

## **Informe de Posición de la SEHH**

### **BLNREP® (Belantamab Mafodotin)**

#### **RESUMEN**

Blmf (BLNREP™; belantamab mafodotin-*blmf*) es el primer anticuerpo monoclonal conjugado (ADC por sus siglas en inglés *antibody-drug conjugate*) que ha demostrado eficacia en el tratamiento del mieloma múltiple. El ADC está compuesto por un anticuerpo frente al antígeno de maduración de células B (BCMA por sus siglas en inglés *B-cell maturation antigen*) conjugado con el inhibidor microtubular monometil auristatina F (MMAF). La molécula de anticuerpo se une al BCMA en la superficie de la célula tumoral, liberando la MMAF en la diana terapéutica. Gracias a los resultados del ensayo fase I/II DREAMM-1 y de los resultados preliminares del ensayo multinacional DREAMM-2, *blmf* fue aprobado a principios de agosto de 2020 por la FDA para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario en pacientes adultos que han recibido al menos cuatro terapias previas, incluyendo anti-CD38, inhibidores del proteasoma y un agente inmunomodulador. Este anticuerpo también fue aprobado por la EMA para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario en pacientes adultos que han recibido, al menos, cuatro tratamientos previos, incluyendo anti-CD38, inhibidores del proteasoma y un agente inmunomodulador a finales de agosto de 2020. En esta revisión se resumen los principales aspectos de *blmf* respecto a su utilidad en pacientes con mieloma.

#### **INTRODUCCIÓN**

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica caracterizada por la proliferación monoclonal de células plasmáticas que suelen infiltrar la médula ósea u otros tejidos y, generalmente, con capacidad para producir inmunoglobulina monoclonal.<sup>1</sup> Es el segundo de los tumores hematológicos en frecuencia y del 1,8% de todos los cánceres. Es responsable del 2% de todas las muertes por cáncer. En Estados Unidos la incidencia anual de 6,7 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, lo que equivale a que en España se diagnostican unos 3.000 nuevos casos cada año.<sup>2</sup> La mediana de edad es de 70 años. En los últimos 20 años se han logrado avances en el tratamiento del mieloma múltiple que han conseguido extender la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 3<sup>3</sup> a 7-10 años o más.<sup>4</sup>

El MM es clínicamente muy heterogéneo, pero tiene unos criterios diagnósticos muy bien definidos, en especial para diferenciarlo del MM asintomático (MMA) o quiescente y la gammapatía monoclonal de significado incierto o (MGUS), que son los propuestos por el *International Myeloma Working Group* (IMWG).<sup>5</sup> Los criterios de mieloma son infiltración de células plasmáticas en médula ósea >10% y la presencia en suero de proteína monoclonal en concentración superior a 3g/dL, y permiten distinguir entre MM y MGUS. Para distinguir un MM, que requiere tratamiento, de un MMA, que no lo requiere, debe haber algún evento definitorio de mieloma. Estos eventos son los denominados CRAB (acrónimo inglés), que agrupa las principales características clínicas que determinan la morbilidad progresiva del mieloma: **Calcium increase** (hipercalcemia), **Renal insufficiency** (insuficiencia renal), **Anemia** y **Bone lesion** (lesión ósea). La hipercalcemia se define por un calcio sérico corregido  $\geq 0.25$  mmol/L ( $\geq 1$  mg/dL) por encima del límite superior de la normalidad o una cifra total  $\geq 2.75$  mmol/L ( $\geq 11$  mg/dL). La insuficiencia renal se define por un aclaramiento de creatinina  $< 40$  mL/min o una creatinina sérica  $\geq 177$   $\mu$ mol/L ( $\geq 2$  mg/dL). La anemia se considera cuando hay un descenso de la hemoglobina sanguínea  $\geq 20$  g/L por debajo del límite normal inferior o una hemoglobina total  $< 10$  g/dL. Finalmente, hay lesiones óseas cuando se observa la presencia de  $\geq 1$  lesión osteolítica en radiología convencional, tomografía computarizada (TC) o la parte TC del PET-TC, con un diámetro  $\geq 5$  mm. Se han definido también 3 biomarcadores específicos de malignidad que pueden definir un mieloma incluso sin CRAB: 1) presencia de  $\geq 60\%$  células plasmáticas (clonales) en médula ósea; la clonalidad se establece por restricción de cadenas ligeras  $\kappa/\lambda$  por citometría de flujo, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia; 2) relación de cadena ligera libre (FLC por sus siglas en inglés *Free Light Chain*) en suero  $> 100$ , siempre que el nivel de la FLC clonal sea  $> 100$  mg/L; y 3) presencia de  $> 1$  lesión focal en la RMN.

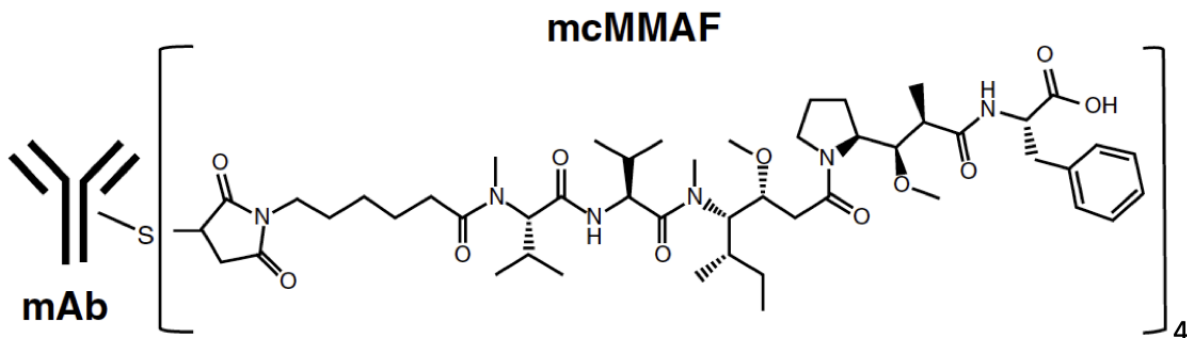
El pronóstico de los pacientes con mieloma depende de una gran variedad de factores, como la edad y estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Para asignar un pronóstico ajustado al paciente con el que modular un tratamiento se pueden usar varios sistemas. El Índice Pronóstico Internacional (ISS)<sup>6</sup> es el más conocido y sencillo de calcular, con dos parámetros: Beta2-microglobulina y Albúmina séricas. Más recientemente se ha cambiado por el ISS revisado (ISS-R)<sup>7</sup> que al sistema anterior añade la citogenética y la LDH: ISS-R-1, con B2microglobulina  $< 3,5$  mg/dL, albúmina  $> 3,5$  g/dL, citogenética estándar y LDH normal; ISS-R-2: que no cumple criterios ISS-R-1 ni ISS-R-3; e ISS-R-3: B2microglobulina  $> 3,5$  con albúmina  $< 3,5$  g/dL o B2microglobulina  $> 5,5$  mg/dL, con riesgo citogenético alto o LDH elevada.

Antes del milenio en curso, el tratamiento de referencia era la combinación de melfalán y prednisona, y algunas otras que incluían ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, cisplatino y etopósido. En los últimos 20 años, el uso de altas dosis de melfalán seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) así como la disponibilidad de nuevos fármacos como los agentes inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) e inhibidores del proteasoma (bortezomib) han supuesto un cambio sustancial en el tratamiento del MM.<sup>8</sup> Este cambio de estrategia terapéutica ha supuesto el aumento de la tasa de remisiones completas con el consecuente aumento de la supervivencia global.<sup>4</sup> A pesar de ello, la mayoría de los pacientes acaban recayendo de todas las

opciones terapéuticas aprobadas y, en ese momento, su supervivencia es extraordinariamente corta.<sup>9</sup> Por ello, se hacen necesarias nuevas estrategias terapéuticas que nos permitan ofrecer alguna esperanza a los pacientes que se hacen refractarios a todos esos tratamientos, los denominados penta-refractarios.<sup>10</sup>

Belantamab mafodotin (BLENREP™; belantamab mafodotin - *blmf*) es el primer anticuerpo monoclonal conjugado (ADC) IgG1 humanizado, desarrollado por GlaxoSmithKline (GSK), para el tratamiento del mieloma múltiple y otras neoplasias malignas hematológicas.<sup>11</sup> El ADC  $\alpha$ -fucosilado con Fc modificado consta de un anticuerpo frente al antígeno de maduración de células B (BCMA) que se une a la MMAF mediante un enlace covalente resistente a proteasas y el conector maleimidocaproilo (mc). BCMA es un receptor que expresan tanto la células mielomatosas como las células plasmáticas normales y parte de los linfocitos B maduros. El secreto del éxito de este ADC parece radicar en el desarrollo con tecnología Potelligent® de BioWa<sup>12</sup> y tecnología de enlace de fármacos de Seattle Genetics.<sup>13</sup> La fracción de anticuerpo anti-BCMA del ADC se une selectivamente a BCMA en la superficie de la célula tumoral, se internaliza y libera la MMAF citotóxica en el interior de la diana. Tras ello, la MMAF se une a la tubulina e inhibe su polimerización, dando como resultado la parada del ciclo en fase G2/M, lo que conduce a la apoptosis. El ensayo pivotal DREAMM-2 forma parte del programa de ensayos clínicos DREAMM (DRiving Excellence in Approaches to Multiple Myeloma) de GSK;<sup>14</sup> de acuerdo con sus resultados, *blmf* fue aprobado en los EE. UU. el 5 de agosto de 2020 para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o resistentes al tratamiento que habían recibido al menos cuatro tratamientos previos, incluyendo un anticuerpo monoclonal anti-CD38, un inhibidor de proteasomas y un agente inmunomodulador, y habían recibido altas dosis de melfalán o no eran aptos para recibirlo.<sup>15</sup> El fármaco fue aprobado también por la UE el 26 de agosto de 2020 para la misma indicación.<sup>16</sup>

La dosis recomendada de *blmf* es de 2,5 mg/kg de peso corporal (real) en infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En el ensayo pivotal el fármaco se administró hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.<sup>14,16</sup> En los EE. UU., el uso de *blmf* está restringido mediante un programa específico, el BLENREP REMS, debido a la toxicidad ocular que se asocia a este fármaco. Se debe prestar atención a la toxicidad ocular de este fármaco. Consiste en cambios del epitelio corneal que provocan alteraciones en la visión tales como visión borrosa y sequedad ocular, e incluso úlcera corneal y pérdida grave de la visión. Por ello, en EE.UU. se exigen exámenes oftalmológicos basales, antes de cada dosis del fármaco y según sea necesario si hay



En la UE también hay advertencias específicas al respecto y los pacientes deben someterse a un examen oftálmico basal, antes de cada uno de los 3 ciclos subsiguientes y luego según indicación clínica.<sup>16</sup> En caso de toxicidad corneal será necesario modificar la dosis y se recomienda el uso de colirios lubricantes sin conservantes al menos 4 veces al día desde la primera infusión y durante todo el tratamiento. También es posible que haya toxicidad en forma de trombocitopenia.

## FARMACOLOGÍA

### Farmacodinámica

*blmf* se une a la proteína BCMA humana con una Kd de ~1 nM, pero no a los receptores relacionados (BAFF-R) o al activador transmembrana y modulador de calcio y ligando del interactor ciclofilina.<sup>11</sup>

En células CD138+ de dos pacientes con múltiples mielomas, un tratamiento de 3 días con *blmf* disminuyó la viabilidad celular e indujo la actividad de la caspasa 3/7. El análisis del ciclo celular mediante citometría de flujo mostró que *blmf* inducía la parada en G2/M en células de mieloma múltiple de una modo dosis y tiempo dependiente. Experimentos posteriores revelaron que *blmf* tiene un efecto citotóxico mínimo o nulo sobre células del estroma medular, células mononucleadas de sangre periférica o monocitos (CD14+), que son todas negativas para BCMA. El ADC también induce significativamente lisis mediada por células efectoras frente a células de mieloma múltiple alogénicas o autólogas. Su potencia y eficacia fue mayor que la del J6M0 salvaje, el anticuerpo original sin aumento de Fc.<sup>11</sup>

En el modelo de ratón de xenoinjerto subcutáneo H929, el uso de *blmf* intraperitoneal 4 mg/kg dos veces por semana, 4 dosis, se asoció con erradicación completa del tumor en todos los animales (n = 5) durante todo el estudio (60 días). Una dosis de 2 mg/kg produjo una respuesta inicial favorable, pero fue seguida de un recrecimiento del tumor en este modelo. En un modelo similar en ratones portadores de tumores OPM2, *blmf* intraperitoneal 4 mg/kg dos veces por semana, 4 dosis, se asoció con erradicación tumoral a los 100 días en cuatro de cinco animales. En un modelo ortotópico de ratón SCID-beige que imitaba lesiones óseas difusas del mieloma múltiple, *blmf* redujo la carga tumoral a límites indetectables después de dos dosis. La carga tumoral en los animales tratados con *blmf* estuvo por debajo de los niveles basales durante todo el estudio y los ratones permanecieron libres de tumores durante 3,5 meses de seguimiento, lo que supone una supervivencia significativamente mejorada en relación con el comparador (p <0,0001).<sup>11</sup> El estudio inmunohistoquímico del hueso de los ratones sacrificados después de tratamiento con *blmf* (BCMA y CD139) indicó un aumento significativo de la infiltración por macrófagos.<sup>11</sup>

## Farmacocinética

La administración de *blmf* 2,5 mg/kg a pacientes con mieloma múltiple produjo una  $C_{m\acute{a}x}$  media de *blmf* de 42  $\mu\text{g} / \text{ml}$  después de una mediana de 0,78 h ( $t_{m\acute{a}x}$ ), una  $AUC_{\tau}$  media de 4666  $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{ml}$  y una  $C_{min}$  media de 2,4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  durante el ciclo 1 de tratamiento. El volumen de distribución medio fue de 11 litros. El aclaramiento plasmático total medio fue de 0,9 L/día tras la primera dosis y de 0,7 L/día en equilibrio;  $t_{1/2}$  media fue de 12 y 14 días después de la 1ª dosis y en estado estacionario, respectivamente.

El mejor modelo predictivo del perfil farmacocinético de *blmf* fue un modelo de dos compartimentos con eliminación lineal y aclaramiento variable en el tiempo influenciados por las características de la enfermedad y el peso corporal. El análisis farmacocinético poblacional se llevó a cabo con pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario tratados con *blmf* 0,03-4,6 mg/kg una vez cada 3 semanas. Estas fueron las dosis utilizadas en los ensayos clínicos DREAMM-1 (n = 73) y DREAMM-2 (n = 218).<sup>18,19</sup> Un análisis simultáneo de exposición-respuesta de los datos del ensayo DREAMM-2 no encontró relación entre la exposición a *blmf* y la probabilidad de respuesta y supervivencia libre de progresión cuando se consideró la relación inversa con los factores basales de la enfermedad. El tiempo hasta la respuesta se relacionó inversamente con la concentración mínima de mafodotina de belantamab, aunque no el tiempo hasta la mejor respuesta. Sí que hubo una fuerte asociación entre exposición y los criterios de seguridad, ya que concentraciones mínimas de *blmf* se asociaron con menor probabilidad de hallazgos en el examen ocular y mayor tiempo hasta el inicio de hallazgos oculares. Un análisis completo del ensayo DREAMM-2 concluyó que la dosis de 2,5 mg/kg era la dosis adecuada ya que su actividad anti-mieloma fue similar a dosis superiores (3,4 mg/kg) pero con un perfil de seguridad más favorable: modificaciones de dosis menos frecuentes, menor incidencia de trombocitopenia y hemorragia, así como menor frecuencia de neutropenia e infecciones.

## RESULTADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS

### Mieloma múltiple en recaída o refractario

#### FASE I

*blmf* como agente único se asoció con respuestas rápidas, profundas y duraderas en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario muy tratados en el estudio DREAMM-1, ensayo fase I abierto, de primera prueba en humanos (NCT02064387). Tras la fase inicial de búsqueda de dosis, los pacientes (n=35) recibieron 3,4 mg/kg de *blmf* una vez cada 3 semanas. En el momento del análisis, el 60% de los pacientes había logrado una respuesta parcial o mejor, incluyendo dos respuestas completas estrictas y tres respuestas completas. La mediana de supervivencia libre de progresión y la mediana de duración de la respuesta fueron 12 y 14,3 meses, respectivamente.<sup>20,21</sup>

## FASE II

El tratamiento en fase II con *blmf* como agente único demostró una actividad muy prometedora en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario en el ensayo fase II denominado DREAMM-2 (código NCT03525678 de [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)).<sup>14</sup> El ensayo incluyó pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario con progresión de la enfermedad después de haber recibido 3 o más tratamientos previos que incluían fármacos inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma y anticuerpos monoclonales anti-CD38 (triple refractarios). También se exigió que los pacientes hubieran recibido tratamiento con altas dosis de alquilantes (habitualmente melfalán) y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos o no fueran candidatos a dicho tratamiento. Algunos prefieren referirse a estos pacientes como penta-refractarios; es decir, que tienen un mieloma activo a pesar de haber recibido hasta cinco tipos de tratamiento: alquilantes, esteroides, inhibidores de proteasoma, inmunomoduladores y anti-CD38. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con *blmf* 2.5 mg/Kg (n = 97) o 3.4 mg/Kg (n = 99) intravenoso una vez cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable [11]. En el momento del análisis (enero de 2020, seguimiento de 13 meses) la respuesta global fue del 32% y 35% en los grupos de 2,5 y 3,4 mg/Kg, respectivamente, según evaluación de un comité externo independiente. La respuesta fue considerada como respuesta parcial muy buena (VGPR) o mejor en el 18% y el 23% de los pacientes, respectivamente, incluyen un 5% y 3% de respuestas completas (RC) y un 2% y 2% de RC estrictas. La duración media proyectada de la respuesta fue de 11,0 meses en el grupo de 2,5 mg/Kg y de 6,2 meses en el grupo de 3,4 mg/Kg. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2,8 y 3,9 meses y de global de 13,7 y 13,8 meses para los grupos de 2,5 y 3,4 mg/Kg, respectivamente.<sup>22</sup>

	Belantamab Mafodotin Q3W			
	2.5 mg/kg (N=97)		3.4 mg/kg (N=99)	
	IRC	INV	IRC	INV
<b>Mejor respuesta, n (%)</b>				
Respuesta completa estricta (sCR)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	1 (1)
Respuesta completa (CR)	1 (1)	6 (6)	0	2 (2)
Muy buena respuesta parcial (VGPR)	15 (15)	12 (12)	17 (17)	18 (18)
Respuesta parcial (RP)	12 (12)	9 (9)	14 (14)	10 (10)
Respuesta mínima (MR)	3 (3)	4 (4)	5 (5)	6 (6)
Enfermedad estable (SD)	30 (31)	30 (31)	23 (23)	25 (25)
Enfermedad progresiva (EP)	27 (28)	28 (29)	26 (26)	27 (27)
No evaluable (NE) <sup>a</sup>	7 (7)	6 (6)	11 (11)	10 (10)
<b>Proporción de respuesta global, n (%)</b>				
sCR+CR+VGPR+PR	30 (31)	29 (30)	34 (34)	31 (31)
Intervalo de confianza del 97,5%	(20.8, 42.6)	(19.9, 41.5)	(23.9, 46.0)	(21.2, 42.8)
<b>Beneficio clínico, n (%)</b>				
sCR + CR + VGPR + PR + MR	33 (34)	33 (34)	39 (39)	37 (37)
Intervalo de confianza del 97,5%	(23.5, 45.8)	(23.5, 45.8)	(28.5, 51.1)	(26.6, 49.1)

IRC: Comité de Revisión Independiente; INV: Investigador

a) NE puede ser por una respuesta no confirmada: evaluación inicial inadecuada o ninguna evaluación tras el inicio.

En el estudio de fase I/II DREAMM-4 (NCT03848845), los pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido  $\geq 3$  líneas de tratamiento previas se asignaron a tratamiento con *blmf* 2,5 o 3,4 mg / kg, añadiendo pembrolizumab 200 mg en ambas ramas, todo una vez cada tres semanas durante  $\leq 35$  ciclos. En el punto de corte de los datos para este análisis intermedio (abril de 2020), seis y siete pacientes habían sido asignados a los grupos de 2,5 y 3,4 mg/kg, respectivamente. La proporción de respuesta global ( $\geq$ RP) en los respectivos grupos de *blmf* fueron del 67% (1 RC, 2 VGPR y 1 RP) y 43% (3 respuestas parciales). En los grupos de 2,5 mg/kg y 3,4 mg/kg la mediana del líneas terapéuticas previas fue de 7,5 y 5,0, respectivamente mientras que la citogenética fue de alto riesgo en el 50% (3 de 6 pacientes) y del 14% (1 de 7 pacientes) en los grupos respectivos.<sup>23</sup>

El estudio de fase I/II DREAMM-6 (NCT03544281) es un estudio de aumento y expansión de dosis que evalúa *blmf* en combinación con dexametasona y lenalidomida (grupo A) o bortezomib (grupo B) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o resistente a tratamiento tras fracaso a una línea o más de tratamiento previo. En un análisis preliminar, con evaluación por el investigador, de 18 pacientes evaluables que habían recibido una media de 3 líneas de terapia previa y estaban incluidos en el Grupo B, tratados con *blmf* en dosis de 2,5 mg/kg una vez cada 3 semanas (día +1) y bortezomib con dexametasona logró una respuesta global del 78% y VGPR en el 50% de los pacientes (beneficio clínico del 83%). La duración de la respuesta no fue alcanzada.<sup>24</sup>

## EFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas que se produjeron en el 10% o más de los pacientes tratados con *blmf* 2,5 mg/kg una vez cada 3 semanas en DREAMM-2 (n = 95) incluyeron queratopatía en el 71% de los casos, grados 3/4 en el 44%. Este problema consiste en cambios epiteliales similares a microquistes en el epitelio corneal, cambios que se identifican en el examen ocular, con o sin síntomas. También puede aparecer disminución de la agudeza visual (grados 1-4, 53%; grados 3/4 28%), visión borrosa (grados 1-4, 22%; grado 3/4 4%), ojos secos (grados 1-4, 14%; grado 3/4 1%), náuseas (grados 1-4, 24%; grado 3/4 0%), estreñimiento (grados 1-4, 13%; grado 3/4 0%), diarrea (grados 1-4, 13%; grado 3/4 1%), pirexia (grados 1-4, 22%; grado 3/4 3%), fatiga (grados 1-4, 20%; grado 3/4 2%), reacciones relacionadas con la infusión (grados 1-4, 21%; grado 3/4 3%), artralgia (grados 1-4, 12%; grado 3/4 0%), dolor de espalda (grados 1-4, 11%; grado 3/4 2%), disminución del apetito (grados 1-4, 12%; grado 3/4 0%) e infección del tracto respiratorio (grados 1-4, 11%; grado 3/4 0%).<sup>17</sup>

En cuanto a las anomalías de laboratorio que aparecieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con *blmf* en el ensayo DREAMM-2 se observaron: trombopenia (grados 1-4, 62%; grado 3/4 21%), linfopenias (grados 1-4, 49%; grado 3/4 22%), anemia (grados 1-4, 32%; grado 3/4 18%) y neutropenia (grados 1-4, 28%; grado 3/4 9%); aumento de los niveles de AST (grados 1-4, 57%; grado 3/4 2%), hipoalbuminemia (grados 1-4, 43%; grado 3/4 4%), hiperglucemia (grados 1-4, 38%; grado 3/4 3%), aumento de creatinina (grados 1-4, 28%; grado 3/4 5%), aumento de fosfatasa alcalina (grados 1-4, 26%; grado 3/4 1%), aumento de gamma-glutamil transferasa (grados 1-4, 25%; grado 3/4 5%) aumento de los niveles de creatinín-fosfocinasa (grados 1-4, 22%; grado 3/4 1%), hiponatremia (grados 1-4, 21%; grado 3/4 2%) e hipopotasemia (grados 1-4, 20%; grado 3/4 2%).<sup>16</sup>

Dos de los 274 pacientes (<1%) tratados con *blmf* en estudios clínicos dieron positivo en anticuerpos anti-*blmf*. De estos, uno dio positivo por anticuerpos neutralizantes anti-*blmf* después de 4 semanas de tratamiento.<sup>17</sup>

## ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO

Hay numerosos ensayos en marcha para evaluar *blmf* en combinación con otros fármacos o en comparación con tratamientos estándar.<sup>25</sup> Además del ensayo fase II en curso DREAMM-2 y los ensayos de fase I/II DREAMM-4 y DREAMM-6, se está realizando el estudio global de fase II DREAMM-5 (NCT04126200) que evalúa la eficacia de *blmf* en combinación con: i) anticuerpo agonista OX40 GSK3174998 (subestudio 1), ii) anticuerpo agonista ICOS GSK3359609 (subestudio 2); o iii) el inhibidor de la gamma secretasa nirogacestat (subestudio 3). Son estudios en pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario tratados con 3 o más líneas previas que deben haber incluido  $\geq 1$  inmunomodulador, inhibidor del proteasoma y anticuerpo anti-CD38.<sup>25</sup> El estudio de fase I/II ALGONQUIN de escalada de dosis (NCT03715478) evalúa la eficacia y seguridad de *blmf* en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario previamente tratado con  $\geq 2$  líneas previas tratamiento que debe haber incluido lenalidomida y un inhibidor del proteasoma (en regímenes separados o en combinación). El estudio está siendo realizado en varios centros canadienses por el Grupo de Investigación Canadiense del Mieloma en colaboración con GSK.

Hay también un estudio global fase III, el DREAMM-3 (NCT04162210) que compara *blmf* como agente único frente a pomalidomida y dexametasona en dosis bajas en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario tratado con 2 o más líneas de terapia que hayan incluido al menos 2 ciclos consecutivos de lenalidomida y un inhibidor de proteasomas.<sup>25</sup> Otro fase III es el DREAMM-7 (NCT04246047) que compara *blmf* frente a daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario.<sup>25</sup> El ensayo de fase III DREAMM-8 (NCT04484623) comparará *blmf*, pomalidomida y dexametasona frente a pomalidomida, bortezomib y dexametasona en mieloma múltiple recidivante/resistente al tratamiento. El estudio global de fase III DREAMM-9 (NCT04091126) se está llevando a cabo para evaluar la eficacia de *blmf*, con bortezomib, lenalidomida y dexametasona frente a bortezomib, lenalidomida y dexametasona en 1ª línea de mieloma en pacientes no aptos para trasplante.<sup>25</sup> Finalmente, también está previsto otro estudio global de fase III (DREAMM-10; 207500) que evaluará *blmf* en combinación con un agente nuevo frente al tratamiento estándar.<sup>25</sup>



## DISCUSIÓN

### Ensayos clínicos con belantamab mafodotin (GlaxoSmithKline)

Fármaco (s)	Indicación	Fase	Estado	Ubicación	Identificador
Belantamab mafodotin	MMRR; otras hemopatías malignas BCMA+ avanzadas	I	Completado	USA, UK, Canada	NCT02064387, DREAMM-1
Belantamab mafodotina	RRMM	II	En curso	Global	NCT03525678, DREAMM-2
Belantamab mafodotina, pomalido-mida, dexametasona en dosis bajas	RRMM	III	Reclutando	Global	NCT04162210, DREAMM-3
Belantamab mafodotin, pembrolizumab	RRMM	II	Reclutando	Global	NCT03848845, DREAMM-4
Belantamab mafodotin, GSK3174998, GSK3359609, nirogacestat	RRMM	II	Reclutando	Global	NCT04126200, DREAMM-5
Belantamab mafodotina, lenalidomida, dexametasona, bortezomib	RRMM	II	Reclutando	Global	NCT03544281, DREAMM-6
Belantamab mafodotin, daratumumab, bortezomib, dexametasona	RRMM	III	Reclutando	Global	NCT04246047, DREAMM-7
Belantamab mafodotina, pomalidomida, dexametasona, bortezomib	RRMM	III	Sin reclutar aún	global	NCT04484623, DREAMM-8
Belantamab mafodotin, bortezomib, lenalidomida, dexametasona	MM no elegible para trasplante	III	Reclutando	Global	NCT04091126, DREAMM-9
Belantamab mafodotin, pomalidomida, dexametasona	RRMM	I / II	Reclutando	Canadá	NCT03715478, ALGONQUIN
Belantamab mafodotin	RRMM	I	En curso	China	NCT04177823

MM: mieloma múltiple en recaída o refractario

Belantamab mafodotin en monoterapia con dosis de 2-5 mg/kg cada 3 semanas ha demostrado en ensayo clínico (DREAMM-2) tener una actividad clínicamente significativa y segura en pacientes con mieloma múltiple multiresistente. Las respuestas globales alcanzaron una proporción superior al 30% de los pacientes, con un 20% que lograron una respuesta parcial muy buena o mejor. La profundidad y duración de estas respuestas en una población en estudio altamente resistente fueron satisfactorias si se piensa en que se trata de pacientes penta-refractarios, que tienen muy pocas perspectivas de futuro, incluyendo el empleo de otros fármacos o combinaciones disponibles.<sup>11,26</sup> En el ensayo inicial DREAMM-1, aunque con menos pacientes, ya se había demostrado que hasta el 60% de ellos respondía al tratamiento con *blmf* como agente único (3,4 mg/kg cada 3 semanas) Además, las respuestas de los pacientes mejoraron con el tiempo, prolongando la supervivencia libre de progresión y global.<sup>20,21</sup> De hecho, en el ensayo DREAMM-2, no se llegó a alcanzar la mediana de la duración la respuesta ni de la supervivencia global en aquellos pacientes que habían respondido ( $\geq$ RP) o experimentado un beneficio clínico (respuesta mínima o mejor). Estos resultados indican que las respuestas clínicas obtenidas con *blmf* pueden persistir más allá del período de seguimiento de 6 meses del análisis preliminar. Hasta la fecha, STORM ha sido el único ensayo clínico añadido que ha evaluado prospectivamente un nuevo tratamiento anti-mieloma (selinexor y dexametasona) en pacientes triple refractarios: inhibidores del proteasoma, fármacos inmunomoduladores y daratumumab,<sup>10</sup> sin olvidar que también se incluían muchos pacientes resistentes a alquilantes y esteroides (multi-refractarios). En ese estudio, la duración de la respuesta a selinexor y dexametasona fue de 4,4 meses,

la supervivencia libre de progresión de 3,7 meses y la supervivencia global de 8,6 meses, llegando a 15,6 meses en los pacientes que habían tenido al menos un beneficio clínico.

Al buscar limitaciones en el estudio, la principal es que análisis preliminar tuvo una duración muy corta en el seguimiento y se necesitará prolongarlo para confirmar la duración de las respuestas. El diseño del ensayo DREAMM-2 incluyó una dos dosis de *blmf* para hacer comparaciones con fines exploratorios. La dosis de 2,5 mg/kg fue seleccionada como dosis recomendada ya que mostró ser tan activa frente al mieloma como la de 3,4 mg/Kg, pero con un perfil de seguridad más favorable. Así, la dosis más baja requirió menos modificaciones de dosis y tuvo menor incidencia de trombopenia, hemorragias, neutropenia e infecciones.

El perfil de eficacia de BIMf es muy necesario en el momento actual del mieloma. Los pacientes con mieloma múltiple responden bien al tratamiento, pero casi todos se hacen refractarios a los tratamientos aprobados (alquilantes, esteroides, inhibidores de proteasomas, inmunomoduladores). En la 2ª línea y subsiguientes se ha extendido el empleo de Ac monoclonales anti-CD38, pero aun con ellos, las respuestas y los resultados en supervivencia van disminuyendo con la aparición de nuevos fracasos.<sup>26</sup> Además, los AcMo anti-CD38 se utilizan cada vez más en pacientes de nuevo diagnóstico, por lo es previsible que aumente la población de pacientes con mieloma refractario a estos anticuerpos, lo que constituye una necesidad clínica no cubierta. En este contexto, hay varios tratamientos en desarrollo clínico que utilizan BCMA como diana terapéutica, incluyendo células T con receptor antigénico quimérico (CAR-T) y anticuerpos biespecíficos.<sup>27</sup> Los estudios de terapia CAR-T han proporcionado buenos resultados en términos de respuesta pero aún no están listos para su uso clínico en mieloma ya que muchos pacientes no pueden recibir el acondicionamiento, no pueden esperar el tiempo de generación de las células inmuno-efectoras o no alcanzan un control adecuado de la enfermedad para poder ser sometidos a esos tratamientos.<sup>27</sup> Además, las células CAR-T aún no están aprobadas para tratamiento en mieloma. Por tanto, sigue habiendo una gran necesidad médica insatisfecha para estos pacientes.<sup>9,26</sup> *blmf* es un agente anti-BCMA que ofrece un mecanismo de acción novedoso y es una opción práctica de tratamiento en monoterapia que es aplicable a una población grande y diversa de pacientes con MMRR. Además, su perfil de seguridad es manejable, tal y como se ha visto ya en dos ensayos clínicos diferentes.<sup>20,21</sup>

Uno de los principales problemas de los tratamientos en esta población de pacientes es la aparición de infecciones respiratorias de grado 3-4, pero en los ensayos DREAMM-1 y 2 no fue superior a la esperada.<sup>20-22</sup> El mayor problema que puede haber con *blmf* son los cambios del epitelio corneal que se pueden observar en examen oftálmico, que fueron comunes en el ensayo DREAMM-2. Sin embargo, en su mayoría se restringen al epitelio y en pocos casos interrumpen el tratamiento de forma permanente. Aunque las gotas oftálmicas con esteroides no previenen el desarrollo de cambios en el epitelio corneal, los retrasos y reducciones de dosis y el uso concomitante de lágrimas artificiales sin conservantes son eficaces para tratar estos problemas. Los problemas corneales encontrados en el DREAMM-2 no son raros cuando se utilizan anticuerpos conjugados con citotoxinas como la MMAF. Aunque se desconoce el mecanismo exacto para la aparición de estos efectos corneales se cree que podrían estar relacionados con la captación inespecífica del ADC por las células epiteliales en división

activa que residen la membrana basal de la córnea.<sup>28</sup> Para evitar el problema se deben hacer retrasos y reducciones de dosis, haciendo siempre un balance clínico riesgo/beneficio. Si hay reacciones de grado 2, la dosis debe reducirse en un 25% y continuar el tratamiento. En caso de reacciones de grado 3 o 4, se debe suspender el tratamiento hasta que los síntomas se hayan resuelto a grado  $\leq 2$ , reanudando luego con una reducción del 25%. Si los síntomas se resuelven ( $\leq$ grado 1), se puede volver a la dosis anterior. La trombocitopenia y las reacciones infusionales son también frecuentes, pero se consideraron autolimitadas. Preocupan las implicaciones que Belantamab Madofotina pueda tener en la toxicidad de los inhibidores del proteasoma o inmunomoduladores (cardiotoxicidad, neuropatía periférica, alteraciones gastrointestinales, trombopatía y neutropenia) con los que se podría asociar,<sup>29,30</sup> ya que en caso de mala tolerancia al tratamiento podría obligar a interrumpir o reducir esos fármacos, redundando en una reducción de su eficacia.<sup>1</sup> Sin embargo, en el DREAMM-2 apenas se notificaron eventos adversos de este tipo con *blmf*. Hay que destacar que con *blmf* no se han observado problemas de síndrome de liberación de citocinas o neurotoxicidad propios de las terapias CAR-T o AcMo biespecíficos frente a BCMA.<sup>27</sup> Las reacciones infusionales con *blmf* son menos frecuentes que las notificadas con otros agentes, como daratumumab u otros AcMo, lo que permite omitir la premedicación.<sup>31</sup>

En conclusión, *blmf* muestra actividad anti-mieloma en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, en particular aquellos con enfermedad muy pretratada refractaria a un inhibidor del proteasoma y fármaco inmunomodulador, y refractaria o intolerante, o ambos, a un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (triple refractarios).

## CONCLUSIÓN Y POSICIÓN DE LA SEHH

El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple resistente o refractario a varias líneas de tratamiento es una necesidad clínica no cubierta. Se necesitan terapias efectivas con perfiles de seguridad aceptables para mejorar los resultados en estos pacientes, particularmente en aquellos denominados triple-refractarios, que ya han recibido inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma y anticuerpos monoclonales anti-CD38 en diversas formas y combinaciones, y han recibido un trasplante autólogo o no son aptos para recibirlo. Belantamab mafodotin (GSK2857916) es un inmunoconjugado anti-BCMA de primera clase con un mecanismo de acción múltiple y novedoso respecto a los mecanismos de acción antes mencionados. Los resultados de los ensayos DREAMM-1 y DREAMM-2, concordantes y complementarios, muestran que las respuestas observadas con *blmf* como agente único en dosis de 2.5 mg/kg cada 3 semanas muestran eficacia y seguridad en pacientes con mieloma múltiple que han fallado a, o no pueden recibir tratamiento con, melfalán en altas dosis o han fallado a tratamiento dirigido (inhibidores de proteasomas, inmunomoduladores y anti-CD38). El perfil de seguridad de *blmf* es manejable, aunque requiere especial atención a los problemas de queratopatía asociados.

La SEHH considera que Belantamab Mafodotin en monoterapia es una opción de tratamiento viable para pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario, en particular aquellos que son refractarios o intolerantes a inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma y anticuerpos monoclonales anti-CD38 y que han recibido altas dosis de melfalán o no son candidatos a recibirlas. Este grupo de pacientes es pequeño y tiene unas expectativas de futuro muy limitadas, por lo que la SEHH apoya la disponibilidad de Belantamab Mafodotin para esta indicación sobre la que se esperan de nuevas opciones terapéuticas y un mejor conocimiento de los detalles de uso del fármaco objeto de esa revisión.

## REFERENCIAS

1. Mateos MV, Ludwig H, Bazarbachi A, et al. Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies. *Hemasphere*. 2019;3(1):e163.
2. NIH. Surveillance Epidemiology and End Results Program: Múltiple mieloma. In: NIH ed. Multiple Mewloma. Vol. 2020. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>: NIH; 2020:Myeloma statistics.
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.
4. Gandolfi S, Prada CP, Richardson PG. How I treat the young patient with multiple myeloma. *Blood*. 2018;132(11):1114-1124.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-548.
6. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BGM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-3420.
7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869.
8. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2020;10(9):94.
9. Maples KT, Joseph NS, Harvey RD. Current developments in the combination therapy of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020:1-15.
10. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;381(8):727-738.
11. Tai YT, Mayes PA, Acharya C, et al. Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma. *Blood*. 2014;123(20):3128-3138.
12. Matsushita T. Engineered therapeutic antibodies with enhanced effector functions: Clinical application of the Potelligent® Technology. *Korean J Hematol*. 2011;46(3):148-150.
13. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*. 2003;102(4):1458-1465.
14. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207-221.
15. No-authors-listed. Anti-BCMA Therapy Endorsed, despite Eye Toxicity. *Cancer Discov*. 2020;10(10):OF2.
16. No-authors-listed. European Medicines Agency (EMA). BLENREP (belantamab mafodotin): EU summary of product characteristics. 2020. Vol. 2020: E.M.A.; 2020: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200825148987/anx\\_148987\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200825148987/anx_148987_en.pdf)
17. No-Authors-Listed. GlaxoSmithKline. BLENREP (belantamab mafodotin-*blmf*): US prescribing information. 2020. . 2020.
18. Li C, Zhou J, Wang J, et al. Clinical responses and pharmacokinetics of fully human BCMA targeting CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15\_suppl):8013-8013.
19. Ferron-Brady G, Rathi C, Collins J, Struemper H, Opalinska J, Jewell RC. Abstract CT196: Therapeutic dose selection for belantamab mafodotin, a BCMA-targeting agent, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Application of population pharmacokinetics (PopPK) and exposure-response (E-R) analyses. *Cancer Research*. 2020;80(16 Supplement):CT196-CT196.
20. Trudel S, Lendvai N, Popat R, et al. Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study. *Blood Cancer J*. 2019;9(4):37.
21. Trudel S, Lendvai N, Popat R, et al. Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1641-1653.
22. Lonial S, Lee HC, Badros A et al. Pivotal DREAMM-2 study: single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) refractory to proteasome inhibitors (PIs), immunomodulatory agents, and refractory and/or intolerant to anti-cd38 monoclonal antibodies (mAbs). 25th European Hematology Association (EHA) Congress, 2020. Virtual Format: HemaSphere; 2020:abstract no. EP970 and poster.

23. Nooka AK, Manteca MVM, Bahlis N, et al. DREAMM-4: Evaluating safety and clinical activity of belantamab mafodotin in combination with pembrolizumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). 25th European Haematology Association (EHA) Congress, 2020. Virtual Format. HemaSphere; 2020:[abstract no. EP955 plus poster].
24. Popat R, Stockerl-Goldstein K, Quach H, et al. DREAMM-6:safety and tolerability of belantamab mafodotin in combination with bortezomib/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. 25th European Hematology Association (EHA) Congress 2020. Virtual Format; 2020:[abstract no. EP1031 plus poster].
25. Markham A. Belantamab Mafodotin: First Approval. *Drugs*. 2020;80(15):1607-1613.
26. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33(9):2266-2275.
27. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020.
28. Zhao H, Atkinson J, Gulesserian S, et al. Modulation of Macropinocytosis-Mediated Internalization Decreases Ocular Toxicity of Antibody-Drug Conjugates. *Cancer Res*. 2018;78(8):2115-2126.
29. Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular Complications of Proteasome Inhibitors Used in Multiple Myeloma. *Cardiol Rev*. 2018;26(3):122-129.
30. Alé A, Bruna J, Navarro X, Udina E. Neurotoxicity induced by antineoplastic proteasome inhibitors. *Neurotoxicology*. 2014;43:28-35.
31. Nooka AK, Gleason C, Sargeant MO, et al. Managing Infusion Reactions to New Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Daratumumab and Elotuzumab. *J Oncol Pract*. 2018;14(7):414-422.