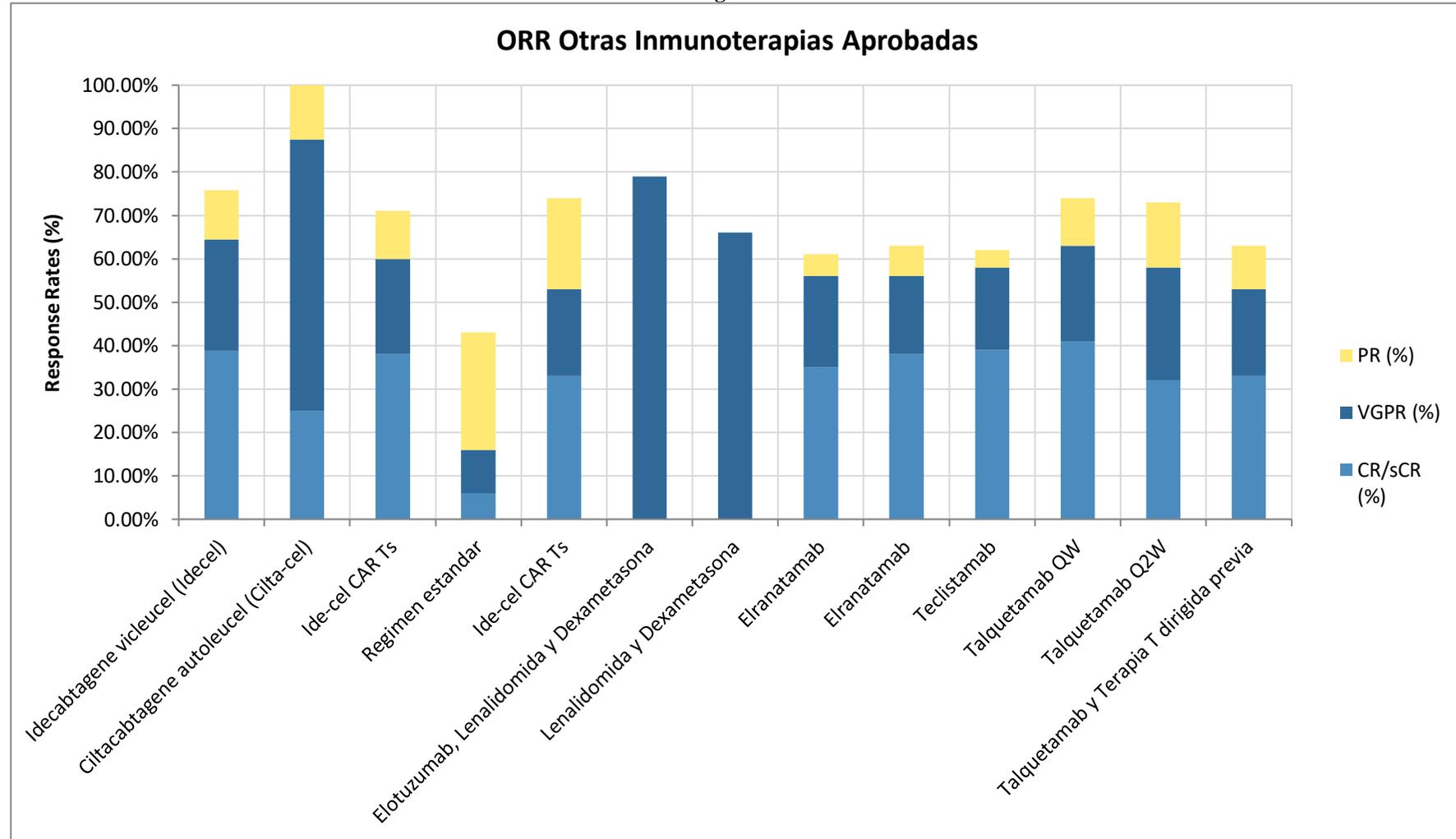
La eficacia de Daratumumab se potencia notablemente cuando se asocia con IPs como Bortezomib y Carfilzomib, así como con IMiDs como Lenalidomida y Pomalidomida. El estudio POLLUX (14), un ensayo clínico de fase 3, evaluó la combinación de Daratumumab con lenalidomida y dexametasona, demostrando una mejora significativa en la PFS con una mediana no alcanzada en el grupo de combinación frente a 18.4 meses en el grupo de control. Este estudio fue crucial para la aprobación de Daratumumab en combinación, estableciendo un nuevo estándar de tratamiento para pacientes con MMRR.

Por otro lado, la combinación de Daratumumab con Bortezomib y Dexametasona también ha mostrado resultados prometedores. En el estudio CASTOR (15), la adición de Daratumumab a este régimen mejoró significativamente la PFS, reduciendo el riesgo de progresión o muerte en un 61% en comparación con Bortezomib y Dexametasona solos (16). Estos resultados posicionan a Daratumumab como un componente clave en las terapias de tripletas y cuadrupletas, con combinaciones que incluyen tanto IPs como IMiDs, para maximizar la eficacia del tratamiento.

En la comparación entre Carfilzomib y Bortezomib, Carfilzomib ha demostrado ser superior en términos de eficacia cuando se combina con Daratumumab y dexametasona, mostrando una mayor tasa de respuestas profundas (17). Sin embargo, Bortezomib sigue siendo un elemento esencial en muchas combinaciones terapéuticas debido a su eficacia comprobada y mayor disponibilidad, especialmente en países en vías de desarrollo donde el acceso a tratamientos con anticuerpos anti-CD38 como Daratumumab puede ser limitado.

La importancia de Bortezomib en el tratamiento del mieloma múltiple se ve aún más en contextos de recursos limitados, donde su combinación con dexametasona ofrece una opción viable y efectiva para los pacientes. Esto permite el acceso a tratamientos de calidad en regiones donde los nuevos agentes pueden no estar disponibles, garantizando que los pacientes puedan recibir un tratamiento adecuado y basado en evidencia, independientemente de las limitaciones económicas o geográficas.

Figura 4.



CAR T Cells

El uso de CAR T-cells en el tratamiento de MMRR ha mostrado resultados prometedores en varios estudios clínicos. Estos tratamientos, como Idecabtagene vicleucel (Ide-cel), están dirigidos contra el antígeno de maduración de células B (BCMA), que se expresa de manera prominente en las células de mieloma. El mecanismo de acción de los CAR T-cells implica la modificación genética de los linfocitos T del paciente para que expresen un receptor específico que se une a BCMA en las células de mieloma, lo que desencadena la activación y expansión de las células T, resultando en la destrucción de las células tumorales (4).

Este tipo de tratamiento es usualmente utilizado en pacientes que han sido tratados previamente con varias terapias estándar, incluyendo inhibidores del proteasoma, agentes inmunomoduladores y anticuerpos anti-CD38. La activación de los CAR T-cells en respuesta al antígeno BCMA no solo promueve la eliminación de las células tumorales, sino que también puede inducir un estado de remisión completa en algunos pacientes. Sin embargo, la terapia no está exenta de efectos secundarios significativos, como el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y efectos neurotóxicos, que requieren un cuidadoso manejo clínico y seguimiento (5).

Los estudios clínicos sobre el uso de CAR T-cells en el tratamiento de MMRR han mostrado una ORR prometedora, destacando su eficacia en pacientes con muy pocas opciones terapéuticas restantes. En el ensayo KarMMa(18), que evaluó Ide-cel, se observó una ORR del 73% entre los 128 pacientes tratados (19). De éstos, un 33% alcanzó una respuesta completa o mejor, lo cual incluye CR y sCR. Además, se reportó que el 26% de los pacientes lograron un estado de enfermedad

mínima residual (MRD) negativa, lo que indica una reducción significativa de la enfermedad a niveles casi indetectables. Esta profundidad de respuesta es especialmente notable dado que la mediana de regímenes previos recibidos por los pacientes fue de seis, incluyendo terapias como IP, IMiD y anti-CD38.

En otro ensayo clínico significativo, CARTITUDE-1, que evaluó Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel) en pacientes con MMRR, la ORR fue aún más alta, alcanzando el 97% (20). Entre ellos, el 25% logró una respuesta completa estricta, lo que resalta el potencial de esta terapia para inducir remisiones profundas en un grupo de pacientes con enfermedad muy avanzada.

El análisis de los estudios también revela algunas diferencias en la eficacia entre los diferentes productos CAR T. Por ejemplo, aunque ambos productos, Ide-cel y Cilta-cel, mostraron altas tasas de ORR, la profundidad y durabilidad de la respuesta variaron. Ide-cel mostró una duración de respuesta mediana de 10.7 meses, mientras que en el ensayo de Cilta-cel, la duración de respuesta fue mayor, con algunos pacientes manteniendo la remisión más allá de 18 meses. Estas diferencias podrían atribuirse a variaciones en la estructura del CAR, la afinidad del receptor, y la formulación del producto final, lo que sugiere la necesidad de estudios comparativos directos para optimizar el uso de estas terapias (21).

Los estudios también han explorado los factores que influyen en la eficacia y seguridad de las CAR T-cells, incluyendo la dosis administrada. Por ejemplo, en el ensayo KarMMa, se observó que los pacientes que recibieron la dosis más alta de Ide-cel (450×10^6 células CAR+ T) tuvieron una ORR del 81%, con un 39% alcanzando una respuesta completa o mejor. Esto sugiere que una mayor dosis de

células CAR T puede estar asociada con una mayor eficacia, aunque también con un aumento en la toxicidad, como se evidenció en la mayor incidencia de síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y neurotoxicidad en este grupo.

Finalmente, los resultados de estos estudios resaltan la importancia de seguir investigando los mecanismos de resistencia que limitan la durabilidad de las respuestas con CAR T-cells. Aunque la pérdida del antígeno BCMA es relativamente rara, otros mecanismos de escape, como la disfunción de las CAR T-cells o la modulación del microambiente tumoral, podrían contribuir a la recaída. La identificación y superación de estos mecanismos serán clave para mejorar los resultados a largo plazo y hacer que las CAR T-cells sean una opción terapéutica aún más robusta para los pacientes MMRR.

Elotuzumab

Elotuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra SLAMF7 (Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 7), una proteína altamente expresada en las células de mieloma múltiple y en las células NK (Natural Killer). El mecanismo de acción de Elotuzumab se basa en la activación de las células NK y en la potenciación de la citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC), lo que resulta en la destrucción selectiva de las células de mieloma (22).

En el estudio ELOQUENT-2 (23) que evaluó la combinación de Elotuzumab con Lenalidomida y Dexametasona (E-Rd) en pacientes con MMRR, se observó una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión (PFS) en comparación con Lenalidomida y Dexametasona solos (Rd). La mediana de PFS fue de 19.4 meses en el grupo de E-Rd en comparación con 14.9 meses en el grupo de Rd, lo

que representa una reducción del 30% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (HR 0.70; 95% CI, 0.57-0.85). Además, la tasa de respuesta global (ORR) fue del 79% en el grupo de E-Rd frente al 66% en el grupo de Rd.

En un seguimiento más prolongado, los pacientes tratados con E-Rd también mostraron una mejora en la OS. La mediana de OS en el grupo de E-Rd fue de 48.3 meses en comparación con 39.6 meses en el grupo de Rd. Este beneficio en OS sugiere que Elotuzumab, cuando se añade a un régimen estándar de Rd, no solo retrasa la progresión de la enfermedad sino que también extiende la vida de los pacientes con MMRR.

Elranatamab

Los anticuerpos biespecíficos representan una nueva clase de inmunoterapias para el tratamiento del mieloma múltiple, diseñada para redirigir las células T del sistema inmunológico hacia las células tumorales. Estos anticuerpos están diseñados para unirse simultáneamente a un antígeno específico en las células de mieloma, como el antígeno de maduración de células B (BCMA), y al receptor CD3 en las células T. Al hacerlo, activan las células T, estimulando su capacidad para reconocer y destruir las células malignas. Esta estrategia ha demostrado ser eficaz en pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída, que ya han agotado otras terapias convencionales. Ejemplos notables de anticuerpos biespecíficos en este contexto incluyen Elranatamab y Teclistamab, que han mostrado tasas de respuesta significativa y una durabilidad en las respuestas, ofreciendo una opción terapéutica valiosa para aquellos con enfermedad resistente a múltiples líneas de tratamiento (24,25).

Elranatamab es un anticuerpo biespecífico dirigido contra el antígeno de maduración de células B (BCMA) en las células de mieloma múltiple y el receptor CD3 en las células T. Es un tratamiento particularmente valioso en pacientes con MMRR, quienes han agotado otras opciones terapéuticas convencionales.

El ensayo clínico MagnetisMM-1, un estudio de fase 1, evaluó la seguridad, farmacocinética y eficacia de Elranatamab en pacientes con MMRR (26). De los 88 pacientes que recibieron Elranatamab en monoterapia, la tasa de respuesta global (ORR) fue del 63.6%, con un 38.2% de los pacientes alcanzando una CR o mejor. Es importante destacar que todos los pacientes evaluables para MRD lograron negatividad, lo que sugiere una profunda erradicación del tumor a nivel molecular. La mediana de duración de la respuesta fue de 17.1 meses, lo que indica una durabilidad considerable en las respuestas obtenidas. Estos resultados se refrendan con lo mostrado en el estudio MagnetisMM-3 (27), que incluyó pacientes MMRR, y donde Elranatamab demostró una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 61%, con un 35% de los pacientes logrando una respuesta completa o mejor.

El estudio mostró una mediana de PFS de 11.8 meses y una OS de 21.2 meses, lo que representa un avance significativo en el tratamiento de pacientes con MMRR. Estos pacientes, muchos de los cuales habían recibido hasta cinco líneas previas de tratamiento, son considerados altamente refractarios y, por lo general, tienen pocas opciones terapéuticas eficaces. Además, una proporción considerable de los participantes presentaba características de alto riesgo citogenético, como las translocaciones t(4;14) y t(14;16), así como la delección del 17p, que suelen correlacionarse con un pronóstico más desfavorable y una respuesta limitada a las

terapias estándar. La capacidad de Elranatamab para lograr estas cifras de PFS y OS en una población tan complicada resalta no solo su eficacia, sino también su potencial para cambiar el curso de la enfermedad en pacientes que, hasta ahora, tenían un pronóstico muy limitado. Además, estos resultados son alentadores porque sugieren que Elranatamab puede ofrecer una opción viable incluso para aquellos pacientes que han demostrado resistencia a múltiples tratamientos previos y que enfrentan un riesgo elevado de progresión rápida de la enfermedad.

Teclistamab

Es un anticuerpo biespecífico innovador que redirige las células T para atacar las células de mieloma múltiple, específicamente aquellas que expresan el BCMA. Este enfoque terapéutico ha sido evaluado en el ensayo clínico de fase 1-2 MajesTEC-1 (28). Se demostró que Teclistamab tiene una notable tasa de ORR del 63%. Esta cifra es relevante considerando que casi el 78% de los pacientes en el estudio tenían una enfermedad refractaria a tres clases de fármacos, y alrededor del 30% tenía enfermedad pentarrefractaria. Además, un 39.4% de los pacientes logró una respuesta completa o mejor, y un 26.7% alcanzó negatividad para MRD, Estos resultados sugieren que Teclistamab puede inducir remisiones profundas incluso en una población de pacientes con enfermedad muy avanzada y resistente.

La mediana de duración de la respuesta observada con Teclistamab fue de 18.4 meses, por lo que muestra la durabilidad del beneficio clínico. La mediana de la PFS fue de 11.3 meses, lo que indica que más de la mitad de los pacientes pudieron evitar la progresión de la enfermedad durante casi un año. La OS no se había

alcanzado al momento del corte de datos, lo que sugiere que muchos pacientes continuaban en remisión prolongada.

El análisis más detallado de los subgrupos reveló que las respuestas a Teclistamab fueron consistentes en la mayoría de los pacientes, incluidos aquellos con características de alto riesgo citogenético, como las anomalías del cromosoma 17p, t(4;14) y t(14;16). Sin embargo, se observó que los pacientes con enfermedad extramedular y aquellos con un alto porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea (más del 60%) tuvieron una menor tasa de respuesta, lo que subraya la necesidad de estrategias adicionales para estos subgrupos más difíciles de tratar. Estos hallazgos resaltan la importancia de identificar factores predictivos de respuesta para optimizar el uso de Teclistamab en la práctica clínica.

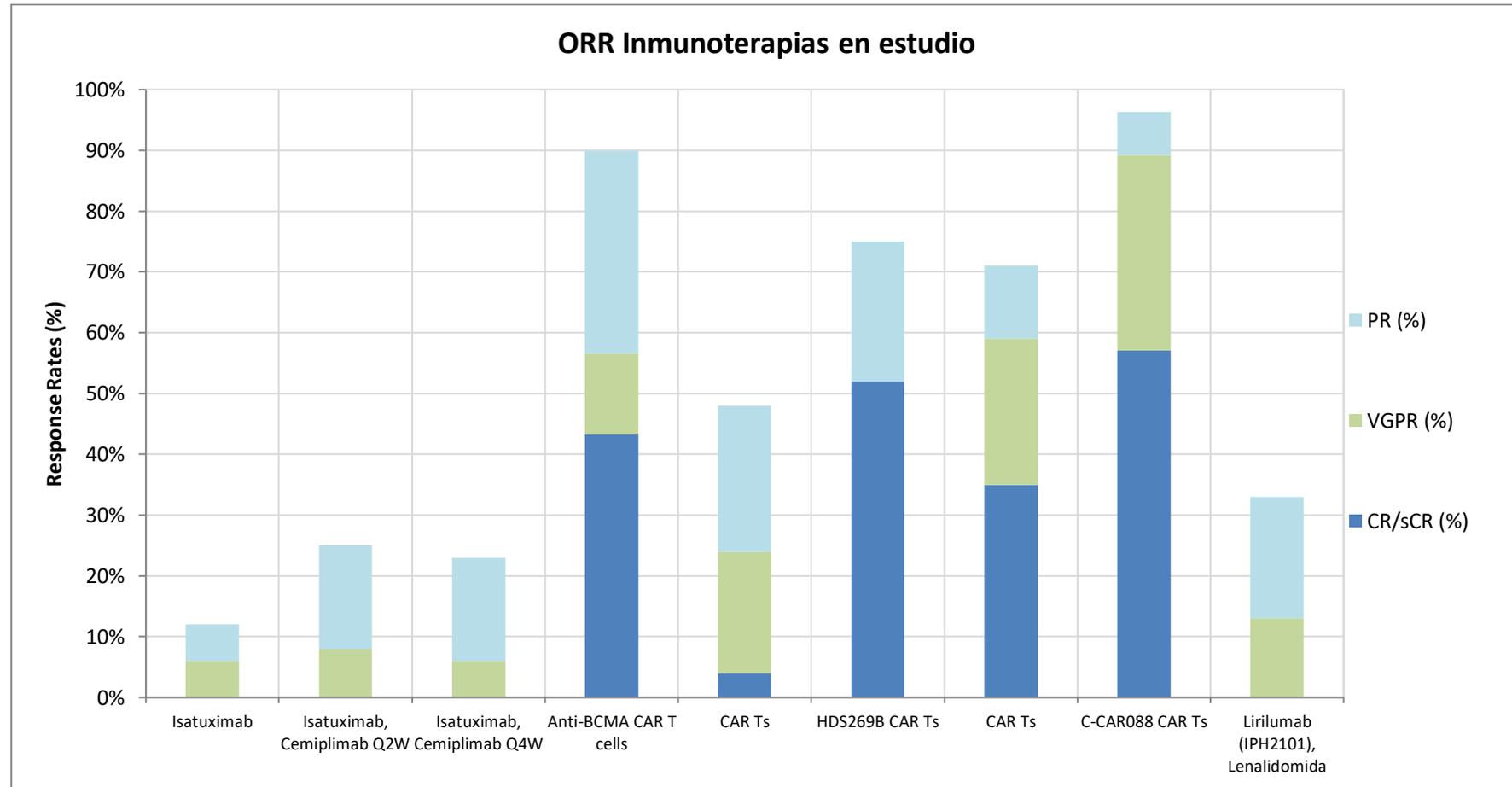
Talquetamab

Es un anticuerpo biespecífico que se dirige al receptor acoplado a proteínas G de la familia C, miembro 5D (GPRC5D) y al receptor CD3 en las células T, permitiendo una nueva modalidad de redirección de células T para combatir el MMRR. Esta diana es única y novedosa en el tratamiento del mieloma, ya que GPRC5D está altamente expresado en las células plasmáticas clonales, pero no en las células sanas, lo que permite un enfoque terapéutico más específico y potencialmente menos tóxico.

En el ensayo clínico de fase 2 MonumenTAL-1 (29), Talquetamab fue evaluado en diferentes grupos de pacientes con MMRR, con resultados prometedores en términos de ORR. Los pacientes en el grupo de dosificación semanal (QW, 0.4 mg/kg, n=143) mostraron una ORR del 74%, mientras que aquellos en el grupo de

dosificación quincenal (Q2W, 0.8 mg/kg, n=145) tuvieron una ORR del 73%. Ambos grupos incluyeron pacientes con una mediana de 5-6 líneas de tratamiento previas, con un alto porcentaje de pacientes refractarios a triple clase de fármacos (74% en el grupo QW y 69% en el grupo Q2W). Además, un 15% y 11% de los pacientes en los grupos QW y Q2W, respectivamente, habían recibido previamente Belantamab. En un subgrupo adicional de 51 pacientes que habían recibido previamente terapias de redirección de células T, incluyendo CAR-T cells, la ORR fue del 63%, lo que demuestra la eficacia de Talquetamab incluso en poblaciones altamente tratadas y refractarias

Figura 5



Inmunoterapias en estudio para MMRR

Cemiplimab

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de muerte programada 1 (PD-1), que juega un papel clave en la inmunoterapia del cáncer. Al bloquear PD-1, Cemiplimab permite que las células T del sistema inmunológico reconozcan y ataquen las células tumorales, lo que resulta en una respuesta inmune antitumoral potenciada. Este medicamento ha sido aprobado para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo carcinoma cutáneo de células escamosas avanzado y carcinoma de células basales y se han realizado algunos estudios para MMRR.

En el estudio de fase 1/2 que investigó la combinación de Isatuximab con Cemiplimab en pacientes MMRR (30), se observó una eficacia limitada de Cemiplimab en comparación con otras inmunoterapias utilizadas en este contexto. Aunque la adición de Cemiplimab a Isatuximab mostró una ORR numéricamente superior en comparación con Isatuximab en monoterapia (25% en la dosis quincenal de Cemiplimab y 22.2% en la dosis mensual, frente a 11.8% con Isatuximab en monoterapia), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas y no se tradujeron en mejoras en la PFS o en la OS. De hecho, la mediana de PFS fue similar en todos los grupos, con solo 2.89 meses para el grupo de Isatuximab en monoterapia y sin una mejora clara en los brazos que incluían Cemiplimab, lo que sugiere que el beneficio clínico de agregar Cemiplimab es parcial en comparación con otras combinaciones de terapias inmunológicas que han demostrado mayores mejoras en la PFS y OS.

Además, este estudio resalta las limitaciones de Cemiplimab en MMRR cuando se compara con otras inmunoterapias que han mostrado resultados más robustos. Por ejemplo, estudios previos con Isatuximab en combinación con Pomalidomida y Dexametasona o con Carfilzomib y Dexametasona han demostrado mejoras significativas en la PFS, lo que contrasta con los escasos beneficios observados en este estudio. Estos resultados evidencian la necesidad de seguir explorando combinaciones más efectivas para el tratamiento del MMRR, dado que la adición de Cemiplimab no proporciona un beneficio clínico significativo en este contexto específico.

CAR-T cells en estudio

Los estudios clínicos recientes sobre las terapias CAR T-cells dirigidas a antígenos específicos como BCMA y GPRC5D han mostrado resultados prometedores en el tratamiento del mieloma múltiple refractario o en recaída (MMRR), aunque con algunas limitaciones.

Anti-BCMA CAR T cells mostró una ORR del 90%. Los resultados indicaron que la mayoría de los pacientes lograron una reducción significativa de la carga tumoral, con respuestas duraderas en un subconjunto de pacientes. Sin embargo, se observó que la duración de la respuesta era variable, y algunos pacientes experimentaron recaídas dentro de los 12 meses posteriores al tratamiento, lo que sugiere que, aunque efectiva, la terapia necesita optimizaciones adicionales para prolongar la remisión (31).

GPRC5D-targeted CAR T-cell therapy (MCAH109), mostró una ORR del 71%, con respuestas en pacientes que habían recaído después de recibir terapias dirigidas

contra BCMA. A pesar de estas respuestas prometedoras, la mediana de duración de la respuesta fue de 7.8 meses, lo que pone de relieve las limitaciones en la durabilidad de las respuestas, especialmente en pacientes altamente pretratados (32).

C-CAR088 CAR T cells, un CAR T-cell humanizado dirigido contra BCMA, mostró una ORR del 96.4% en pacientes con MMRR. Los resultados fueron bastante notables en términos de profundidad de la respuesta, con un alto porcentaje de pacientes alcanzando una sCR/CR. Sin embargo, al igual que en otros estudios, se observaron recaídas tempranas (33).

CART-BCMA reveló una ORR de 48%, con respuestas observadas en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la incidencia de efectos secundarios severos, como el CRS y neurotoxicidad, limitó la aplicabilidad del tratamiento en un entorno más amplio. Estos resultados destacaron tanto el potencial terapéutico como los desafíos de seguridad asociados con las terapias CAR T-cell (34).

Finalmente, Anti-BCMA CAR-T cells (HDS269B) demostró una ORR del 77%, con una PFS de 10 meses. Aunque los resultados fueron prometedores, la necesidad de terapias que ofrezcan una mayor durabilidad de respuesta sin efectos secundarios severos sigue siendo una prioridad en la investigación clínica (35).

Lirilumab

Lirilumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea los receptores inhibidores KIR en las células NK, ha sido explorado como una estrategia para potenciar la citotoxicidad de las células NK contra células tumorales en el MMRR. El estudio

de fase I, que combinó Lirilumab (IPH2101) con Lenalidomida (36), mostró que esta combinación es bien tolerada y se asocia con una ocupación completa de los receptores KIR, lo que permite una activación sostenida de las células NK. Sin embargo, aunque se lograron respuestas objetivas en aproximadamente un tercio de los pacientes, con dos respuestas parciales muy buenas y tres respuestas parciales, los resultados generales fueron modestos, con una proporción significativa de pacientes experimentando enfermedad estable o progresiva.

A pesar de la promesa teórica de liberar a las células NK de la inhibición mediante la combinación de Lirilumab con Lenalidomida, la eficacia clínica observada fue limitada, con una ORR de 33% por lo que no representó una mejora significativa en comparación con otras terapias inmunológicas más establecidas para MMRR. Además, el manejo de eventos adversos, como la neutropenia y el síndrome de liberación de citoquinas, requirió ajustes de dosis y un monitoreo cercano, lo que añade complejidad al uso de esta combinación.

Figura 6. OS y PFS de las diferentes Inmunoterapias

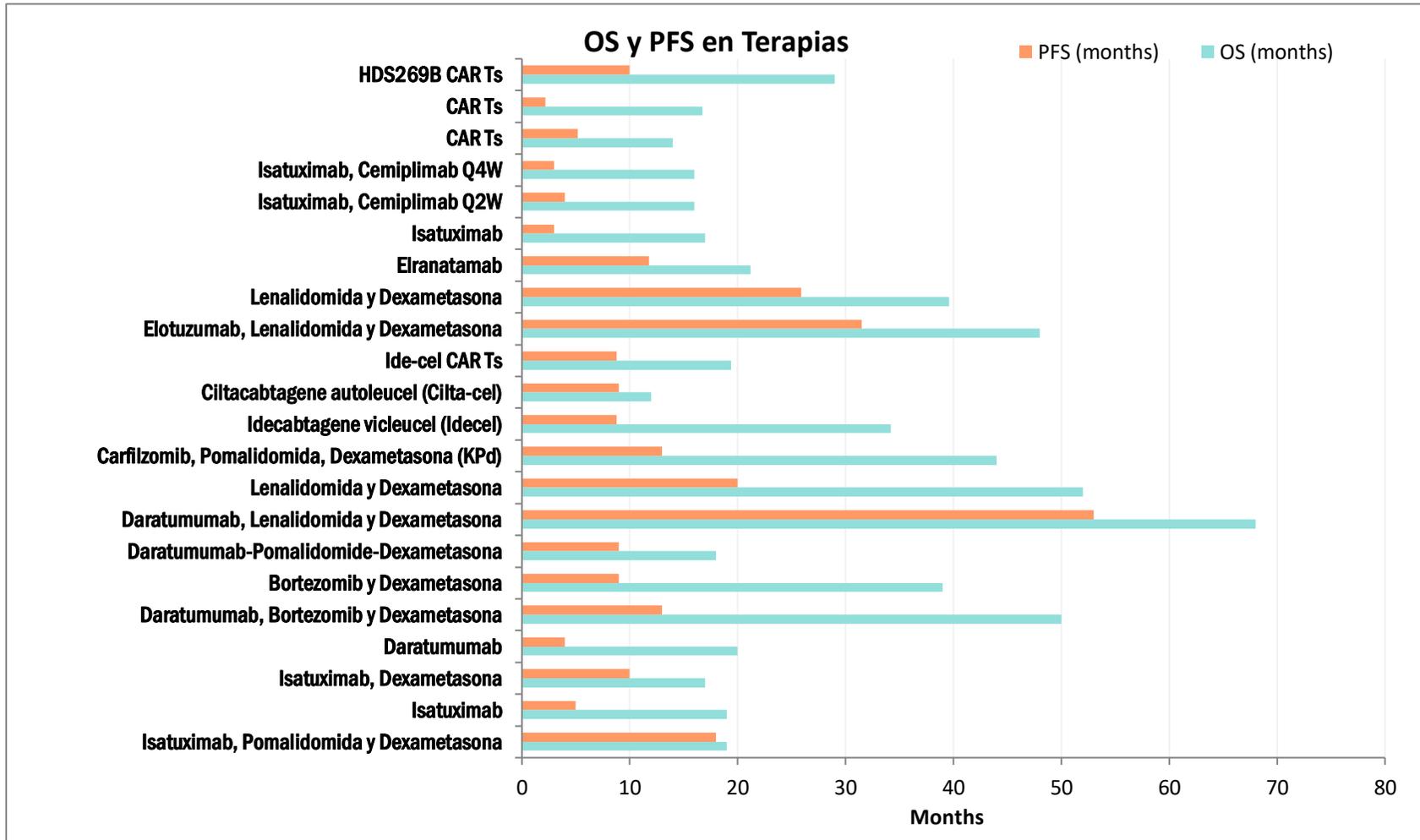


Tabla 5. Eventos adversos – Inmunoterapias aprobadas

Grupo target	Año	Autor/Trial / Estudio	Fármacos recibidos	Eventos adversos			Eventos adversos hematológicos	Interrumpieron por efectos adversos
				Todos los grados	Grado ≥3	Más frecuentes		
CD38	2019	Mikhael et al.	Isatuximab, Pomalidomida y Dexametasona	100%	87%	Fatiga (62%) Infecciones respiratorias altas (42%), Reacciones a la infusión (42%), Disnea (40%).	Anemia (98%) Neutropenia(93%) Trombocitopenia (84%)	13%
CD38	2021	Dimopoulos et al.	Isatuximab	92%	49.00%	Infecciones (59.6%), Desordenes musculoesqueleticos (53.2%), fatiga (17.4%)	Anemia 95.4%, Neutropenia 66.1%, Trombocitopenia 67%	11.90%
			Isatuximab, Dexametasona	93%	60%	Infecciones (60%), Desordenes musculoesqueleticos (49.1%), fatiga (18.2%)	Anemia 96.3%, Neutropenia 37%, Trombocitopenia 59.3%	9.10%
CD38	2022	IKEMA NCT03275285	Isatuximab, Carfilzomib, Dexametasona	99%	84%	Reacciones a la infusion (45%), Diarrea (39.5%), Hipertension (37.9%)	Anemia 24.3%, Neutropenia 20.4%, Trombocitopenia (30%)	12.40%
			Carfilzomib, Dexametasona	98%	73%	Hipertension (35.2%), Diarrea (32%), Infecciones respiratorias (27%)	Anemia 21.3%, Neutropenia 7.4%, Trombocitopenia (23.8%)	18%
CD38	2019	Usmani et al.	Daratumumab	-	3%	Fatiga (41%), Nausea (29%), lumbalgia (27%)	Anemia (28%), Trombocitopenia (21%), Neutropenia (20%)	4.10%
CD38	2019	Nooka et al.	Daratumumab, Pomalidomide y Dexametasona	-	-	Fatiga (3%), Mareos (6%), Hipokalemia (3%)	Anemia (32%), Neutropenia (41%), trombocitopenia (24%)	15%
CD38	2022	Sonneveld et al	Daratumumab, Bortezomib y Dexametasona	>15%	>5%	Neuropatía periférica sensorial (50%), infección del tracto respiratorio superior (37%), y diarrea (36%)	Trombocitopenia (46.1%), anemia (16.0%), neutropenia (13.6%)	10.70%
			Bortezomib y Dexametasona	-	-	Neuropatía periférica sensorial (38%), Fatiga (24%) Diarrea (22%)	Trombocitopenia (44.3%), anemia (31.6%), neutropenia (9.7%)	9.30%
CD38	2023	Chari et al.	Daratumumab, carfilzomib y Dexametasona (D-Kd)	-	-	Nauseas (41%), infección del tracto respiratorio superior (41%), y astenia (40%).	Trombocitopenia (31%), linfopenia (24%), anemia (21%), y neutropenia (21%)	5%
CD38	2023	Chari et al.	Daratumumab-Pomalidomide-Dexametasonae vs Pomalidomida-Dexametasona	100%	99%	Fatiga 52%, Diarrea 43%, Tos 38%	Neutropenia 80% Abenua 54% Trombocitopenia 42%	-

CD38	2022	Dimopoulos et al.	Daratumumab-Pomalidomide-Dexametasona	-	-	Infecciones 65%, fatiga 25%, astenia 23%	Neutropenia 72%, Trombocitopenia 33%, Anemia 37%	-
			Pomalidomida-Dexametasona	-	-	Infecciones 52%, Fatiga, 26%, Astenia 16%	Neutropenia 54%, trombocitopenia, 33%, Anemia 45%	-
CD38	2023	Lu et al.	Daratumumab, Bortezomib y Dexametasona	100%	89%	Hipokalemia 42%, hipoalbuminemia 41%, hiperglicemia 40%	Trombocitopenia 90%, Anemia 77%, Neutropenia 48%	4%
			Bortezomib y Dexametasona	100%	75%	Hiperglicemia 39%, Hipoalbuminemia 32%, diarrea 32%	Trombocitopenia 73%, Anemia 77%, Neutropenia 25%	2%
CD38	2023	Dimopoulos et al	Daratumumab, Lenalidomida y Dexametasona	-	-	Diarrea 60%, infeccion tracto respiratorio superiore 44%, Fatiga 42%	Neutropenia 65%, Anemia 42%, Trombocitopenia 31%	19%
			Lenalidomida y Dexametasona	-	-	Diarrea 38%, Fatiga 31%, Infeccion respiratoria 31%	Neutropenia 48%, Anemia 41%, Trombocitopenia 32%	16%
CD38	2023	Derman et al	Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomida, Dexametasona (D-KPd)	-	-	Fatiga 71%, infecciones respiratorias 50%, disnea 29%	Neutropenia 68%, Anemia 46%, Trombocitopenia 29%	-
			Carfilzomib, Pomalidomida, Dexametasona (KPd)	-	-	Fatiga 59%, infecciones repiratorias 58%, disnea 50%	Neutropenia 26%, Anemia 12%, Trombocitopenia 9%	-
BCMA	2023	Lin et al	Idecabtagene vicleucel (Idecel)	100%	16.70%	SLC (96.7%), Taquicarquia sinusal (96.7%), Vómitos (50%)	Leucopenia (100%), Neutropenia (100%), Trombocitopenia (100%)	0%
BCMA	2022	Ri et al	Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel)	100%	89%	SLC(88.9%), Cefalea (22%), Nausea (33%)	Neutropenia (88%), Trombocitopenia (77%), Anemia (66.7%)	11%
BCMA	2023	Rodriguez-Otero et al	Ide-cel CAR Ts	99%	93%	SLC (88%), Gastrointestinal(73%), Infección (58%)	Neutropenia (78%), Anemia(66%), Trombocitopenia(54%)	0%
			Regimen estandar	98%	75%	Gastrointestinal(52%), Infección (54%), Fatiga (35%)	Neutropenia (44%), Anemia(36%), Trombocitopenia(29%)	0%
BCMA	2021	Munshi et al	Ide-cel CAR Ts	100%	99%	SLC(84%), Diarrea(35%), Hipokalemia(35%)	Neutropenia(91%), Anemia(70%), Trombocitopenia(63%)	1%
SLAMF7	2020	Dimopoulos et al	Elotuzumab, Lenalidomida y Dexametasona	99%	77%	Infecciones, diarrea, fatiga		Neutropenia 36%
			Lenalidomida y Dexametasona	99%	68%	Infecciones, Fatiga, Diarrea		Neutropenia 43%
BCMA	2023	Lesokhin et al	Elranatamab	-	70.70%	SLC (57%), Diarrea (42%), Fatiga (36%)	Anemia (48%), Neutropenia (48%), Trombocitopenia (30%)	13%

BCMA	2023	Bahlis et al	Elranatamab	-	-	SLC (87%), reacción en lugar de infusión (56%), fatiga (41%)	Neutropenia (74%), Anemia (67%), Trombocitopenia (50%)	6.00%
BCMA	2022	Moreau et al	Teclistamab	100%	94.50%	Diarrea (28%), Fatiga (27%), Nausea (27%)	Neutropenia (70%), Anemia (52%), Trombocitopenia (40%)	-
GPC5D	2022	Touzeau et al	Talquetamab QW	-	-	SLC (79%), Disgeusia (72%), Infecciones(58%)	Anemia 44%, Neutropenia (35%), Trombocitopenia (27%)	5.00%
			Talquetamab Q2W	-	-	SLC (74.5%), Efectos adversos dermatologicos (73%), Disgeusia (71%)	Anemia (45%), Neutropenia (28%), trombocitopenia (29%)	8.00%
			Talquetamab y Terapia T dirigida previa	-	-	SLR (76.5%, Disgeusia (76.5%), Infecciones (72.5%)	Anemia (49%, Neutropenia (54%), Trombocitopenia (37%)	8.00%

Eventos adversos

La incidencia de efectos secundarios hematológicos es particularmente prominente en los regímenes que incluyen agentes potencialmente mielosupresores. La neutropenia y la trombocitopenia son preocupaciones habituales en casi todos los regímenes evaluados, por lo que la necesidad de vigilancia constante y manejo proactivo de estos efectos es crucial para prevenir complicaciones graves como infecciones y hemorragias.

La Tabla 5 resume los resultados de diversos estudios clínicos sobre terapias dirigidas contra el antígeno CD38 y BCMA, entre otros, en pacientes con MMRR. Los datos incluyen la tasa de eventos adversos, tanto de todos los grados como aquellos de grado ≥ 3 , los eventos adversos más frecuentes, especialmente los hematológicos, y el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a estos efectos.

La primera parte de la tabla se enfoca en tratamientos dirigidos contra el antígeno CD38, como Isatuximab y Daratumumab, en combinación con otros agentes como Pomalidomida, Carfilzomib, y Dexametasona. Estos estudios muestran que, en general, los eventos adversos son frecuentes, con tasas que van del 87% al 100% para todos los grados de severidad, y del 3% al 87% para eventos de grado ≥ 3 . Los eventos adversos más comunes incluyen fatiga, infecciones respiratorias, y reacciones a la infusión. En cuanto a los efectos adversos hematológicos, la neutropenia, la anemia, y la trombocitopenia fueron los más reportados. La interrupción del tratamiento debido a efectos adversos fue relativamente baja, oscilando entre 4% y 13%.

La segunda parte de la tabla analiza terapias dirigidas contra BCMA, como Ide-cel y Cilta-cel, y SLAMF7, como Elotuzumab. Estas terapias, particularmente las basadas en CAR T-cells, mostraron una alta eficacia en varios estudios, aunque acompañadas de efectos adversos significativos, especialmente el CRS y la neutropenia, con tasas de grado ≥ 3 que alcanzan hasta el 89%. La interrupción del tratamiento debido a estos efectos adversos fue mínima, lo que sugiere un manejo efectivo de las toxicidades en entornos clínicos.

Finalmente, se presentan los datos de Talquetamab, en donde se presentaron altas tasas de eventos adversos como CRS y disgeusia, especialmente en pacientes que habían recibido terapias T dirigidas previamente. Sin embargo, la incidencia de efectos adversos de grado ≥ 3 fue manejable, y las interrupciones del tratamiento fueron del 5% al 8%, lo que refleja su potencial como una opción terapéutica viable para el MMRR.

Tabla 6. Eventos adversos- Inmunoterapias en estudio

Grupo target	Año	Autor/Trial / Estudio	Fármacos recibidos	Eventos adversos			Eventos adversos hematológicos	Interrumpieron por efectos adversos
				Todos los grados	Grado ≥3	Más frecuentes		
CD38	2023	Lesokhin et al.	Isatuximab	100%	52%	Lesión, toxicidad y relacionados a infusión (60.6%), Infecciones(57.6%), musculo esqueléticos 51.5%)	-	-
			Isatuximab, Cemiplimab Q2W	97%	54%	Infecciones(54.1%), musculo esqueléticos 51.5%), generales (48.6%), Gastrointestinales (43.2%)	-	-
			Isatuximab, Cemiplimab Q4W	94%	66%	Infecciones (65.7%, Lesión, toxicidad y relacionados a infusión (48.6%),	-	-
BCMA	2020	Li et al	Anti-BCMA CAR T cells	100%	16.70%	SLC (96.7%), Taquicardia sinusal (96.7%), Vómitos (50%)	Leucopenia (100%), Neutropenia (100%), Trombocitopenia (100%)	0%
BCMA	2019	Cohen et al	CART-BCMA	-	-	SLC (32%), Hipofosfatemia (28%), Hiponatremia (24%)	Neutropenia (44%), Anemia (20%), Trombocitopenia (28%)	0%
BCMA	2022	Du et al	Anti-BCMA CAR-T cells (HDS269B)	-	57%	SLC(35%), Fiebre (76%), Infección respiratoria (41%)	Anemia (96%), Trombocitopenia (82%), Neutropenia (68%)	-
GPRC5D	2022	Mailankody et al	GPRC5D-targeted CAR T-cell therapy (MCARH109)	-	-	SLC(88%), Hipocalcemia (88%), Hipoalbuminemia (82%)	Neutropenia(100%), Anemia (88%), Trombocitopenia (88%)	0%
BCMA	2022	Qu et al	C-CAR088 CAR T cells	100%	NC	SLC(93.5%), Infección (67%)	Neutropenia(90.3%), Trombocitopenia(38.7%), Anemia(48.4%)	0%
KIR	2009	Benson et al	Lirilumab (IPH2101), Lenalidomida	-	46%	SLC (1%), reacciones a la infusion 1%, neutropenia febril 2%	Neutropenia 23%, trombocitopenia 1%, Linfopenia 15%	-

La Tabla 6 muestra que Isatuximab, tanto solo como en combinación con Cemiplimab (administrado quincenal o semanalmente), presenta una alta incidencia de eventos adversos, siendo los más comunes la lesión y toxicidad relacionada con la infusión, infecciones, y toxicidades musculoesqueléticas. Los eventos adversos de grado ≥ 3 fueron reportados en un 52% de los pacientes con Isatuximab en monoterapia, y aumentaron al 54% y 66% en las combinaciones con Cemiplimab. En las terapias Anti-BCMA CAR T-cells, los eventos adversos más frecuentes fueron CRS y complicaciones hematológicas como leucopenia y neutropenia, afectando a un gran porcentaje de pacientes, incluyendo un 100% de incidencia de neutropenia en algunos estudios. Por último, la combinación de Lirilumab con Lenalidomida mostró efectos adversos relacionados con el CRS y reacciones en el sitio de infusión, aunque con menor incidencia de neutropenia febril y trombocitopenia, y sin interrupciones significativas del tratamiento.

Factores clínicos y genéticos que influyen la respuesta a inmunoterapias en MMRR

La respuesta de los pacientes con MMRR a las inmunoterapias varía considerablemente, influenciada por factores clínicos y moleculares. Según los datos presentados en las tablas, uno de los factores más relevantes es el perfil citogenético de los pacientes. Aquellos con citogenética de alto riesgo, como las translocaciones t(4;14), t(14;16), y la deleción del 17p, suelen tener respuestas más modestas y duraciones de respuesta más cortas. Por ejemplo, en los estudios que evaluaron tratamientos dirigidos contra CD38, los pacientes con citogenética de alto riesgo mostraron una ORR y PFS menores en comparación con aquellos con

citogenética estándar, subrayando la influencia negativa de estas alteraciones genéticas en la eficacia del tratamiento.

Otro factor crucial es la exposición previa a terapias y la refractariedad a múltiples fármacos, que impacta directamente la efectividad de nuevas inmunoterapias. Los pacientes con mayor refractariedad, es decir, aquellos que ya no responden a IMiDs e IP, tienden a tener respuestas más pobres a nuevas inmunoterapias, incluso a terapias avanzadas como los CAR T-cells dirigidos contra BCMA. Por ejemplo, los datos de los estudios con Ide-cel muestran que a pesar de una alta ORR inicial, la PFS en estos pacientes refractarios es relativamente corta, indicando que la efectividad de los tratamientos disminuye con la acumulación de resistencia a terapias previas.

Finalmente, el estado del trasplante de progenitores hematopoyéticos también parece influir en los resultados del tratamiento. Los pacientes que han recibido un trasplante previo tienden a tener mejores respuestas a ciertas inmunoterapias, posiblemente debido a un estado inmunológico más robusto post-trasplante. Esto se refleja en estudios como los que evaluaron Daratumumab en combinación con otros agentes, donde los pacientes trasplantados mostraron una mejor ORR y PFS en comparación con aquellos que no recibieron trasplante. Esta variabilidad en la respuesta indica la importancia de personalizar las estrategias terapéuticas en función de estos factores clínicos y moleculares para optimizar los resultados en pacientes con MMRR.

IV. DISCUSIÓN

Avances en inmunoterapias aprobadas

Daratumumab, como el primer anticuerpo monoclonal dirigido a CD38, ha revolucionado el tratamiento del mieloma múltiple, estableciendo un estándar tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes terapéuticos. Su mecanismo de acción, que incluye la inducción de muerte celular directa y la modulación del microambiente tumoral, permite una eliminación efectiva de las células de mieloma desde múltiples frentes. Este éxito ha abierto el camino para el desarrollo de otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD38, como Isatuximab. Al igual que Daratumumab, no solo se dirige al CD38, sino que también induce respuestas inmunomediadas y apoptóticas, ampliando las opciones terapéuticas disponibles, especialmente cuando se combina con inmunomoduladores. La capacidad de estos anticuerpos para mejorar significativamente la tasa de respuesta global y la supervivencia libre de progresión en pacientes que han agotado múltiples líneas de tratamiento destaca su papel crucial en la estrategia terapéutica moderna.

Simultáneamente, las terapias CAR T-cells, específicamente aquellas dirigidas contra el antígeno BCMA, han emergido como un avance crucial en el tratamiento del MMRR. Ide-cel y Cilta-cel han mostrado tasas de respuesta global excepcionalmente altas, superando el 70-80% en pacientes con enfermedad avanzada. Sin embargo, aunque estas terapias ofrecen respuestas iniciales profundas, la durabilidad de estas respuestas sigue siendo una preocupación, con muchos pacientes experimentando recaídas después de un período de remisión. Este desafío ha impulsado la investigación hacia combinaciones terapéuticas o

estrategias de mantenimiento que puedan prolongar la eficacia de las CAR T-cells y mejorar la supervivencia a largo plazo en estos pacientes.

Además, la introducción de anticuerpos biespecíficos como Elranatamab y Talquetamab ha añadido una nueva dimensión al tratamiento del mieloma múltiple. Estos anticuerpos están diseñados para redirigir las células T del paciente hacia las células de mieloma, lo que resulta en una destrucción celular dirigida y efectiva. Talquetamab, que se dirige a GPRC5D, ha demostrado ser especialmente prometedor en pacientes que han desarrollado resistencia a las terapias dirigidas contra BCMA, ofreciendo una nueva opción para aquellos que no responden a las estrategias convencionales. La capacidad de estos anticuerpos biespecíficos para actuar de manera sinérgica con otras terapias y su perfil de seguridad manejable los convierte en una alternativa viable y efectiva, ampliando el espectro de tratamientos disponibles para los pacientes con MMRR.

En este contexto, el futuro del tratamiento del mieloma múltiple está marcado por la combinación y personalización de estas innovadoras inmunoterapias. La capacidad de seleccionar la terapia más adecuada según las características individuales del paciente, como su perfil genético y su historial de tratamiento, será clave para optimizar los resultados clínicos.

Innovaciones en terapias en desarrollo

Las innovaciones en las inmunoterapias en desarrollo para el tratamiento del mieloma múltiple refractario o en recaída (MMRR) han ampliado significativamente el horizonte terapéutico, abordando algunas de las limitaciones observadas con las terapias convencionales. Cemiplimab, un anticuerpo

monoclonal dirigido contra PD-1, ha sido explorado en combinación con otros agentes como Isatuximab. Aunque este enfoque tenía el potencial de mejorar la respuesta inmunitaria contra las células de mieloma, los estudios han mostrado una eficacia limitada en comparación con otras inmunoterapias. A pesar de que Cemiplimab no ha demostrado un beneficio clínico significativo en todos los contextos, su desarrollo destaca la importancia de explorar inhibidores de puntos de control inmunológico como parte de estrategias combinadas más amplias.

En el ámbito de las terapias CAR T-cells, se han desarrollado varias plataformas dirigidas contra el antígeno BCMA, un objetivo ampliamente expresado en las células de mieloma. Las Anti-BCMA CAR T-cells como HDS269B y C-CAR088 han mostrado tasas de respuesta global (ORR) extremadamente altas en ensayos clínicos iniciales, superando el 80-90% en algunos casos. Estas terapias representan un avance importante, especialmente para pacientes que han agotado otras opciones terapéuticas. Sin embargo, la durabilidad de la respuesta sigue siendo un desafío, ya que muchos pacientes experimentan recaídas a pesar de una remisión inicial profunda. Esta observación ha llevado a investigaciones adicionales para optimizar el diseño de CAR T-cells y explorar combinaciones con otros agentes inmunoterapéuticos para mejorar la durabilidad de las respuestas.

Otra innovación significativa en el campo de las inmunoterapias en desarrollo es la terapia CAR T-cell dirigida contra GPRC5D (MCARH109). Este antígeno ofrece una nueva diana para pacientes que han desarrollado resistencia a terapias dirigidas contra BCMA. Los estudios preliminares han demostrado que los CAR T-cells dirigidos a GPRC5D pueden ser efectivos en inducir respuestas en pacientes altamente pretratados, lo que sugiere que esta estrategia podría ser particularmente

útil para aquellos que no responden a otras terapias. A la par, Lirilumab (IPH2101), un anticuerpo monoclonal dirigido contra los receptores KIR en células NK, busca potenciar la actividad de las células NK contra las células tumorales. Aunque los resultados iniciales han mostrado una modesta eficacia, la exploración de Lirilumab en combinación con otros agentes continúa, con la esperanza de mejorar su impacto clínico.

En conjunto, estas inmunoterapias en desarrollo reflejan un esfuerzo continuo por mejorar y diversificar las opciones de tratamiento para el MMRR. Cada una de estas estrategias ofrece un enfoque único, ya sea mediante la redirección de células T, la potenciación de la actividad de las células NK, o la modulación del microambiente tumoral. La integración de estas nuevas terapias en el arsenal existente tiene el potencial de mejorar los resultados para los pacientes con esta enfermedad compleja y refractaria.

V. CONCLUSIONES

Los avances actuales en inmunoterapia, incluyendo las terapias CAR T-cells y los anticuerpos biespecíficos, han revolucionado el tratamiento del mieloma múltiple refractario o en recaída, proporcionando opciones terapéuticas que han mejorado las tasas de respuesta y la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada. Estos tratamientos han tenido un impacto significativo, aunque se requieren esfuerzos continuos para mejorar la durabilidad de las respuestas y gestionar los efectos secundarios.

Las terapias aprobadas, como Daratumumab e Isatuximab, han demostrado ser efectivas, especialmente en combinación con otros agentes, mejorando significativamente la supervivencia libre de progresión en pacientes con MMRR. Sin embargo, la durabilidad de estas respuestas sigue siendo un desafío.

Las nuevas inmunoterapias en desarrollo, como las CAR T-cells dirigidas contra GPRC5D y las combinaciones con inhibidores de puntos de control inmunológico, muestran un gran potencial. No obstante, es crucial seguir investigando para mejorar la durabilidad de las respuestas y reducir la toxicidad asociada.

Se observó una considerable variabilidad en la respuesta de los pacientes a las inmunoterapias, influenciada por factores clínicos como la citogenética de alto riesgo y el número de tratamientos previos. Estos hallazgos subrayan la necesidad de personalizar las estrategias de tratamiento para optimizar los resultados.

VI. RECOMENDACIONES PARA ESTUDIOS FUTUROS

- Expandir el alcance de bases de datos y fuentes de información: Para garantizar una recopilación más exhaustiva y reducir el sesgo de selección, se recomienda que futuros estudios incluyan fuentes adicionales como EMBASE y la Cochrane Library, así como bases de datos de ensayos clínicos registrados.
- Incorporar un análisis de calidad más robusto: Aunque se utilizó la escala de Jadad, se sugiere complementar la evaluación de calidad con

herramientas adicionales como la escala de riesgo de sesgo de Cochrane, lo que permitirá un análisis metodológico más detallado y confiable.

- Incluir estudios de seguimiento a largo plazo: Futuros trabajos deben priorizar la inclusión de estudios con datos de seguimiento prolongado para evaluar la sostenibilidad de las respuestas terapéuticas y la evolución de los efectos adversos a lo largo del tiempo.
- Considerar otros tipos de estudios como meta-análisis en red: Se sugiere que futuros trabajos no solo realicen revisiones de alcance (Scoping reviews), sino que también consideren la realización de meta-análisis en red. Este tipo de análisis permitiría comparar indirectamente múltiples tratamientos y establecer una jerarquía de eficacia y seguridad entre ellos, proporcionando una visión más integrada y cuantitativa de los resultados.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Minnie SA, Hill GR. Immunotherapy of multiple myeloma. *J Clin Invest*. 9 de marzo de 2020;130(4):1565-75.
2. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget*. 16 de mayo de 2017;8(20):34001-17.
3. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 28 de septiembre de 2020;10(9):94.
4. Hoyos V, Borrello I. The immunotherapy era of myeloma: monoclonal antibodies, vaccines, and adoptive T-cell therapies. *Blood*. 29 de septiembre de 2016;128(13):1679-87.
5. Choi T, Kang Y. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for multiple myeloma. *Pharmacol Ther*. abril de 2022;232:108007.
6. Halpern SH, Douglas MJ, editores. Appendix: Jadad Scale for Reporting Randomized Controlled Trials. En: *Evidence-based Obstetric Anesthesia* [Internet]. 1.^a ed. Wiley; 2005 [citado 16 de julio de 2024]. p. 237-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470988343.app1>
7. Moreno L, Perez C, Zabaleta A, Manrique I, Alignani D, Ajona D, et al. The Mechanism of Action of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 15 de mayo de 2019;25(10):3176-87.

8. Dimopoulos M, Bringhen S, Anttila P, Capra M, Cavo M, Cole C, et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 4 de marzo de 2021;137(9):1154-65.
9. Mikhael J, Richardson P, Usmani SZ, Raje N, Bensinger W, Karanes C, et al. A phase 1b study of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 11 de julio de 2019;134(2):123-33.
10. Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. *Blood Cancer J*. 9 de mayo de 2023;13(1):72.
11. Huang ZY, Jin XQ, Liang QL, Zhang DY, Han H, Wang ZW. Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 22 de septiembre de 2023;102(38):e35319.
12. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, Van De Donk NWCJ, Chari A, Kaufman JL, et al. Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 22 de agosto de 2019;134(8):668-77.
13. Nooka AK, Joseph NS, Kaufman JL, Heffner LT, Gupta VA, Gleason C, et al. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma: Utility of re-treatment with

- daratumumab among refractory patients. *Cancer*. septiembre de 2019;125(17):2991-3000.
14. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 10 de marzo de 2023;41(8):1590-9.
 15. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 10 de marzo de 2023;41(8):1600-9.
 16. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25 de agosto de 2016;375(8):754-66.
 17. Chari A, Martinez-Lopez J, Mateos MV, Bladé J, Benboubker L, Oriol A, et al. Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 1 de agosto de 2019;134(5):421-31.
 18. Lin Y, Raje NS, Berdeja JG, Siegel DS, Jagannath S, Madduri D, et al. Idecabtagene vicleucel for relapsed and refractory multiple myeloma: post hoc 18-month follow-up of a phase 1 trial. *Nat Med*. septiembre de 2023;29(9):2286-94.

19. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25 de febrero de 2021;384(8):705-16.
20. Ri M, Suzuki K, Ishida T, Kuroda J, Tsukamoto T, Teshima T, et al. Ciltacabtagene autoleucel in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 (phase 2) Japanese cohort. *Cancer Sci*. 2022;113(12):4267-76.
21. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 16 de marzo de 2023;388(11):1002-14.
22. Offidani M, Corvatta L. A Review Discussing Elotuzumab and its Use in the Second-Line Plus Treatment of Multiple Myeloma. *Future Oncol*. 28 de febrero de 2018;14(4):319-29.
23. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Weisel K, San-Miguel J, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J*. 4 de septiembre de 2020;10(9):91.
24. Vallet S, Pecherstorfer M, Podar K. Adoptive cell therapy in multiple Myeloma. *Expert Opin Biol Ther*. 2 de diciembre de 2017;17(12):1511-22.
25. Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, Kroemer G. Mechanism of Action of Conventional and Targeted Anticancer Therapies: Reinstating Immunosurveillance. *Immunity*. julio de 2013;39(1):74-88.

26. Bahlis NJ, Costello CL, Raje NS, Levy MY, Dholaria B, Solh M, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial. *Nat Med.* octubre de 2023;29(10):2570-6.
27. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* septiembre de 2023;29(9):2259-67.
28. Moreau P, Garfall AL, Van De Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 11 de agosto de 2022;387(6):495-505.
29. Touzeau C, Schinke C, Minnema M, Van De Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Mateos MV, et al. S191: PIVOTAL PHASE 2 MONUMENTAL-1 RESULTS OF TALQUETAMAB (TAL), A GPRC5DXCD3 BISPECIFIC ANTIBODY (BSAB), FOR RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM). *HemaSphere.* 8 de agosto de 2023;7(S3):e5955094.
30. Lesokhin A, LeBlanc R, Dimopoulos MA, Capra M, Carlo-Stella C, Karlin L, et al. Isatuximab in combination with cemiplimab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: A phase 1/2 study. *Cancer Med.* mayo de 2023;12(9):10254-66.
31. Li C, Cao W, Que Y, Wang Q, Xiao Y, Gu C, et al. A phase I study of anti-BCMA CAR T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Clin Transl Med.* marzo de 2021;11(3):e346.

32. Mailankody S, Devlin SM, Landa J, Nath K, Diamonte C, Carstens EJ, et al. GPRC5D-Targeted CAR T Cells for Myeloma. *N Engl J Med*. 29 de septiembre de 2022;387(13):1196-206.
33. Qu X, An G, Sui W, Wang T, Zhang X, Yang J, et al. Phase 1 study of C-CAR088, a novel humanized anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. *J Immunother Cancer*. septiembre de 2022;10(9):e005145.
34. Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, Melenhorst JJ, Lacey SF, Lancaster E, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma. *J Clin Invest*. 29 de abril de 2019;129(6):2210-21.
35. Du J, Wei R, Jiang S, Jiang H, Li L, Qiang W, et al. CAR-T cell therapy targeting B cell maturation antigen is effective for relapsed/refractory multiple myeloma, including cases with poor performance status. *Am J Hematol*. 2022;97(7):933-41.
36. Benson DM, Cohen AD, Jagannath S, Munshi NC, Spitzer G, Hofmeister CC, et al. A Phase I Trial of the Anti-KIR Antibody IPH2101 and Lenalidomide in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 15 de septiembre de 2015;21(18):4055-61.