

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia



INMUNOTERAPIA CON EL ANTICUERPO BIESPECÍFICO TECLISTAMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Autor: Andrea Torrejón Serrano.

**Villaviciosa de Odón,
08/Junio/2023**

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1 SISTEMA INMUNE.....	2
1.2.1 Síntomas y diagnóstico.....	6
o Hemograma	6
o Pruebas bioquímicas	6
o Estudio medular	7
1.3 TRATAMIENTO CONVENCIONAL.....	7
1.3.1 Grupos farmacológicos	7
o Quimioterapia	8
o Inmunoterapia.....	8
o Terapia dirigida.....	8
1.3.2 Etapas de la terapia farmacológica.....	9
o Terapia inicial	9
o Terapia de mantenimiento	10
o Terapia de refractariedad	11
1.3.4 Pronóstico.....	12
1.4 TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS.....	12
1.4.1 Anticuerpos biespecíficos.....	12
2. OBJETIVOS	14
3. METODOLOGÍA Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
4.1. ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS: TECLISTAMAB.....	15
4.1.1 Mecanismo de acción del Teclistamab	15
4.1.2 Autorización y registro	16
4.2 ENSAYO CLÍNICO MAJESTEC-1	17
4.2.1 Programa de dosificación en uso.....	20
4.2.2 Comparativa del teclistamab con la terapia farmacológica de aplicación	21
4.3 ESTADO ACTUAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ACTIVOS/ABIERTOS CON TECLISTAMAB	23
5. CONCLUSIONES	25
6. BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS.....	30
ABREVIATURAS.....	30
GESTIÓN DE RESIDUOS	32
INTERPROFESIONALIDAD.....	32
EJEMPLOS DE PROTOCOLOS DEL TRATAMIENTO ACTUAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DEL SERVICIO DE FARMACIA	

DEL HOSPITAL RUBER JUAN BRAVO.....	33
EJEMPLO DE PRESENTACIONES FARMACOLÓGICAS.....	33

INMUNOTERAPIA CON EL ANTICUERPO BIESPECÍFICO TECLISTAMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE.

RESUMEN

El mieloma múltiple hace referencia a un tipo de neoplasia que afecta a las células plasmáticas, glóbulos blancos presentes en la médula ósea cuya función es la producción de anticuerpos, denominadas células plasmáticas anormales o cancerosas. Dichas células malignas se dividen de manera descontrolada acumulándose en la médula ósea, como consecuencia, se producen síntomas como dolor óseo, fracturas, hipercalcemia, insuficiencia renal y alteraciones en la producción de glóbulos rojos y blancos lo que debilita la inmunidad del paciente y aumenta la vulnerabilidad hacia infecciones. Pese a que existe una amplia variedad de grupos terapéuticos utilizados para su tratamiento, se consideran ineficaces, concluyendo en una enfermedad que no tiene cura. El desarrollo de nuevas opciones terapéuticas como el teclistamab, un anticuerpo biespecífico capaz de interactuar simultáneamente con el receptor CD3 de los linfocitos T y el antígeno BCMA de los linfocitos B, cuya aprobación está concebida a falta de su comercialización, supone una mejora en la esperanza de vida de aquellos pacientes con mieloma múltiple refractario y recurrente. Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia de los medicamentos utilizados en la terapia convencional frente a los nuevos tratamientos con teclistamab.

Palabras clave: mieloma múltiple, inmunoterapia, tratamiento farmacológico, teclistamab, anticuerpo biespecífico, ensayos clínicos.

ABSTRACT

Multiple myeloma refers to a type of neoplasia that affects plasma cells, white blood cells present in the bone marrow whose function is to produce antibodies, called abnormal or cancerous plasma cells. These malignant cells divide uncontrollably, accumulating in the bone marrow. As a consequence, symptoms such as bone pain, fractures, hypercalcemia, renal failure, and alterations in the production of red and white blood cells occur, weakening the patient's immunity and increasing vulnerability to infections. Despite the existence of a wide variety of therapeutic groups used for its treatment, they are considered ineffective, resulting in an incurable disease. The development of new therapeutic options such as teclistamab, a bispecific antibody capable of simultaneously interacting with the CD3 receptor on T lymphocytes and the BCMA antigen on B lymphocytes, whose approval is pending commercialization,

represents an improvement in the life expectancy of those patients with refractory and relapsed multiple myeloma. Currently, clinical trials are being conducted to evaluate the efficacy of medications used in conventional therapy compared to the new treatments with teclistamab.

Keywords: multiple myeloma, immunotherapy, pharmacological treatment, teclistamab, bispecific antibody, clinical trials.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 SISTEMA INMUNE

El concepto sistema inmune proviene de la palabra “immunitas”, cuyo significado se atribuye a la defensa hacia enfermedades causadas por una gran variedad de agentes patógenos. Está compuesto por diferentes estructuras, las cuales se detallan a continuación, cuya responsabilidad es proporcionar la mencionada protección. En consecuencia, la respuesta inmunitaria hace referencia a la reacción ante los componentes patógenos y las moléculas que el sistema inmune reconoce como extraños (1).

Dentro del sistema inmune se diferencian dos grandes grupos que se complementan para garantizar la defensa del organismo: inmunidad innata e inmunidad adaptativa. La inmunidad innata, también denominada inespecífica, está caracterizada por la ausencia de memoria inmunológica, la rapidez y la inespecificidad de su actuación. La inmunidad adaptativa o también llamada específica o adquirida, se caracteriza por la generación de memoria inmunológica y tiene una actuación más lenta. Existen tres líneas de defensa, la primera línea compuesta por la piel y el tejido, la segunda línea compuesta por células como los fagocitos, y la tercera línea formada por células T, B y anticuerpos. La primera y la segunda línea forman parte del sistema inmune innato y la tercera del sistema inmune adquirido (1,2). En el sistema inmune adaptativo se puede diferenciar la inmunidad humoral, mediada por los linfocitos B encargados de la producción de inmunoglobulinas y la inmunidad celular por los linfocitos T (2).

Los linfocitos B, se encuentran en la médula ósea principalmente, en los ganglios y en el bazo. Tienen la capacidad de producir inmunoglobulinas (Ig) de cinco tipos diferentes: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Dichas moléculas forman parte del receptor de superficie B-Cell Maturation Antigen (BCR), cuya función es reconocer los antígenos de

manera específica y participar en la activación de los linfocitos B. Ante la presencia de un patógeno, el receptor BCR interacciona con el antígeno presente en el agente extraño, esta interacción provoca una cascada de señalización intracelular en el linfocito B virgen provocando su proliferación y maduración a célula plasmática o a célula de memoria. Las células plasmáticas son las encargadas de sintetizar anticuerpos cuya función es provocar la opsonización del patógeno, presentan el B Cell Maturation Antigen (BCMA) que tras su inducción positiva por los ligandos: A Proliferation Inducing Ligand (APRIL) y B Cell Activator Factor (BAFF), secretados por macrófagos y osteoclastos en la médula ósea, regulan su proliferación, maduración y supervivencia. Su presencia es exclusiva de células plasmáticas, encontrándose en mayor proporción en células plasmáticas malignas. El BCMA se puede encontrar de manera soluble como consecuencia de su desprendimiento de la membrana. Su cuantificación es utilizada como marcador tumoral del mieloma múltiple, una elevación en sus niveles se relaciona con una pobre respuesta al tratamiento y un mal pronóstico de la enfermedad (2,3).

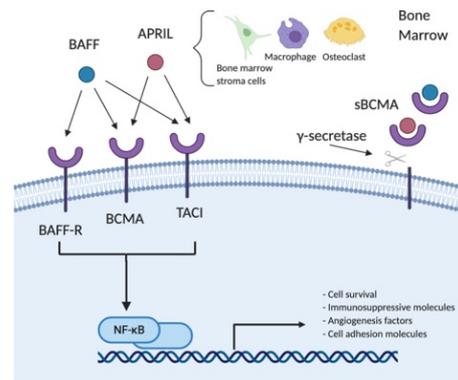


Figura 1: Vía de señalización BCMA.
Fuente: Yu, B., Jiang, T., & Liu, D.(2020). (3)

Haciendo referencia a los linfocitos T, su participación es esencial para el adecuado control y regulación de la respuesta inmune. A diferencia de los linfocitos B, se producen en el timo. Expresan en la membrana el T Cell Receptors (TCR) y el complejo TCR/CD3, formado por cadenas variables, responsables del reconocimiento antigénico, y cadenas invariables, involucradas en la transducción de señales para la activación y el direccionamiento de la respuesta inmunológica (2,3).

2 MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple hace referencia a un tipo de neoplasia con afectación en las células plasmáticas cuya acumulación se produce en la médula ósea, tejido que se encuentra en el interior de los huesos encargado de la producción de células sanguíneas (4). Representa entre el 1% y el 1,8% de la totalidad de las neoplasias, siendo la segunda enfermedad hematológica más común en Europa con una incidencia de 4-6 personas por cada 100.000 (5).

La probabilidad de aparición de la enfermedad aumenta con determinados factores de riesgo como el sexo masculino, la raza negra y antecedentes familiares, siendo la edad media de diagnóstico entorno a los 65 años. Debido al alto porcentaje de pacientes que recaen, es considerada una enfermedad crónica que termina con la vida del paciente, sólo el 10-15% consiguen sobrevivir o alcanzar tasas de supervivencia superiores a las esperadas (5).

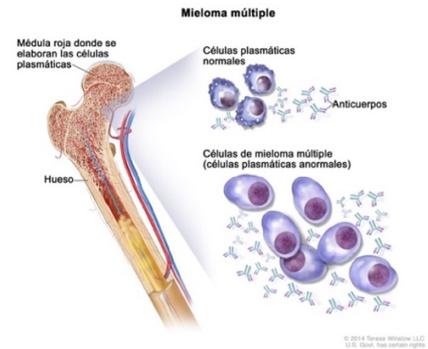


Figura 2: Diferencias entre células plasmáticas normales y anormales.

Fuente: Mieloma | CDC. (s.f.-b).(6).

El mieloma múltiple adquiere dos maneras de presentarse, mieloma múltiple sintomático y mieloma múltiple asintomático, las cuales es necesario diferenciar para abordar de manera correcta su tratamiento (6).

- El mieloma múltiple o mieloma múltiple sintomático se caracteriza por la presencia de síntomas CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones en la médula ósea) e infecciones recurrentes, además de la presencia de más del 10% de células plasmáticas clonales en la médula ósea y/o proteína monoclonal (PM) y disminución en el aclaramiento de creatinina como consecuencia de la insuficiencia renal producida, lesiones osteolíticas y más de 100mg/L de cadenas libres ligadas en suero. En ausencia de síntomas CRAB el paciente debe de tener más del 60% de células plasmáticas clonales en la médula ósea para su diagnóstico (7,8). (Ver tabla 1)
- El mieloma múltiple asintomático también llamado mieloma quiescente hace referencia a un estado precanceroso en el que también se observa la infiltración de células plasmáticas en la médula ósea junto con la presencia de PM pero sin evidencia de anemia, daño orgánico o tisular, alteraciones en calcio y albúmina ni otros síntomas propios de la enfermedad. Este tipo de neoplasia afecta a menos del 10% de pacientes. Los criterios de definición fueron establecidos por El Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (IMWG) determinados por un nivel de PM >3g/dl en suero o más del 10% de células plasmáticas anormales en la médula ósea (6,9).

MARCADORES	VALORES
Células plasmáticas clonales en médula ósea	≥ 10%
Hipercalcemia	> 2,75mmol
Aclaramiento de creatinina	< 40ml/min
Anemia	< 10g/dl
Nº lesiones osteolíticas	≥ 1
Cadenas libres ligeras en suero	≥ 100 mg/L

Tabla 1: Clasificación de síntomas para el diagnóstico de MM. Fuente: Elaboración propia a partir de: Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management (7).

El riesgo de progresión de mieloma múltiple asintomático a mieloma múltiple sintomático no es homogéneo y puede variar según las características del paciente. Los pacientes con mieloma múltiple asintomático de bajo riesgo tienen un riesgo menor de progresar a mieloma múltiple sintomático que los pacientes de alto riesgo. Se utilizan diferentes factores para evaluar el riesgo de progresión, incluyendo el nivel de la PM, la infiltración de células plasmáticas en la médula ósea y la tasa de cadenas libres ligeras encontradas en suero (6,9).

Para los pacientes con mieloma múltiple asintomático el tratamiento no está justificado fuera del entorno de los ensayos clínicos pero según los resultados encontrados por el estudio realizado por GEM-PETHEMA y confirmados por el grupo ECOG (Eastern Cooperative Group) afirman el beneficio del uso de la combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple asintomático de alto riesgo de progresar a mieloma múltiple durante dos años (6,9) (Ver tabla 2).

INTERVALO DE RIESGO	% DE RIESGO DE PROGRESAR A MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO	TRATAMIENTO
Bajo riesgo	5% en dos años	No precisa
Riesgo intermedio	17% en dos años	No precisa
Alto riesgo	46% en dos años	Lenalidomida + Dexametasona

Tabla 2: Clasificación de los pacientes en función del riesgo de progresar a mieloma múltiple y selección del tratamiento. Fuente: Elaboración propia a partir de Guía de Mieloma Múltiple Grupo Español de Mieloma (6).

1.2.1 Síntomas y diagnóstico

Entre los síntomas más característicos destacan la anemia, la leucopenia y la trombocitopenia, acompañados de fatiga, confusión, debilidad y fiebre. La pérdida de capacidad de las células del mieloma múltiple por fabricar anticuerpos útiles provoca la incapacidad del organismo para eliminar los patógenos. Por ende, la pérdida en el control de la infección provoca el desarrollo de complicaciones en la salud del paciente como infecciones recurrentes, dolor, fracturas por afectación ósea y disminución de la función renal pudiendo desencadenar en insuficiencia renal (4,10). El diagnóstico se basa principalmente en la presencia de PM, de células plasmáticas clonales junto con uno o más eventos de hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal y lesiones óseas (7,10). Para ello se llevan a cabo diferentes técnicas:

- Hemograma

Se realiza un examen de sangre en el cual se cuantifican los niveles de glóbulos blancos, rojos y plaquetas. En pacientes que padecen mieloma múltiple se observa una disminución en la concentración de estas células originándose anemia, leucopenia y trombocitopenia (11).

- Pruebas bioquímicas

Se analiza la variación de diferentes factores en muestras de sangre y orina que se ven modificados en aquellas personas que desarrollan la enfermedad (11).

- Calcio (hipercalcemia): En estadios avanzados de mieloma múltiple aumenta su concentración debido a la degeneración de los huesos.
- Albúmina (hipoalbuminemia): Como consecuencia de la insuficiencia renal disminuye sus niveles por presentar un aumento en su excreción.

La utilización de determinadas proteínas como marcador tumoral supone un aumento en la sensibilidad y en la precisión del diagnóstico (11).

- La beta2- microglobulina es una proteína sintetizada por las células plasmáticas, un nivel alto se relaciona con la rápida progresión del mieloma múltiple (12).
- La lactato deshidrogenasa es una enzima cuya síntesis se ve aumentada como consecuencia del tejido dañado o de la progresión de la enfermedad, por ende, un aumento en los niveles sanguíneos es indicativo de mal pronóstico o fase avanzada del mieloma múltiple.

Además, uno de los parámetros que definen el mieloma múltiple es la presencia de PM, por lo que su estudio en el diagnóstico es fundamental. Durante el desarrollo de la

enfermedad, los glóbulos blancos aumentan su concentración produciéndose un aumento en la síntesis de uno de los tipos de inmunoglobulina, denominada PM. Dicha proteína suele ser en la mayoría de los casos de tipo: IgG o IgA (13).

- Estudio medular

Es una parte importante del diagnóstico y la evaluación de esta enfermedad. En general, se considera que una persona tiene mieloma múltiple si al menos el 10% de las células plasmáticas analizadas son anormales o cancerosas, además, la presencia de más de un 60% de células plasmáticas clonales en la médula ósea es un marcador de la enfermedad (14). Sin embargo, es posible que algunas personas con un porcentaje menor también tengan un diagnóstico positivo si presentan otras características propias de la enfermedad. Es importante tener en cuenta que el diagnóstico no se basa solo en el porcentaje de células anormales en la médula ósea, sino que también se requiere la presencia de otros signos y síntomas (15).

1.3 TRATAMIENTO CONVENCIONAL

El tratamiento radica en la individualización de cada paciente en función de factores como la edad, el estado en el que se encuentra la enfermedad, la presencia de otras enfermedades y los efectos secundarios que puedan producirse como consecuencia de los fármacos administrados (16). El inicio del tratamiento se produce cuando el paciente presenta los siguientes signos/síntomas: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, daño óseo o marcadores tumorales alterados como la beta2 microglobulina o la lactato deshidrogenasa. Para la correcta elección del tratamiento es necesario el análisis de la etapa en la que se encuentre la enfermedad, diferenciando entre terapia inicial, terapia de mantenimiento y terapia de recaída (17).

El tratamiento farmacológico se divide en ciclos, el número y la duración varían en función de la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento, administrándose una media de 8-12 ciclos (16).

1.3.1 Grupos farmacológicos

El tratamiento farmacológico tiene como objetivo principal la disminución de la concentración de células plasmáticas anormales. Está dirigido hacia la reducción de la PM, el control de los síntomas CRAB, la prolongación de la supervivencia del paciente y

la prevención de las recaídas, la mejora en la calidad de vida y el mantenimiento de la respuesta farmacológica (16).

Se describen a continuación los diferentes grupos farmacológicos (Ver tabla 3).

- Quimioterapia

Destruye aquellas células de crecimiento rápido como las células del mieloma, sin diferenciar entre células sanas y células cancerosas. Se utiliza el melfalán, agente alquilante que actúa sobre las enzimas y sustratos que participan en la síntesis del ADN (Ácido Desoxirribonucleico), bloquea la transducción del ADN y su transcripción a ARNm (Ácido Ribonucleico Mensajero) (18).

- Inmunoterapia

Consiste en la utilización del sistema inmune del paciente para prevenir y controlar la propagación de células cancerosas y erradicar la patología. Los anticuerpos monoclonales son la principal forma de presentación, cuya diana de acción es el receptor CD38 debido a que su expresión se ve aumentada en las células tumorales. Destaca el uso de daratumumab e isatuximab, los cuales son utilizados en función de la etapa en la que se encuentre el paciente (19,20). También, se utilizan fármacos inmunosupresores como la lenalidomida, la talidomida o la pomalidomida, actuando como agentes inhibidores del sistema inmune, dicho mecanismo provoca el bloqueo de la proliferación de las células hematopoyéticas tumorales (21–23).

- Terapia dirigida

Es utilizada por su selectividad, interfiriendo así en la base molecular de la enfermedad de manera que las dianas reconocidas son específicas del proceso patológico o cuyo efecto es más sensible. Son utilizados diferentes fármacos como el bortezomib o el carfilzomib que actúan de manera inhibitoria del proteasoma, obteniendo como resultado, un efecto antiproliferativo y antiapoptótico en los tumores hematológicos (24,25).

Junto con las citadas terapias se instaura el tratamiento coadyuvante con la dexametasona, utilizada para prevenir los vómitos y náuseas provocados por la terapia antineoplásica (26).

	Tipo de terapia	Grupo farmacológico	Fármaco	Diana terapéutica
TERAPIA ANTI-NEOPLÁSICA	Quimioterapia	Agente alquilante	Melfalán	ADN
	Inmunoterapia	Anticuerpo monoclonal	Daratumumab	Inhibidor receptor CD38
			Isatuximab	
		Inmunosupresor	Lenalidomida	Inhibidor Sistema Inmune
	Talidomida			
	Pomalidomida			
Terapia dirigida	Inhibidor proteasoma	Bortezomib	Inhibidor proteasoma	
		Carfilzomib		
TERAPIA COADYUVANTE	Corticosteroide	Glucocorticoide	Dexametasona	Inhibidor síntesis de prostaglandina

Tabla 3: Clasificación de la terapia farmacológica. Fuente: Elaboración propia.

1.3.2 Etapas de la terapia farmacológica

Se describen a continuación las etapas generales en el tratamiento del mieloma múltiple refractario.

- Terapia inicial

El tipo de tratamiento administrado difiere en función de la edad del paciente, estratificándose en dos grupos, mayores de 65 años y menores de 65 años. Se basa en combinaciones de inmunoterapia, terapia dirigida y quimioterapia junto con corticoides.

Para los pacientes mayores de 65 años (17):

- Daratumumab + Bortezomib + Melfalán + Prednisona (Dara-VMP).
- Daratumumab + Lenalidomida + Dexametasona (Dara-Rd).
- Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona (VRD).

Para los pacientes menores de 65 años (17):

- Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona (VRD).
- Daratumumab + Bortezomib + Talidomida + Dexametasona (Dara-VTP)

- Terapia de intensificación

El trasplante autólogo de médula ósea es una opción para aquellos pacientes que tras la terapia inicial persisten los síntomas CRAB (17). No tiene un efecto curativo, pero

provoca el retraso de la progresión de la enfermedad. Para considerar como candidato a un paciente, debe tener menos de 65 años y no presentar contraindicaciones como padecer cirrosis hepática, infecciones y hepatopatías (6,27).

Anterior al trasplante, se recolectan las células madre del paciente, se administra una terapia de intensificación con melfalán con el objetivo de eliminar todas las células plasmáticas y, por último, se procede al trasplante (Ver figura 3). Una vez realizado, se valora la posibilidad de administrar varios ciclos de la terapia de inducción utilizada anteriormente (17). Con la terapia inicial se consigue una disminución de células tumorales, lo que conlleva a que en el periodo de recolección de células madre, las células recogidas sean sanas y no tumorales. En aquellos pacientes que son candidatos, se debe evitar el uso del melfalán como terapia inicial debido a que aumenta el riesgo de mielodisplasia posterior a la intervención (27)

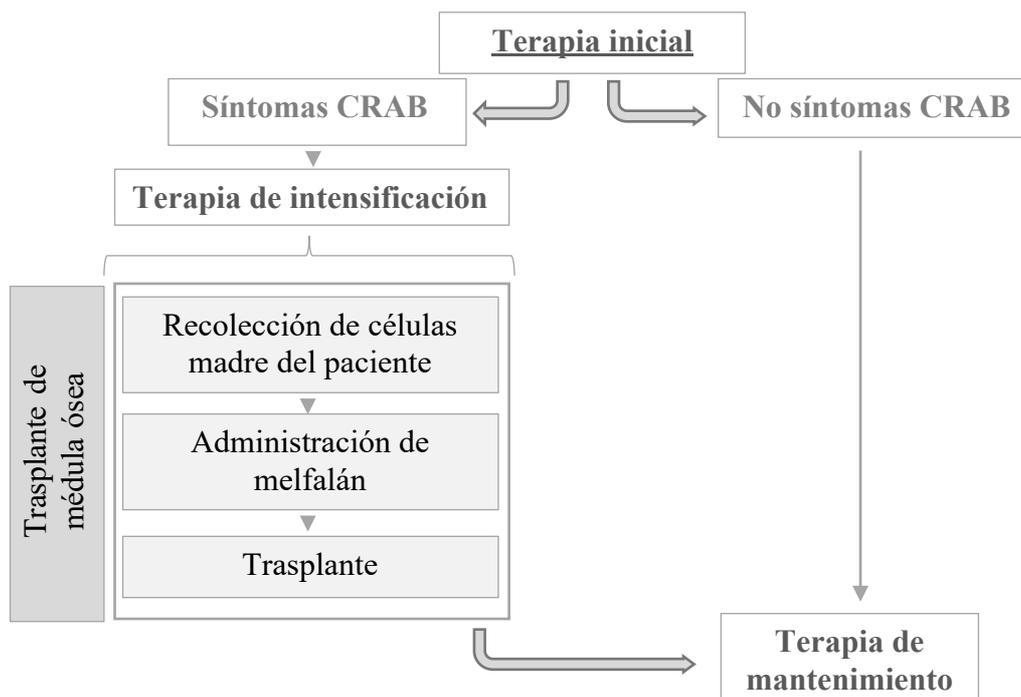


Figura 3: Etapas del tratamiento de intensificación. Fuente: Elaboración propia.

- **Terapia de mantenimiento**

Hace referencia al tratamiento continuo después de la terapia inicial, cuyo objetivo es prolongar la remisión y prevenir la recaída de la enfermedad (6). La lenalidomida y la combinación de lenalidomida + bortezomib son los tratamientos de elección (17).

○ Terapia de refractariedad

Algunos pacientes, pese a estar en tratamiento, experimentan la progresión de la enfermedad desarrollando mieloma múltiple refractario o recurrente. Este nuevo escenario se define con la aparición de nuevas lesiones óseas, hipercalcemia, anemia, aumento de la PM y disminución del filtrado glomerular (8).

En cuanto a la terapia farmacológica, los pacientes son estratificados, en primer lugar, en función de si son refractarios o no a lenalidomida, y, en segundo lugar, en función de su refractariedad al daratumumab. Aquellos pacientes que no son refractarios a la lenalidomida o que no se les ha administrado previamente, la elección sería un régimen de tripletes compuesto por (17):

- Daratumumab + Lenalidomida+ Dexametasona (Dara-Rd) .
- Carfilzomib + Lenalidomida + Dexametasona (KRD).

En contraposición, aquellos pacientes que son refractarios al tratamiento de lenalidomida la opción sería combinaciones en ausencia de lenalidomida (17):

- Isatuximab + Carfilzomib + Dexametasona (Isa-Kd).
- Carfilzomib + Dexametasona (Kd).
- Daratumumab + Bortezomib + Dexametasona (Dara-Vd).
- Isatuximab + Pomalidomida + Dexametasona (Isa-Pd).
- Pomalidomida + Bortezomib + Dexametasona (PVd).

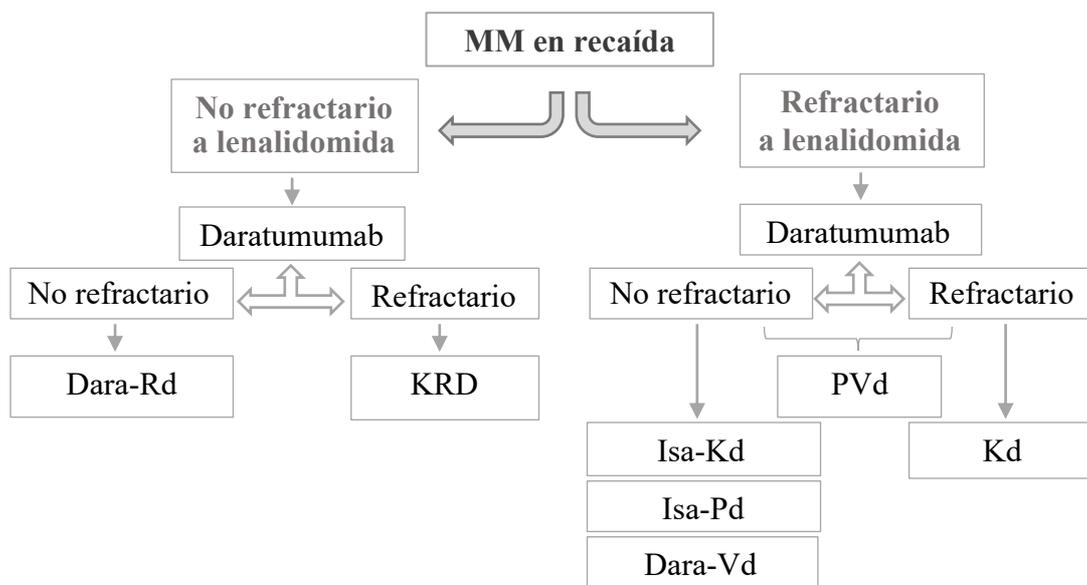


Figura 4: Diagrama de flujo del tratamiento en estado de refractariedad. Fuente: Elaboración propia a partir de: Manual Práctico de Hematología Clínica (7.ª ed.)(17). Leyenda: Dara-Rd: daratumumab, lenalidomida, dexametasona. KRD: carfilzomib, lenalidomida, dexametasona. Isa-Kd: isatuximab, carfilzomib, dexametasona. Isa-Pd: isatuximab, pomalidomida, dexametasona. Dara-Vd: daratumumab, bortezomib, dexametasona. PVd: pomalidomida, bortezomib, dexametasona. Kd: carfilzomib, dexametasona.

1.3.4 Pronóstico

Se trata de una enfermedad incurable que va progresando en el tiempo de manera desfavorable. El actual tratamiento consigue una supervivencia entono a 5 años, pero se está investigando hacia fármacos que consigan elevar dichos datos. Para contrastar la evolución desfavorable, se estudian las concentraciones de albúmina, beta-2 microglobulina y lactato deshidrogenasa. Como consecuencia del final fatal de la enfermedad, en las últimas etapas se ofrece por parte del equipo médico información sobre cuidados paliativos y la inclusión de todas aquellas medidas que puedan mejorar la calidad de vida del paciente (28).

1.4 TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS

Pese a los nuevos avances y opciones terapéuticas desarrolladas durante los últimos años, una gran parte de los pacientes no obtienen respuesta efectiva, o bien, dichos tratamientos no presentan una tolerancia homogénea. El objetivo de las nuevas terapias se basa en conseguir una respuesta prolongada en el tiempo que impida la refractariedad de la enfermedad, mejore la tolerancia y evite la resistencia de los tratamientos ya utilizados.

Es importante descubrir dianas terapéuticas que se expresen en mayor medida en las células tumorales, consiguiendo así una terapia más selectiva en la que los efectos adversos no sean un condicionante (29). La inmunoterapia está logrando ser la estrategia principal para diversas neoplasias como el mieloma múltiple. Actualmente, hay un aumento en el desarrollo clínico de tratamientos basados en el control del sistema inmune mediante su activación o inhibición. Debido a su selectividad, consiguen menos efectos adversos que otras terapias ya utilizadas como la quimioterapia (30).

1.4.1 Anticuerpos biespecíficos

La rápida expansión y progreso en el campo de los anticuerpos terapéuticos se debe a la habilidad de los anticuerpos monoclonales para unirse específicamente a antígenos y neutralizar o estimular su actividad (31).

Un anticuerpo monoclonal hace referencia a una proteína producida en el laboratorio que ha sido elaborada para reconocer y unirse específicamente a un antígeno. Debido al éxito terapéutico conseguido tras su uso, se han desarrollado nuevos enfoques y modificaciones del formato molecular convencional para conseguir estructuras

proteicas que tienen la capacidad de unirse a dos antígenos diferentes, denominadas anticuerpos biespecíficos (31).

Un anticuerpo biespecífico difiere de un anticuerpo monoclonal en el número de dianas al que es capaz de unirse con una alta especificidad. Estas nuevas estructuras tienen la capacidad de interferir con dos dianas de manera simultánea lo que les proporciona ventajas frente a los anticuerpos convencionales. Están constituidos por una cadena polipeptídica que enlaza dos fragmentos variables del anticuerpo. Un fragmento tiene especificidad por el antígeno expresado en las células plasmáticas y el otro fragmento por el antígeno presente en los linfocitos T (32).

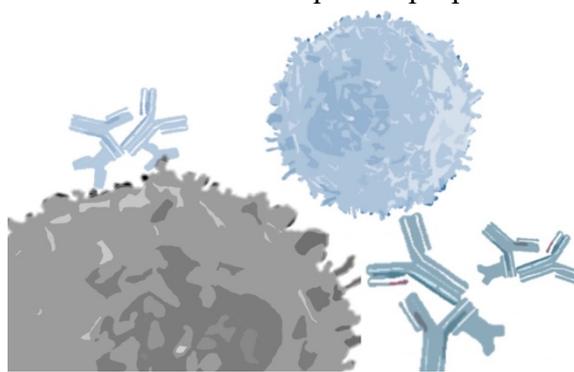


Figura 5: Interacción simultánea del anticuerpo biespecífico con dos dianas terapéuticas. Fuente: Rader, C.(2020).(34).

Sus aplicaciones clínicas fundamentan en:

- Bloqueo de dos receptores presentes en la superficie de las células.
- Inhibición de dos ligandos.
- Entrecruzamiento de dos tipos de receptores.
- Captación de linfocitos T.

En la inmunoterapia frente al mieloma múltiple los anticuerpos biespecíficos utilizados son los denominados: Anticuerpos biespecíficos de células T. Coordinan el reclutamiento y la activación de las células T junto con la interacción con receptores específicos de la célula tumoral provocando su lisis. Actúan a nivel del receptor CD3 expresado en los linfocitos T y a nivel de proteínas sobreexpresadas en las células del mieloma (33). Se está investigado entorno al antígeno BCMA debido a que un aumento en su concentración se relaciona con la progresión de la enfermedad, lo que justifica que los nuevos tratamientos se dirijan hacia dicho antígeno (34). También, se están estudiando fármacos frente al receptor de proteína G de clase C, grupo 5 y miembro D (GPCR5D) con el desarrollo de talquetamab, un anticuerpo biespecífico cuyas dianas son el receptor GPCR5D y el CD3 (35).

2. OBJETIVOS

Aunque los tratamientos actuales del mieloma múltiple han mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes, el 85-90% progresan a estadios de refractariedad o de reincidencia y su pronóstico es de 5 años una vez diagnosticados (5). El tratamiento farmacológico actual es ineficaz, por lo que, en los últimos años se está investigando hacia líneas que superen la eficacia de los tratamientos convencionales. El desarrollo de anticuerpos biespecíficos como el teclistamab está siendo el punto de mira de los laboratorios farmacéuticos para aquellos pacientes en los que el tratamiento de primera línea no ha sido eficaz (15).

Los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado son:

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre la inmunoterapia basada en el anticuerpo biespecífico teclistamab.
1. Evaluar la eficacia del tratamiento con teclistamab frente al tratamiento convencional: Ensayos MajesTEC-1 y LocoMMotion.
2. Actualización del estado de los ensayos clínicos en marcha con teclistamab.

3. METODOLOGÍA Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

Para llevar a cabo la redacción del presente Trabajo de Fin de Grado, ha sido realizada una búsqueda bibliográfica a partir de diferentes fuentes, las cuales se detallan a continuación (Ver figura 6):

1. Libros electrónicos y físicos: En la Biblioteca CRAI Dulce Chacón de la Universidad Europea de Madrid. Se buscó en las secciones de Inmunología, Farmacología, Oncología y Hematología, seleccionando aquellos publicados a partir de 2018. También se utilizó la bibliografía de la biblioteca del Hospital Ruber Juan Bravo filtrando por aquellos que formaban parte del Servicio de Hematología Clínica y realizando un mayor hincapié en las guías hematológicas.
2. Bases de datos: Se utilizaron las bases de datos 'PubMed', 'Clinical Trials', 'Medlineplus', 'Scopus' y 'UpToDate', realizando búsquedas avanzadas que incluyeran las siguientes palabras claves: 'Multiple Myeloma', 'Immunotherapy', 'Pharmacological Treatment', 'Teclistamab', 'Bispecific Antibody' y 'Clinical Trials' combinado con el operador booleano 'AND' y con la inclusión de filtros como

'Free Full Text' y de un intervalo de artículos publicados desde 2018 con la opción '5 Years', se utilizaron como criterios de exclusión aquellos artículos repetidos en las diferentes bases de datos y los clasificados como casos clínicos.

- Finalmente, se accedió a las páginas de la Agencia Española Del Medicamento CIMA, Vademecum y a la Guía de Mieloma Múltiple de 2023 para la revisión de las fichas técnicas de los fármacos mencionados durante el TFG. En el caso del 'Teclistamab' se filtró por 'No Comercializado' y para el resto de los fármacos por 'Comercializado'.

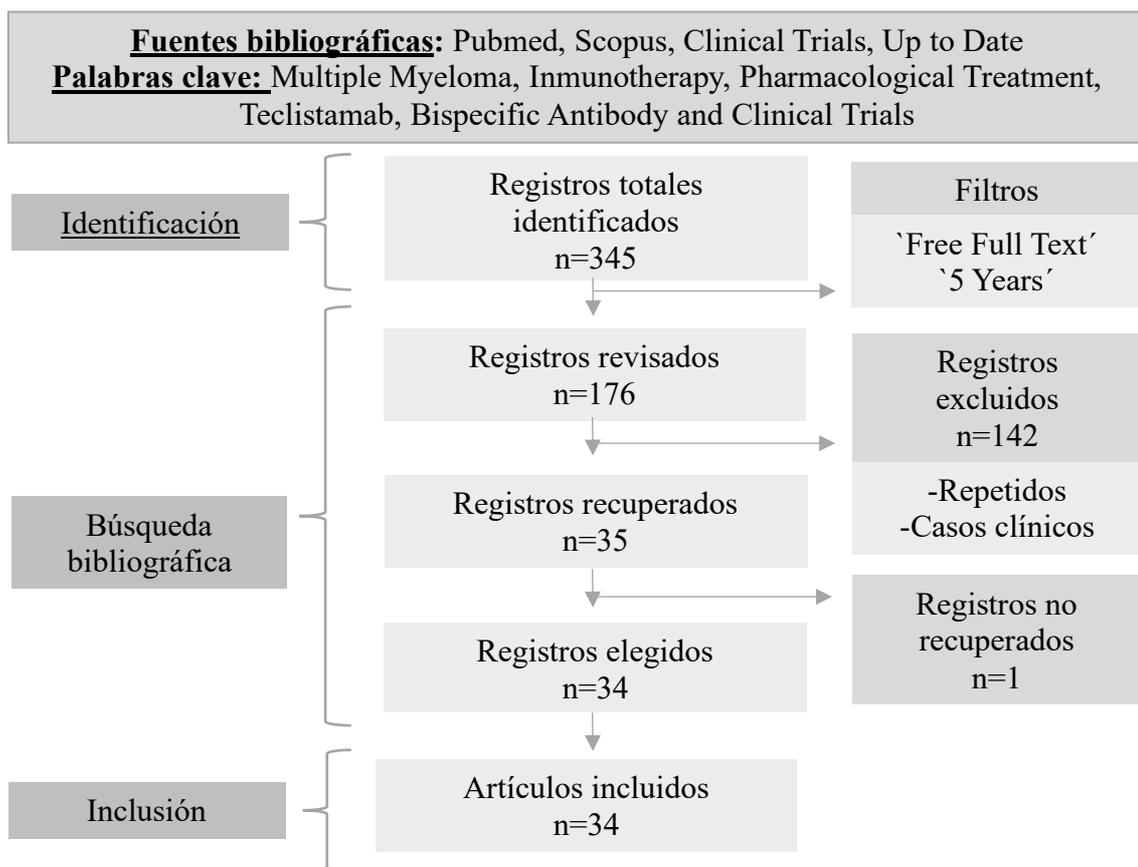


Figura 6: Diagrama de flujo basado en la búsqueda bibliográfica de artículos científicos. Elaboración propia.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS: TECLISTAMAB

4.1.1 Mecanismo de acción del Teclistamab

Teclistamab es un anticuerpo biespecífico que adquiere el nombre comercial de Tecvayli denominado por el laboratorio Janssen (36). Está diseñado para unirse al receptor CD3 expresado en los linfocitos T y al antígeno BCMA expresado en las células plasmáticas de mieloma múltiple, cuyo mecanismo de lisis celular es mediado por

citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC, Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity). Al unirse a estas proteínas, provoca la activación de los linfocitos T y los dirige específicamente hacia las células plasmáticas anormales BCMA+ (34). La eliminación de las células del mieloma es producida por diferentes mecanismos, entre ellos, la liberación de enzimas como las granzimas y de citoquinas como el interferón- γ , el factor de necrosis tumoral- α , la interleucina-6 y la interleucina-2 como consecuencia de la activación de los linfocitos T (37). Dicho proceso no precisa de la presentación antigénica previa por el complejo principal de histocompatibilidad (34).

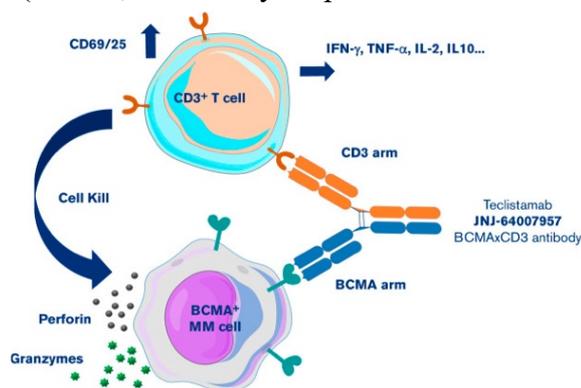


Figura 7: Mecanismo de acción del teclistamab.

Fuente: Pillarisetti, (2020) (35).

Durante el primer mes de tratamiento, ha sido observada la activación de los linfocitos T y su redistribución hacia las áreas donde se encuentran las células plasmáticas anormales. La disminución de los linfocitos B se produce como consecuencia de la activación de los linfocitos T y por tanto de su ataque a las células del mieloma. También, ha sido observada la reducción del BCMA soluble en la mayoría de los pacientes. Por otro lado, se ha observado la inducción de las citocinas séricas, proteínas que el sistema inmunológico produce en respuesta a la presencia de células cancerosas y que ayudan a la activación de los linfocitos T. Esta inducción desencadena una señal positiva que apoya que el tratamiento con teclistamab está activando el sistema inmunológico para combatir la enfermedad (38).

4.1.2 Autorización y registro

Los resultados positivos del estudio MajesTEC-1 se presentaron a las autoridades reguladoras, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en Europa, para su revisión y aprobación (36). La aprobación concedida para el medicamento biológico teclistamab refiere a las necesidades médicas no abordadas mediante la autorización de comercialización condicional. Está sujeta a los resultados beneficiosos de los ensayos clínicos en curso para su autorización fuera del margen de uso compasivo (39).

Teclistamab está aprobado en la Unión Europea el 24 de Agosto de 2022 por la EMA para el tratamiento del mieloma múltiple refractario y recurrente en pacientes que han recibido tres o más terapias previas a su administración y el 25 de Octubre de 2022 en Estados Unidos por la FDA para pacientes que padecen mieloma múltiple y han estado en tratamiento con cuatro líneas previas en las que se incluye: un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 (36).

4.2 ENSAYO CLÍNICO MAJESTEC-1

Un ensayo clínico es un procedimiento experimental que se realiza en humanos con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia del fármaco a desarrollar. Los datos recogidos, son utilizados por las agencias reguladoras de cada país como referente para la aprobación y el registro del medicamento. El objetivo principal de los ensayos clínicos con teclistamab se basa en la medición de la eficacia cuya demostración es contrastada por los siguientes indicadores (8):

- Tasa de Respuesta Completa (RC): porcentaje de pacientes con <5% de células plasmáticas en la médula ósea y carencia de PM en muestras de suero y orina.
- Tasa de Respuesta Parcial (RP): porcentaje de pacientes con una disminución del 50-90% de PM en suero y de >90% en orina y disminución de las cadenas libres ligeras >50%.
- Tasa de Respuesta Objetiva (ORR): porcentaje de sujetos que obtienen respuestas significativas al tratamiento $(RC + RP / n^{\circ} \text{pacientes estudiados}) \times 100$.
- OS (Overall Survival): tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la supervivencia de los pacientes.
- SLP (Supervivencia Libre de Progresión): tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la progresión por causas ajenas a la mortalidad.
- TTP (Tiempo de Progresión): tiempo que transcurre desde que se inicia el tratamiento hasta que la enfermedad progresa hasta la mortalidad.
- DOR (Duración de la Respuesta): tiempo transcurrido desde que se observa la primera respuesta hasta que progresa la enfermedad.
- TNT (Tiempo hasta el siguiente tratamiento): tiempo que transcurrido entre la inclusión del paciente en el ensayo clínico hasta el siguiente tratamiento o la mortalidad.
- Concentración de fármaco en suero.

- Concentración de anticuerpos anti-fármaco.

Para el teclistamab, el ensayo clínico realizado que se presentó a las autoridades para su aprobación fue el MajesTEC-1. Fue realizado en humanos, abierto, de un solo brazo y multicéntrico del que forman parte 219 pacientes con una edad menor a 65 años (40). Está formado por dos fases. En la Fase I se recogieron datos sobre la dosis y la vía de administración efectiva, cuyo objetivo principal era establecer la pauta posológica para su utilización posterior en la segunda parte del estudio. En la Fase II los objetivos se centraron en evaluar la seguridad y tolerabilidad a la dosis descrita en la Fase I. En ambas fases, los pacientes debían de reunir y cumplir con los criterios de inclusión, entre ellos, ser mayor de edad, tener un diagnóstico de mieloma múltiple refractario o reincidente o ser intolerantes a las terapias convencionales, haber estado en tratamiento con un inhibidor del proteasoma como el bortezomib y con un inmunomodulador como la lenalidomida y carecer de tratamientos específicos al BCMA. Además, en la Fase II debían de haber estado en tratamiento previo con un anticuerpo frente al CD38 como el daratumumab (36).

Durante la Fase I, los pacientes se sometieron a diferentes dosis y vías de administración, las cuales se iban incrementando, partiendo de un rango de 0,3-19,2µg/kg una vez cada dos semanas o 19,2-720µg/kg una vez por semana, ambas por vía intravenosa, o 80-3000µg/kg por vía subcutánea una vez a la semana (40). Transcurridos 6.1 meses, se obtuvo una ORR en el 61% de los 33 pacientes tratados con la dosis recomendada para la fase II que eran refractarios a los tratamientos convencionales, reflejándose una tasa de SLP en el 67%. Además, el 40% alcanzó una RC. La primera respuesta se confirmó al mes de iniciar el tratamiento y a los tres meses se alcanzó la RC (36) (Ver tabla 4).

Durante la Fase II se evaluó y concluyó que el teclistamab provocaba una respuesta sólida y continuada en el tiempo en 125 pacientes con mieloma múltiple refractario a triple línea de tratamiento. Como resultados primarios para evaluar la eficacia obtenidos en una media de seguimiento primario de 14,1 meses, se obtuvo una ORR en el 63% y la RC se experimentó en el 39,4% de los pacientes. Por último se obtuvo una DOR de 18,4 meses (36) (Ver tabla 4).

	FASE I			FASE II			
OBJETIVOS	RP2P			Seguridad			
				Tolerabilidad			
Nº PACIENTES REFRACTARIOS	N=33			N=125			
PROCEMIENTO	Escalada de dosis			Expansión de la dosis RP2P			
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Vía IV	Vía SC		Vía SC			
PERIODICIDAD	1 vez cada 15 días	1 vez a la semana		1ª semana			Mantenimiento
				Día 1	Día 3	Día 5	1 vez a la semana
DOSIS	0,3-19,2 µg /kg	19,2-720 µg /kg	80-3000 µg /kg	0,06 mg/kg	0,3 mg/kg	1,5 mg/kg	1,5 mg/Kg
CRITERIOS DE VALORACIÓN DE LA EFICACIA	Seguimiento primario (meses)	6,1		Seguimiento primario (meses)			14,1
	ORR (% pacientes)	61%		ORR (% pacientes)			63%
	SLP	6 meses		DOR			18,4 meses
		67%					
RC (% pacientes)	3 meses		RC (% pacientes)			39,4%	
	40%						

Tabla 4: Clasificación de los resultados obtenidos en el ensayo MajesTEC-1. Fuente: Elaboración propia a partir de: Kang C. 2022. (36) Leyenda: RP2D: dosis recomendada para fase II. IV: intravenoso. SC: subcutáneo. ORR: tasa de respuesta objetiva. SLP: supervivencia libre de progresión. DOR: duración de la respuesta. RC: tasa de respuesta completa.

Los resultados recogidos de la Fase II se relacionaban con los de la Fase I, concluyendo una ORR del 64%, una RC del 30% y una DOR de 12 meses en el 66% de los pacientes. Con el mencionado estudio fue confirmada la mejora en la salud y por ende en la calidad de vida de los pacientes (36).

Haciendo referencia a los efectos adversos de ambas fases, los más repetidos durante la Fase I fueron el síndrome de liberación de citoquinas, experimentado por el 70% de los participantes y neutropenia por el 65%. En la Fase II el 100% de los pacientes experimentaron efectos adversos, siendo el 94,5% de grado 3-4 como neutropenia,

infecciones recurrentes, anemia, trombocitopenia y linfopenia. Los eventos adversos graves se relacionaron con el desarrollo de patologías como Covid-19 y neumonías acompañadas de pirexia. El estudio tuvo que ser interrumpido para dos pacientes debido a que desencadenaron neumonía y leucoencefalopatía multifocal progresiva. En el 63,6% se procedió a la omisión del estudio y la dosis se redujo en el 0,6%. La muerte fue experimentada por el 41,2% debido a la progresión de la enfermedad y en relación con el tratamiento. La inmunogenicidad fue evaluada en 238 pacientes desarrollándose en un paciente anticuerpos anti-teclistamab de bajo título (36).

Con respecto a la farmacocinética, se observó que era proporcional a la dosis administrada, el estado estacionario fue alcanzado a la séptima dosis de mantenimiento siendo la concentración máxima 25,3µg/ml conseguido a las 48,9h. Además, el teclistimab administrado vía subcutánea tenía una biodisponibilidad del 69% (36).

A día de hoy, las fases I y II siguen en reclutamiento, siendo la participación estimada de 282 y 244 pacientes respectivamente (41,42). Una vez aprobada la autorización de teclistamab, se iniciaron los protocolos de uso compasivo con el propósito de tener acceso a su administración con anterioridad a la autorización de comercialización para aquellos pacientes que no son candidatos para participar en un ensayo clínico. Dicho programa concierne a pacientes mayores de edad, de ambos sexos que padecen mieloma múltiple en recaída o refractario en los cuales las opciones terapéuticas convencionales han fracasado y no son elegibles para su participación en los ensayos clínicos (43).

4.2.1 Programa de dosificación en uso

Se presenta como una solución inyectable vía subcutánea, está comercializado en dos presentaciones en las que difiere la dosis del principio activo: Tecvayli de 10mg/ml y Tecvayli en 90mg/ml en viales de 3ml y de 1,7ml respectivamente (38) (Figura 8). Se administra en dosis escalada de días alternos (0,06, 0,3 Y 1,5 mg/kg) (Ver tabla 5).

Una vez ha sido completado, se inicia la pauta de mantenimiento constituida por una dosis semanal de 1,5mg/kg (44).

Previamente, se implanta la premedicación constituida por fármacos glucocorticoides como



Figura 8: Presentaciones del teclistamab.

Fuente: Tecvayli: Package Insert (45)

la dexametasona, antihistamínicos como la difenhidramina y antipiréticos como el paracetamol con el fin de disminuir los efectos adversos que pueda conllevar su administración (44) (Ver tabla 5).

La duración del tratamiento se extiende hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad que no garantice la seguridad del tratamiento siendo la dosis máxima tolerada de 6mg/kg (38).

PREMEDICACIÓN	Glucocorticoides	Antihistamínicos	Antipiréticos
	Dexametasona	Difenhidramina	Paracetamol
TRATAMIENTO CON TECLISTAMAB	Pauta posológica	Día	Dosificación
	Escalada de dosis	1	0,06mg/Kg
		3	0,3mg/Kg
		5	1,5mg/Kg
Pauta de mantenimiento	1 vez por semana	1,5mg/Kg	

Tabla 5: Pauta posológica del teclistamab en dosis escalada. Fuente: elaboración propia a partir de: Ficha técnica Tecvayli CIMA (38).

4.2.2 Comparativa del teclistamab con la terapia farmacológica de aplicación

Debido a que en el ensayo MajesTEC-1 se evalúa únicamente la dosis, la vía de administración y la eficacia intrínseca del fármaco, se están realizando ensayos en los que dichos resultados se comparan con un brazo control, es decir, un fármaco o una combinación de fármacos perteneciente a la terapia farmacológica aplicada. El estudio completado en este marco se basa en la comparación de los datos recogidos en el MajesTEC-1 con los obtenidos en el LocoMMotion (45).

El estudio LocoMMotion se trata de un estudio observacional, prospectivo de fase IV, formado por 766 pacientes mayores de 75 años y cuya fecha de diagnóstico no sobrepasaba los 6 años a los que se administró la terapia médica utilizada en el mundo real (RWPC, Real World Physician's Choice) formada principalmente por bortezomib, daratumumab, pomalidomida, carfilzomib, dexametasona y sus combinaciones, con una media de seguimiento de 18,2 meses (46) (Ver tabla 6). Para la medición de la eficacia se

tomaron como variables la SLP, el TTNT y la OS, siendo SLP_{RWPC} : 3,6; $TTNT_{RWPC}$: 4,9; OS_{RWPC} : 14,4 y $SLP_{MajesTEC-1}$: 11,30; $TTNT_{MajesTEC-1}$: no alcanzada; $OS_{MajesTEC-1}$: 18,27(46).

VARIABLES	MajesTEC-1	RWPC
Número de participantes	N=165	N=766
Edad	<65 años	>75 años
Sexo	Ambos	Ambos
Tiempo de seguimiento (meses)	14,1	18,2
Fármacos	Teclistamab	Bortezomib
		Daratumumab
		Pomalidomida
		Lenalidomida
		Carfilzomib
SLP (meses)	11,30	3,6
TTNT (meses)	No alcanzado	4,9
OS (meses)	18,27	14,4

Tabla 6: Comparación MajesTEC-1 frente a LocoMMotion. Fuente: elaboración propia a partir de: Krishnan A, 2023(46). Leyenda: RWPC Real World Physician's Choice.; SLP: supervivencia libre de progresión. TTNT: tiempo hasta el próximo tratamiento. OS: supervivencia general.

Tras la comparación de ambos estudios, se concluyó la superioridad en la eficacia de teclistamab frente al tratamiento convencional en pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivante con tres líneas previas. En este sentido, en el futuro, una vez terminados dichos estudios, se pretende tener una visión general sobre la potencia de ambos tratamientos y la demostración de la superioridad o no en la eficacia del fármaco estudiado (46).

4.3 ESTADO ACTUAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ACTIVOS/ ABIERTOS CON TECLISTAMAB

En los ensayos clínicos en reclutamiento se procede a la inclusión de los pacientes en el estudio, la cláusula principal es el padecimiento de mieloma múltiple refractario, además, de no estar embarazada o en periodo de lactancia y en el caso de los varones no tener hijos durante el estudio y los tres meses siguientes a su finalización. En los ensayos clínicos activos, la fase de reclutamiento ha finalizado y las fases clínicas se encuentran en curso. Dichos ensayos se basan en la comparación y evaluación de la eficacia y la tolerabilidad de teclistamab tanto en monoterapia como en combinación con las terapias convencionales frente a los fármacos utilizados en la práctica clínica habitual con el fin de obtener resultados, los cuales, serán utilizados en el futuro para desarrollar estrategias terapéuticas que consigan la remisión de la enfermedad con la mayor efectividad y eficiencia posibles.

El número total de los ensayos clínicos actuales son 9, de los cuales, 1 se encuentra activo (Majestec-2) y los 8 restantes en reclutamiento (Majestec-1, Majestec-3, MajesTEC-4, MajesTEC-5, MajesTEC-7, MajesTEC-9, RedirecTT-1, TRIMM-3) , están formados por una totalidad de 4.742 pacientes de ambos sexos con una edad superior a 18 años. Hasta que los estudios enumerados concluyan, los resultados obtenidos se mantienen confidenciales (Ver tabla 6).

Los objetivos han sido medidos en base al estudio de las siguientes variables (Ver apartado 4.2):

- Tasa de Respuesta Completa (RC).
- Tasa de Respuesta Parcial (RP).
- Tasa de Respuesta Objetiva (ORR).
- OS (Overall Survival).
- SLP (Supervivencia Libre de Progresión).
- TTP (Tiempo de Progresión).
- DOR (Duración de la Respuesta).
- TNT (Tiempo hasta el siguiente tratamiento).
- Concentración de fármaco en suero.
- Concentración de anticuerpos anti-fármaco.

Tabla 6: clasificación de los ensayos clínicos con teclistamab. Fuente: elaboración propia a partir de Clinical Trials.

Ensayo	IDENTIFICADOR	DURACIÓN	ESTADO	FASE	N° PARTICIPANTES	SEXO	EDAD	ESTADO DEL PARTICIPANTE	GRUPOS FARMACOLÓGICOS	MEDICAMENTOS	BRAZOS		ASIGNACIÓN	ENMASCARAMIENTO	OBJETIVOS
											2	1			
MajesTEC-1	NCT03145181	05/2017-05/2025	Reclutamiento	I	282	Ambos	> 18 años	Enfermo	Anticuerpo Biespecifico	Tec	Tec-IV	Tec-SC	No aleatorizado	Abierto	Dosis, seguridad y tolerabilidad Eficacia
	NCT04557098	09/2020-05/2025		Tec-SC											
MajesTEC-2	NCT04722146	03/2021-06/2024	Activo	I	140	Ambos	> 18 años	Enfermo	Inmunosupresor	Tec	Tec-Dara-Poma	No aleatorizado	Abierto	Seguridad y tolerabilidad del teclistamab en combinación	
										Dara	Tec-Dara-Len-Borte (21 días)				
										Poma	Tec-Niro				
										Len	Tec-Len				
MajesTEC-3	NCT05083169	10/2021-10/2026	Reclutamiento	III	560	Ambos	> 18 años	Enfermo	Inmunosupresor	Tec	Tec-Dara	Aleatorizado	Abierto	Evaluación de la eficacia de Tec-Dara junto con DPd o con DVd	
										Dara					
										Poma	DPd				
										Borte	DVd				
MajesTEC-4	NCT05243797	04/2022-12/2031	Reclutamiento	III	1500	Ambos	> 18 años	Enfermo	Inmunosupresor	Tec	Tec-Len	Paralela	Abierto	Evaluación de los beneficios de teclistamab y lenalidomida en combinación frente a monoterapia.	
										Len					
										Dex					
MajesTEC-5	NCT05695508	12/2022-05/2027	Reclutamiento	II	50	Ambos	> 18 años	Enfermo	Inmunosupresor	Tec	Tec-DRd	No aleatorizado	Abierto	Seguridad, tolerabilidad y eficacia de Tec-DRd, Tec-DVRd, Tec-DR	
										Dara	Tec-DR				
										Len	Tec-DR				
										Borte					
										Dex	Tec-DR				
MajesTEC-7	NCT05552222	10/2022-05/2033	Reclutamiento	III	1060	Ambos	> 18 años	Enfermo	Inmunosupresor	Tec	Tec-DR	Aleatorizado	Abierto	Eficacia de Tec-DR frente DRd	
										Dara					
										Len	DRd				
										Dex					
MajesTEC-9	NCT05572515	03/2023-08/2031	Reclutamiento	III	590	Ambos	> 18 años	Enfermo	Inmunosupresor	Tec	Tec	Aleatorizado	Abierto	Eficacia de teclistamab frente PVd/Kd	
										Poma					
										Borte					
										Carfi	Kd				
RedresTE-1	NCT04586626	12/2020-03/2024	Reclutamiento	I	164	Ambos	> 18 años	Enfermo	bsAb	Tec	Tec-Tal-Dara	No aleatorizado	Abierto	Régimen terapéutico y seguridad	
										Tal	Tec-Tal				
										Dara					
TRIMM-3	NCT05338775	05/2022-10/2025	Reclutamiento	I	152	Ambos	> 18 años	Enfermo	bsAb	Tec	Tec-AniPDI	No aleatorizado	Abierto	Dosis de inhibidor PD-1. Seguridad y tolerabilidad de la combinación de teclistamab o talquetumab con un anti PD-1	
										Tal	Tal-AniPDI				

Leyenda: Tec: Teclistamab, Dara: Daratumumab, Poma: Pomalidomida, Len: Lenalidomida, Borte: Bortezomib, Niro: Nirogacestar, DRd: Daratumumab + Pomalidomida + Dexametasona, DVd: Daratumumab, Bortezomib, Dexametasona, Tec-DRd: Teclistamab + Daratumumab + Lenalidomida + Dexametasona, Tec-DR: Teclistamab + Daratumumab + Lenalidomida, Tec-DVRd: Teclistamab + Daratumumab + Lenalidomida + Dexametasona, Kd: Carfilzomib + Dexametasona, Kd: Carfilzomib + Dexametasona, Tal: Talquetumab, Talquetumab + Dexametasona, Tal: Talquetumab.

5. CONCLUSIONES

En los últimos años, ha habido una evolución significativa en las terapias utilizadas tanto en el ámbito de primera línea como en la recaída, consiguiendo así una mejora en las tasas de supervivencia. Los avances en la inmunoterapia han sido claves en este progreso al proporcionar combinaciones efectivas de medicamentos con perfiles de toxicidad aceptables. A pesar de los mencionados avances, la actual investigación se fundamenta en el campo de los anticuerpos biespecíficos, cuyo mecanismo de acción está provocando una evolución significativa en la investigación de enfermedades mortales por parte de los laboratorios farmacéuticos.

El objetivo del mencionado TFG ha sido la revisión del teclistamab y podemos concluir que:

1. Los resultados prometedores obtenidos en el ensayo clínico MajesTEC-1 sostienen la concesión de la autorización condicional de teclistamab por parte de la EMA y la FDA como tratamiento para el mieloma múltiple refractario en aquellos pacientes en los que la terapia convencional es ineficaz y no existen otras opciones.
2. La superioridad de la eficacia en la administración de teclistamab (MajesTEC-1) frente a los tratamientos utilizados en la práctica clínica habitual (LocoMMotion) justifica la ventaja clínica del tratamiento con anticuerpos biespecíficos.
3. Se encuentran abiertos un total de 9 ensayos donde se combina el teclistamab junto con tratamientos convencionales para evaluar los posibles efectos potenciadores, de manera que en el futuro se obtengan combinaciones de fármacos con la mayor eficiencia de erradicación de la enfermedad posible.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10th ed. Elsevier; 2022.
2. Regueiro JR, editor. Inmunología: biología y patología del sistema inmunitario. 5.a edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2022.
3. Yu B, Jiang T, Liu D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. diciembre de 2020;13(1):125.
4. Navarro-Almenzar B, Cabañas-Perianes V, Belmonte MJM. Mieloma múltiple. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. noviembre de 2020;13(20):1142-8.
5. 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*. marzo de 2021;32(3):309-22.
6. Dra. Beatriz Aguado, Dr. Adrián Alegre, Dra. María Jesús Blanchard, Dra. Teresa Cedena, Dra. María José Cejalvo, Dr. Felipe De Arriba, et al. Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma. Luzán 5 Health Consulting S.A.; 2021. 94 p.
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. agosto de 2022;97(8):1086-107.
8. Carlos Aguilar Franco, Abelardo Báez García, Alejandra Blum Domínguez, Julio Dávila Valls, Fernando Escalante Barrigón, Alfonso García de Coca, et al. Hematoguía: Mieloma. Grupo de Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León [Internet]. Vol. 5.1. Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia; 2023. 81 p. Disponible en: <http://www.sclhh.org/docs/pdf/consenso/guia%20mieloma%202023.pdf>
9. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. diciembre de 2016;43(6):676-81.
10. Euken Ranedo Rodríguez, Nerea Berlanga Rubio, Mario Franco Sánchez, Sara Borao Pérez. Mieloma Múltiple. 2023; Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/mieloma-multiple/>
11. Diagnóstico del mieloma múltiple | Janssen Contigo [Internet]. Disponible en: <https://www.janssencontigo.es/es-es/mieloma-multiple/diagnostico>
12. Prueba de marcador tumoral de microglobulina Beta-2 (B2M): Prueba de laboratorio de MedlinePlus. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-marcador-tumoral-de-microglobulina-beta-2-b2m/>
13. Mieloma múltiple - Hematología y oncología [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-de-las-c%C3%A9lulas-plasm%C3%A1ticas/mieloma-m%C3%BAltiples>

14. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol.* junio de 2019;37(S1):62-5.
15. Medical Masterclass contributors, Firth J. Haematology: multiple myeloma. *Clin Med.* enero de 2019;19(1):58-60.
16. Jacob P Laubach. Multiple myeloma: Initial treatment. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-initial-treatment?search=mieloma%20multiple&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#
17. Miguel A. Sanz, Enric Carreras. Manual Práctico de Hematología Clínica. Miguel Angel Sanz Alonso, Enric Carreras i Pons. 2022.
18. Mefalan [Internet]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m013.htm>
19. Ficha técnica darzalex 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101001/FT_1161101001.html
20. Ficha técnica sarclisa 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201435001/FT_1201435001.html
21. Ficha técnica lenalidomida [Internet]. [. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/85603/FT_85603.pdf
22. Ficha técnica talidomida [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/85082/FT_85082.pdf
23. Ficha técnica pomalidomida [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113850003/FT_113850003.pdf
24. Ficha técnica bortezomib [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/83444/FT_83444.pdf
25. FICHA TECNICA KYPROLIS 10 MG POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151060002/FT_1151060002.html
26. Terapia con medicamentos para el mieloma múltiple [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/mieloma-multiple/tratamiento/quimioterapia.html>
27. Shaji Kumar. Multiple myeloma: Use of hematopoietic cell transplantation. 2023; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-use-of-hematopoietic-celltransplantation?search=Multiple%20myeloma:%20Use%20of%20hematopoietic%20cell%20transplantation.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H21
28. James R. Berenson. Mieloma múltiple (Mielomatosis, mieloma de células plasmáticas) [Internet]. Institute for Myeloma and Bone Cancer Research. 2021. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-de-las-células-plasmáticas/mieloma-múltiple>

29. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*. abril de 2020;34(4):985-1005.
30. Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*. marzo de 2019;18(3):175-96.
31. Shim H. Bispecific Antibodies and Antibody–Drug Conjugates for Cancer Therapy: Technological Considerations. *Biomolecules*. 26 de febrero de 2020;10(3):360.
32. Krishnamurthy A, Jimeno A. Bispecific antibodies for cancer therapy: A review. *Pharmacol Ther*. mayo de 2018;185:122-34.
33. Rader C. Bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Curr Opin Biotechnol*. octubre de 2020;65:9-16.
34. Pillarisetti K, Powers G, Luistro L, Babich A, Baldwin E, Li Y, et al. Teclistamab is an active T cell–redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. *Blood Adv*. 22 de septiembre de 2020;4(18):4538-49.
35. Kaplon H, Crescioli S, Chenoweth A, Visweswaraiyah J, Reichert JM. Antibodies to watch in 2023. *mAbs*. 31 de diciembre de 2023;15(1):2153410.
36. Kang C. Teclistamab: First Approval. *Drugs*. noviembre de 2022;82(16):1613-9.
37. Verkleij CPM, Frerichs KA, Broekmans M, Absalah S, Maas-Bosman PWC, Kruyswijk S, et al. T-cell redirecting bispecific antibodies targeting BCMA for the treatment of multiple myeloma. *Oncotarget*. 10 de noviembre de 2020;11(45):4076-81.
38. Ficha técnica tecvayli [Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_es.pdf
39. Janssen consigue la primera aprobación a nivel mundial de Tecvayli (teclistamab) con la autorización de la CE [Internet]. *Revista Pharma Market*. Disponible en: <https://www.phmk.es/industria/janssen-consigue-la-primera-aprobacion-a-nivel-mundial-de-tecvayli-teclistamab-con-la-autorizacion-de-la-ce>
40. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *The Lancet*. agosto de 2021;398(10301):665-74.
41. Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 may. Report No.: NCT03145181. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03145181>
42. Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects

With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 may. Report No.: NCT04557098. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557098>

43. Janssen Research & Development, LLC. Teclistamab US Expanded Access Treatment Protocol for Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022nov. Report No.: NCT05463939. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05463939>

44. Hua, PharmD, BCOP G, Scanlan, PharmD Candidate R, Straining, PharmD, BCOP R, S. Carlson, DO D. Teclistamab-cqyv: The First Bispecific T-Cell Engager Antibody for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Adv Pract Oncol*. 1 de marzo de 2023;14(2):163-71.

45. Moreau P, van de Donk NWCJ, Delforge M, Einsele H, De Stefano V, Perrot A, et al. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther*. mayo de 2023;40(5):2412-25.

46. Krishnan A, Nooka AK, Chari A, Garfall AL, Martin TG, Nair S, et al. Teclistamab versus real-world physician's choice of therapy in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. *J Comp Eff Res*. 28 de abril de 2023;e220186.

47. Bobin A, Liuu E, Moya N, Gruchet C, Sabirou F, Lévy A, et al. Multiple Myeloma: An Overview of the Current and Novel Therapeutic Approaches in 2020. *Cancers*. 8 de octubre de 2020;12(10):2885.

ANEXOS

ABREVIATURAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
APRIL	A Proliferation Inducing Ligand
ARNm	Ácido Ribonucleico Mensajero
BAFF	B cell activator factor
BCMA	B-Cell Maturation Antigen
BCR	B Cell Receptors
CR	Respuesta Completa
CRAB	Hyper calcemia, Renal Disease, Anaemia, Bone Lesions
Dara-Rd	Daratumumab-Lenalidomida Dexametasona
Dara-Vd	Daratumumab-Bortezomib- Dexametasona
Dara-VMP	Daratumumab-Bortezomib-Melfalán- Prednisona
Dara-VTP	Daratumumab-Bortezomib-Talidomida- Dexametasona
DLT	Dose Limiting Toxicity
DOR	Duration of Response
EA	Efectos Adversos
ECOG	Eastern Cooperative Group
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos
GPRC5D	Receptor de proteína G de clase C, grupo 5 y miembro D
IMWG	Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma
Ig	Inmunoglobulina
Isa-Kd	Isatuximab-Carfilzomib-Dexametasona

Isa-Pd	Isatuximab-Pomalidomida- Dexametasona
IV	Intravenosa
KRD	Lenalidomida-Carfilzomib- Dexametasona
ORR	Overall Response Rate
PM	Proteina Monoclonal
PVd	Pomalidomida-Bortezomib- Dexametasona
RC	Respuesta Completa
RO	Respuesta Objetiva
RP	Respuesta Parcial
RP2D	Dosis Recomendable Fase II
RWPC	Real World Physician´s Choice
SC	Subcutánea
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
TCR	T Cell Receptors
TTP	Tiempo de Progresión
TNT	Tiempo hasta el Siguiete Tratamiento
VRD	Bortezomib-Lenalidomida- Dexametasona

GESTIÓN DE RESIDUOS

Cabe destacar que tanto el tratamiento convencional como los nuevos tratamientos basados en anticuerpos biespecíficos se tratan de productos citotóxicos por lo que su eliminación aparece reflejada en el *Real Decreto 83/1999, de 3 de junio, por el que se regulan las actividades de producción y de gestión de los residuos biosanitarios y citotóxicos en la Comunidad de Madrid (España. (1999). Real Decreto 83/1999, de 3 de junio, por el que se regulan las actividades de producción y de gestión de los residuos biosanitarios y citotóxicos en la Comunidad de Madrid. BOE núm. 151, de 24 de junio de 1999)*. El objetivo de dicho Real Decreto es instaurar las condiciones mínimas exigidas para la fabricación y la supervisión de los productos biosanitarios y los residuos citotóxicos, entendiendo como residuo citotóxico aquellos que están formados o en contacto con moléculas carcinógenas, mutagénicas y teratogénicas. Es importante la correcta selección de los contenedores en los cuales se eliminan los productos citotóxicos y la vigilancia en el proceso de eliminación y destrucción, de este modo, se limita por parte de las empresas manipuladoras de dicho tipo de productos la contaminación medioambiental, pudiendo garantizar la calidad en los mencionados procesos. Dicha sistemática es llevada a cabo por empresas especializadas en la eliminación de los residuos, aportando información y material necesario para su correcto uso.

INTERPROFESIONALIDAD

La administración segura y justificada de teclistamab implica la coordinación de los profesionales de salud para asegurar la calidad del procedimiento, entre ellos, se encuentran los hematólogos, los enfermeros, los farmacéuticos y los psicólogos. El trabajo en equipo de estos profesionales garantiza un abordaje interdisciplinar que facilita el manejo de la enfermedad y por ende de sus posibles efectos adversos desarrollados al tratamiento.

EJEMPLOS DE PROTOCOLOS DEL TRATAMIENTO ACTUAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DEL SERVICIO DE FARMACIA DEL HOSPITAL RUBER JUAN BRAVO

PREPARACIONES 05/06/2023						
Or.	P.Activo/Componente	Dosis Total Vol. Total	Dosis	Modo de Operar	Volumen	Unid. Presentación
5	DARATUMUMAB	1800 mg 15 ml	1800 mg		15 ml	1 DARZALEX 1800 MG VIAL 15 ML
					Total: 15 ml	Preparado por: _____
6	BORTEZOMIB	2,3 mg 0,9 ml	2,3 mg	1,4 ml de SF	0,9 ml	1 VELCADE 3,5MG 1 VIAL POLVO SOL INYECTABLE SC
						1 JERINGA 3 CUERPOS LUER LOCK 1CC
					Total: 0,9 ml	Preparado por: _____
Preparación inmediata a su administración						

Anexo 1: Esquema terapéutico paciente con mieloma múltiple.

PREPARACIONES 05/06/2023						
Or.	P.Activo/Componente	Dosis Total Vol. Total	Dosis	Modo de Operar	Volumen	Unid. Presentación
5	DARATUMUMAB	1800 mg 15 ml	1800 mg		15 ml	1 DARZALEX 1800 MG VIAL 15 ML
					Total: 15 ml	Preparado por: _____
6	BORTEZOMIB	2,3 mg 0,9 ml	2,3 mg	1,4 ml de SF	0,9 ml	1 VELCADE 3,5MG 1 VIAL POLVO SOL INYECTABLE SC
						1 JERINGA 3 CUERPOS LUER LOCK 1CC
					Total: 0,9 ml	Preparado por: _____
Preparación inmediata a su administración						

Anexo 2: Esquema terapéutico paciente con mieloma múltiple.

EJEMPLO DE PRESENTACIONES FARMACOLÓGICAS



Anexo 3: Presentación de isatuximab.



Anexo 4: Presentación de bortezomib.



Anexo 5: Presentación de carfilzomib

