

Anticuerpos biespecíficos en el mieloma múltiple en recaída

Carlos Fernández-de Larrea*, Luis G. Rodríguez-Lobato, Natalia Tovar y Laura Rosiñol

Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Introducción

La historia del tratamiento del mieloma múltiple (MM) en la segunda mitad del siglo XX estuvo caracterizada por el papel fundamental de la quimioterapia, con una eficacia modesta y limitada por la toxicidad; el mayor avance fue el trasplante autólogo. El siglo XXI marcó el comienzo de una era de avances sin precedentes en el tratamiento de esta enfermedad. Esto incluyó el desarrollo de inmunomoduladores e inhibidores del proteasoma, y posteriormente de anticuerpos monoclonales contra CD38, así como otros agentes. Todo ello, junto con las mejoras en las medidas de soporte, ha conducido a que un paciente con MM diagnosticado actualmente tenga acceso a una variedad de terapias que serían literalmente impensables hace unas décadas¹. Sin embargo, a pesar de todas estas innovaciones, la mayoría de los pacientes finalmente morirán a causa de la progresión de la enfermedad. De hecho, en la actualidad, el MM continúa siendo una enfermedad incurable. Por tanto, el desarrollo de nuevas estrategias de inmunoterapia es crucial. En los pacientes con enfermedad de alto riesgo, a menudo definida por un estadio del Sistema Internacional de Estadificación Revisado (R-ISS) III, la presencia de anomalías citogenéticas de alto riesgo, así como la presencia de enfermedad extramedular, conducen a resultados muy inferiores con los tratamientos disponibles en la actualidad, y representan retos muy significativos para las nuevas terapias².

Anticuerpos biespecíficos: generalidades

Los linfocitos T son componentes clave del sistema inmunitario para vigilar y controlar el crecimiento de

tumores y células premalignas. Las estrategias más recientes de inmunoterapia en el MM tienen como objetivo mejorar la propia respuesta inmunitaria del paciente contra las células plasmáticas malignas, abordando el desafío común de que los tumores silencien dichas respuestas. Los anticuerpos biespecíficos (AcBs) presentan sitios de unión duales, lo que les permite dirigirse contra dos epítomos del mismo antígeno o a dos antígenos distintos. En el caso del MM, un brazo se une al antígeno asociado al tumor, mientras que el otro se une simultáneamente a CD3 en los linfocitos T CD4+ y los T citotóxicos CD8+. Esta doble unión inicia la formación de una sinapsis inmunitaria, activando los linfocitos T sin requerir el reconocimiento por parte del complejo MHC/antígeno en las células tumorales. Los linfocitos T activados posteriormente liberan perforina y granzima, induciendo la apoptosis en las células tumorales³ (Fig. 1). Aunque las terapias con células CAR-T y los AcBs (Tabla 1) tienen indicaciones aprobadas superpuestas, representan modalidades de tratamiento distintas, con varias diferencias.

La identificación y la selección del antígeno de la célula plasmática contra el que se dirige el AcBs es un paso crucial. Idealmente, debería ser una molécula con alta expresión homogénea, involucrada en la fisiopatología de la enfermedad, con expresión sostenida en diferentes estadios de la enfermedad, sin expresión en tejidos sanos y con liberación mínima de una forma soluble del antígeno. En este sentido, el antígeno de maduración de células B (BCMA) surgió como un objetivo prometedor. Esta molécula es un miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis

*Correspondencia:

Carlos Fernández-de Larrea
E-mail: cfernan1@clinic.cat

Recibido: 21-08-2024

Aceptado: 28-08-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000027

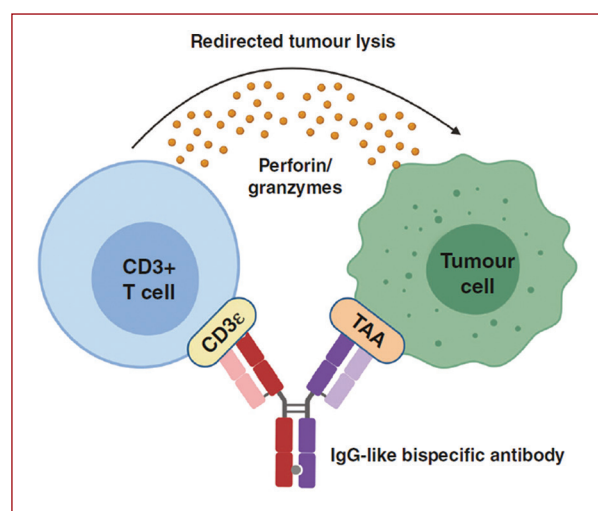
Disponible en internet:

Sangre. 2024;43(Supl 2):54-58
www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1. Principales diferencias entre la terapia con células CAR-T y los anticuerpos biespecíficos en el mieloma múltiple

Variable	Células CAR-T	Anticuerpos biespecíficos
Duración de manufactura	Usualmente semanas	Disponible inmediatamente
Duración del tratamiento	Dosis única	Usualmente hasta la progresión
Necesidad de quimioterapia puente	Frecuente	No
Necesidad de quimioterapia linfodepletiva	Sí	No
Forma de administración	Usualmente con ingreso hospitalario	Se requiere ingreso para escalada de dosis
Vía de administración	Intravenosa	Intravenosa o subcutánea
Síndrome de liberación de citocinas de grado ≥ 3	5-10%	1-5%
Neurotoxicidad de grado ≥ 3	5-10%	< 1%
Tasas de respuesta global	≈ 75 -95%	$\approx 60\%$
Necesidad de escalada de dosis inicial	No	Sí
Infraestructura	Requiere centros con unidad de terapia celular	Requiere acceso a un centro hospitalario para manejo de efectos adversos

**Figura 1.** Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos contra las células plasmáticas malignas (modificado de ref. 3).

tumoral y es una proteína transmembrana que se expresa de manera alta y selectiva en linfocitos B maduros y células plasmáticas, con escasa o nula expresión en otros tejidos. Los niveles de expresión de BCMA se correlacionan tanto con la actividad de la enfermedad como con la supervivencia del paciente. Biológicamente, la señalización de BCMA desempeña un papel importante en el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación de células plasmáticas normales

y neoplásicas. Por estas razones, el BCMA constituye un objetivo atractivo para la inmunoterapia⁴. Otro antígeno en desarrollo clínico avanzado es GPRC5D, una molécula de superficie que se expresa de manera elevada en células de mieloma y abunda en la médula ósea de pacientes con MM y sus formas asintomáticas. La expresión es mayor en las células plasmáticas malignas que en otras neoplasias hematológicas. Dicha expresión selectiva, y el hecho de no ser afectado por la pérdida de BCMA, hacen que sea un antígeno ideal para los AcBs⁵. Por último, FcRH5 es un antígeno de superficie celular de función desconocida cuya expresión está restringida a las células B maduras; adicionalmente, se expresa en niveles más altos en las células plasmáticas malignas que en las normales⁶.

Anticuerpos biespecíficos contra BCMA

El teclistamab y el elranatamab son AcBs con dominios de unión a CD3 y BCMA que han recibido aprobación acelerada de las agencias reguladoras para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido tres o más líneas de terapia, incluidos inhibidores del proteasoma, fármacos inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales anti-CD38. En sus respectivos ensayos clínicos de una única rama en monoterapia en pacientes con MM refractario, el teclistamab y el elranatamab

demonstraron una tasa de respuesta global de aproximadamente el 60% y una mediana de supervivencia libre de progresión de 11-17 meses^{7,8}.

En estos ensayos también se identificaron subgrupos de alto riesgo, principalmente aquellos con una alta carga de enfermedad. Por ejemplo, los análisis de subgrupos demostraron respuestas más reducidas con teclistamab en pacientes en estadio R-ISS III, con enfermedad extramedular y con mayor infiltración de células plasmáticas de la médula ósea.

Los eventos adversos comunes en el tratamiento con AcBs anti-BCMA incluyen citopenias, infecciones y síndrome de liberación de citocinas (SLC). En general, el SLC es menos frecuente, y en particular menos grave, que el observado en el tratamiento con células CAR-T. La gravedad y la frecuencia del SLC se mitigan mediante la implementación de dosis crecientes, el uso de corticosteroides y, potencialmente, el uso de fármacos como tocilizumab. Más aún, la incidencia de neurotoxicidad aguda es muy baja. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes se observa hipogammaglobulinemia, una toxicidad específica de esta familia de fármacos. De ahí lo relevante de la incidencia de infecciones, muchas de hechas graves e incluso por patógenos oportunistas, que son la principal causa de mortalidad no relacionada con progresión en los pacientes con MM en tratamiento con AcBs. También es muy importante el cambio de un régimen de dosificación semanal a uno quincenal después de lograr una respuesta inicial duradera con teclistamab y elranatamab, que puede mantener la eficacia reduciendo la aparición de eventos adversos de grado 3 o 4⁹.

Otro AcBs anti-BCMA actualmente en desarrollo clínico es el linvoseltamab, que ha demostrado una eficacia terapéutica comparable, con una tasa del 71% de respuestas globales y del 50% de respuestas completas. La media de duración de la respuesta fue de 29 meses, con una tasa de SLC menor que con otros agentes¹⁰.

Anticuerpos biespecíficos contra GPRC5D

El talquetamab es el AcBs contra GPRC5D con mayor desarrollo clínico; otro producto en evaluación es el forimtamig. Los resultados con talquetamab administrado semanalmente o quincenalmente mostraron una tasa de respuesta global de alrededor del 70%. Es interesante destacar que las respuestas fueron consistentes en todos los subgrupos, incluidos los pacientes en estadio R-ISS III, aquellos con citogenética de alto riesgo, con líneas

de terapia anteriores y con exposición a medicamentos anti-BCMA, aunque con una respuesta menor (49%) en los pacientes con enfermedad extramedular. En los pacientes con tratamiento previo con inmunoterapia, incluyendo aquellos que habían recibido CAR-T anti-BCMA o AcBs, las respuestas fueron del 72,9% (CAR-T) y del 56,5% (AcBs)¹¹.

El perfil de seguridad de talquetamab es, en general, similar al de los AcBs anti-BCMA en cuanto a toxicidad hematológica, SLC y neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias. Sin embargo, el talquetamab resultó en una menor incidencia de infecciones, posiblemente debido a la expresión restringida de GPRC5D en las células plasmáticas, respetando los linfocitos B terminales diferenciados, frente a los AcBs contra BCMA¹². Otras toxicidades observadas con talquetamab, debido a la expresión de GPRC5D en los queratinocitos, son disgeusia, cambios oncodistróficos y erupciones cutáneas; muchos de estos efectos pueden reducirse con modificaciones de la dosis.

Anticuerpos biespecíficos contra FcRH5

El cevostamab es un AcBs que se dirige al dominio proximal a la membrana de FcRH5 en las células plasmáticas malignas y al CD3 en los linfocitos T. Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento han sido SLC, infecciones y anemia. Se observaron eventos neurológicos agudos en menos del 15% de los pacientes. La tasa de respuesta fue superior al 50% con la dosis de 160 mg, mostrando actividad variable en pacientes con exposición previa a CAR-T, anticuerpos biespecíficos y otros agentes dirigidos contra BCMA. La duración mediana estimada de la respuesta fue de 15,6 meses¹³. En los pacientes pretratados con tocilizumab antes de recibir cevostamab, la tasa general de SLC fue significativamente menor en el grupo de tocilizumab que en el grupo sin tocilizumab; también se tienen resultados con AcBs contra BCMA en este sentido.

Mecanismos de resistencia de los anticuerpos biespecíficos

Casi un tercio de los pacientes son primariamente refractarios a los AcBs; eventualmente se han producido recaídas entre el resto de los pacientes que habían mostrado respuesta. Los factores que median estos mecanismos de resistencia se clasifican en dependientes del sistema inmunitario o intrínsecos del tumor¹⁴.

En los ensayos de monoterapia con AcBs anti-BCMA, el estadio ISS avanzado, la alta carga de enfermedad y la enfermedad extramedular se asociaron con respuestas más limitadas. Estos factores clínicos se caracterizan por altos niveles séricos de BCMA soluble, que ha demostrado ser un marcador predictivo independiente de una mala respuesta a estos agentes.

La calidad preexistente de los linfocitos T es un determinante crítico de la respuesta a los AcBs en los pacientes con MM. Aquellos que no responden presentan una abundancia de linfocitos T CD8+ terminalmente agotados y una frecuencia reducida de células efectoras, reflejando una respuesta inmunitaria deficiente antes del inicio del tratamiento. Una mayor frecuencia inicial de linfocitos T que expresan las moléculas de control inmunitario PD-1 y TIM-3 se asoció también con refractariedad primaria. También se observó una alta proporción de linfocitos T reguladores en los pacientes que no respondieron a los AcBs. Por otra parte, aquellos que responden clínicamente exhiben de manera consistente un aumento temprano y mantenido de la clonalidad de linfocitos T, principalmente en los CD8+¹⁴.

El escape antigénico es el mecanismo predominante de resistencia adquirida a los AcBs anti-BCMA y anti-GPRC5D¹⁵. Aunque las pérdidas monoalélicas en TNFRSF17 (gen del BCMA en el cromosoma 16p) están presentes en el 4-6% de los pacientes con MM que no han recibido inmunoterapia celular, la pérdida antigénica de BCMA, resultante de deleciones bialélicas o monoalélicas, junto con mutaciones del dominio extracelular de BCMA, se observa en aproximadamente el 40% de los casos de recaída tras la terapia con AcBs anti-BCMA. Dichos clones BCMA-negativos pueden ser detectados en el momento de la recaída, mientras que, en otros casos, los subclones preexistentes (< 1%) que albergan una delección bialélica de TNFRSF17 pueden expandirse clonalmente bajo inmunoselección. Otro mecanismo son las mutaciones que comprometen la porción extracelular de BCMA e impiden la unión del AcBs, que junto con la pérdida monoalélica de TNFRSF17 se observó en pacientes que progresaron con teclistamab y elranatamab. Aunque se ha descrito la pérdida monoalélica de GPRC5D en el 15% de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con AcBs, se observa un patrón de evolución que conduce a la exclusión antigénica bialélica en casi todos los pacientes que progresaron con talquetamab, demostrando una incidencia

aún mayor de pérdida antigénica de GPRC5D en comparación con BCMA.

Secuenciación y duración del tratamiento

Los datos recientes revelan resultados clínicos distintos según la secuencia y el momento de la administración de AcBs en relación con el tratamiento con células CAR-T. Los pacientes que recaen tras recibir AcBs contra BCMA seguido de células CAR-T anti-BCMA muestran una respuesta subóptima, con una supervivencia libre de progresión muy limitada. Por el contrario, se observan respuestas favorables cuando se administran AcBs anti-BCMA después de células CAR-T anti-BCMA. Los AcBs no dirigidos a BCMA, como el talquetamab y el cevostamab, también han demostrado respuestas duraderas tras el uso de AcBs o CAR-T contra BCMA. Esta marcada diferencia en la eficacia entre los dos enfoques de secuenciación puede atribuirse en parte a la probabilidad de un mayor escape del antígeno, así como a la distorsión de los repertorios de linfocitos T después de una presión inmunitaria sostenida con la administración continua de AcBs anti-BCMA, frente a lo que ocurre en las células CAR-T^{16,17}.

Los datos preclínicos sugieren que el agotamiento de los linfocitos T inducido por la exposición continua a AcBs puede mejorarse mediante intervalos sin tratamiento, que no afectan la eficacia de estos fármacos y es probable que reduzcan la frecuencia y la gravedad de las infecciones. Además, ya existen datos que respaldan una duración fija de la terapia con respuestas mantenidas después de la interrupción del tratamiento^{18,19}.

Conclusiones

En el MM existe un panorama en rápida evolución de las inmunoterapias basadas en AcBs, que ofrecen una gran promesa con respuestas sin precedentes en pacientes tras diversas líneas de tratamiento y con escasas opciones terapéuticas. Los estudios en curso para identificar el esquema de dosificación óptimo, la duración de la terapia y las combinaciones con otros agentes terapéuticos permitirán optimizar su eficacia y minimizar sus toxicidades. Hasta ahora, están aprobados para uso clínico en monoterapia y en pacientes en fase muy avanzada de la enfermedad. Sin embargo, se exploran diferentes combinaciones con diversos fármacos (por ejemplo, anticuerpos contra CD38, e incluso con varios anticuerpos biespecíficos, tales como teclistamab

y talquetamab, especialmente para enfermedad extramedular) y su empleo en fases más precoces de la enfermedad, hasta en primera línea, en otras gammopatías monoclonales como la amiloidosis AL, o en pacientes con gammopatías asintomáticas. La evolución de la comprensión de la biología inmunitaria de esta enfermedad no solo arroja luz sobre los mecanismos de resistencia a la terapia, sino que también allana el camino para el desarrollo de enfoques terapéuticos más racionales.

Bibliografía

- Gahvari Z, Brunner M, Schmidt T, Callander NS. Update on the current and future use of CAR-T to treat multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2024;112:493-503.
- Rees MJ, Kumar S. High-risk multiple myeloma: redefining genetic, clinical, and functional high-risk disease in the era of molecular medicine and immunotherapy. *Am J Hematol*. 2024;99:1560-75.
- Singh A, Dees S, Grewal IS. Overcoming the challenges associated with CD3+ T-cell redirection in cancer. *Br J Cancer*. 2021;124:1037-48.
- Yu B, Jiang T, Liu D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2020;13:125.
- Smith EL, Harrington K, Staehr M, Masakayan R, Jones J, Long TJ, et al. GPRC5D is a target for the immunotherapy of multiple myeloma with rationally designed CAR T cells. *Sci Transl Med*. 2019;11:eaau7746.
- Li J, Stagg NJ, Johnston J, Harris MJ, Menzies SA, DiCara D, et al. Membrane-proximal epitope facilitates efficient T cell synapse formation by anti-FcRH5/CD3 and is a requirement for myeloma cell killing. *Cancer Cell*. 2017;31:383-95.
- 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*. 2022;387:495-505.
- Bahlis NJ, Costello CL, Raje NS, Levy MY, Dholaria B, Solh M, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the Magnetis-MM-1 phase 1 trial. *Nat Med*. 2023;29:2570-6.
- 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*. 2023;29:2259-67.
- Bumma N, Richter J, Jagannath S, Lee HC, Hoffman JE, Suvannasankha A, et al. Linvoseltamab for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2024;42:2702-12.
- Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387:2232-44.
- Nath K, Shekarkhand T, Nemirovsky D, Derkach A, Costa BA, Nishimura N, et al. Comparison of infectious complications with BCMA-directed therapies in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2024;14:88.
- Trudel S, Cohen AD, Krishnan AY, Fonseca R, Spencer A, Berdeja JG, et al. Cevostamab monotherapy continues to show clinically meaningful activity and manageable safety in patients with heavily pre-treated relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated results from an ongoing phase I study. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):157.
- Lee H, Neri P, Bahlis NJ. BCMA- or GPRC5D-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma: efficacy, safety, and resistance mechanisms. *Blood*. 2024;143:1211-7.
- Lee H, Ahn S, Maity R, Leblay N, Ziccheddu B, Truger M, et al. Mechanisms of antigen escape from BCMA- or GPRC5D-targeted immunotherapies in multiple myeloma. *Nat Med*. 2023;29:2295-306.
- Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, et al. Idecabtagene vicleucel for relapsed/refractory multiple myeloma: real-world experience from the Myeloma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 2023;41:2087-97.
- Van Oekelen O, Nath K, Mouhieddine TH, Farzana T, Aleman A, Melnekoff DT, et al. Interventions and outcomes of patients with multiple myeloma receiving salvage therapy after BCMA-directed CAR T therapy. *Blood*. 2023;141:756-65.
- Philipp N, Kazerani M, Nicholls A, Vick B, Wulf J, Straub T, et al. T-cell exhaustion induced by continuous bispecific molecule exposure is ameliorated by treatment-free intervals. *Blood*. 2022;140:1104-18.
- D'Souza A, Shah N, Rodriguez C, Voorhees PM, Weisel K, Bueno OF, et al. A phase I first-in-human study of ABBV-383, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific T-cell redirecting antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2022;40:3576-86.