

Datos prometedores de fase I con anticuerpos biespecíficos de Teclistamab publicados en The Lancet

25 de Agosto de 2021

Aunque la comunidad del mieloma se ha beneficiado sustancialmente de la aprobación regulatoria de varias terapias nuevas, incluyendo Xpovio, Blenrepan, más recientemente, el producto de células de CAR T anti-BCMA, Abcma, todavía existe una necesidad sustancial insatisfecha de tratamientos que puedan lograr respuestas profundas y sostenidas cuando la enfermedad ya no responde al tratamiento estándar. Por lo tanto, es muy alentador ver los primeros resultados prometedores logrados con el anticuerpo biespecífico teclistamab.

Cómo funcionan los anticuerpos biespecíficos

Los anticuerpos monoclonales biespecíficos aprovechan la actividad de las propias células T del paciente en el microambiente de la médula ósea que rodea al mieloma. Uno de los dos brazos del anticuerpo se une a las células T a través del receptor CD3. El segundo brazo se adhiere a través del BCMA (antígeno de maduración de células B, una proteína involucrada en el crecimiento y supervivencia de las células de mieloma) u otros receptores en algunos productos, a las células de mieloma cercanas. Esta actividad aumenta significativamente los efectos del tratamiento anti-mieloma.

Actualmente se están evaluando varios anticuerpos biespecíficos para tratar el mieloma. Pero teclistamab es el más avanzado en el proceso de desarrollo inicial y ensayo clínico, en gran parte porque la información preliminar indicó tanto una eficacia significativa (respuesta en pacientes refractarios) como una tolerabilidad aceptable.

Resultados iniciales con teclistamab

Teclistamab es un anticuerpo biespecífico anti-BCMA y CD3. El Dr. Saad Usmani del Levine Cancer Institute en Charlotte, de North Carolina es el autor principal del manuscrito recientemente publicado de The Lancet. El estudio del Dr. Usmani ofrece datos sobre 157 pacientes tratados con

teclistamab, que se administró por vía intravenosa cada dos semanas o por inyección subcutánea (debajo de la piel) semanalmente.

Los primeros objetivos de este ensayo de fase I fueron evaluar tanto la toxicidad como las diferentes vías de administración y dosis. Las toxicidades importantes incluyeron infecciones, síndrome de liberación de citocinas (una reacción inmune) y neurotoxicidad. Los niveles de recuento sanguíneo disminuidos fueron frecuentes, especialmente glóbulos blancos reducidos (neutropenia) en el 48% de los pacientes, anemia en el 33% y niveles reducidos de plaquetas en el 23%.

Dosis de fase II recomendada

Se trató a cuarenta pacientes con la dosis de fase II recomendada de 1.500 ug / kg por vía subcutánea semanalmente y se les dio seguimiento durante aproximadamente 6 meses. Entre los 33 grupos de pacientes triple refractarios (necesidad insatisfecha) del estudio, la tasa de respuesta fue del 61%. El tratamiento continuo fue factible y las respuestas se profundizaron con el tiempo. La supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 67%, lo que significa que las respuestas se mantuvieron.

Los autores del estudio señalan que el teclistamab fue bien tolerado y los eventos adversos fueron generalmente leves y manejables. El anticuerpo monoclonal teclistamab IGg4 tiene una vida media en sangre prolongada y la dosificación semanal dio como resultado niveles de tratamiento satisfactorios en el torrente sanguíneo.

Conclusión

Teclistamab es una nueva terapia con anticuerpos biespecíficos importante y prometedora. Se necesitan más datos del ensayo de fase II para evaluar el impacto total de la terapia. El programa subcutáneo semanal debe ser manejable para los pacientes.

El "nicho ideal" exacto o la situación de tratamiento inicial y secuencial óptima para el uso de un biespecífico como teclistamab, a diferencia de, por ejemplo, el conjugado Blenrep de anticuerpo monoclonal-fármaco dirigido a BCMA y los productos de células de CAR T anti-BCMA (como como Abecma) se establecerá en el entorno del mundo real. Una ventaja del teclistamab es que es un producto listo para usar que se puede administrar en la clínica, sin la necesidad de una terapia puente. Tampoco está sujeto a retrasos en la fabricación de un producto celular como las células de CAR T.

El Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma ha establecido un Registro de Terapia Inmunológica, dirigido por el Dr. Thomas Martin

(Universidad de California, San Francisco) y el Dr. Yi Lin (Clínica Mayo, Rochester, Minnesota), que será de gran ayuda en esta evaluación del mundo real. del beneficio del tratamiento, problemas de calidad de vida y toxicidades.

La posible disponibilidad futura de otra opción de inmunoterapia activa es claramente un avance muy positivo.