

## **Informe de Posición de la SEHH**

# **Idecabtagén vicleucel (Abecma®) en mieloma múltiple en recaída y refractario**

### **INTRODUCCIÓN**

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B terminalmente diferenciadas (células plasmáticas). El MM se origina en la médula ósea (MO), aunque, puede extenderse fuera del hueso por contigüidad o vía hematógena y formar masas tumorales paraóseas o extraóseas llamadas plasmocitomas. En más del 90 % de los casos, la célula neoplásica secreta una inmunoglobulina patológica o parte de ella (cadenas ligeras) que se denomina componente monoclonal o proteína M que se emplea como marcador de la enfermedad. El MM interfiere con el microambiente medular inhibiendo la eritropoyesis y beneficiando la resorción ósea lo que produce de forma característica anemia, lesiones óseas e hipercalcemia.

Asimismo, las cadenas ligeras de la inmunoglobulina clonal pueden precipitar en el túbulo renal y desencadenar insuficiencia renal. Otros hallazgos característicos son la hipogammaglobulinemia, las infecciones de repetición o la amiloidosis. Los síntomas clínicos más habituales en el momento del diagnóstico son el síndrome anémico y el dolor óseo [1].

La incidencia de MM es de 5 a 7 casos/100.000 habitantes/año, es la segunda neoplasia hematológica más frecuente en adultos (10 %) y constituye el 1-1,8 % de todos los cánceres. La mortalidad asociada al MM fue de 3,9-4,9/100.000 habitantes/año en 2020 [2]. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico se encuentra entre los 65 y 70 años y menos de un 15 % de los casos se dan en pacientes menores de 50 años [3].

El diagnóstico de MM se basa en la demostración citológica o histológica de la célula neoplásica (presencia de  $\geq 10$  % de células plasmáticas o confirmación por biopsia de un plasmocitoma óseo o extramedular), la identificación del componente monoclonal en suero, en orina o mediante la razón de cadenas ligeras libres en suero y en la presencia de daño orgánico en órganos diana (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas no atribuibles a otras causas, conocidos conjuntamente como clínica CRAB, acrónimo de Calcium, Renal, Anemia, Bone), en ausencia de signos CRAB también se consideran criterios diagnósticos determinados marcadores que predicen la aparición de daño orgánico en un periodo de tiempo inferior al año, estos son la presencia de células plasmáticas clonales en MO  $\geq 60$  %, una ratio de cadenas ligeras libres patológica/no patológica  $\geq 100$  o más de una lesión

focal ósea de al menos mm detectada por Resonancia Magnética Nuclear. La presencia de daño orgánico o de marcadores de alto riesgo de daño orgánico distinguen el MM del llamado MM quiescente, donde la presencia de enfermedad no se asocia a manifestaciones clínicas [4].

El MM afecta de forma difusa o politópica el esqueleto del paciente, los sistemas de estadiaje que se emplean, el ISS [5], International Staging System y el R-ISS, Revised International Staging System [6] identifican pacientes con enfermedad más agresiva y mayor riesgo de recaída en base a la concentración sérica de  $\beta$ 2-microglobulina sérica y albúmina, la presencia de niveles anómalos de lactato-deshidrogenasa (LDH) y alteraciones citogenéticas asociadas a un peor pronóstico. Aunque permiten una clasificación pronóstica de los pacientes, no determinan la modalidad de tratamiento.

El MM es una enfermedad recurrente, característicamente desarrolla resistencia a los distintos fármacos empleados y presenta respuestas menos profundas y duraderas en cada línea de tratamiento [7]. El objetivo del tratamiento es obtener una respuesta de la máxima profundidad posible, para dificultar el desarrollo de resistencias y retrasar al máximo el tiempo a la progresión [8]. Los tratamientos estándar del MM son combinaciones de inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib), agentes inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), anticuerpos monoclonales anti-CD38 (daratumumab, isatuximab) y corticoides.

En pacientes candidatos se emplea en primera línea melfalán a altas dosis y trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos [9]. El MM se beneficia del tratamiento prolongado o hasta progresión. El mantenimiento estándar en primera línea es lenalidomida en monoterapia [10]. Las opciones en pacientes ya resistentes a inhibidores del proteasoma, agentes inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales (pacientes triple refractarios) son muy reducidas y la supervivencia global observada en estudios de vida real inferior a un año [11]. La investigación en este perfil de paciente, sin un tratamiento estándar eficaz, incluye, por un lado, moléculas de pequeño tamaño con nuevos mecanismos de acción y por otros anticuerpos inmunoconjugados, anticuerpos biespecíficos y terapia celular adoptiva con células T modificadas con un receptor de antígeno quimérico (CAR, Chimeric Antigen Receptor, células CAR-T). La mayor parte de estos nuevos agentes inmunoterápicos tienen como diana el antígeno de maduración de células B (BCMA, B-Cell Maturation Antigen). El BCMA (CD269) es una proteína transmembrana que se expresa de forma muy selectiva en la superficie de las células plasmáticas y células neoplásicas de MM [12, 13].

Diversos fármacos inmunoterápicos dirigidos contra BCMA están o bien recientemente aprobados o en proceso de evaluación, incluyendo el anticuerpo inmunoconjugado belantamab mafodotina [14], los anticuerpos biespecíficos teclistamab [15] y elranatamab [16] y las terapias celulares CAR-T, ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) [17,18] e idecabtagene vicleucel objeto del presente informe [19,20]. Todos estos fármacos tienen distintos perfiles de eficacia y de seguridad, aunque en ningún estudio controlado han sido comparados entre ellos, por lo que no es posible un posicionamiento terapéutico diferencial entre ellos. Entre las moléculas de pequeño tamaño, selinexor, un inhibidor selectivo de la exportina-E nuclear, ha sido aprobado para el tratamiento del MM que ha recibido  $\geq 3$  líneas previas (incluyendo un IMD, un IP y un

anticuerpo anti-CD38) y es pentarefractario (resistente a un anti-CD38, lenalidomida, pomalidomida, bortezomib y carfilzomib) [21, 22].

## **IDECABTAGENE VICLEUCEL**

Idecabtagene vicleucel (ide-cel) es un medicamento de terapia celular. Contiene linfocitos T autólogos, esto es obtenidos del propio paciente, modificados genéticamente para ser utilizados como inmunoterapia. El procedimiento de elaboración del producto requiere de la extracción de sangre del paciente y separación de los linfocitos T mediante leucoaféresis, su manipulación ex vivo mediante transducción del vector viral y la separación y expansión celular de las células transfectadas [23].

### **DATOS FARMACOLÓGICOS**

Ide-cel es un medicamento de terapia génica que contiene linfocitos T autólogos que han sido transfectados ex vivo mediante un vector lentiviral. Dicho vector contiene el transgén que codifica el receptor antigénico quimérico (CAR) deseado, en este caso BCMA. El transgén contiene un fragmento de cadena única de la región variable de un anticuerpo anti-BMCA murino, un dominio de unión que codifica para el CD8 $\alpha$  humano, y los dominios intracelulares 4-1BB y CD3 $\xi$ . Las células CAR-T, por tanto, reconocen el BCMA expresado por las células neoplásicas y por las células plasmáticas normales.

En los estudios preclínicos en modelos animales no se observó riesgo de mutagénesis insercional o de transformación tumorigénica. Tampoco policlonalidad ni integración significativa en genes u oncogenes relevantes. Los estudios in vitro con células de pacientes y donantes sanos tampoco demostraron evidencia de transformación o inmortalización, cambios críticos en los fenotipos de las células CAR-T o alteración de la diversidad clonal de las poblaciones CD4:CD8 [24]. Tras la infusión, el reconocimiento del antígeno induce, por una parte, proliferación de los linfocitos CAR-T, y por la otra, secreción de citoquinas que provocan la citólisis de las células diana. La expresión de BCMA persistió de forma consistente en las células plasmáticas de los pacientes estudiados en los ensayos empleando ide-cel.

La mediana del tiempo hasta la máxima expansión celular en sangre periférica (Tmax) se alcanza a los 11 días tras la infusión. La concentración máxima (Cmax) del transgén se correlacionó con la tasa de respuesta global objetiva. En estudios clínicos la mediana de la concentración máxima, Cmax y del área bajo la curva (AUC0-28días) en los pacientes respondedores fue 4,5 y 5,5 veces superior respectivamente, a la de los pacientes no respondedores.

Dadas las características del producto, no es posible evaluar datos de farmacocinética convencionales. En cuanto a datos farmacodinámicos, se produce un incremento exponencial de citoquinas como GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-15, IL-2, IL-6 e IL-8 en las 24h post-infusión. Estos incrementos se asocian a la aparición de síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad [19]. También se han descrito concentraciones medianas más altas de BCMA

soluble en los pacientes no respondedores que en los respondedores. La dosis recomendada de ide-cel es de 260 a 500 x 10<sup>6</sup> células CAR-T+ viables [25,26].

## **EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA PROCEDENTE DE ENSAYOS CLÍNICOS**

### **Ensayo fase 1 (CRB-401)**

El ensayo se desarrolló íntegramente en Estados Unidos y consistió en una fase de escalada de dosis y otra de expansión. El objetivo principal fue la seguridad del producto. Se incluyó a pacientes adultos, con estado general adecuado, enfermedad medible y al menos tres líneas previas de tratamiento que debían incluir un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma o bien, pacientes refractarios a ambos tipos de fármacos. La fase de escalada de dosis requería una expresión de BCMA superior al 50 % de células en la MO, pero, este no fue un requisito para la fase de expansión.

En cambio, en la fase de expansión se requería también, que el paciente hubiese recibido previamente un anticuerpo anti-CD38 y que hubiese presentado refractariedad a la última línea previa de tratamiento [19]. El ensayo incluyó 36 pacientes, todos fueron aferizados y la obtención de células CAR-T fue exitosa en el 100 % de casos. Durante el proceso de aféresis los pacientes que lo requiriesen pudieron recibir terapia puente, pero debían interrumpirla, al menos 14 días, antes de iniciar el proceso de linfodeplección y debían seguir presentando enfermedad medible en ese momento. La terapia puente fue requerida finalmente en 14 pacientes (42 %) y consistió en fármacos como dexametasona, daratumumab, bortezomib o bendamustina. El tratamiento linfodeplectivo o de acondicionamiento consistió en fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>/día y ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup>/día los días -5, -4 y -3 antes de la infusión (día 0). El rango de dosis explorado en la fase de escalado fué de 50x10<sup>6</sup> a 800x10<sup>6</sup> CAR-T, la fase de expansión incluyó una dosis de entre 150x10<sup>6</sup> y 450x10<sup>6</sup> células CAR-T. Se pudo proceder a la infusión en 33 de los 36 pacientes incluidos (92 %). El 80 % de paciente habían recibido previamente bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida y daratumumab (con una mediana de 8 líneas de tratamiento previas), el 79 % eran refractarios, tanto a un inhibidor del proteasoma, como a un agente inmunomodulador, y el 18 % eran pentarefractarios. La principal toxicidad observada fue hematológica, incluyendo neutropenia grado 3 o superior en el 85 % de pacientes. Los niveles de neutrófilos y plaquetas se recuperaron durante el primer mes tras la infusión en el 97 % y 65 % de los pacientes, respectivamente. Se comunicó síndrome de liberación de citoquinas (SLC) en el 76 % de participantes, pero fue de grados 1 o 2 en el 70 %. El SLC apareció de mediana a los dos días de la infusión y su duración mediana fue 5 días. El síndrome se correlacionó con la dosis infundida y con el pico de expansión de las células CAR-T. La toxicidad neurológica se observó en el 42 % de los pacientes, mayormente grados 1 y 2, con un único caso grado 4. Las infecciones se presentaron en el 42 % de los individuos, en ningún caso grados 4 o 5. En cuanto a datos preliminares de eficacia, el 85 % de los pacientes respondieron y el 45 % tuvieron una respuesta completa. Las respuestas se observaron durante el primer mes, tras la infusión. Tanto la tasa de respuestas como su duración se correspondió con las dosis,

estableciéndose como dosis terapéuticas las de  $150 \times 10^6$  células CAR-T o superiores. El nivel de expresión de BCMA de las células mielomatosas no tuvo influencia aparente en la eficacia [19].

### **Ensayo fase 2 (KarMMa-1, MM001)**

El ensayo clínico KarMMa-1 [NCT03361748] fue el ensayo fase 2 de registro, abierto y de una sola rama, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de ide-cel en pacientes con MM triple refractario. La variable principal fue la tasa global de respuestas. Incluyó pacientes adultos que habían recibido al menos tres líneas previas de tratamiento, expuestos a inhibidor del proteasoma, agente inmunomodulador y anticuerpo anti-CD38 y refractarios a la última línea de tratamiento recibida [20]. El tratamiento puente, si necesario, quedaba restringido a fármacos de alguna clase terapéutica de las ya recibidos previamente y debía interrumpirse 14 días antes del tratamiento linfodeplectivo. El ensayo incluyó 140 pacientes, 12 de ellos (9 %) abandonaron el ensayo antes de la infusión, en un caso por fallo en la manufactura del producto. El 88 % de los pacientes requirieron tratamiento puente y en tan solo 5 de ellos (4 %) hubo algún tipo de respuesta. Todos los pacientes infundidos presentaban enfermedad medible en el momento de la infusión. Los 128 pacientes infundidos habían recibido una mediana de 6 líneas previas de tratamiento, el 84 % eran triple-refractarios, el 60 % penta-expuestos (a bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida y daratumumab) y el 26 % penta-refractarios.

Se evaluaron dosis de ide-cel de 150, 300 y  $450 \times 10^6$  células CAR-T, en 4, 70 y 54 pacientes respectivamente. La tasa global de respuestas fue del 73 % y el 33 % fueron respuestas completas. La mediana de tiempo a la respuesta fue de un mes y a la respuesta completa de 2.8 meses. Se pudo valorar la enfermedad mínima residual en 33 de los pacientes en respuesta completa y en todos ellos fue negativa, representando el 26 % del total de pacientes tratados. Los resultados fueron consistentes en los distintos subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con alta o baja expresión de BCMA, elevada masa tumoral o triple o penta refractariedad. En cambio, se observaron diferencias en función de la dosis administrada, con una tasa global de respuestas para las dosis de 150, 300 y  $450 \times 10^6$  células CAR-T del 50 %, 69 % y 82 % respectivamente y una tasa de respuestas completas del 25 %, 29 % y 39 %, respectivamente [20].

El seguimiento mediano de los pacientes para el corte de datos de la publicación original era de 16 meses, se han comunicado posteriormente datos a 24 meses de seguimiento sin variaciones sustanciales [27,28]. En este último corte de datos la mediana de supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados fue de 8.6 meses (intervalo de confianza –IC- del 95 %, 5.6–11.6 meses), la duración de la respuesta en los pacientes respondedores fue 10.9 meses (IC95 % 9.0–11.4), la duración de la respuesta de los pacientes que alcanzaron la remisión completa fue 21.5 meses (IC95 % 12.5–no evaluable). La mediana de supervivencia global fue de 24.8 meses (IC95 % 19.9–31.2). Este estudio, con mayor seguimiento que el ensayo fase 1 confirmó el perfil de seguridad del producto. Con la excepción de la

hipogammaglobulinemia y las infecciones, la mayor parte de efectos adversos ocurrieron durante los dos primeros meses tras la infusión y fueron básicamente hematológicos: neutropenia grado 3-4 (89 %), anemia (60 %) y trombocitopenia (52 %). Los efectos adversos no hematológicos fueron infecciones (69 % de pacientes, 22 % grados 3-4), síndrome de liberación de citoquinas (84 % de pacientes, grado 3 a 5 en 4 %, un caso de muerte relacionada) y neurotoxicidad (ningún caso a la dosis de  $150 \times 10^6$  células y 17 % y 20 % de pacientes respectivamente a las dosis de 300 y  $450 \times 10^6$  células CAR-T. El protocolo permitía una segunda infusión de ide-cel en pacientes que presentaran progresión confirmada, 28 pacientes fueron retratados y 6 de ellos (21 %) tuvieron una segunda respuesta con una duración entre 1.9 y 6.8 meses [20].

La aparición del SLC y de neurotoxicidad fueron relativamente previsible, el SLC apareció de mediana 1 día tras la infusión (rango 1–12 días) y tuvo una duración mediana de 5 días (rango 1–63), en la mayor parte de casos con respuesta a tocilizumab. El síndrome se correlacionó positivamente con la dosis de células CAR-T infundidas (50 %, 76 % y 96 %, respectivamente a las dosis de 150, 300 y  $450 \times 10^6$  células CAR-T). Típicamente la neurotoxicidad apareció en pacientes con una mayor intensidad y duración del SLC, como mediana 2 días después de este y con una duración mediana de tres días. Se documentaron tres muertes dentro de las 8 semanas tras la infusión que se consideraron relacionadas con el procedimiento, una aspergilosis broncopulmonar, una hemorragia gastrointestinal y un caso de SLC seguido de complicaciones que llevaron a la muerte. La mayor parte de muertes observadas durante el estudio estuvieron relacionadas con progresión del M

### **Ensayo fase 3 (KarMMa-3; NCT03651128)**

En el ensayo fase 3 se incluyeron pacientes adultos que habían recibido entre 2 y 4 líneas previas de tratamiento que debían incluir un anticuerpo anti-CD38, un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y debían ser refractarios a la última línea de tratamiento recibida [29]. La aféresis, periodo de manufactura, tratamiento linfodeplectivo e infusión fueron iguales a los de los dos ensayos previos. El ensayo fue abierto y aleatorizado 2:1 a ide-cel o a una de cinco combinaciones estándar que debía ser elegida antes de la aleatorización en base a las características de exposición y resistencia del paciente a los tratamientos previos, las opciones permitidas fueron daratumumab, pomalidomida y dexametasona; daratumumab, bortezomib y dexametasona; ixazomib, lenalidomida y dexametasona; carfilzomib y dexametasona o bien elotuzumab, pomalidomida y dexametasona. En ningún caso se permitía como opción de tratamiento la última combinación previa que el paciente había recibido. La aleatorización se estratificó en base a la edad (mayor o menor de 65 años), número de líneas previas de tratamiento (2 o 3-4) y perfil citogenético (alto riesgo o estándar). El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión evaluada por intención de tratar, esto, en todos los pacientes aleatorizados y tanto la supervivencia libre de progresión como variables secundarias de eficacia, incluyendo la respuesta, fueron evaluadas por un comité independiente.

Se aleatorizó a un total de 254 pacientes a recibir ide-cel y 132 a recibir tratamiento el tratamiento estándar. El tratamiento estándar más empleado fue daratumumab, pomalidomida y dexametasona (43 pacientes). Hubo 29 pacientes en la rama de ide-cel y 6 en la rama de tratamiento estándar que no recibieron el tratamiento asignado y fueron también incluidos en la evaluación de eficacia por intención de tratar. En la rama experimental 225 pacientes recibieron ide-cel con una dosis mediana de  $445 \times 10^6$  células CAR-T (rango  $175 \times 10^6$  a  $529 \times 10^6$ ) y en la rama control recibieron tratamiento 126 pacientes. Las características basales en ambos grupos estuvieron bien balanceadas.

En global, el 66 % de pacientes (65 y 67 % respectivamente) eran triple-refractarios. Con una mediana de seguimiento de 18.6 meses, la supervivencia libre de progresión fue de 13.3 meses (IC95 % 11.8 a 16.1) en el grupo asignado a ide-cel y de 4.4 meses (IC95 % 3.4 a 5.9) en el grupo control. La razón de riesgo para progresión o muerte fue 0.4 (IC95 % 0.38 a 0.65;  $P < 0.001$ ) [28]. El beneficio en favor de ide-cel fue similar en los distintos subgrupos pre-especificados. La superioridad de ide-cel también se observó en términos de tasa de respuesta global (71 % frente a 42 %), la tasa de respuestas completas (39 % frente a 5 %), la tasa de pacientes alcanzando una enfermedad residual negativa (20 % frente a 1 %) y la duración de la respuesta (14.8 meses frente a 9.7) [29]. Todavía no hay datos maduros referentes a la supervivencia global.

Los datos de cinética celular y expresión de BCMA del ensayo fueron congruentes con los obtenidos en los estudios fase 1 y 2. El máximo de expansión de las células CART se dio a los 11 días de mediana y la mayor expansión se correlacionó positivamente con el grado de respuesta y su duración. Tampoco se apreciaron diferencias clínicamente relevantes respecto a los estudios previos en cuanto a perfil de seguridad. Las infecciones tuvieron una frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento, 58 % y 54 % respectivamente, grado 3-4 el 24 % y el 18 %. Ocurrió un 3 % de muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo asignado a ide-cel y un 1 % en el grupo control, estos incluyeron 5 casos (2 %) y un caso (1 %) respectivamente de sepsis. Hubo 2 muertes en el grupo asignado a ide-cel relacionadas con el SLC o complicaciones posteriores. La principal causa de muerte en ambas ramas de tratamiento fue la progresión del MM (17 %) [29].

## **RESUMEN DE LA EFICACIA DE IDE-CEL**

Ide-cel, a dosis entre  $300$  y  $450 \times 10^9$  células CART viables, permite obtener una respuesta parcial o superior en más de un 70 % de los pacientes resistentes a tratamientos convencionales, las respuestas completas están por encima del 30 %. La mediana de supervivencia libre de progresión es cercana al año a las dosis recomendadas. La eficacia se correlaciona con la dosis de ide-cel administrada y con la expansión de las células CAR-T una vez infundidas, pero, aparentemente, no depende del número de líneas de tratamiento previas recibidas por los pacientes ni de su refractariedad a inhibidores del proteasoma, agentes inmunomoduladores o anticuerpos anti-CD38 [25]. Los ensayos no incluyeron pacientes expuestos o refractarios a otras terapias anti-BCMA, por lo que la eficacia de ide-cel en este

perfil de pacientes no puede ser establecida. Los datos de retratamiento con ide-cel son limitados, pero, en las condiciones evaluadas en el ensayo KarMMa-2 los resultados son poco favorables. En pacientes que han recibido de 2 a 4 líneas previas y expuestos a inhibidores del proteasoma, agentes inmunomoduladores y anticuerpos anti-CD38, ide-cel es superior a tratamientos de rescate estándar [29].

### **RESUMEN DE DATOS DE SEGURIDAD DE IDE-CEL**

Los principales datos de seguridad de ide-cel proceden de los estudios KarMMa-1 y KarMMa-3 [20,29], los datos con más seguimiento son los del KarMMa-1. Los efectos adversos reportados son congruentes con los conocidos y esperados de las terapias con células CAR-T, el SLC es muy frecuente (cerca de 80 % de los pacientes), de aparición previsible en las horas o día que sigue a la infusión y habitualmente de grado 1-2, en la mayor parte de casos con respuesta a tocilizumab únicamente. El uso de tocilizumab no se asocia a una menor respuesta. La toxicidad neurológica es menos frecuente (20 % de los pacientes), habitualmente grado 1-2, y aparece días después del SLC, habitualmente en pacientes donde éste ha sido grave o prolongado.

El tratamiento de la neurotoxicidad requiere medidas adicionales a tocilizumab, normalmente corticoides. El uso de tocilizumab o corticoides no parece inducir una eficacia menor del tratamiento con ide-cel. Las citopenias grado 3 o superior son muy habituales (más del 90 % de los pacientes, habitualmente neutropenia y trombocitopenia) y en la mayoría de los pacientes revierten dentro del primer mes tras la infusión. Las infecciones también son frecuentes y son la principal causa de mortalidad, excluyendo la progresión de la enfermedad.

El impacto de la hipogammaglobulinemia mantenida (alrededor del 20% de pacientes) en las infecciones a largo plazo debe ser evaluada con un seguimiento extendido de los pacientes y debe considerarse también como clínicamente relevante. Se han descrito casos anecdóticos (4 pacientes), pero graves, del síndrome de activación macrófaga tras la infusión.

No se ha observado una incidencia superior a la esperada de segundas neoplasias malignas en pacientes tratados con ide-cel, ni tampoco neoplasias potencialmente inducidas por inserción genética en las células CAR-T. Los pacientes tratados con ide-cel se encuentran en un programa de seguimiento a largo plazo para evaluar efectos adversos potenciales de aparición diferida. Los resultados informados por el paciente a través de cuestionarios de calidad de vida refieren una mejora clínicamente significativa en dimensiones como la fatiga, dolor o funcionalidad física tras la infusión de ide-cel [30].



## DISCUSIÓN EN CONTEXTO CLÍNICO

Estudios no intervencionistas retrospectivos o prospectivos, en pacientes triple refractarios, han demostrado una tasa de respuestas a cualquier modalidad de tratamiento de rescate inferior al 40 %, con una supervivencia libre de progresión inferior a los 4 meses y una supervivencia global inferior al año [11]. No existe un tratamiento estándar para pacientes triple-refractarios o pacientes con tres o más líneas previas de tratamiento. El tratamiento preferible se basa en combinaciones de fármacos a los que el paciente no ha desarrollado todavía resistencias, por tanto, a efectos de elección del tratamiento, es más relevante el grado de refractariedad a los fármacos convencionales (triple refractariedad, pentarefractariedad) que el número de líneas a los que el paciente ha sido expuesto [11, 31].

Diversos fármacos han buscado su aprobación con ensayos fase 2 sin grupo control en base a la ausencia de opciones asistenciales disponibles. Este es el caso de fármacos como belantamab mafodotina o selinexor. Belantamab mafodotina, el primer anticuerpo inmunoconjugado humanizado anti-BCMA, dispone de indicación autorizada en pacientes adultos con MM que han recibido cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38. Los datos para belantamab mafodotina se fundamentan en el ensayo abierto fase 2 DREAMM-2 en el que la tasa de respuestas fue del 32 % con la dosis aprobada de 2,5 mg/kg, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2,8 meses, la de duración de la respuesta 11 meses y la de supervivencia global de 13,7 meses [14].

En el ensayo DREAMM-3 en pacientes menos tratados, belantamab mafodotina no se demostró significativamente superior a pomalidomida y dexametasona (resultados no publicados). Selinexor es un inhibidor oral de exportina-1 (XPO-1), por tanto, tiene un mecanismo de acción singular y distinto a la de cualquier otro fármaco empleado en MM. Su uso está autorizado en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido al menos 4 tratamientos previos, y cuyo MM es resistente al menos a dos inhibidores del proteasoma, dos agentes inmunomoduladores y un anticuerpo anti-CD38. El estudio que fundamenta la indicación es también un ensayo fase 2 de un solo grupo y abierto en el que la tasa global de respuestas fue del 26 %, la mediana de duración de la respuesta de 4,4 meses y la supervivencia global de 8,6 meses [21].

Un tercer fármaco autorizado en Europa es melflufen (melfalán flufenamida) en combinación con dexametasona, la evidencia para melflufen también proviene de un ensayo fase 2 (HORIZON) en el que la combinación proporcionó una tasa de respuestas globales del 23,7 %, y una duración mediana de la respuesta de 4,2 meses [32]. Melflufen demostró superioridad estadísticamente significativa frente a pomalidomida y dexametasona en un ensayo fase 3 en pacientes menos tratados [33]. El ensayo reclutó pacientes adultos, que habían recibido entre 2 y 4 líneas previas y refractarios a lenalidomida y a su última línea terapéutica previa. El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión en un análisis por intención de tratar. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6.8 meses con melflufen-dexametasona y de 4.9 meses con pomalidomida y dexametasona (razón de riesgo

0.79, IC95 % 0.64-0.98]; P=0.032). A pesar de ello, la supervivencia global fue aparentemente superior en el grupo control, a pesar de no alcanzar la diferencia significación estadística, 19.8 meses (IC95 % 15.1-25.6) con melflufen y dexametasona frente a 25 meses (IC95 % 18.1-31.9) en el grupo tratado con pomalidomida y dexametasona (P=0.47). Se consideró como causa potencial de esta discrepancia observada la mayor toxicidad de melflufen en pacientes expuestos previamente a alquilantes, particularmente a melfalán a altas dosis en el contexto de un trasplante autólogo [33].

Una comparación indirecta ajustada, comparó 128 de los pacientes tratados con ide-cel en el ensayo KarMMa-1 con datos de 190 pacientes recopilados de varias fuentes, incluidas bases de datos y centros clínicos no tratados en ensayo clínico que presentaban características que los hubiesen hecho elegibles para el ensayo KarMMa-1 [34]. La comparación fue significativamente favorable a ide-cel en tasa global de respuestas (69,4 % frente a 32 %,  $p < 0,0001$ ), supervivencia libre de progresión (11.6 frente a 3.5 meses; razón de riesgo 0,45, IC 95 % 0,32 a 0,64;  $P = .0004$ ) y supervivencia global (20.2 frente a 14.7 meses;  $P = 0.0006$ ). Los resultados del grupo comparador son congruentes con los obtenidos en este perfil de pacientes en estudios prospectivos no intervencionistas [11] o en pacientes incluidos en los ensayos pivotaes de belantamab mafodotina [14], selinexor [21] o melflufen [32].

Ide-cel es el único producto con superioridad demostrada sobre tratamientos de rescate convencionales en un ensayo fase 3 incluyendo en su mayor parte pacientes triple-refractarios (66 %). A pesar de la ausencia de comparaciones directas adecuadas, los datos en pacientes con MM más avanzado son posiblemente superiores a los de los fármacos actualmente con indicación comentados previamente.

Los datos disponibles hasta el momento en pacientes triple-refractarios o con tres o más líneas previas de tratamiento provienen mayoritariamente de ensayos fase 1 y 2. A pesar de ello, parece existir una diferencia clínicamente relevante en términos de eficacia entre los anticuerpos biespecíficos como teclistamab, talquetamab o elranatamab y las terapias CAR-T como ide-cel y ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) [18]. Todas estas opciones presentan tasas de respuesta superiores al 50 % por lo menos, una supervivencia libre de progresión superior a los 6 meses y una supervivencia global que supera el año de mediana. El perfil de seguridad de anticuerpos biespecíficos y de células CAR-T también es distinto y en el momento actual, los datos en términos de supervivencia son más maduros para ide-cel y cilta-cel que para la mayoría de los anticuerpos biespecíficos. Los beneficios a largo plazo de cualquiera de estas opciones están aún por determinar, aunque se trata de una población con datos de supervivencia de alrededor de un año en estudios observacionales retrospectivos y prospectivos de vida real.

## **VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO**

Ide-cel tiene un mecanismo de acción diferente al de los tratamientos estándar del mieloma en fases iniciales y al de las opciones actualmente aprobadas en MM triple refractario. La tasa global de respuestas en pacientes expuestos a, al menos, tres líneas previas fue del 67,1% y la mediana de duración de la respuesta de 10,6 meses, sin diferencias aparentes en función de edad, características citogenéticas basales, refractariedad a fármacos convencionales o número de líneas previas. Los datos de eficacia parecen superiores en una comparación indirecta a los datos disponibles en este perfil de pacientes en cohortes prospectivas o retrospectivas de pacientes tratados asistencialmente u otros ensayos fase 2 en pacientes de características similares con selinexor, belantamab mafodotina o melflufen.

La eficacia reportada es dependiente de dosis y la dosis efectiva está en el rango de 300 a 450 x 10<sup>6</sup> células CAR-T. La experiencia con una segunda exposición en el momento de la recaída es limitada pero aparentemente la eficacia de ide-cel es muy inferior en este contexto. El perfil de seguridad de ide-cel es el característico de las terapias CAR-T con efectos adversos predecibles y tratables, aunque su uso debe restringirse a centros con experiencia en este tipo de terapias. La mediana de seguimiento en la última actualización comunicada del ensayo KarMMa-1 es de 2 años por lo que la seguridad a más largo plazo de ide-cel no ha sido aún establecida.

## **IDECABTAGENE VICLEUCEL (ABECMA®)**

Idecabtagene vicleucel es un medicamento de terapia celular que contiene linfocitos T autólogos modificados genéticamente para ser utilizados como inmunoterapia. El producto final para infundir al paciente se presenta en bolsas de dispersión celular para infusión que contienen de 260 a 500 x 10<sup>6</sup> linfocitos CAR-T positivos viables en un volumen de 10-30 ml, 30-70 ml o 55-100 ml. La composición celular y el número final de células entre los lotes individuales de cada paciente presentan cierta variabilidad. Además de los linfocitos T, pueden estar presentes otros linfocitos, como células NK (Natural Killer).

La dispersión es incolora y contiene un 5 % de Dimetilsulfóxido (DMSO), 752 mg de sodio y hasta 274 mg de potasio por dosis. Ide-cel es un producto indicado únicamente para uso autólogo [23]. Ide-cel se infunde en una única administración intravenosa, la dosis más eficaz es de al menos 300x10<sup>6</sup> e idealmente de 420 x10<sup>6</sup> linfocitos CAR-T viables. Previo a la infusión los pacientes deben recibir quimioterapia linfodeplectiva con ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup>/día y fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>/día endovenosa durante 3 días. Ide-cel se puede infundir de 2 a un máximo de 9 días tras el tratamiento linfodeplectivo. El tratamiento con ide-cel requiere de pre-medicación para minimizar las reacciones infusionales y se debe disponer de tocilizumab para tratar el eventual SLC. Por todo ello, ide-cel debe administrarse en centros acreditados para terapia CAR-T por profesionales expertos y con los recursos adecuados para llevar a cabo el procedimiento y manejar las complicaciones posteriores.

## **LIMITACIONES**

No debe emplearse ide-cel en pacientes con infecciones activas, trastornos inflamatorios, enfermedad de injerto contra huésped u otras complicaciones agudas o subagudas no estabilizadas. Si ide-cel ha sido ya elaborado se recomienda retrasar la infusión o incluso emplear un tratamiento puente en espera de las condiciones óptimas de infusión. No hay datos de ide-cel en pacientes con infección activa por el virus de la inmunodeficiencia humana o virus hepatotropos. Tampoco hay datos de eficacia en pacientes ya tratados con otros agentes anti-BCMA, sometidos a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, ni menores de 18 años, en base a los criterios de exclusión del ensayo pivotal.

## **POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO**

Idecabtagene vicleucel, es una terapia CAR-T autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario, que han recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que han presentado progresión a la última línea de tratamiento.

En este contexto, ide-cel aporta un beneficio clínico valorable respecto a las combinaciones convencionales sustentado en un ensayo fase 3 aleatorizado y una eficacia aparentemente superior a fármacos con indicación en pacientes triple-refractarios en base a distintas comparaciones indirectas.

El posicionamiento de ide-cel frente a otras terapias en evaluación como CAR-T (ciltacel) o anticuerpos biespecíficos (teclistamab, talquetamab, elranatamab entre otros), será complejo en ausencia de comparaciones directas. Aun así, la próxima disponibilidad de resultados maduros de los ensayos fase 2, así como, los resultados de los ensayos fase 3 que se han realizado o están en curso, deberían permitir valorar adecuadamente cada una de estas opciones en términos de eficacia y seguridad en distintos perfiles de pacientes, así como facilitar evaluaciones de coste-eficacia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple mieloma. *Lancet*, 2021; 397: 410–27.
2. ECIS- European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2020: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
3. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:101-19.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 ;15(12):e538–48.
5. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-3420.
6. Palumbo A, Avet-Loisea H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Working Group. *J Clin Oncol*, 2015;33:2863-2869.
7. Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, Slavcev M, He J, Cote S, Lam A, Ukropec J, Maiese EM, Nair S, Potluri R, Voorhees PM. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2020;20:1087.
8. Ignatz-Hoover JJ, Driscoll JJ. Therapeutics to harness the immune microenvironment in multiple myeloma. *Cancer Drug Resist*. 2022;5:647-661.
9. Moreau P, Touzeau C, Vij R, Goldsmith SR, Rosko AE. Newly Diagnosed Myeloma in 2020. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1-15.
10. Gupta RK, Gupta A, Hillengass J, Holstein SA, Suman VJ, Taneja A, McCarthy PL. A review of the current status of lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma in 2022. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022;22:457-469.
11. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36:1371-1376.
12. Madry C, Laabi Y, Callebaut I, Roussel J, Hatzoglou A, Le Coniat M, et al. The Characterization of Murine BCMA Gene Defines It as a New Member of the Tumor necrosis Factor Receptor Superfamily. *Int Immunol.*, 1998; 10: 1693-702.
13. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K et Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*, 2020; 34:985–1005.
14. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory

multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer*. 2021; 127:4198–212.

15. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387: 495-505.

16. Lesokhin AM, Arnulf B, Niesvizky R, et al. Initial safety results for MagnetisMM-3: a phase 2 trial of elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2022;40(16):8006–8006

17. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*, 2021; 398: 314-24.

18. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2023;41:1265-1274.

19. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*., 2019; 380:1726-1737.

20. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S et al. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2021; 384:705-716.

21. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*., 2019;381:727-38.

22. Ficha técnica de Nexpovio®, comprimidos recubiertos con película. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_es.pdf)

23. Ficha técnica de Abecma®, células en perfusión para dispersión. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_es.pdf).

24. Kawalekar OU, O'Connor RS, Fraietta JA, Guo L, McGettigan SE, Posey AD Jr, et al. Distinct signaling of coreceptors regulates specific metabolism pathways and impacts memory development in CAR T cells. *Immunity* 2016; 44: 380–90

25. Oriol A, Abril L, Torrent A, Ibarra G, Ribera JM. The role of idecabtagene vicleucel in patients with heavily pretreated refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:20406207211019622.

26. Anderson LD Jr. Idecabtagene vicleucel (ide-cel) CAR T-cell therapy for relapsed and refractory multiple myeloma. *Future Oncol*. 2022; 18:277-289.

27. Oriol A, San-Miguel J, Kansagra A, Madduri D, Shah N, Moreau P, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), una terapia CAR-T dirigida a BCMA, en pacientes con

mieloma múltiple en recaída/refractario: Actualización del estudio KarMMa. *Haematologica* 2021; 106(S2):76-77.

28. Anderson LD Jr, Munshi NC, Shah N et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa results. *J. Clin. Oncol.*, 2021; 39(Suppl. 15), 8016–8016.

29. Rodríguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023;388:1002-14.

30. Shah N, Delforge M, San-Miguel JF et al. Secondary Quality-of-life domains in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with the BCMA-directed CAR T cell Therapy Idecabtagene Vicleucel (ide-cel; bb2121): Results from the Karmma Clinical Trial. *Blood*, 2020; 136(Suppl. 1), 28–29.

31. Oriol A, Abril L, Ibarra G, Senin A. Limited treatment options in refractory multiple myeloma: promising therapeutic developments. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020;20:31-44.

32. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodríguez-Otero P et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:757-67.

33. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Legiec W, et al. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2022;9:e98-e110.

34. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, Reece D, Nooka A, Senin A, et al. KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2021;11:116.