

# Anticuerpos monoclonales en mieloma múltiple

## Monoclonal antibodies in multiple myeloma

Ocio, EM; Mateos, MV

*Hospital Universitario de Salamanca (IBSAL) y Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC) de la Universidad de Salamanca. España*

emocio@usal.es // mvmateos@usal.es

Fecha de recepción: 04/02/2017

Fecha de aprobación: 28/3/2017



NUEVAS  
DROGAS

HEMATOLOGÍA  
Volumen 21 nº 1: 77-81  
Enero - Abril 2017

**Palabras clave:** Daratumumab,  
Elotuzumab,  
Inmunoterapia,  
Mieloma múltiple,  
Anticuerpos monoclonales.

**Keywords:** Daratumumab,  
Elotuzumab,  
Immunotherapy,  
Multiple myeloma,  
Monoclonal antibodies.

### Resumen

La aparición de los AcMo supuso una revolución en la terapéutica oncológica que ya ha sido trasladada al MM. En este trabajo se revisan sus principales efectos, tanto sobre la célula tumoral (CDC, ADCC o ADCP), como sobre el sistema inmune; así como los datos clínicos disponibles en MM. El primer AcMo en ser aprobado para el tratamiento del MM fue elotuzumab (anti SLAMF7), en combinación con lenalidomida y dexametasona para pacientes que han recibido 1-3 líneas de tratamiento previas, puesto que elotuzumab no es activo como agente único. Posteriormente, el AcMo anti-CD38 daratumumab, fue aprobado en monoterapia para el tratamiento de pacientes previamente expuestos a inhibidores del proteasoma e IMiDs y refractarios a la última línea, basado en la eficacia demostrada en dos estudios en pacientes refractarios a los tra-

tamientos convencionales. Más recientemente, este fármaco ha sido evaluado en combinación con lenalidomida y dexametasona y con bortezomib y dexametasona, en sendos estudios randomizados en los que la adición de daratumumab demostró mejor tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión frente al estándar sin el AcMo, lo que ha llevado a la autorización de ambas combinaciones para pacientes en recaída por parte de la FDA por el momento. Actualmente se están también evaluando otros AcMo anti CD38, así como otros anticuerpos dirigidos frente al punto de control inmune PD1 o su ligando PD-L1, con resultados preliminares prometedores. En conclusión, estos tratamientos serán posiblemente incorporados cada vez más a los diferentes algoritmos terapéuticos representando una nueva visión en el tratamiento del MM.

## Abstract

The appearance of the MoAb represented a revolution in cancer therapy that has already been transferred to MM. In this work the main mechanisms of action of the MoAbs are reviewed, both in their effects on the tumor cell (CDC, ADCC or ADCP), and on the immune system; the clinical data currently available in MM are also reviewed. The first MoAb to be approved for the treatment of MM was elotuzumab, an anti-SLAMF7 MoAb, but in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients who had received between 1-3 previous treatment lines because elotuzumab does not work as single agent. Subsequently, the anti-CD38 MoAb daratumumab was approved as monotherapy for the treatment of patients previously exposed to proteasome inhibitors and IMiDs and refractory to the last line, based on the efficacy demonstrated in two

studies in highly pretreated and refractory patients, as single agent. More recently, this drug has been evaluated in combination with lenalidomide and dexamethasone and with bortezomib and dexamethasone in randomized trials in which the addition of daratumumab demonstrated a better response rate and progression free survival than the standard without the MoAb, which led to the approval of both combinations for relapsed patients by the FDA. Other anti-CD38 MoAbs, as well as other antibodies directed against the PD1 immune checkpoint, are currently being evaluated, with promising preliminary results.

In conclusion, these treatments, which are already available, may increasingly be incorporated into the different therapeutic algorithms, representing a new concept in the treatment of MM.

## Introducción

La utilización de los anticuerpos monoclonales (AcMo) es actualmente una de las estrategias más relevantes en el campo de la medicina, no sólo de la oncología sino de otras muchas disciplinas. El origen histórico de los AcMo lo encontramos en las investigaciones de Paul Ehrlich, que, propuso la existencia de unas balas mágicas “*magic bullets*” que irían dirigidas frente a receptores celulares específicos respetando el resto de células del organismo (revisado en<sup>(1)</sup>). Un segundo concepto clave en este desarrollo fue la definición de la tecnología del hibridoma para la generación de AcMo por Georges Köhler y César Milstein<sup>(2)</sup>.

Los AcMo pueden actuar induciendo una citotoxicidad directa en la célula tumoral por la interferencia con receptores o vías de señalización. Pero también tienen efectos más directamente inmunológicos como la unión de la fracción Fc de los AcMo a células inmunitarias efectoras induciendo citotoxicidad mediada por complemento soluble (CDC), así como su unión a células NK, macrófagos y células dendríticas, lo que activa la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) o la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP)<sup>(3)</sup>.

Otros posibles usos de los AcMo son los llamados “*Antibody-Drug Conjugates*” (ADC) en los que se

utilizan estos AcMo como vehículos de agentes quimioterápicos o radioisótopos que, tras su unión a los receptores específicos liberan los productos citotóxicos en el interior de la célula diana; o los anticuerpos biespecíficos con especificidad dual anti-CD3 y frente a un receptor de la célula diana (generalmente CD19), que induce una potente respuesta inmune antitumoral.

El paradigma de estos AcMo en oncohematología fue la aparición del anti-CD20 rituximab para su uso en síndromes linfoproliferativos, que fue reportado por primera vez en 1994<sup>(4,5)</sup>. En el caso del MM, ha existido una investigación muy activa desde hace una década con diferentes antígenos y estrategias, sin frutos relevantes hasta la aparición de unos nuevos anticuerpos que posiblemente van a cambiar el estándar de tratamiento de estos pacientes.

### AcMo anti-CD38

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal IgGk1 que se une con alta afinidad a un epítipo único en la glicoproteína de membrana CD38. En su mecanismo de actuación no sólo presenta los efectos antitumorales previamente descritos (citotoxicidad directa vía *crosslinking*, CDC, ADCC, ADCP)<sup>(6-8)</sup>, sino que también se han descrito efectos directos sobre el sistema inmune como depleción de células

reguladoras inmunosupresoras CD38+ o expansión y activación de linfocitos T<sup>(6)</sup>. Esta acción dual lo convierte en especialmente atractivo para su uso clínico. Dos estudios (GEN501<sup>(9)</sup> y Sirius<sup>(10)</sup>) con este fármaco en monoterapia a la dosis recomendada de 16 mg/Kg en pacientes que habían recibido una mediana de 5 líneas de tratamiento previa mostraron una tasa global de respuestas ( $\geq$ PR) de 31% con una supervivencia global de 20.1 meses. El principal efecto adverso fueron las reacciones a la infusión que fueron leves (G 1/2) y generalmente restringidas a la primera dosis, sin que ningún paciente discontinuara el tratamiento por estas reacciones. Estos resultados resultaron en la aprobación de daratumumab para el tratamiento de pacientes en recidiva o refractarios, cuya terapia anterior incluyese un inhibidor de proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan demostrado una progresión de la enfermedad en la última terapia. Posteriormente este fármaco se ha aprobado ya por la FDA en dos combinaciones: con lenalidomida y dexametasona que se evaluó en el estudio Pollux<sup>(11)</sup>, con una tasa de remisiones completas sin precedentes en pacientes con MM en recaída (46%) y un 76% de pacientes libres de progresión a 18 meses (frente a un 49% en el control con lenalidomida y dexametasona (HR: 0.37 (95% CI, 0.28-0.50; P <0.0001)); y con bortezomib y dexametasona en el ensayo Castor<sup>(12)</sup>, mejorando de forma clara los resultados de bortezomib y dexametasona (SLP a 12 meses de 60% vs 22%. HR: 0.33 (95% CI, 0.26-0.43; P <0.0001) con una tolerancia excelente en ambos casos. Es importante resaltar, en este sentido, que estas combinaciones consiguen unas tasas de negativización de enfermedad mínima residual significativamente superiores a los controles, lo que se traduce en un porcentaje muy elevado de pacientes libres de progresión a largo plazo (alrededor del 90-95%) y que son eficaces en pacientes con citogenética de alto riesgo<sup>(13)</sup>. Actualmente se están evaluando otras combinaciones, incluso en primera línea, así como una vía de administración subcutánea con resultados comparables, o superiores, a la intravenosa reduciéndose de una manera significativa el tiempo de infusión<sup>(14)</sup>. Otros AcMo anti-CD38 como isatuximab o MOR202, con un perfil de actuación diferente se están evaluando también<sup>(15,16)</sup>, pero están aún en fases más precoces en su desarrollo.

### AcMo encaminados a activar el sistema inmune

Otra estrategia en alza es la llamada inmunoterapia activa, que se caracteriza porque la diana directa es la estimulación de las células del sistema inmune, bien activando los estimuladores de los linfocitos T o células NK, bien inhibiendo los llamados puntos de control (*checkpoints*) del sistema inmunitario. Entre los primeros destaca elotuzumab que se dirige frente a SLAMF-7 (*Signalling lymphocytic activating molecule family member 7*). Esta molécula es expresada por las células NK que son activadas mediante la unión del AcMo y por las células plasmáticas sobre las que elotuzumab ejerce un efecto antitumoral. A pesar de las escasas respuestas en monoterapia<sup>(17)</sup>, basado en ese mecanismo dual, se ha combinado con lenalidomida y dexametasona en el ensayo randomizado Eloquent-2<sup>(18)</sup> y demostrado superioridad frente a lenalidomida y dexametasona, mediante una supuesta potenciación del efecto inmune. En este caso la ventaja de la SLP entre el brazo experimental y el control fue de 4.5 meses (19.4 vs 14.9 meses HR 0.73 (95% CI 0.60, 0.89); p=0.0014) y además la adición de elotuzumab retrasó el tiempo hasta el siguiente tratamiento con una diferencia frente al brazo control de 12 meses, sugiriendo la existencia de recaídas más indolentes. Estos resultados condicionaron la aprobación de elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona.

El punto de control inmune más estudiado en MM es el eje PD1/PDL1. Inicialmente, el AcMo anti-PD1 nivolumab se evaluó en monoterapia con una eficacia limitada en MM (a diferencia de otros síndromes linfoproliferativos)<sup>(19)</sup>. Posteriormente pembrolizumab se ha combinado con los fármacos inmunomoduladores lenalidomida<sup>(20)</sup> y pomalidomida<sup>(21)</sup> en combinación con dexametasona con una buena tolerancia y una tasa de respuestas de entre 30-50% incluso en pacientes previamente refractarios a lenalidomida.

### Otros AcMo con otros mecanismos

Por último podemos mencionar otras estrategias que se están ensayando en MM, como son la utilización de ADC, en que los anticuerpos vehiculizan toxinas a la célula diana. En este sentido se están evaluando varios frente a diferentes antígenos de la célula plasmática: BCMA (*B-cell maturation antigen*)<sup>(22)</sup>, SLAM-F7 o CD138<sup>(23)</sup>. Con respecto a los AcMo

biespecíficos, se ha profundizando preclínicamente en un anticuerpo que combina CD3 con BCMA para inducir una respuesta más potente.

### Conclusión

En resumen, se puede concluir que la aparición de los AcMo, fundamentalmente el daratumumab, ha supuesto una nueva revolución en el tratamiento del MM, como ya sucedió hace 10 años con la aprobación de los inhibidores del proteasoma y fármacos inmunomoduladores. Otras aproximaciones, como los inhibidores de los puntos de control inmunes, presentan datos preliminares prometedores, pero hay que esperar a los resultados definitivos de los estudios randomizados.

El daratumumab se aprobó inicialmente para recaídas tardías, pero ya está autorizado de momento sólo por la FDA, al igual que elotuzumab en combinaciones para pacientes en primeras recaídas, y es previsible que sean incorporados en los próximos años a todas las líneas de tratamiento, incluyendo los pacientes de nuevo diagnóstico e incluso con mieloma asintomático, representando un cambio radical en los algoritmos terapéuticos de los pacientes con MM.

### Declaración de conflictos de interés:

**Maria Victoria Mateos:** Declara haber recibido honorarios de parte de Janssen, Celgene, Takeda, Amgen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

**Enrique M. Ocio:** Declara haber recibido honorarios como conferencista en actividades educativas de Janssen y BMS.

### Bibliografía

1. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(6):473-80.
2. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495-7.
3. Weiner LM, Murray JC, Shuptrine CW. Antibody-based immunotherapy of cancer. *Cell*. 2012;148(6):1081-4.
4. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood*. 1994;84(8):2457-66.
5. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
6. Krejci J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(3):384-94.
7. Overdijk MB, Verploegen S, Bogels M, van Egmond M, Lammerts van Bueren JJ, Mutis T et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *MAbs*. 2015;7(2):311-21.
8. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2011;186(3):1840-8.
9. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207-19.
10. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1551-60.
11. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-31.
12. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka

- AK, Masszi T, Beksac M et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-66.
13. Mateos M-V, Estell J, Barreto W, Corradini P, Min C-K, Medvedova E et al. Efficacy of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Myeloma Based on Prior Lines of Therapy: Updated Analysis of Castor. *Blood*. 2016;128(22):1150-.
  14. Usmani SZ, Nahi H, Mateos M-V, Lokhorst HM, Chari A, Kaufman JL et al. Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Phase 1b Study to Assess the Subcutaneous Delivery of Daratumumab in Patients (pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (PAVO). *Blood*. 2016;128(22):1149-.
  15. Raab MS, Chatterjee M, Goldschmidt H, Agis H, Blau I, Einsele H et al. A Phase I/IIa Study of the CD38 Antibody MOR202 Alone and in Combination with Pomalidomide or Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2016;128(22):1152-.
  16. Martin T, Richter J, Vij R, Cole C, Atanackovic D, Zonder J et al. A Dose Finding Phase II Trial of Isatuximab (SAR650984, Anti-CD38 mAb) As a Single Agent in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2015;126(23):509-.
  17. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, van Rhee F, Bensinger WI, Ding H et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(3):552-9.
  18. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-31.
  19. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2698-704.
  20. María-Victoria Mateos RZO, David Samuel DiCapua Siegel, Donna Ellen Reece, Philippe Moreau, Enrique M. Ocio, Jatin J. Shah, Paula Rodríguez-Otero, Nikhil C. Munshi, David Avigan, Joy Yang Ge, Patricia Maria Marinello, Jesus San Miguel. Pembrolizumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Final efficacy and safety analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl; abstract 8010).
  21. Badros AZ, Hyjek E, Ma N, Lesokhin AM, Rapoport AP, Kocoglu MH et al. Pembrolizumab in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*. 2016;128(22):490-.
  22. Cohen AD, Popat R, Trudel S, Richardson PG, Libby EN, Lendvai N et al. First in Human Study with GSK2857916, an Antibody Drug Conjugated to Microtubule-Disrupting Agent Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM): Results from Study BMA117159 Part 1 Dose Escalation. *Blood*. 2016;128(22):1148-.
  23. Kelly KR, Chanan-Khan A, Heffner LT, Somlo G, Siegel DS, Zimmerman T et al. Indatuximab Ravtansine (BT062) in Combination with Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Clinical Activity in Patients Already Exposed to Lenalidomide and Bortezomib. *Blood*. 2014;124(21):4736.