



Myeloma Today

Una publicación de la International Myeloma Foundation

Las 10 noticias más importantes de la investigación sobre el mieloma de la ASH

La reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología destaca interesantes resúmenes de investigaciones sobre el mieloma



El Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma de la IMF y el equipo de Liderazgo de la IMF se esfuerzan para promover el avance en el campo del mieloma en el principal foro para hematólogos

Los 10 mejores resúmenes de la reunión de la

Por el Dr. Joseph Mikhael
Director médico de la IMF

Cada diciembre, aproximadamente 30 000 personas que forman parte de la comunidad dedicada a las enfermedades de la sangre se juntan en la reunión y exposición anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología (American Society of Hematology, ASH) para presentar y debatir los datos más significativos de las investigaciones recientes. Este año, se enviaron más de 9000 resúmenes de investigación a la ASH para su consideración y se seleccionaron más de 8000 resúmenes para su presentación. Cabe destacar que más de 1500 de los resúmenes presentados trataban sobre el mieloma múltiple.

El mieloma sigue siendo el tema que más rápido ha cobrado relevancia en las reuniones de la ASH. Es muy alentador ver los avances que hemos logrado en la investigación sobre el mieloma, que son muy prometedores para nuestros pacientes y sus familias. A continuación, comparto mi lista personal de los 10 mejores resúmenes relacionados con el mieloma, divididos en dos grupos. Cinco resúmenes están relacionados con el tratamiento con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) y cinco con tratamientos con anticuerpos biespecíficos.

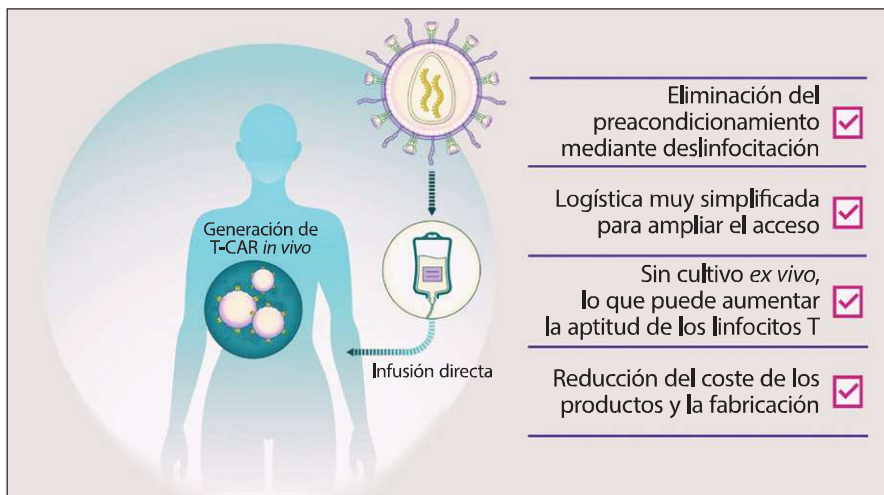
Tratamiento con linfocitos T-CAR

En conjunto, los siguientes cinco resúmenes nos brindan una esperanza genuina de poder ofrecer a nuestros pacientes el tratamiento con linfocitos T-CAR de una manera más fácil, eficaz y segura.

LBA-1: T-CAR *in vivo*

Este resumen «de último momento» («late breaking» abstract, LBA) fue uno de los seis únicos resúmenes en los que figuraban resultados recién descubiertos. En él se informaba sobre los tres primeros pacientes tratados con T-CAR *in vivo*, lo que significa que el proceso se lleva a cabo dentro del paciente.

Figura 1. Tratamiento con linfocitos T-CAR con administración *in vivo*



Por lo general, el tratamiento con T-CAR se realiza *ex vivo*, lo que significa que se extraen los linfocitos T del torrente circulatorio del paciente, se modifican en el laboratorio y se vuelven a infundir al paciente. El nuevo fármaco de T-CAR *in vivo* se administra directamente al paciente, convirtiendo los linfocitos T del paciente en linfocitos T-CAR dentro de su organismo, sin necesidad de extraer, manipular, fabricar y volver a infundir los linfocitos T-CAR en el paciente.

El tratamiento con T-CAR *in vivo* es un concepto increíble. Podría facilitar mucho el acceso al tratamiento con linfocitos T-CAR, que actualmente constituye un desafío y una gran disparidad en los casos de mieloma. Los pacientes tratados con T-CAR *in vivo* en el ensayo clínico, todos ellos con mieloma múltiple de alto riesgo (MMAR) y que habían recibido un tratamiento previo intensivo, lograron la negatividad de la enfermedad mínima residual (EMR) en el primer mes y presentaron menos efectos secundarios de los que se observan habitualmente en el tratamiento con linfocitos T-CAR *ex vivo*. El tratamiento con linfocitos T-CAR *in vivo* es un gran avance para que nuestros pacientes puedan acceder de forma más segura y accesible al tratamiento más eficaz contra el mieloma.

Resumen n.º 94: Seguimiento a largo plazo de pacientes de riesgo estándar tratados con Carvykti

Carvykti® (ciltacabtagén autoleucel, «cilta-cel») es el tratamiento con linfocitos T-CAR que se utiliza actualmente desde la primera recaída del mieloma (tratamiento de segunda línea). En dos importantes ensayos clínicos se evaluó su uso en pacientes: el estudio CARTITUDE-1, con pacientes que habían recibido más de 4 líneas de tratamiento (6 en promedio) y el estudio CARTITUDE-4, con pacientes que habían recibido entre 1 y 3 líneas de tratamiento previo. El seguimiento a largo plazo de los pacientes de riesgo estándar en esos estudios demostró resultados nunca antes vistos.

En la recaída temprana, la supervivencia sin progresión SSP a los 30 meses fue del 80 %. En la recaída tardía, la SSP fue del 60 %. Históricamente, el tratamiento con T-CAR se utilizaba de forma preferente en pacientes de alto riesgo, pero ahora observamos resultados muy impresionantes en pacientes de riesgo estándar con una duración de la remisión sin precedentes. El estudio CARTITUDE también nos proporciona datos más específicos que podemos compartir con los pacientes de riesgo estándar al tomar una decisión sobre el tratamiento con linfocitos T-CAR.

Resumen n.º 1034: Mejora de la seguridad de Carvykti

Uno de los desafíos a los que nos enfrentamos con Carvykti son los efectos secundarios neurológicos

Sociedad Estadounidense de Hematología

tardíos, la neurotoxicidad que suele aparecer un mes o más después del tratamiento. Puede ser bastante grave, como los síndromes similares al Parkinson y al de Guillain-Barré. Prevenir o reducir estas neurotoxicidades poco frecuentes es importante, ya que nuestro objetivo es ofrecer un tratamiento muy eficaz y más seguro.

En este estudio se evaluó a más de 750 pacientes tratados con Carvykti y se llegó a dos conclusiones importantes. En primer lugar, podemos reducir el riesgo de neurotoxicidades administrando un «tratamiento de transición» eficaz, es decir, el tratamiento que administramos tras la extracción de los linfocitos T y antes de su reinfusión. Segundo, un aumento en el recuento absoluto de linfocitos (RAL) puede indicar un mayor riesgo de neurotoxicidad, y las estrategias para reducir el RAL pueden ser de gran valor.

Resumen n.º 258: Tratamiento doble dirigido contra BCMA y CD19 con FasTCAR-T

En nuestro afán por aumentar la eficacia del tratamiento con linfocitos T-CAR, se ha diseñado un tratamiento con T-CAR que se dirige contra dos antígenos presentes en la superficie de las células del mieloma, con el fin de que se adhiera de forma más específica a estas células. Esto se ha explorado en la molécula GC012F/AZD0120, que también se ha investigado en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple (NDMM). Ha resultado muy eficaz, con una respuesta del 100 % de los 30 pacientes y sin casos de neurotoxicidad tardía. Aunque se necesita más tiempo y más datos, esto podría indicar que, en el futuro, el tratamiento con linfocitos T-CAR será aún más eficaz y seguro.

Resumen n.º 256:

Un nuevo tratamiento con T-CAR con anito-cel

En otro enfoque para mejorar la eficacia y la seguridad del tratamiento con linfocitos T-CAR, se probó la nueva molécula anito-cel en pacientes con mieloma recidivante. La anito-cel es única por su novedosa unión del T-CAR a la célula de mieloma, con una unión de «dominio D» que podría ser más precisa. Prácticamente todos los pacientes de este estudio respondieron con una tasa de respuesta global (TRG) del 97 %, y no se han producido casos de neurotoxicidad tardía después de más de un año de seguimiento en más de 100 pacientes del estudio. Es muy conveniente disponer de un tratamiento con linfocitos T-CAR muy eficaz y con un riesgo mínimo o nulo de neurotoxicidad tardía.

Anticuerpos biespecíficos

En los siguientes resúmenes se muestra claramente que aún queda mucho por descubrir sobre el uso de anticuerpos biespecíficos en el mieloma. En estos estudios sobre anticuerpos biespecíficos se expone su uso en combinación, el tratamiento de pacientes en fases más tempranas de la enfermedad, como consolidación y con la guía de la EMR para mejorar las respuestas.

LBA-6:

Tecvayli y Darzalex en la recaída temprana

El esperado resumen de último momento del ensayo clínico de fase III MajesTEC-3, que compara la combinación del anticuerpo biespecífico Tecvayli® (teclistamab-cqyv) más el anticuerpo monoclonal Darzalex® (daratumumab) con el enfoque de referencia con una combinación triple (3 fármacos) en pacientes con 1 a 3 líneas de tratamiento previo.

(continúa en la página siguiente)



(de izquierda a derecha) Heather Cooper Ortnor, Dr. Joseph Mikhael, Lisa Paik, Dr. S. Vincent Rajkumar y Dr. Nikhil Munshi



El Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (IMWG), una entidad de investigación clave de la IMF, organiza un desayuno anual para los miembros que asisten a la ASH con el fin de analizar los principales estudios sobre el mieloma que se presentan.

LOS 10 MEJORES RESÚMENES DE ASH (CONTINUACIÓN DE LA PÁGINA 3)

El LBA-6 puede ser el resumen más comentado sobre el mieloma; los resultados son realmente espectaculares. A los 3 años, el 83 % de los pacientes que recibieron la combinación de Tecvayli + Darzalex seguían en remisión, en comparación con solo el 30 % de los que recibieron la triple combinación. La supervivencia global (SG) también mejoró a los 3 años (un 83 % frente a un 65 %). Además, los pacientes fueron tratados con menos Tecvayli del que se había utilizado históricamente, ya que se ajustó a la dosis de Darzalex: una vez a la semana durante 8 semanas, luego cada dos semanas durante 16 semanas y, posteriormente, una vez cada 4 semanas.

Sin embargo, hubo una señal infecciosa preocupante, ya que inicialmente el 4 % de los pacientes falleció a causa de una infección. Sin embargo, los investigadores del estudio modificaron el protocolo para garantizar más precauciones contra las infecciones, como el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Después de eso, se produjeron muchas menos infecciones. Los datos de este estudio seguramente conducirán al uso de anticuerpos biespecíficos en una fase más temprana de la enfermedad. Actualmente, los anticuerpos biespecíficos solo están aprobados para su uso en el mieloma después de 4 líneas de tratamiento.

Resumen n.º 367:
Tecvayli y Darzalex en el tratamiento de primera línea

La misma combinación de Tecvayli + Darzalex se probó en el tratamiento de primera línea en pacientes con diagnóstico reciente que no son candidatos a trasplante. Esto formó parte de un ensayo francés que combinó Tecvayli con el fármaco inmunomodulador Revlimid® (lenalidomida) en una cohorte (grupo de pacientes) y Tecvayli + Darzalex en otra cohorte. Aunque solo se utilizó en 37 pacientes, la tasa de respuesta fue del 100 % y ningún paciente ha recaído aún después de 10 meses de seguimiento. Se trata de una combinación importante a tener en cuenta, ya que puede conducir al uso de anticuerpos biespecíficos en primera línea y rivalizar con nuestro uso actual de tratamientos combinados de tres y cuatro fármacos (cuádruples).

Resumen n.º 248:
Lynozytic para lograr la negatividad de la EMR en el tratamiento de primera línea

Incluyo este resumen en mi lista de los 10 mejores debido al novedoso diseño de este ensayo clínico. En el estudio se evaluó a pacientes con mieloma que habían recibido el tratamiento de inducción de referencia (fase inicial del tratamiento) para lograr la remisión, pero que seguían dando positivo en la enfermedad mínima residual (EMR). Los pacientes recibieron 4 ciclos del anticuerpo biespecífico Lynozytic™ (linvoseltamab-gcpt) para comprobar si podían mejorar la respuesta a la negatividad de la EMR, y de hecho todos los pacientes lo consiguieron.

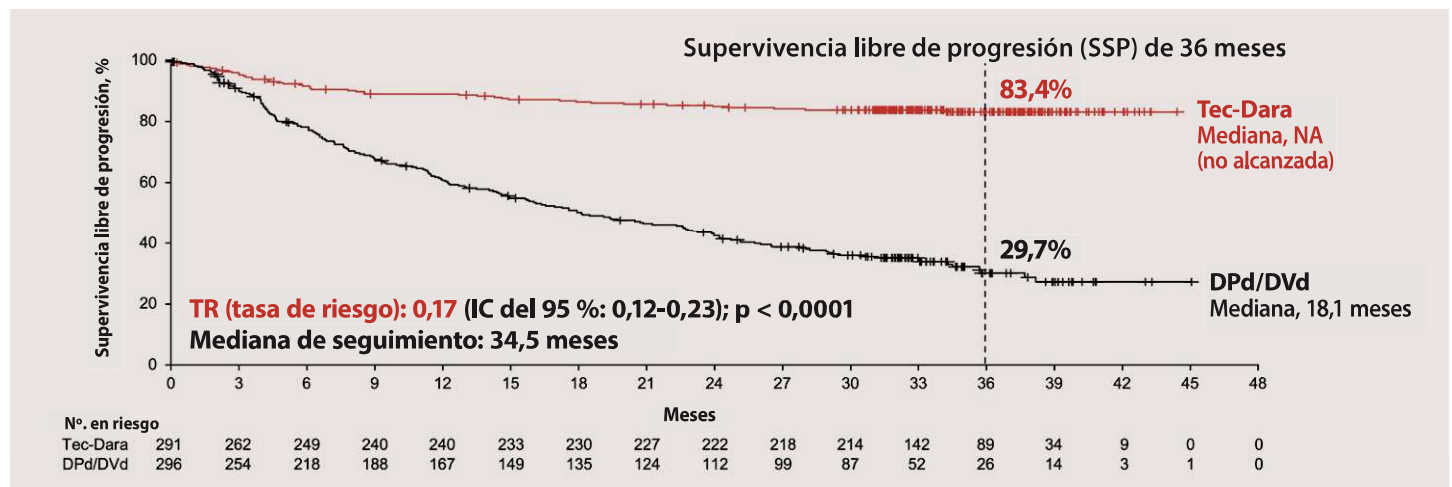
La importancia del estado de la EMR quedó bien establecida. Para mejorar la respuesta al tratamiento, el enfoque único de este estudio añadió un anticuerpo biespecífico que se dirige al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), una proteína que se encuentra en la superficie de las células del mieloma. Esta forma de tratamiento no se utiliza actualmente en la inducción. Este estudio es importante porque amplía el uso potencial de los anticuerpos biespecíficos, utiliza la EMR para guiar el tratamiento y proporciona otro mecanismo de acción para controlar el mieloma.

Resumen n.º 699:
Consolidación con cevostamab posterior al tratamiento con linfocitos T-CAR

Un método que podría aumentar la eficacia del tratamiento con linfocitos T-CAR es complementarlo con un anticuerpo biespecífico que tenga un objetivo diferente al del tratamiento con linfocitos T-CAR. Actualmente, el tratamiento con linfocitos T-CAR se dirige al antígeno BCMA presente en la superficie de las células del mieloma. Cevostamab es un nuevo anticuerpo biespecífico que se está desarrollando para dirigirse a un antígeno diferente, el FcRH5.

Los pacientes de este estudio recibieron tratamiento con linfocitos T-CAR, seguido de cevostamab durante

Figura 2. El estudio MajesTEC-3 sobre Tecvayli más Darzalex muestra una mejora importante en la SSP



aproximadamente 6 meses. En ese momento, el estudio interrumpió el tratamiento en los pacientes que eran negativo para la EMR, pero continuó el tratamiento de los pacientes que eran positivo para la EMR. Los resultados completos están pendientes. El diseño del estudio es muy interesante, ya que tiene como objetivo prolongar los beneficios del tratamiento con linfocitos T-CAR mediante un nuevo anticuerpo biespecífico que utiliza un objetivo diferente en la célula del mieloma. Con la guía de la EMR, esto podría formar parte del futuro del tratamiento con linfocitos T-CAR en el mieloma.

Resumen n.º 698:

Talvey más Tecvayli en pacientes con EEM

Una de las formas más difíciles de mieloma es cuando la enfermedad se extiende fuera de la médula ósea. Esto se conoce como enfermedad extramedular (EEM). Históricamente, los pacientes con mieloma y EEM tenían tasas de respuesta al tratamiento más bajas y, en particular, períodos de remisión muy cortos, ya que la enfermedad crece de forma agresiva. Este estudio combina dos anticuerpos biespecíficos diferentes que tienen objetivos distintos en la célula del mieloma. Talvey® (talquetamab) se dirige al GPRC5D y Tecvayli al BCMA.

Los datos del estudio arrojaron resultados notables, con una tasa de respuesta del 80 %, prácticamente el doble que con los tratamientos anteriores, y una duración promedio de más de 12 meses. Este estudio también podría conducir a un nuevo uso de los anticuerpos biespecíficos al combinarlos entre sí, sobre todo en casos de mieloma difíciles de tratar.

En conclusión

Estamos viviendo un momento realmente emocionante en la investigación sobre el mieloma, que está dando lugar a tratamientos más eficaces y seguros para nuestros pacientes y nos ofrece una esperanza real a medida que nos acercamos cada vez más a la cura. **MT**

¡MANTÉNGASE INFORMADO! Si tiene preguntas e inquietudes relacionadas con el mieloma, comuníquese con la línea directa (InfoLine) de la IMF al InfoLine@myeloma.org o visite myeloma.org para obtener más información.
