



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO  
ABORDAJE TERAPÉUTICO EN PACIENTES  
CON MIELOMA MÚLTIPLE**

AUTORA: Laura Costales Oyón

TUTOR: José Antonio Guerra

Guirao CONVOCATORIA: junio 2018

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. RESUMEN / ABSTRACT.....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....</b>	<b>1</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>3</b>
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>3</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>4</b>
5.1. BORTEZOMIB (VELCADE®) .....	4
5.2. TALIDOMIDA (THALIDOMIDE CELGENE®) .....	5
5.3. LENALIDOMIDA (REVLIMID®).....	5
5.4. POMALIDOMIDA (IMNOVID®).....	6
5.5. CARFILZOMIB (KYPROLIS®).....	7
5.6. PANOBINOSTAT (FARYDAK®).....	8
5.7. DARATUMUMAB (DARZALEX®).....	9
5.8. ELOTUZUMAB (EMPLICITI®) .....	11
5.9. IXAZOMIB .....	12
5.10. NUEVOS FÁRMACOS EN DESARROLLO .....	12
a) <i>Inhibidores del proteasoma: Marizomib, Oprozomib .....</i>	<i>12</i>
b) <i>Inhibidores de la HDAC: Romidepsina, Vorinostat, Ricolinostat.....</i>	<i>12</i>
c) <i>Ac monoclonales: Anti-CD38.....</i>	<i>13</i>
d) <i>Inhibidores de puntos de control inmunológico: Inmuno checkpoint inhibitors .....</i>	<i>13</i>
e) <i>Anticuerpos biespecíficos - BiTE (Bispecific T cell Engager) .....</i>	<i>13</i>
f) <i>Otras estrategias .....</i>	<i>14</i>
<b>6. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>14</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>15</b>

## 1. RESUMEN / ABSTRACT

### Resumen

El mieloma múltiple es una enfermedad que, pese a ser incurable, en los últimos años ha manifestado una gran cantidad de avances en cuanto a su tratamiento farmacológico, incrementando de manera significativa su eficacia y mejorando el perfil de seguridad, y con ello la calidad de vida de los pacientes. De esta manera, se ha conseguido un amplio arsenal terapéutico para el manejo de la enfermedad, desde los nuevos agentes inmunomoduladores o los anticuerpos monoclonales, además de los numerosos fármacos que se encuentran en fase de ensayo clínico, como los anticuerpos BiTE. No obstante, las recaídas y resistencias al tratamiento experimentadas por estos pacientes siguen siendo un problema a resolver en el desarrollo de los nuevos fármacos, con el fin de cronificar la enfermedad por medio de terapias de mantenimiento.

### Abstract

Although multiple myeloma is a disease that has no cure, over the last few years huge advances have been shown regarding its pharmacological treatment, with improvements in its efficacy and security profile, helping the patients having a better quality of life. Thus, the therapeutic arsenal available for the management of the disease includes from immunomodulatory agents to monoclonal antibodies, as well as new drugs in clinical trials, such as the antibodies BiTE. Nevertheless, relapses and resistance to treatment are still a problem that needs to be solved with the development of new drugs in order to achieve the chronification of the disease by maintenance therapies.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El mieloma múltiple (MM) es un cáncer de la sangre que hoy en día no tiene cura, producido por el crecimiento incontrolado de células plasmáticas en la médula ósea. Constituye la segunda neoplasia hematológica más común, cuya incidencia máxima se sitúa entre los 70 y 75 años, con una edad media en el momento del diagnóstico de 68 años.<sup>1-4</sup>

Cada año se diagnostican 38.000 nuevos casos de MM en Europa, de los cuales el 28% fallecen al año siguiente al diagnóstico y hasta el 47% fallecen en un plazo de 5 años.<sup>1</sup>

El MM suele aparecer tras un periodo asintomático durante el cual se da una proliferación en la médula ósea de células plasmáticas clonales premalignas, detectables en suero u orina a partir de la Ig clonal que producen: proteína M, pico M o componente monoclonal (CM). Este estadio se conoce como gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), que suele progresar a MM sintomático. Por otro lado, existe el MM quiescente (MMQ), en el cual el paciente sigue asintomático, aunque cumple criterios biológicos de MM, pero no de GMSI. Existe una elevada correlación entre la cantidad de CM y la masa tumoral, por lo que la cuantificación y tipificación de CM serán la determinación básica para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con MM, y una vez tipificado el CM, la cuantificación es esencial en el seguimiento y evaluación de la respuesta, pero hay que tener en cuenta que la correlación entre CM y masa tumoral puede desaparecer en pacientes politratados en los que la clona neoplásica se desdiferencia.<sup>3</sup>

Aunque el MM puede ser asintomático en muchos pacientes, una gran parte de los diagnósticos se realizan debido a síntomas relacionados con fracturas o dolores de los huesos, anemia, debilidad y fatiga, hipercalcemia, infecciones bacterianas recurrentes y síntomas de patología renal.<sup>2-5</sup>

Asimismo, será necesario realizar un estudio diagnóstico con el fin de confirmar la enfermedad y diferenciar entre GMSI, MMQ y MM activo, a partir de la proporción de células plasmáticas en la médula ósea y la cuantificación del CM para la GMSI y del hemograma, la calcemia, la creatinina y la radiología para el MMQ.<sup>3</sup>

El estadiaje permite una valoración categórica de la masa tumoral y tiene interés pronóstico. Existen dos sistemas de estadiaje: Durie y Salmon (DS) e International Staging System (ISS), de los cuales se emplea más habitualmente el segundo.

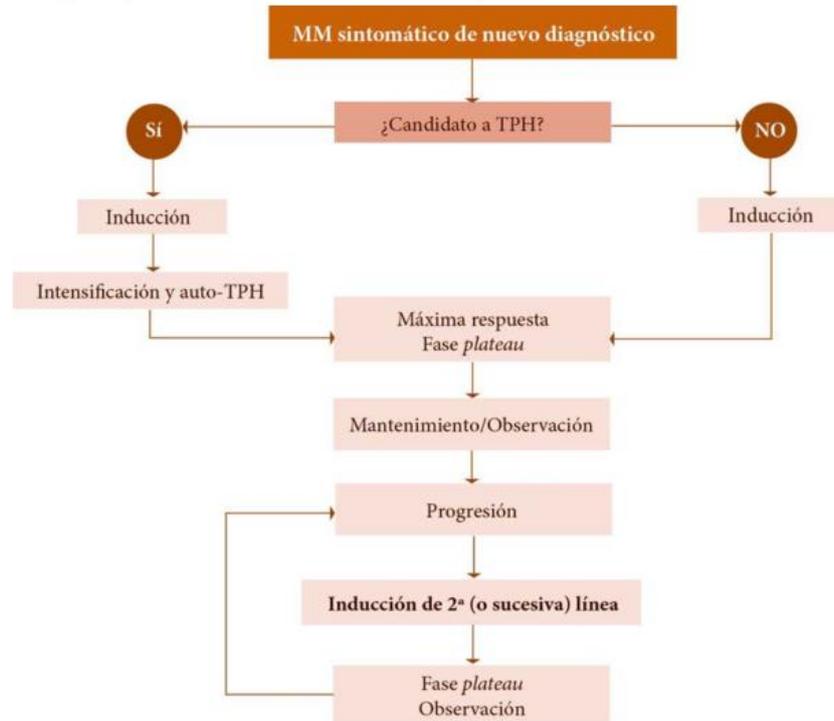
En un primer momento, las terapias más comunes eran la quimioterapia, los esteroides y el auto-TPH. Sin embargo, en los últimos 15 años se han ido introduciendo nuevos medicamentos, como la talidomida, el bortezomib o la lenalidomida, que, empleados solos o en combinación, han contribuido a aumentar la supervivencia y a mejorar las condiciones de vida de los pacientes.

El tratamiento del MM se realiza en diferentes fases:

- 1) Tratamiento de inducción (de primera línea o inicial). Depende de la edad y del pronóstico. Busca obtener una remisión, ya sea total o parcial. Se emplean bortezomib-talidomida-prednisona en candidatos a trasplante y bortezomib-melfalán-prednisona en los no aptos.<sup>4,5</sup>

- 2) Tratamiento de mantenimiento. En los pacientes que responden al tratamiento inicial, con el fin de prolongar la duración de la remisión con el menor número de efectos adversos posible. Se emplea el interferón o talidomida o lenalidomida a dosis bajas.<sup>4,5</sup>

Figura 1. Esquema general del tratamiento del mieloma múltiple



### 3. OBJETIVOS

En la presente revisión bibliográfica, el objetivo ha sido aproximarse a los tratamientos farmacológicos actuales, tanto a los ya aprobados y comercializados como a aquellos en fase de desarrollo en ensayos clínicos, indicados para el tratamiento del mieloma múltiple.

### 4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para dar una respuesta a los objetivos de esta revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica en bases de datos bibliográficas como Pubmed, Scopus, Elsevier, Dialnet o Cochrane, así como libros y artículos de la biblioteca virtual de la Universidad Complutense de Madrid o Google académico.

Se elaboraron estrategias de búsqueda concretas, utilizando combinaciones específicas para las bases de datos, de descriptores y de términos libres para suplir las posibles deficiencias en la

indexación de los artículos. Los términos principalmente utilizados fueron “multiple myeloma”, “biological therapy”, “treatment”, “monoclonal antibody” y “tumor targets”, entre otras.

Los artículos se seleccionaron atendiendo a su año de publicación (limitando los estudios publicados a partir del año 2000 hasta la actualidad), el idioma, inglés o español, y a su índice de impacto. Otros criterios de inclusión fueron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos experimentales in vitro, ensayos clínicos en pacientes adultos con cáncer y estudios que valoren la mortalidad, morbilidad o la calidad de vida en términos de supervivencia, recurrencias y toxicidad tras el tratamiento con fármacos biológicos.

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda de informes de sociedades científicas y organizaciones oficiales como el Instituto Nacional del Cáncer, la Sociedad Americana del Cáncer, la Agencia Europea del Medicamento, el Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Española de Oncología Médica.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El mieloma múltiple (MM) presenta una progresión muy variable, pero se ha demostrado que la mayoría de los pacientes que responden en un primer momento al tratamiento, más adelante sufrirán recaídas y requerirán un nuevo tratamiento.

Sin embargo, se ha evidenciado la importancia de un tratamiento continuo y a largo plazo con el fin de aumentar la supervivencia, lograr una supresión continua de la enfermedad y conseguir así mejores respuestas.<sup>6</sup>

La talidomida y la Lenalidomida, de acción inmunomoduladora, y el Bortezomib, inhibidor del proteasoma, han sido el tratamiento de primera línea para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o resistente al tratamiento (RRMM). Sin embargo, se han desarrollado nuevos fármacos, como el nuevo inmunomodulador Pomalidomida, el inhibidor de la histona desacetilasa Panobinostat, los inhibidores del proteasoma Carfilzomib e Ixazomib, o los Ac monoclonales Daratumumab y Elotuzumab, que han alcanzado mejores respuestas en estos pacientes.<sup>7</sup>

### 5.1. Bortezomib (Velcade®)

Bortezomib (BORT) es un fármaco cuyo mecanismo de acción actúa inhibiendo de manera reversible el proteasoma. Está aprobado su uso en monoterapia o en combinación con doxorrubicina

liposomal pegilada (antibiótico antracínico citotóxico) o con dexametasona para el tratamiento de MM en adultos que han recibido al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH), en combinación con melfalán (agente antineoplásico e inmunomodulador que actúa como agente alquilantebifuncional inhibiendo la replicación celular) y prednisona en adultos con MM que no hayan recibido tratamiento previo y que no sean candidatos a recibir altas dosis de quimioterapia antes del auto-TPH, o en combinación con dexametasona o dexametasona y talidomida en el tratamiento de inducción de pacientes adultos que no han sido tratados previamente y que sean candidatos a recibir altas dosis de quimioterapia antes del auto-TPH.<sup>7,8</sup>

## 5.2. Talidomida (Thalidomide Celgene®)

Talidomida (TAL) es un agente inmunomodulador y antiangiogénico empleado en combinación con melfalán y prednisona en el tratamiento de primera línea de MM en pacientes mayores de 65 años que no han sido tratados o que no son aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.<sup>7,9</sup>

## 5.3. Lenalidomida (Revlimid®)

Lenalidomida (LEN) es un análogo de la talidomida, que se une al complejo formado por la ubiquitina ligasa E3 (o cereblon), dando lugar a la ubiquitinación y posterior degradación de factores de transcripción linfoides, responsable de sus propiedades antitumorales e inmunomoduladoras, ya que va a inhibir la proliferación de células hematopoyéticas tumorales, potenciar la inmunidad celular mediada por linfocitos T y linfocitos NK, e inhibir la angiogénesis.<sup>10,11</sup>

LEN tiene un perfil farmacocinético que se caracteriza por una rápida absorción con una biodisponibilidad oral cercana al 90%, una baja unión a proteínas plasmáticas, un metabolismo casi inexistente y una eliminación rápida principalmente por vía urinaria.<sup>10</sup>

Su uso está aprobado en monoterapia en pacientes que no hayan recibido ningún tratamiento previo y que no sean aptos para un auto-TPH y en combinación con dexametasona en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Además, están autorizadas las combinaciones con dexametasona o melfalán y prednisona en MM de diagnóstico reciente y no adecuados para el auto-TPH.<sup>11,12</sup>

Además, LEN presenta la ventaja de que carece de los efectos adversos neurológicos que produce TAL, permitiendo una administración prolongada en el tiempo. Sin embargo, va a producir otras RAM, neutropenia y trombocitopenia.<sup>10,12</sup>

LEN puede ser perjudicial para el feto, por lo que no debe administrarse en mujeres embarazadas ni en mujeres que puedan quedarse embarazadas, a menos que tomen las medidas necesarias para asegurarse de que no están embarazadas al inicio.

#### 5.4. Pomalidomida (Imnovid®)

Pomalidomida (POM) es un análogo estructural de la TAL y la LEN, que presenta una actividad inmunomoduladora incluso mayor, además de tener acciones antitumoral, antiangiogénica y antimieloma.<sup>13</sup>

Está aprobado su uso en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes con RRMM y que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, y que hayan sufrido una progresión durante la última terapia.<sup>13,14</sup>

La unión de la POM a la proteína CRBN promueve el secuestro de represores transcripcionales de IL-2, provocando su ubiquitinación y posterior degradación. Así, la acción antimieloma se debe a la regulación negativa directa de las funciones de las células tumorales y al bloqueo de las interacciones de las células del mieloma con su entorno a través de la modulación de la adhesión celular y la reducción de la producción de TNF- $\alpha$ , IL-8 y VEGF, y termina induciendo apoptosis vía caspasa-8. La actividad antiangiogénica se consigue mediante la inhibición de la secreción de VEGF y bFGF y la modulación de la secreción de varias citoquinas, boqueando la interacción entre el estroma y las células del mieloma. POM también inhibe la producción de TNF- $\alpha$ , inductor de la expresión de IL-6, un factor de proliferación de las células del mieloma. Por otro lado, la POM aumenta la proliferación de linfocitos T (CD4 y CD8) y células NK y la expresión de moléculas coestimuladoras (CD28), además de inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12), incrementando los niveles de interleucinas antiinflamatorias (IL-10), IFN- $\gamma$  e IL-2). POM además impide el crecimiento de las células tumorales resistentes a otros fármacos antineoplásicos, como LEN, y tiene un efecto sinérgico con la dexametasona, tanto en MM resistente a LEN como en los sensibles a LEN para inducir la apoptosis de células tumorales.<sup>13</sup>

La absorción oral de POM es superior al 70% y se alcanza la concentración plasmática máxima en 2-3 horas. Sin embargo, su administración junto con comidas grasas y calóricas reduce la tasa de absorción. La vida media está entre 6,5-8 horas y la mayoría se elimina en 48 horas. En torno al 90% del fármaco sufre un metabolismo hepático a través del citocromo P450 y se elimina principalmente por excreción renal.<sup>13</sup>

Las principales reacciones adversas que fueron notificadas son las citopenias y trastornos del sistema linfático (anemia, neutropenia y trombocitopenia).<sup>14</sup>

Se recomienda una combinación triple de BOR, LEN y dexametasona como tratamiento de primera línea, pero aún no está aprobada en algunos países. Hasta ahora, la POM no ha sido aprobada para su uso en primera línea, y por tanto se emplea en combinación.<sup>13</sup>

### 5.5. Carfilzomib (Kyprolis®)

Carfilzomib (CARF) es un inhibidor del proteasoma de segunda generación. El proteasoma es un gran complejo enzimático responsable de la degradación enzimática de las proteínas. CARF bloquea esta maquinaria celular interrumpiendo la homeostasis de las proteínas, lo que conduce a la acumulación intracelular de proteínas mal plegadas, a la inhibición del factor nuclear  $\kappa$ B y finalmente a la apoptosis. Las células del mieloma son especialmente sensibles a los inhibidores del proteasoma debido a que producen y secretan grandes cantidades de proteínas.<sup>15,16</sup>

Las proteínas dañadas o mal plegadas van a ser ubiquitinizadas y conducidas al proteasoma para su degradación. La función de degradación del proteasoma es realizada en tres sitios proteolíticos del proteasoma y del inmunoproteasoma: caspasa-like (C-L), tripsina-like (T-L) y quimotripsina-like (ChT-L). CARF inhibe de forma selectiva y reversible el (inmuno-)proteasoma por el sitio ChT-L *a través de un enlace covalente*. Además, va a tener un efecto óseo anabólico al suprimir la actividad de los osteoclastos y estimular la diferenciación de los osteoblastos, por lo que tiene el potencial para reducir los efectos a nivel de esqueleto derivados del MM.<sup>15,17</sup>

La vida media de CARFes muy corta y no supera los 30 minutos, tampoco atraviesa la barrera hematoencefálica. El fármaco sufre un metabolismo extrahepático a través de hidrólisis enzimática para convertirlo en metabolitos no activos. Por tanto, CARF es independiente de la función hepática y de las interacciones con otros medicamentos que se metabolizan por vía hepática.<sup>15,16</sup>

Está autorizado su uso en combinación con LEN y dexametasona en pacientes de RRMM que hayan recibido al menos una terapia anterior. No obstante, hay nuevas líneas de investigación que apuntan a nuevas combinaciones como CARF, POM y dexametasona o CARF e inhibidores de HDAC.<sup>16,18,19</sup>

Los efectos adversos notificados con CARF fueron diferentes a los notificados con BORT, debiéndose probablemente a la mayor selectividad del CARF por el proteasoma. Las RAM más comunes fueron fatiga, anemia, náuseas, disnea y trombocitopenia.

Sin embargo, en pacientes con previa exposición y/o resistencia al BORT, parece que CARF es menos activo, por lo que habría que considerar otras combinaciones con el fin de evitar dicha resistencia.<sup>15</sup>

## 5.6. Panobinostat (Farydak®)

Panobinostat (PAN) es un inhibidor no selectivo de la histona desacetilasa (HDAC), enzima que cataliza la reacción de eliminación de grupos acetilo en histonas y algunas proteínas no histonas, implicadas en la regulación de supresores tumorales, factores de transcripción y proteínas oncogénicas. Como consecuencia de este bloqueo, se incrementa la acetilación de las histonas, deteniendo el ciclo celular y la apoptosis.<sup>20-22</sup>

PAN presenta además una acción sinérgica con BORT, ya que BORT inhibe la degradación del proteasoma a la vez que induce la formación del agrosoma, que es degradado por los lisosomas de autofagosoma, mientras que PAN inhibe la HDAC produciendo una hiperacetilación de los microtúbulos, lo que conlleva una degradación ineficaz del agrosoma. Todo ello da como resultado la citotoxicidad sinérgica antitumoral entre ambos fármacos y justifica su uso en combinación.<sup>21</sup>

Es por ello por lo que se ha aprobado su uso en combinación con BORT y dexametasona en pacientes con RRMM que hayan recibido al menos dos tratamientos previos con BORT y un agente inmunomodulador (TAL, LEN, POM). Sin embargo, esta combinación ha manifestado una gran toxicidad, con diarrea, astenia y trombocitopenia, que ha llevado a numerosas interrupciones del tratamiento.<sup>21</sup>

PAN tiene una biodisponibilidad oral del 21%, se absorbe rápidamente y alcanza la concentración máxima en plasma a las 2 horas. Es metabolizado principalmente en el hígado por el citocromo 3A4 y se elimina por orina y heces.<sup>22</sup>

## 5.7. Daratumumab (Darzalex®)

Daratumumab (DARA) es un anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado IgG1k dirigido contra una molécula de superficie que está sobreexpresada en las células tumorales del MM, la proteína CD38. DARA se produce por tecnología de ADN recombinante en una línea celular de mamífero (Ovario de Hámster Chino).<sup>23,24</sup>

DARA tiene una autorización condicional aprobada únicamente para el tratamiento en monoterapia de pacientes con RRMM que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento, a la espera de obtener más información sobre el tratamiento.<sup>25</sup>

El antígeno CD38 es una glicoproteína de transmembrana que lleva a cabo varias funciones vitales como la adhesión celular mediada por receptores, la transducción de señales, la actividad enzimática, la apoptosis e interacciones con el microambiente de la médula ósea.<sup>23,24,26,27</sup>

DARA va a inducir la muerte de células tumorales por medio de varios mecanismos, al unirse al antígeno CD38 haciendo que la fracción Fc del Ac se posicione de una manera que facilita la interacción óptima para la activación del complemento y que provocando una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) como una citotoxicidad celular dependiente de Ac (ACDP) potenciada por las células NK. Es importante destacar que DARA no induce esta citotoxicidad en células que no presentan en su superficie CD38, confirmando así su especificidad.<sup>24,26,27</sup>

No se encontró diferencia en las respuestas CDC y ACDP inducidas por DARA entre pacientes recientemente diagnosticados, en recaída, refractarios al tratamiento o resistentes a LEN y BORT, sugiriendo que esa resistencia a previos tratamientos no afecta a la eficacia de DARA. Además, se encontró una asociación significativa entre el nivel de expresión de CD38 y las respuestas CDC y ACDP inducidas por DARA. Investigadores también encontraron que la tretinoína o ácido holo-transretinoico (ATRA) incrementa la expresión de CD38, por lo que el pretratamiento con ATRA aumentó la susceptibilidad a DARA de manera significativa. DARA además ha demostrado inducir una fagocitosis celular dependiente de Ac, de modo que la ACDP puede ser un mecanismo de acción importante en el microambiente de la médula ósea, dado que los macrófagos asociados al tumor presentes en la médula ósea han mostrado tener una función antitumoral dependiente de la fracción Fc. Se ha encontrado, además, que el entrecruzamiento mediado por los receptores Fc (Rfc) inducen apoptosis in vitro en células tumorales que expresan CD38.<sup>26</sup>

Estudios preclínicos han investigado también la utilización de DARA junto con otros agentes y han encontrado que su actividad está potenciada en combinación con LEN, ya que DARA induce ADCC por medio de células NK y LEN promueve la actividad de dichas células. También se ha descubierto que el pretratamiento de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) con LEN potencia significativamente la ADCC inducida por DARA. Se han demostrado más efectos sinérgicos en un modelo de injertos in vivo de ratón humanizado con células MM de un paciente resistente al tratamiento con BORT y LEN. En este modelo, el tratamiento de LEN en monoterapia dio como resultado crecimiento del tumor, comparado con la monoterapia de DARA que inhibió el crecimiento tumoral, y con el tratamiento de LEN en combinación con DARA que consiguió reducir el tamaño del tumor.<sup>26</sup>

Los efectos adversos más comunes fueron las reacciones infusionales con fiebre, tos, náuseas, mareos y broncoespasmo. Estas reacciones aparecen en la mitad de los pacientes tratados, mayoritariamente durante la primera dosis. Para evitarlas, se requiere un pretratamiento con un antipirético, antihistamínico y corticoesteroide, administrado entre 1 y 3 horas antes del inicio de la infusión. Además se notificaron RAM sí relacionadas con DARA, como anemia, trombocitopenia, síndrome de liberación de citoquinas, elevación de la enzima aspartato-amino-transferasa y broncoespasmo.<sup>24,28</sup>

El principal inconveniente de DARA es que interfiere con los ensayos de electroforesis de proteínas en suero (SPEP) y electroforesis por inmunofijación (IFE) debido a la comigración del fármaco con la proteína M de los pacientes, concretamente con las proteínas M IgGk, las cuales impiden precisar la cuantificación de proteína M endógena. Esto supone un problema clínico, ya que son pruebas necesarias para determinar la respuesta a la enfermedad. Por ello, se ha desarrollado el ensayo DIRA, específico para DARA, que consiste en una *IFE réflex*, con el fin de evitar la interferencia con la IFE normal.<sup>26</sup>

Además, el plasma de pacientes tratados con DARA presenta Ac y panreactividad en pruebas de compatibilidad sanguínea como resultado de la unión de DARA a CD38 en células sanguíneas de la serie roja. Este descubrimiento es clínicamente relevante porque los pacientes con MM que están bajo tratamiento con DARA pueden necesitar transfusiones de sangre en algún momento, y una detección precisa de alo-Ac en este tipo de pruebas es necesaria para la prevención de reacciones a la transfusión. Actualmente, se están investigando técnicas con las cuales se pueda disminuir la

interferencia de DARA, como por ejemplo el tratamiento de las células sanguíneas de la serie roja con ditiotreitól (DTT) que desnaturaliza al CD38, o con la adición de agentes neutralizantes como Ac anti-idiotípicos dirigidos contra DARA, o de CD38 soluble recombinante.<sup>26</sup>

### 5.8. Elotuzumab (Empliciti®)

Elotuzumab (ELO) es un AcM humanizado IgG1 dirigido contra la glicoproteína de superficie SLAMF7 (molécula de activación de la señalización linfocítica F7). ELO está elaborado a partir de la línea celular de mieloma murino NS0 por tecnología del DNA recombinante.<sup>29</sup>

ELO ha sido aprobado en combinación con LEN y dexametasona para el tratamiento de MM en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento.<sup>29</sup>

SLAMF7 es una molécula que está sobreexpresada en células de MM, en células NK, en células plasmáticas normales y en otras células inmunes, mientras que en tejidos no linfoides está ausente, por lo que muestra mínimos efectos adversos en tejido normal, sugiriendo un amplio índice terapéutico en MM. SLAMF7 es una proteína implicada en procesos de citotoxicidad, inmunidad humoral, autoinmunidad, supervivencia celular, adhesión celular y desarrollo linfocítico.<sup>29-31</sup>

ELO presenta un triple mecanismo de acción. Por un lado, activa las células NK a través de la unión del receptor de SLAMF7 con la región Fab de ELO; por otro, activa la ADCC al unirse al receptor de SLAMF7 en células de MM y al receptor de CD16 en células NK; y por último, inhibe la interacción entre las células de MM y las células estromales de la médula ósea.<sup>29-31</sup>

Aunque se vio que la ADCC era limitada en el tratamiento en monoterapia, se demostró que la combinación con otros agentes aumentaba la actividad antitumoral. Por tanto, el tratamiento con ELO en combinación con LEN aumenta el efecto antiproliferativo, ya que incrementa la actividad anti-mieloma relacionada con la activación de células NK y el aumento de secreción de citoquinas. Además, la combinación de ELO y BORT incrementó también la actividad anti-mieloma de manera significativa, ya que BORT lleva a cabo una regulación negativa de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMH-I) en las células de MM, y como consecuencia se potencia su sensibilidad a la lisis mediada por células NK. Asimismo, se están investigando posibles politerapias con otros AcM.<sup>31,32</sup>

En cuanto a las RAM, ELO mostró una menor incidencia que DARA en reacciones infusionales, caracterizadas por la presencia de fiebre, escalofríos e hipertensión.<sup>28</sup>

## 5.9. Ixazomib

Ixazomib (IXA) es el primer inhibidor del proteasoma de administración oral que se ha desarrollado. Se ha demostrado que con su uso en combinación con LEN y dexametasona se obtienen mejores respuestas a las obtenidas con LEN y dexametasona solas, por lo que se ha aprobado esta politerapia para pacientes que hayan recibido al menos una terapia previa. Además, IXA está asociada con un perfil de toxicidad favorable con un riesgo de producir polineuropatía menor que con BORT, aunque se ha notificado una mayor incidencia en reacciones adversas, como trombocitopenia o diarreas. Asimismo, se está investigando el uso de IXA en terapia de mantenimiento en pacientes jóvenes que hayan sido sometidos a un auto-TPH y en pacientes mayores previamente tratados con una terapia de inducción estándar.<sup>7,33</sup>

## 5.10. Nuevos fármacos en desarrollo

### a) Inhibidores del proteasoma: Marizomib, Oprozomib

Marizomib es un inhibidor del proteasoma de segunda generación, dirigido contra los tres sitios proteolíticos de la enzima. Están en estudio su uso tanto en monoterapia como en combinación con POM y dexametasona.<sup>7,33</sup>

Oprozomib es un inhibidor irreversible del proteasoma de administración oral. Está siendo investigado en monoterapia y en combinación con dexametasona, y con POM y dexametasona, principalmente para pacientes de MM con afectación a nivel del SNC, cuyas opciones terapéuticas suelen ser limitadas.<sup>7,33</sup>

### b) Inhibidores de la HDAC: Romidepsina, Vorinostat, Ricolinostat

Pese a que se ha visto que la monoterapia de Romidepsina no produce una respuesta objetiva en pacientes con RRMM que hayan recibido una media de tres terapias previas, este fármaco está siendo investigado en combinación con otros agentes, como BORT y dexametasona, aunque es necesario realizar más estudios para evaluar la eficacia y seguridad.<sup>7,34</sup>

Vorinostat es otro inhibidor de la HDAC que ha sido desarrollado, pero que presenta una actividad limitada, además de una elevada incidencia de RAMs cuando se administra con LEN y dexametasona, principalmente trombocitopenia y neutropenia.<sup>7,34</sup>

Ricolinostat es un inhibidor selectivo de la HDAC6 de administración oral. Se está estudiando su uso en combinación con LEN y dexametasona.<sup>7</sup>

c) **Ac monoclonales: Anti-CD38**

Además de DARA, otros AcM anti-CD38 están en desarrollo para el tratamiento de RRMM, como Isatuximab (tanto en monoterapia como en combinación con LEN y dexametasona) o MOR202 (no induce CDC, por lo que puede reducir la tasa de reacciones infusionales).<sup>7</sup>

d) **Inhibidores de puntos de control inmunológico: *Immuno checkpoint inhibitors***

Por otro lado, se están explorando otras estrategias más complejas de oncoinmunoterapia, como es el caso de agentes para bloqueo de “checkpoints” (“puntos de control” inmunológico del que utilizan las células tumorales para escapar del sistema inmune). Entre estos agentes destacan el anti-CTLA-4 (Ipilimumab) y el anti-PD-1/PD-L1 (Pembrolizumab, Nivolumab) que se encuentran en la actualidad en desarrollo clínico en MM.

Estos agentes constituyen una serie de AcM que inhiben el receptor de la PD-1, proteína implicada en la muerte celular programada, como Nivolumab (en combinación con distintos fármacos como ELO, POM y dexametasona, y con otros fármacos como el AcM Pembrolizumab, POM y dexametasona). También hay ensayos clínicos que investigan la actividad del inhibidor del ligando de la PD-1 (PD-L1) Durvalumab, en monoterapia y en combinación con POM y con o sin dexametasona. Por último, está en desarrollo un nuevo inhibidor de la PD-1, Pidilizumab, en combinación con LEN.<sup>7</sup>

Ipilimumab es un AcM dirigido anti-CTLA-4, cuya combinación con Nivolumab está siendo investigada, así como las combinaciones de Ipilimumab (anti-CTLA-4) o Nivolumab (anti-PD-1) con Tremelimumab o Durvalumab(anti-PD-L1) en pacientes con MM tratado pero que tengan un gran riesgo de recaídas.<sup>7</sup>

e) **Anticuerpos biespecíficos - BiTE (*Biespecific T cell Engager*)**

Los Ac BiTE son un tipo de inmunoterapia que ayuda al sistema inmunitario del propio cuerpo a detectar y atacar las células malignas propias del cáncer. Los Ac modificados están diseñados para captar dos dianas diferentes de forma simultánea. Así, los linfocitos T (un tipo de linfocitos capaces de neutralizar otras células percibidas como una amenaza) consiguen unirse a las células cancerosas. Los AcBiTE contribuyen a situar los linfocitos T al alcance de la célula diana,

con el fin de permitir que los linfocitos T inyecten toxinas para desencadenar la muerte por apoptosis de la célula cancerosa. Actualmente, los AcBiTE® están siendo investigados por su potencial para tratar una amplia variedad de cánceres.

En la actualidad únicamente está comercializado el Blinatumomab para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia negativo en situación de refractariedad o recaída. El Blinatumomab es un Ac con doble especificidad: se une al CD19, expresado sobre la superficie de células de linaje B, y al CD3, expresado sobre la superficie de células T. Activa células T endógenas conectando de forma transitoria el CD3 del complejo del receptor de células T (TCR) con el CD19 de las células B benignas y malignas, pudiendo una única célula T activada por Blinatumomab lisar múltiples células malignas.

Este mecanismo de acción se puede aprovechar para otras patologías hematológicas malignas como el MM. Están en desarrollo preclínico y en Fase I AcBiTE CD3-CD38 y CD3-CD138.

35-37

#### f) Otras estrategias

Finalmente existen otras estrategias de inmunoterapia como son las basadas en el uso de vacunas antiidiotipos, las combinadas con células dendríticas, o el uso de terapia celular NK, así como la inmunoterapia adoptiva mediante CARTs (Chimeric Antigen Receptor T cells)<sup>38,39</sup> que son linfocitos T del paciente modificados contra el tumor. Esta estrategia ha mostrado recientemente por primera vez un efecto favorable en pacientes con MM avanzado. La combinación de estas estrategias de inmunoterapia, asociadas a los nuevos agentes abre aún más las expectativas para el control definitivo del mieloma.

## 6. CONCLUSIÓN

A pesar de los avances conseguidos en el diagnóstico, estadiaje y tratamiento del MM, continúa siendo una enfermedad incurable con una altaprobabilidad de manifestar recaídas y resistencias al tratamiento farmacológico.

En los últimos años se ha producido un gran desarrollo de fármacos indicados para esta patología que han terminado desplazando a las terapias convencionales y consiguiendo mejores respuestas a la enfermedad, al aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, se sigue

investigando para poder ofrecer a estos pacientes nuevas estrategias de tratamiento que permitan alcanzar una remisión completa de la enfermedad y reducir recaídas y refractariedad al tratamiento.

Las líneas actuales de investigación van dirigidas a conseguir la cronificación de la enfermedad con terapias de mantenimiento, tales como el tratamiento con LEN en pacientes ancianos a dosis mínimas y durante toda la vida, o el trasplante de progenitores hematopoyéticos, tanto autólogo como heterólogo, en pacientes jóvenes. Además, existe un especial interés en el desarrollo de fármacos destinados al tratamiento de las recaídas y resistencias características de la enfermedad, con el fin de que la enfermedad pase a ser crónica y no mortal.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Janssen Oncology. Mieloma múltiple en recaída o refractario. 2017;(Mm):2017.
2. Townsend J, Quiel G. Mieloma múltiple : causas , detección y tratamiento. 2017;(507):1-4.
3. Institut Catalá D'Oncologia, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. ICO - Praxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple. 2016:1-91.
4. Asociación Española de Afectados por Linfomas Mielomas y Leucemias (AEAL). <http://www.aeal.es/mieloma-multiple-espana/>.
5. León GC para el E de GM de C y. Resumen Oncoguía Mieloma Múltiple. 2014:134. [http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/resumen\\_oncoguia\\_v2\\_1.pdf](http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/resumen_oncoguia_v2_1.pdf).
6. Kumar SK, Vij R, Noga SJ, et al. Treating Multiple Myeloma Patients With Oral Therapies. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2017;17(5):243-251. doi:10.1016/j.clml.2017.02.024
7. Sonneveld P, De Wit E, Moreau P. How have evolutions in strategies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma translated into improved outcomes for patients? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;112(February):153-170. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.02.007
8. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto: Bortezomib (Velcade®). *Agencia Eur Medicam*. 2014:1-33. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3
9. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. *Agencia Eur Medicam*. 2014:1-33. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3

10. Chen N, Zhou S, Palmisano M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lenalidomide. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(2):139-152. doi:10.1007/s40262-016-0432-1
11. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante. 2015:1-9.  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lenalidomida-Revlimid.pdf>.
12. CHMP. Revlimid, INN-lenalidomide. 2017;44(0).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000717/WC500056020.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000717/WC500056020.pdf).
13. Ríos-Tamayo R, Martín-García A, Alarcón-Payer C, et al. Pomalidomide in the treatment of multiple myeloma: Design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2399-2408. doi:10.2147/DDDT.S115456
14. Terap IDEP, Pt U. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pomalidomida ( Imnovid ® ). :1-5.
15. Muchtar E, Gertz MA, Magen H. A practical review on carfilzomib in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2016;96(6):564-577. doi:10.1111/ejh.12749
16. Franken B, van de Donk NWCJ, Cloos JC, Zweegman S, Lokhorst HM. A clinical update on the role of carfilzomib in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2016;7(6):330-344. doi:10.1177/2040620716667275
17. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto: Carfilzomib (Kyprolis ®). *Agencia Eur Medicam*. 2014:1-33. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3
18. Hoy SM. Carfilzomib Triple Combination Therapy: A Review in Relapsed Multiple Myeloma. *Target Oncol*. 2016;11(2):255-262. doi:10.1007/s11523-016-0428-7
19. Terap IDEP, Europa E, Espa E, Myeloma I, Group W. Informe de Posicionamiento Terapéutico de carfilzomib (Kyprolis ® ) en mieloma múltiple. 2016:1-7.
20. Tzogani K, van Hennik P, Walsh I, et al. The European Medicines Agency Review of Panobinostat (Farydak) for the Treatment of Adult Patients with Relapsed and/or Refractory

Multiple Myeloma. *Oncologist*. 2017;theoncologist.2017-0301.  
doi:10.1634/theoncologist.2017-0301

21. Terap IDEP, Europa E, Espa E, Myeloma I, Group W. Informe de Posicionamiento Terapéutico de panobinostat ( Farydak<sup>®</sup> ) en mieloma múltiple. 2016:1-8.
22. Greig SL. Panobinostat: A Review in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Target Oncol*. 2016;11(1):107-114. doi:10.1007/s11523-015-0413-6
23. EMA. Ficha Técnica Daratumumab. 2017:1-38.
24. Phipps C, Chen Y, Gopalakrishnan S, Tan D. Daratumumab and its potential in the treatment of multiple myeloma: Overview of the preclinical and clinical development. *Ther Adv Hematol*. 2015;6(3):120-127. doi:10.1177/2040620715572295
25. Terap IDEP, Libre S. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab recaída y refractario. 2017:1-6.
26. Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):51. doi:10.1186/s13045-016-0283-0
27. Costello C. An update on the role of daratumumab in the treatment of multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(1):28-37. doi:10.1177/2040620716677523
28. Tariman J, Cluster A. Common Adverse Effects of Novel Therapies for Multiple Myeloma (MM) and their Management Strategies: A Need for Clinical Research Priority. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(1). doi:10.1016/j.clml.2017.03.281
29. Terap IDEP, Europa E, Lymphocytic S, Molecule A, La E. Informe de Posicionamiento Terapéutico de elotuzumab ( Empliciti<sup>®</sup> ) en mieloma múltiple. 2017:1-6.
30. Ritchie D, Colonna M. Mechanisms of Action and Clinical Development of Elotuzumab. *Clin Transl Sci*. 2017;(September):1-6. doi:10.1111/cts.12532
31. Chen W-C, Kanate AS, Craig M, Petros WP, Hazlehurst LA. Emerging combination therapies for the management of multiple myeloma: the role of elotuzumab. *Cancer Manag Res*. 2017;Volume 9:307-314. doi:10.2147/CMAR.S117477
32. Friend R, Bhutani M, Voorhees PM, Usmani SZ. Clinical potential of SLAMF7 antibodies – focus

- on elotuzumab in multiple myeloma. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:893-900. doi:10.2147/DDDT.S98053
33. Nijhof IS, van de Donk NWCJ, Zweegman S, Lokhorst HM. Current and New Therapeutic Strategies for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: An Update. *Drugs.* 2017;78(1):19-37. doi:10.1007/s40265-017-0841-y
34. Bringhen S, De Wit E, Dimopoulos MA. New Agents in Multiple Myeloma: An Examination of Safety Profiles. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2017;17(7):391-407.e5. doi:10.1016/j.clml.2017.05.003
35. Hipp S, Tai YT, Blanset D, Deegen P, Wahl J, Thomas O, Rattel B, Adam PJ, Anderson KC, Friedrich M. A novel BCMA/CD3 bispecific T-cell engager for the treatment of multiple myeloma induces selective lysis in vitro and in vivo. *Leukemia.* 2017 Oct;31(10):2278. doi: 10.1038/leu.2017.219. Epub 2017 Jul 28.
36. Zou J, Chen D, Zong Y, Ye S, Tang J, Meng H, An G, Zhang X, Yang L. Immunotherapy based on bispecific T-cell engager with hlgG1 Fc sequence as a new therapeutic strategy in multiple myeloma. *Cancer Sci.* 2015 May;106(5):512-21. doi: 10.1111/cas.12631. Epub 2015 Mar 13.
37. Goebeler ME, Bargou R. Blinatumomab: a CD19/CD3 bispecific T cell engager (BiTE) with unique anti-tumor efficacy. *Leuk Lymphoma.* 2016 May;57(5):1021-32. doi: 10.3109/10428194.2016.1161185. Epub 2016 Apr 6. Review
38. Boussi L, Niesvizky R. Advances in immunotherapy in multiple myeloma. *Curr Opin Oncol.* 2017 Nov;29(6):460-466
39. Vallet S, Pecherstorfer M, Podar K. Adoptive cell therapy in multiple Myeloma. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 Dec;17(12):1511-1522