



## EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

**Linfocitos T-CAR en pacientes con mieloma múltiple**

## CAR T-cells in patients with multiple myeloma

María-Victoria Mateos, Verónica González-Calle

Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (Universidad de Salamanca-Consejo Superior de Investigaciones Científicas), CIBERONC, Salamanca. España.

**Autor para correspondencia**María Victoria Mateos Manteca  
Paseo de San Vicente, 58-182  
37007 Salamanca. España.Correo electrónico:  
mvmateos@usal.esRecibido el 19 de julio de 2021;  
aceptado el 26 de julio de 2021.  
Early Access date (09/01/2021).

DOI: 10.7399/fh.11800

**Cómo citar este trabajo**

: Mateos MV, González-Calle V. Linfocitos T-CAR en pacientes con mieloma múltiple. Farm Hosp. 2021;45(5):219-20.

El mieloma múltiple (MM) es la segunda enfermedad hematológica maligna por orden de frecuencia tras el linfoma no Hodgkin. Su incidencia es de 4-5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año, y la mediana de edad al diagnóstico supera los 65 años<sup>1</sup>.

Aunque sigue siendo hoy una enfermedad incurable, el mejor conocimiento de su biología, junto con la introducción de nuevos fármacos, ha condicionado una mejoría sustancial de la supervivencia global.

Los inhibidores de proteasoma (IP) (bortezomib, carfilzomib e ixazomib), los fármacos inmunomoduladores (IMiD) (talidomida, lenalidomida y pomalidomida) junto con los anticuerpos monoclonales, especialmente los dirigidos contra CD38 (anti-CD38), son fármacos clave que han ido moviéndose de las últimas líneas de tratamiento a las primeras, y combinándose entre ellos para generar combinaciones triples o cuádruples, sin olvidar el trasplante autólogo como estrategia de consolidación en los pacientes candidatos a recibirlo. Todo esto hace que la mediana de supervivencia libre de progresión tras la primera línea de tratamiento en el MM sea de 5-6 años. Sin embargo, la mayoría de los pacientes recaen y, en el momento actual, los IP y los IMiD de segunda generación se utilizan en el momento de la recaída, con anticuerpos monoclonales si el paciente no los recibió en la primera línea, y condiciona que entre la primera y la tercera línea de tratamiento los pacientes con MM hayan recibido las tres clases de fármacos principales y sean, en muchas ocasiones, refractarios a ellos, por lo que se genera una necesidad médica no cubierta<sup>2</sup>.

Se ha realizado un estudio observacional y prospectivo —LocoMMotion— para evaluar cuáles son los tratamientos de rescate en 226 pacientes con MM triple expuestos, observando que hay más de 80 regímenes diferentes de rescate con una tasa global de respuestas del 20%. Con éste y otros estudios retrospectivos se confirma que no hay un estándar de tratamiento para los pacientes con MM triple expuestos y que, por tanto, necesitan estrategias de tratamiento diferentes<sup>3</sup>.

Han surgido nuevos fármacos con un mecanismo de acción diferente como melflufen, selinexor o nuevos IMiD en otros, pero a pesar de estos agentes, todavía es necesario disponer de nuevas estrategias, y los agentes de maduración de las células B (BCMA), surgen como una nueva diana prometedora en el MM. BCMA, son universal y específicamente expresados en las células plasmáticas, por lo cual son una diana óptima para diferentes estrategias, siendo una de las más prometedoras el uso de antígenos quiméricos de los receptores de las células T (CAR-T) contra el mismo<sup>4</sup>.

Idecabtagene vicleucel o ide-cel es el primer linfocito T-CAR que acaba de recibir la aprobación positiva de las autoridades europeas para pacientes con MM en recaída/refractarios que hayan sido expuestos al menos

a tres terapias diferentes, incluyendo IP, IMiD y anti-CD38 y refractario a la última línea de tratamiento. La justificación son los resultados de eficacia reportados en el estudio pivotal KarMMa, que incluyó 128 pacientes con MM, la mayoría (84%) triple refractarios y tras una mediana de seis líneas previas, y fueron tratados con entre 150 y 450 millones de linfocitos T-CAR<sup>5</sup>. El 73% de los pacientes respondieron y un 33% alcanzaron respuesta completa, con una mediana de duración de la respuesta de 10,9 meses y que llegó a 21,5 meses en los pacientes en respuesta completa. La supervivencia global fue de 24,8 meses, mantenida en pacientes mayores de 65 años, pacientes con características de alto riesgo e independientemente del número de líneas previas. Cita-cel o ciltacabtagene autoleucel será el segundo linfocito T-CAR en ser aprobado; ha sido evaluado en el ensayo CARTITUDE-1, donde 97 pacientes con características similares a la población descrita para el KarMMa recibieron una dosis fija de  $0,72 \times 10^6$ /kg y un 98% de los pacientes respondieron y el 80% alcanzó respuesta completa. A los 18 meses de seguimiento, el 66% de los pacientes permanecían vivos y libres de progresión y el 81% vivos<sup>6</sup>.

Estos resultados de eficacia respaldan la necesidad médica no cubierta que los pacientes con MM presentan cuando han sido expuestos a las tres clases de fármacos convencionales —IP, IMiD y anti-CD38— y justifican, por tanto, su uso.

El perfil de toxicidad no es banal, aunque con el proceso de aprendizaje se observa que es manejable bajo la supervisión de profesionales especializados y en el contexto de un equipo multidisciplinar. El síndrome de liberación de citocinas aparecerá en la mayoría de los pacientes —un día tras la administración de ide-cel y siete tras la de cita-cel—, pero será grado 1-2 en la mayoría de los casos y se resuelve con tratamiento de soporte (tocilizumab y esteroides, si precisan). La neurotoxicidad es menos frecuente que el síndrome de liberación de citocinas y le sigue en el tiempo, con resolución igualmente con tratamiento de soporte. Las citopenias son



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

frecuentes y, consecuentemente, hay que prestar atención a las infecciones, lo que requiere las profilaxis adecuadas.

Estos estudios suponen el punto de partida para el uso de terapia T-CAR en MM y, aunque por el momento no se observe una fase de meseta en las curvas de supervivencia, los resultados no tienen precedente en comparación con cualquier estrategia nueva de tratamiento evaluada en MM.

¿Es candidato a terapia T-CAR cualquier paciente con MM en recaída expuesto ya a 1P, IMiD y anti-CD38? El proceso de selección incluye no sólo la exposición previa a los tratamientos convencionales, sino otros requisitos relacionados con su estado general, comorbilidades, reserva medular, función cardíaca, respiratoria y renal, así como neurológica, lo que supone que un equipo multidisciplinar evalúe al paciente, sin olvidar el soporte familiar y social requerido también para este proceso.

¿Se pueden administrar en cualquier centro? El Ministerio de Sanidad es el responsable de la selección de centros y en el momento actual existen ocho o nueve centros en España que los administran. Esta restricción es, probablemente, adecuada a corto o medio plazo para garantizar la seguridad de los pacientes a través de un proceso de aprendizaje por parte de los centros seleccionados y podrá expandirse en el futuro a otros centros.

¿Se pueden mejorar los resultados de la terapia T-CAR en MM? Hay abiertas múltiples líneas de investigación para mejorar los resultados de eficacia y están centradas en: a) optimizar el producto de aféresis candidato a ser manipulado, seleccionando linfocitos T para aumentar la expansión de los mismos y su persistencia; b) utilizar linfocitos T-CAR sin ningún residuo murino, los que se denominan *fully human*, para evitar inmunogenicidad y mejorar la seguridad; c) crear linfocitos T-CAR duales para aumentar la especificidad; d) optimizar el proceso de manufacturación a través de

plataformas sin virus que acortaría y optimizaría el proceso; e) generar linfocitos T-CAR alogénicos de donantes sanos.

¿Cuáles son las alternativas terapéuticas? Existen anticuerpos monoclonales frente a BCMA, bien conjugados con citotóxicos —como es el caso de belantamab mafodotina, ya aprobado para estos pacientes<sup>8</sup>—, o biespecíficos, todavía en investigación y que redirigen a los linfocitos T al nicho tumoral para su activación y ejercer el efecto antitumoral<sup>9</sup>. Las tres estrategias anti-BCMA son eficaces y habrá que considerar las características del paciente, de su enfermedad y su entorno familiar y social para elegir la más apropiada. *A priori*, pacientes con enfermedad de rápido crecimiento y que no pueden esperar la manufacturación serían candidatos a un anticuerpo conjugado o biespecífico para controlar la enfermedad. En el futuro, las tres estrategias podrían, incluso, ser complementarias y para ello se abre otra vía importante de investigación enfocada en los mecanismos de resistencia a la terapia T-CAR centrada tanto en la diana como en el potencial agotamiento de los linfocitos T. Afortunadamente, hay nuevas dianas más allá de BCMA, como GPRC5d, FCRH5, CD38 y SLAMF7, en investigación.

La terapia T-CAR en MM es, hoy por hoy, muy prometedora y ha llegado para quedarse, con resultados positivos en pacientes con MM en recaídas precoces y con ensayos planeados en la primera línea frente al clásico trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para garantizar el acceso de esta terapia disruptiva en el MM se precisa un equipo multidisciplinar donde una vez más la farmacia hospitalaria es esencial en todos los pasos de este proceso, como la elección del mejor tratamiento puente durante la manufacturación, la linfodepleción, el tratamiento de soporte y, por supuesto, garantizar la trazabilidad de los linfocitos T-CAR desde su extracción hasta su administración, en colaboración con las unidades de aféresis de los servicios de hematología.

## Bibliografía

- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, *et al*. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22.
- Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Perrot A, van de Donk NWCJ, Goldschmidt H, *et al*. LocoMMotion: A prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving ≥3 prior lines of therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(15\_suppl):8041-8041. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.8041
- Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018;9:1821.
- Munshi NC, Anderson LDJ, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, *et al*. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-16.
- Usmani SZ, Berdeja JG, Madduri D, Jakubowiak AJ, Agha ME, Cohen AD, *et al*. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM): Updated results from CARTITUDE-1. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(15\_suppl):8005-8005. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.8005
- Van de Donk NWCJ, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. *Lancet Haematol*. 2021;8(6):e446-61.
- Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, *et al*. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207-21.
- Dalla Palma B, Marchica V, Catarozzo MT, Giuliani N, Accardi F. Monoclonal and Bispecific Anti-BCMA Antibodies in Multiple Myeloma. *J Clin Med*. 2020;9(9).