



# LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA CAMBIA EL RUMBO HACIA UNA POSIBLE CURA DEL MIELOMA MÚLTIPLE

EXPERTOS EN EL ÁMBITO DEL MIELOMA MÚLTIPLE ESTÁN REPLANTEANDO LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO Y MONITORIZACIÓN DE LA PATOLOGÍA, IMPULSADAS POR LA LLEGADA DE NUEVAS TERAPIAS DIRIGIDAS HACIA UNA POSIBLE CURA DEL MIELOMA MÚLTIPLE. AHORA, EL RETO ESTÁ EN CONSEGUIR QUE ESTAS SE TENGAN DISPONIBLES LO ANTES POSIBLE PARA LOS PACIENTES QUE LAS NECESITAN.

**E**l mieloma múltiple (MM) aún no tiene cura, sin embargo, los avances en su tratamiento han mejorado significativamente la calidad de vida y la supervivencia en esta patología. En este contexto, la identificación adecuada del paciente, el uso de herramientas sensibles para medir la ausencia de enfermedad, y mantenida a lo largo del tiempo, junto con la importancia de la innovación abren un nuevo horizonte hacia una posible solución en el MM. Así fue destacado durante la celebración del simposio *La experiencia que te guía en el*

tratamiento del mieloma múltiple, patrocinado por Johnson & Johnson, en el marco del 66º Congreso de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

En el evento participaron los expertos Dra. **Mª Victoria Mateos**, coordinadora de la Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca, y el Dr. **Rafael Fonseca**, Chief Officer de la Clínica Mayo en Arizona (EEUU), quienes expusieron a los asistentes su visión y experiencia sobre cómo se ha transformado el pronóstico y manejo terapéutico de mieloma múltiple.

A partir de la evolución que está experimentando el abordaje de esta patología, con el resultado de una notable mejoría, sobre todo, en cuanto a la prolongación de la supervivencia del paciente, esta experta a nivel mundial en MM centró el objetivo del tratamiento en lograr, principalmente, dos fines: erradicar las células tumorales y alcanzar la enfermedad mínima residual (EMR), convencida de que *“tenemos todas las herramientas necesarias para poder buscar la curación en el mieloma”*.

Como detalló la Dra. Mateos, *“contamos con técnicas de alta sensibilidad para la detección de la enfermedad mínima residual, tenemos herramientas para poder identificar a los pacientes con características de buen pronóstico, que podemos curar, y que son la mayoría de afectados con mieloma de nuevo diagnóstico”*. Por otro lado, y como algo también de suma importancia, según destacó, *“tenemos innovación terapéutica que se ha ido introduciendo a lo largo de los últimos años”*.

En concreto, se han sucedido diferentes aprobaciones terapéuticas para pacientes con mieloma en recaída, y para aquellos de nuevo diagnóstico. Recientemente, según mencionó, se aprobó por la Comisión Europea el uso de daratumumab en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo de células madre.

*“La innovación continúa siendo un ejemplo de ello, la aprobación de teclistamab, aprobado y financiado en nuestro país desde el pasado mes de mayo de 2024, como el primer anticuerpo monoclonal biespecífico frente a BCMA (B-cell maturation antigen)”*, según indicó la Dra. Mateos. Asimismo, como informó, la Comisión interministerial de

## “EL ABORDAJE DEL MM SE ESTÁ ORIENTANDO HACIA UNA MEDICINA MÁS PERSONALIZADA, ADAPTADA AL RIESGO Y TAMBIÉN A LA RESPUESTA DEL PACIENTE”

En los últimos años el abordaje del tratamiento para los pacientes con mieloma múltiple (MM) ha cambiado considerablemente, de acuerdo con lo expresado por la Dra. Mª Victoria Mateos, hematóloga y coordinadora de la Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca. *“Venimos de una época, hace más de 20 o 30 años, en la que, básicamente, lo que teníamos eran agentes alquilantes, nada comparable a la cantidad de nuevas opciones terapéuticas que han ido apareciendo”*. Dichas opciones incluyen los inhibidores de proteasoma, los inmunomoduladores, los anticuerpos monoclonales anti CD 38, así como nuevas estrategias de inmunoterapia. *“Gracias a esta variedad, el abordaje del MM tiende hacia una medicina mucho más personalizada, adaptada tanto al riesgo como también a la respuesta por parte del paciente”*, según esta reconocida hematóloga.

Si bien esta innovación es, principalmente, aplicable al paciente joven, hay que tener en cuenta, de acuerdo con la Dra. Mateos, que *“el MM es una enfermedad que suele afectar a personas de edad avanzada, a partir de 65 años, que es la media de edad en el momento del diagnóstico. Por tanto, nunca podemos dejar de lado al paciente de edad avanzada incluso el paciente frágil. Es un grupo de población al que tenemos que incorporar en el uso de la innovación en nuestra vida real”*.

### Evolución significativa

No obstante, subrayó no solo la importancia de la innovación terapéutica sino también la manera en la que se evalúa al paciente. *“Actualmente, ya somos capaces de diferenciar el paciente que tiene un estado general perfecto, de aquel que podemos considerar más frágil. Somos capaces también de distinguir pacientes con características de mal pronóstico, de los que tienen un riesgo estándar”*. A ello se suma *“herramientas muy sensibles para evaluar la respuesta de la enfermedad a los diferentes tratamientos”*. Con todo ello, *“me atrevo a decir que, a veces, en pacientes mayores no candidatos a trasplantes con esquemas como daratumumab, lenalidomida y dexametasona, vamos a poder ofrecer una duración de la respuesta que les va a situar en un nivel de supervivencia comparable a su expectativa de vida”*, tal como sostiene. *“Con eso cumplimos realmente el objetivo de tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple”*, afirmó esta experta.

### Cambio de rumbo

Por otra parte, como destacó, *“en España estamos de enhorabuena por tener la posibilidad de disponer de anticuerpos monoclonales biespecíficos”*. En concreto, según detalló, *“ya podemos disponer de terapia anti-BCMA (antígeno de maduración de células B) para poder rescatar a los pacientes triple expuestos, y hemos tenido la oportunidad de ver cómo cambia la historia natural de la enfermedad y ofrece una duración de la respuesta de dos años en el 65 % de pacientes que consiguen alguna respuesta”*.

Otro paso relevante, al que hizo referencia la Dra. Mateos, ha sido el reciente anuncio, por parte de la Comisión Interministerial de precios, de la financiación de otro anticuerpo monoclonal biespecífico, talquetamab, dirigido frente a otra diana, como es el antígeno GPRC5D.

*“Ahora, el principal reto al que nos enfrentamos es que la innovación que va llegando la tengamos disponible lo antes posible para nuestros pacientes”*, concluyó esta reconocida hematóloga.



precios, ha dado luz verde, recientemente, a la financiación de talquetamab. *“Es un complemento perfecto para poder secuenciar todas estas terapias que redireccionan los linfocitos T para el tratamiento de nuestros pacientes con mieloma”,* tal como explicó dicha experta.

### Manejo del paciente mayor con MM

Tras este repaso al arsenal terapéutico con el que los hematólogos cuentan, actualmente, para mejorar el tratamiento de las personas afectadas por mieloma múltiple, intervino del Dr. Rafael Fonseca, también experto en el área, quien puso el acento en la importancia de estas innovaciones para avanzar significativamente en los pronósticos y en la calidad de vida de los pacientes mayores, no candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAPH). Aportó su punto de vista sobre el esquema adecuado de pautas terapéuticas en estos casos, destacando como idóneo el espectro de dicho paciente con daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona (DRd).

Como recordó, en este sentido, *“los pacientes no candidatos a TAPH constituyen un grupo muy heterogéneo tanto por su edad como por la presencia de comorbilidades”.*

En todos los subgrupos de fragilidad, a los que se refirió, (por problemas con el tratamiento, oncológicos, multimorbilidad crónica y polifarmacia, o senescencia celular y orgánica o inflamación), el perfil de seguridad de DRd fue generalmente consistente *“en relación al de la población general incluida en el estudio MAIA”,* según expuso el Dr. Fonseca. Además, agregó, *“el esquema DRd permite la administración subcutánea mensual del fármaco a partir del 6º mes”.*

Con respecto a los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND) insistió en la importancia de que reciban el tratamiento más efectivo desde el inicio del diagnóstico. *“Las altas tasas de abandono por parte de dichos pacientes empujan a la necesidad de utilizar regímenes de tratamiento adecuados en lugar de reservarlos para líneas posteriores”,* recalzó.

### Pautas terapéuticas para MMRR

En otro momento de su exposición se refirió al manejo de pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario (MMRR),

### “HAY QUE USAR EL MEJOR TRATAMIENTO ANTE LA PRIMERA OPORTUNIDAD QUE SE PRESENTE”

El Dr. Rafael Fonseca, hematólogo y Chief Officer de la Clínica Mayo en Arizona (EEUU), coincidió con la Dra. Mateos en destacar los cambios que se están produciendo en el abordaje del mieloma múltiple (MM). A su juicio, *“ha cambiado considerablemente porque las oportunidades de control y de profundidad de las respuestas cada vez son mayores”.*

Desde su punto de vista, *“mucho de esto tiene que ver con la llegada de los nuevos tratamientos, sobre todo, la inmunoterapia, los CAR-T, los anticuerpos biespecíficos, entre otros”.* *“Con la disponibilidad de las nuevas terapias, tenemos muchas posibilidades de poder llegar a curar a pacientes afectados”,* subrayó el Dr. Fonseca. Además, agregó, *“contamos, cada vez más, con mejores herramientas para el monitoreo de la enfermedad. Afortunadamente, el progreso al que asistimos es muy favorable para nuestros pacientes”.*

Sin embargo, este nuevo panorama exige una estrategia de intervención temprana. *“Hay que usar el mejor tratamiento a la primera oportunidad que se presenta, es decir, cuanto antes”,* desde su punto de vista.

En el transcurso de su trayectoria, tal como explicó, ha podido comprobar la efectividad de este enfoque. *“Me he dedicado al estudio del desgaste en un tipo de pacientes que no llegan a la línea supuesta de tratamiento, entonces lo que intuitivamente podría parecer bien, como reservarlo para más adelante, en realidad, no tiene lógica dado el porcentaje de pacientes que no alcanzan esa etapa”.*

Por tanto, para el Dr. Fonseca, el mensaje es claro: *“Hay que usar el mejor tratamiento a la primera oportunidad que se presente, es decir, cuanto antes”.*



cuyo tratamiento supone, cada vez, un mayor reto, partiendo de la necesidad de nuevas inmunoterapias. En concreto, *“aquellos que han recibido inhibidores de proteasa (IPs), inmunomoduladores (IMiDs) y anticuerpo anti-CD38 suelen tener mal pronóstico y limitadas opciones de tratamiento, con una baja probabilidad de respuesta al tratamiento posterior”,* señaló. Ante este escenario, la introducción de teclistamab, primer anticuerpo biespecífico anti-BCMA autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR triple expuestos, *“ha venido a aportar resultados muy prometedores”,* en base a estudios realizados como MajesTEC1, al que se refirió el Dr. Fonseca, *“como el estudio con mayor seguimiento para un anticuerpo biespecífico del mieloma múltiple”.*

El Dr. Fonseca se detuvo en el mecanismo de acción de este fármaco, detallando cómo se une a las células BCMA, altamente expresadas en la superficie de las células del mieloma múltiple. En un segundo paso, se une a CD3 en la superficie de la célula T. *“Gracias a sus puntos de unión dobles, es capaz de atraer los linfocitos TCD3 a la proximidad de las células BCMA, lo que provoca la activación de los linfocitos T y desencadena la lisis y muerte de estas células BCMA”,* aseguró el Dr. Fonseca.

Además, otra cualidad destacada de este tratamiento, según este experto, es su rápida actuación, estimada *“en torno a un mes, en la primera respuesta, y la mediana de tiempo hasta respuesta completa, en torno a cuatro-seis meses, sin duda, un buen promedio para un óptimo control de la enfermedad”,* indicó.

No cabe duda, como concluyó dicho experto, de que *“es el momento de nuevos enfoques para el MM”.* +