


Teclistamab, cambiando el paradigma de pacientes con Mieloma Múltiple

Teclistamab, changing the paradigm of patients with Multiple Myeloma

Funes, ME¹ 

¹ Servicio de Hematología Sanatorio Británico Rosario.

hematología@sanbritanico.com.ar

Fecha recepción: 30/04/2024

Fecha aprobación: 10/05/2024



NUEVAS DROGAS

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 1: 92-97

Enero - Abril 2024

Palabras claves: Mieloma Múltiple RR (MMRR)
Teclistamab
Anticuerpo Biespecífico.

Keywords: Relapsed Refractory Multiple Myeloma
Teclistamab
Bispecific Antibody.

Resumen

El mieloma múltiple (MM) sigue siendo una patología incurable a pesar de las mejoras en las opciones de tratamiento que se desarrollaron en los últimos años. El antígeno de maduración de células B (BCMA) se expresa predominantemente en células de linaje B y representa un nuevo objetivo terapéutico prometedor para el MM recaído refractario (MMRR). Teclistamab (TECVAYLI) es el primer anticuerpo biespecífico de redirección de células T (CD3) contra BCMA (Figura 1) aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) en 2022 para pacientes con MMRR a 3 líneas de tratamiento previos, incluyendo Inhibidores de Proteosoma (IP), Inmunomoduladores (IMiDs), Anticuerpos Monoclonales (AcMo). La neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS), el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) e infecciones por hipogammaglobulinemia son los efectos adversos más comunes.

Abstract

Multiple myeloma (MM) remains an incurable disease despite improvements in treatment options that have been developed recent years. B cell maturation antigen (BCMA) is predominantly expressed on B lineage cells and represents a promising new therapeutic target for relapsed re-refractory MM (RRMM). Teclistamab (TECVAYLI) is the first bispecific T cell (CD3) redirecting antibody against BCMA (Figure 1) approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2022 for patients with RRMM on 3 prior lines of treatment, including Proteasome Inhibitors (PI), Immunomodulators (IMiDs), Monoclonal Antibodies (mAb). ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity), CRS (cytokine release syndrome), and hypogammaglobulinemia infections are the most common adverse effects.

Introducción

El antígeno de maduración de células B, también conocido como TNFRSF17 o CD269, es miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR)^(1, 2). Los ligandos para BCMA incluyen el factor activador de células B (BAFF) y un ligando inductor de proliferación (APRIL), de los cuales APRIL tiene una mayor afinidad por BCMA. BCMA se expresa preferentemente en linfocitos B maduros, con expresión mínima en células madre hematopoyéticas o tejido no hematopoyético, y es esencial para la supervivencia de las células plasmáticas (PC) de la médula ósea, pero no para la homeostasis general de las células B. El BCMA unido a la membrana puede sufrir una eliminación mediada por γ -secretasa desde la superficie celular, lo que lleva a la circulación de BCMA soluble (BCMAs) y a una activación reducida del BCMA de su superficie por APRIL y BAFF⁽⁹⁻¹⁰⁾.

La sobreexpresión y activación de BCMA están asociadas con la progresión del MM en modelos preclínicos y en humanos, lo que lo convierte en un objetivo terapéutico atractivo^(2, 3).

Esta sobreexpresión conduce a la regulación positiva de las vías del factor nuclear kappa-B canónica y no canónicas, así como a una mayor expresión de genes críticos para la supervivencia, el crecimiento, la adhesión, la activación de los osteoclastos, la angiogénesis, la metástasis y la inmunosupresión⁽³⁾.

Los niveles de BCMA unido a la membrana se pueden medir mediante diversas técnicas (ej., citometría de flujo, inmunohistoquímica), siendo la citometría de flujo más sensible que la inmunohistoquímica, aunque la cuantificación de los niveles de BCMA puede diferir entre los estudios debido a diferencias en la metodología^(2, 3). Curiosamente, el ARNm de BCMA se expresa en niveles similares en PC malignas en pacientes con MM y RRMM recién diagnosticados, lo que sugiere que BCMA puede ser un objetivo terapéutico prometedor durante todo el curso de la enfermedad de MM⁽³⁾.

Mecanismo de acción

Teclistamab, un anticuerpo IgG 4 humanizado compuesto por un brazo anti-antígeno de maduración de células B (BCMA) y un brazo anti-CD3, recluta y activa células T endógenas para matar por un mecanismo de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) a las células de mieloma. Promueve la

liberación de perforinas y granzimas y la lisis de las células tumorales. Las células T activadas también liberan citocinas como IL-2, IL-6, IL-10 e IFN γ que contribuyen a su eficacia. Los estudios preclínicos no han encontrado asociación entre el grado de expresión de BCMA en muestras de mieloma y la eficacia de teclistamab⁽⁴⁾.

Aprobación

MajesTEC1 fue el ensayo que generó la aprobación de Teclistamab por FDA en 2022, incorporó 165 pacientes. Las características de los pacientes al inicio del estudio fueron similares en las fases 1 y 2⁽⁵⁾. La edad media fue de 64 años (rango, 33 a 84). La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la primera dosis fue de 6 años (rango, 0,8 a 22,7). La enfermedad extramedular (definida como la presencia de una o más lesiones extramedulares de tejidos blandos) estuvo presente en 28 pacientes (17%). Entre los 148 pacientes con datos citogenéticos disponibles, 38 (25,7%) tenían al menos una anomalía citogenética de alto riesgo, que se definió como del(17p), t(4;14) o t(14;16). ISS-R III estuvo presente en 20 de 162 pacientes (12,3%). Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas de terapia previas (rango, 2 a 14) y 116 (70,3%) habían recibido al menos dos agentes inmunomoduladores, al menos dos inhibidores del proteasoma y al menos un anticuerpo anti-CD38 (penta-refractarios). Antes del ingreso al estudio, 148 pacientes (89,7%) tenían resistencia a la línea de tratamiento anterior, 128 (77,6%) tenían enfermedad refractaria de triple clase y 50 (30,3%) tenían enfermedad pentarefractaria. Con una mediana de seguimiento de 14,1 meses, la tasa de respuesta global fue del 63,0 %, y 65 pacientes (39,4 %) tuvieron una respuesta completa (RC) o mejor (Figura 2). Se encontró que un total de 44 pacientes (26,7%) tenían enfermedad residual mínima (ERM) negativa; la tasa de ERM negativa entre los pacientes con una respuesta completa o mejor fue del 46%. Las tasas de respuesta fueron más bajas en pacientes con enfermedad extramedular, enfermedad en estadio III y al menos un 60% de reemplazo de la médula por células plasmáticas y fueron más altas en aquellos que no habían recibido más de tres líneas previas de terapia. Por lo demás, las tasas de respuesta fueron consistentes en la mayoría de los subgrupos clínicamente relevantes, incluidos los pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo y aquellos con enfermedad refractaria a pentafármacos.

FIGURA 1. Mecanismo de acción de Teclistamab

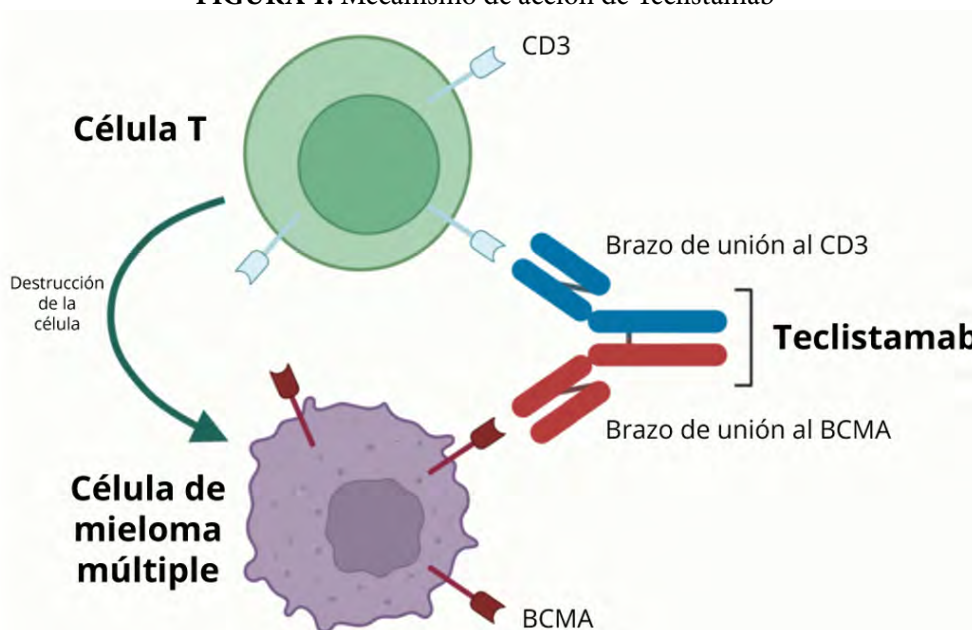
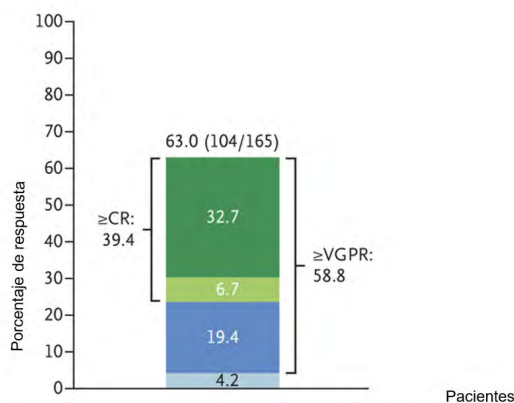


FIGURA 2. Respuestas Globales



La mediana de duración de la respuesta fue de 18,4 meses (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 14,9 a no estimable). La mediana de duración de la supervivencia libre de progresión fue de 11,3 meses (IC del 95 %, 8,8 a 17,1)⁽⁶⁾.

Los pacientes recibieron teclistamab subcutáneo una vez a la semana a una dosis de 1,5 mg/Kg, precedida por dosis escaladas de 0,06 y 0,3 mg/Kg. Las dosis incrementales se separaron entre 2 y 4 días y se completaron entre 2 y 4 días antes de la administración de la primera dosis completa de teclistamab. Se requirió hospitalización y premedicación con dexametasona (16 mg), paracetamol y difenhidramina para cada dosis incremental y para la primera dosis completa de teclistamab. La duración del ciclo

fue de 21 días en la fase 1 y de 28 días en la fase 2. Los pacientes continuaron recibiendo teclistamab hasta que se produjo progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento, muerte o el final del estudio (definido como 2 años después del inicio).

Los 165 pacientes informaron haber tenido un evento adverso, que fueron de grado 3 o 4 en 156 pacientes (94,5%). Un paciente tuvo una reducción de la dosis durante el ciclo 21 debido a neutropenia recurrente y 104 pacientes (63%) omitieron una dosis debido a eventos adversos. Dos pacientes interrumpieron el tratamiento con teclistamab debido a eventos adversos (neumonía adenoviral de grado 3 y leucoencefalopatía multifocal progresiva de

grado 4). Los eventos adversos más comunes fueron hematológicos, incluida neutropenia (en 117 pacientes [70,9%]), anemia (en 86 [52,1%]) y trombocitopenia (en 66 [40,0%]).

Se produjo hipogamaglobulinemia en 123 pacientes (74,5%), según lo determinado mediante informes de eventos adversos, análisis de laboratorio (nivel de IgG, <500 mg/dl), o ambos; de estos pacientes, 65 recibieron gamaglobulina intravenosa a criterio del médico. Se informaron reacciones en el lugar de la inyección en 60 pacientes (36,4%); todos estos eventos fueron de grado 1 o 2.

El CRS se produjo en 119 pacientes (72,1%). La mayoría de los eventos ocurrieron después de las dosis escalonadas y del ciclo 1, y 6 pacientes (3,6%) tuvieron síndrome de liberación de citoquinas en el ciclo 2 o posterior. La mayoría de los eventos del síndrome de liberación de citoquinas fueron de grado 1 o 2 en gravedad y se resolvieron por completo. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con teclistamab debido al desarrollo de síndrome de liberación de citoquinas. La mediana de tiempo hasta la aparición del síndrome de liberación de citoquinas fue de 2 días (rango, 1 a 6) después de la dosis más reciente, y la mediana de duración fue de 2 días (rango, 1 a 9). Se proporcionaron medidas de apoyo para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas a 110 pacientes (66,7%), estos tratamientos incluyeron la administración de tocilizumab (en 60 pacientes [36,4%]), oxígeno de bajo flujo mediante cánula nasal (en 21 [12,7%]) y glucocorticoides (en 14 [8,5%]). En 1 paciente (0,6%) se administró un único vasopresor.

En 24 pacientes (14,5%) se informó ICANS. La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2, excepto una convulsión de grado 4 que ocurrió en un paciente con meningitis bacteriana durante el ciclo 7. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a eventos neurotóxicos. Las medidas de apoyo incluyeron la administración de tocilizumab (en 3 pacientes), dexametasona (en 3), levetiracetam (en 2) y gabapentin (en 1).

Mecanismos de resistencia

A pesar de los buenos resultados de los anticuerpos biespecíficos anti BCMA para pacientes con MMRR casi 1/3 de los pacientes van a ser refractarios primarios, y en los que respondieron un grupo puede recaer. Los mecanismos de resistencia se deben

alteraciones intrínsecas del tumor o dependientes del sistema inmune.

La alta carga tumoral, enfermedad extra medular y un ISS III se asociaron con niveles de BCMA soluble altos en sangre, siendo este último un predictor independiente de pobre respuesta a los anticuerpos anti BCMA⁽¹¹⁾.

Uno de los mecanismos de resistencia es el “**sink effect**”, que consiste en el bloqueo de la unión y de la actividad citolítica del teclistamab al BCMA, esto está dado por los niveles elevados del BCMA. Se postula que concentraciones crecientes del Ac biespecíficos superarían parcialmente el “sink effect”⁽¹¹⁾. Las γ -secretasas, son responsables de escindir el dominio transmembrana de BCMA, representando un target importante para evitar la resistencia. Este enfoque (bloqueo de secretasas) aumenta la densidad de moléculas de BCMA en células plasmáticas mientras se reduce sBCMA (“sink effect”), esta acción mejoraría la citotoxicidad de los Ac Biespecíficos anti BCMA en diferentes ensayos clínicos⁽¹¹⁾. MajesTEC-2, MagnetisMM-4, NCT05137054, y NCT05259839, son los estudios que evalúan la seguridad y eficacia de esta combinación de inhibidor de secretasas y Ac biespecíficos.

La **Aptitud de las células T** previo al tratamiento con teclistamab es otro de los factores determinantes para la respuesta al tratamiento. Los pacientes que no responden exhiben una abundancia de células T TOX+ CD8+ agotadas y una reducción de células efectoras CX3CR1+ CD8+, lo que refleja una respuesta inmune deficiente antes del inicio en el tratamiento del Ac Biespecífico. Esto se pudo corroborar con aumento en la expresión de receptores inhibitorios, como PD1, TIM 3, CTLA4. Disminución en la producción de citoquinas como el IFN γ y disminución en la capacidad proliferativa⁽¹²⁾.

Varios estudios en curso están explorando estrategias para mejorar la aptitud de las células T mediante la combinación de Ac Biespecíficos con Ac anti CD38 y/o fármacos inmunomoduladores, nuevos CELMoD (NCT06163898) o inhibidores de PD1 (TRIMM-3, NCT 053387750).

El Escape Antigénico es el mecanismo predominante de adquisición resistencia a anti-BCMA.

Aunque las pérdidas del número de copias monoalélicas en TNFRSF17 están presente en 4% a 6% de los pacientes sin exposición previa a inmunoterapia de células T con MM. La pérdida antigénica de

BCMA, resultante de mutaciones bialélica o deleciones monoalélicas acopladas con el dominio extracelular BCMA, se observa en alrededor del 40% de los casos de recaída después de terapia anti BCMA.

La aparición de clones mutados y de mecanismos de resistencia pone en marcha la necesidad de intervenciones adaptadas y de realizar terapias multi-target para minimizar el riesgo de evolución clonal, al igual que apuntar eficazmente a los reservorios de antígenos de baja densidad antes de la recaída clínica.

Conclusión

La pronta aprobación en Argentina de teclistamab para pacientes con MMRR a 3 o más terapias y que presenten progresión a la última línea de tratamiento, sin duda representa la primera de muchas aprobaciones inminentes para anticuerpos biespecíficos que atacan a las células T en el MM. En el contexto

de múltiples recaídas, la monoterapia con teclistamab proporciona una opción terapéutica eficaz para este tipo de pacientes. En comparación con el suministro actualmente limitado de células CAR T dirigidas por BCMA, teclistamab es más accesible desde el punto de vista logístico y puede iniciarse más rápidamente en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva. Si bien la CRS es generalmente predecible y manejable con tocilizumab⁽⁷⁾ se debe considerar cuidadosamente el mayor riesgo infeccioso para los pacientes que reciben teclistamab debiendo reponer mensualmente gamaglobulina y realizar profilaxis antiviral, antibacterina y antifúngica según protocolo institucional.

En un futuro próximo, el papel de los anticuerpos biespecíficos como el teclistamab en monoterapia o combinación con otras drogas podrá extenderse a líneas más tempranas o al mantenimiento postrasplante^(8,9,10).

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda y Abbvie por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado.

References

1. Kodandaram Pillarisetti, Gordon Powers, et al.. Teclistamab is an active T cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. *Blood Advances*(2020). Vol 4. DOI 10.1182/bloodadvances.2020002393.
2. Sanchez E, Li M, Kitto A, Li J, Wang CS, Kirk DT, et al.. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *Br J Haematol.* (2012) 158:727–38. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09241.x
3. Seckinger A, Delgado JA, Moser S, Moreno L, Neuber B, Grab A, et al. Expresión objetivo, generación, actividad preclínica y farmacocinética del anticuerpo biespecífico de células BCMA-T EM801 para el tratamiento del mieloma múltiple. *Célula cancerosa.* 2017; 31 : 396–410. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.002.
4. Verkleij CP, Frerichs KA, Broekmans M, et al. Bispecific T-cell retargeting antibodies targeting BCMA for the treatment of multiple myeloma. *Oncotarget.* 2020;11(45):4076. doi:10.18632/onco.
5. Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, 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.
6. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation anti-gen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021;398:665-674.
7. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel JE, Oriol A, et al.. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* (2022) 387:495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478
8. Van de Donk NWCJ, Garfall AL, Benboubker L, Uttervall K, Groen K, Rosiñol L, et al.. Evaluation of prophylactic tocilizumab (toci) for the reduction of cytokine release syndrome (CRS) to inform the management of patients (pts) treated with teclistamab in MajesTEC-1. *J Clin Oncol.* (2023) 41:8033. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8033

9. Searle E, Quach H, Wong SW, Costa LJ, Hulin C, Janowski W, et al. Teclistamab in combination with subcutaneous daratumumab and lenalidomide in patients with multiple myeloma: results from one cohort of MajesTEC-2, a Phase1b, multicohort study. *Blood*. (2022) 140:394–6. doi: 10.1182/blood-2022-159711.
10. Novak AJ, Darce JR, Arendt BK, et al. Expression of BCMA, TACI, and BAFF-R in multiple myeloma: a mechanism for growth and survival. *Blood*. 2004; 103(2):689-694.
11. Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature*. 2000.
12. Friedrich MJ, Neri P, Kehl N, et al. The preexisting T cell landscape determines the response to bispecific T cell engagers in multiple myeloma patients. *Cancer Cell*. 2023;41(4):711-725.e6
13. Holly Lee, Paola Neri, and Nizar J. Bahlis, BCMA- or GPRC5D-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma: efficacy, safety, and resistance. *Blood* 28 March 2024 | Vol 143, Number 13



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.