

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i3.8045

Isatuximab, un nuevo referente en mieloma múltiple resistente; experiencia pre-lanzamiento en México

Isatuximab, a new benchmark in resistant multiple myeloma; pre-launch experience in Mexico.

Aline Ramírez-Alvarado,¹ Marcela Deffis-Court,³ Ivette Pineda-Hernández²

Resumen

ANTECEDENTES: El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente, caracterizada por afección multiorgánica que conlleva a mala calidad de vida y supervivencia reducida en forma variable. Aunque actualmente existen múltiples opciones terapéuticas, la enfermedad se asocia con recaídas frecuentes que ocasionan resistencia a diversas terapias, lo que dificulta progresivamente el manejo del paciente y favorece con mayor frecuencia las complicaciones, tanto de la enfermedad como de los efectos adversos de las terapias, lo que finalmente lleva a la muerte de los pacientes. Una de las terapias más prometedoras en la actualidad son los anticuerpos monoclonales anti-CD38, que han demostrado beneficios considerables en ensayos clínicos y que, combinados con otros agentes, han mostrado favorecer beneficios en la supervivencia libre de progresión, así como en el control de la enfermedad.

CASOS CLÍNICOS: Comunicamos las primeras experiencias con isatuximab en pacientes mexicanos con mieloma múltiple en recaída-resistente.

CONCLUSIONES: Isatuximab se agrega a las opciones terapéuticas existentes en la búsqueda de mayor supervivencia y mejor calidad de vida de las personas con mieloma múltiple.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple; tratamiento; anticuerpos monoclonales; isatuximab.

Abstract

BACKGROUND: Multiple myeloma is the second most prevalent hematologic neoplasm; it is characterized by damage to multiple organ systems, which leads to reduced quality of life, as well as shortened patient survival. Although many therapeutic options currently exist, multiple myeloma is associated with frequent relapses, which in turn lead to the disease becoming refractory to treatments, progressively complicating patient management and leading to complications, both of the disease as well as of treatment-associated adverse effects, and ultimately to patient death. Currently, one of the most promising therapeutic options are the anti-CD38 monoclonal antibodies, which have demonstrated considerable benefits in clinical trials, and which, when combined with other agents, have proven benefits on progression free survival and on disease control.

CLINICAL CASES: This paper reports the first experiences with isatuximab in Mexican patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Isatuximab adds itself to current therapeutic options in the search for better survival outcomes and quality of life in persons with this disease.

CONCLUSIONS: Isatuximab is added to the existing therapeutic options in the search for greater survival and better quality of life for people with multiple myeloma.

KEYWORDS: Multiple myeloma; Therapeutics; Antibodies, monoclonal, Isatuximab.

¹ Hematóloga, coordinadora de la Clínica de Mieloma Múltiple.

² Residente de Hematología. Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

³ Hematóloga, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2022

Aceptado: noviembre 2022

Correspondencia

Aline Ramírez Alvarado
dra.aline.gui@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Alvarado A, Deffis-Court M, Pineda-Hernández I. Isatuximab, un nuevo referente en mieloma múltiple resistente; experiencia pre-lanzamiento en México. Hematol Mex 2022; 23 (3): 213-221.

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas diferenciadas, que en la actualidad ocupa el segundo lugar en frecuencia de las neoplasias hematológicas.¹ Representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres y el 10% de las neoplasias hematológicas en todo el mundo.² La tasa de incidencia anualizada está reportada globalmente en 2.1 por cada 100,000 personas.³

En México las cifras son más difíciles de conocer, debido, entre otras razones, a la falta de registros nacionales y a la fragmentación del sistema de salud. Los análisis recientes ubican la tasa de incidencia en nuestro país entre 1.16 y 1.5.^{4,5}

La causa a la fecha se desconoce y aunque se han referido diversos potenciales factores de riesgo para su aparición (por ejemplo, radiación ionizante, pesticidas, solventes y agentes infecciosos), estudios recientes lanzan resultados controvertidos con respecto a los mismos.⁶

La enfermedad se caracteriza por una progresión lenta desde su estado precursor (gammapatía monoclonal de significado incierto [MGUS, por sus siglas en inglés], pasando por su estadio intermedio (*smoldering*) y finalmente la evolución a mieloma múltiple establecido, así como complicaciones adicionales, como dolor y procesos infecciosos. La progresión es variable de paciente a paciente; análisis de ensayos clínicos estiman una supervivencia promedio general de 6 años y en pacientes aptos a recibir trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas de 8 años. Sin embargo, estas estimaciones pueden subestimar el potencial de supervivencia asociado con las nuevas opciones terapéuticas.^{6,7}

Aunque existen diversas opciones terapéuticas contra el mieloma múltiple, la enfermedad continúa considerándose incurable, invariablemente se caracteriza por recaídas cada vez más

difíciles de manejar. La introducción de tripletes que incluyen inhibidores de proteasoma (IPs) e inmunomoduladores (IMids) ha extendido en forma significativa la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la enfermedad se vuelve en algún punto resistente a IMids, IPs o ambos, lo que obliga a la búsqueda continúa de nuevos esquemas.^{2,8}

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD38 son una de las clases terapéuticas más recientemente desarrolladas contra mieloma múltiple. En la actualidad, dos están disponibles: daratumumab (Darzalex®, Janssen Pharmaceuticals) e isatuximab (Sarclisa®, Sanofi-Aventis Groupe). Ambos biológicos demostraron beneficios clínicos importantes en los ensayos clínicos que favorecieron su autorización por instancias regulatorias internacionales, con evidencia de mejorías en las tasas de respuesta global (ORR) y en la supervivencia libre de progresión, además de aumentar las tasas de negativización de enfermedad mínima residual, lo que las ha colocado como el referente actual en el tratamiento de esta enfermedad.⁸⁻¹³

En México, daratumumab está aprobado para su administración, en combinación con IMid, IP o agentes alquilantes más dexametasona, tanto en primera línea (en pacientes aptos o no a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas [TAcPH]), como en líneas subsecuentes, incluidos los casos con resistencia a IP e IMid.^{14,15} Isatuximab recientemente recibió autorización por la FDA y la EMA para su administración en combinación con carfilzomib y dexametasona, en pacientes con mieloma múltiple en recaída-resistente, que han recibido una a tres líneas previas de tratamiento; y para su administración en combinación con pomalidomida y dexametasona, en pacientes con mieloma múltiple en recaída-resistente, que han recibido al menos dos líneas previas.^{16,17,18}

Este escrito describe nuestra experiencia con la administración de isatuximab en pacientes con mieloma múltiple en recaída-resistente en quienes se buscó este apoyo ante la evidencia de resistencia y recaída, así como el agotamiento de líneas terapéuticas actualmente disponibles en nuestro país.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 69 años, diagnosticado con mieloma múltiple a los 60 años. Recibió 3 líneas previas a trasplante con talidomida, dexametasona (TD), doxorubicina pegilada-TD y bortezomib-TD (VTD) por 4 ciclos, seguido de consolidación con trasplante autólogo en 2015. En 2018 tuvo recaída clínica, con actividad ósea en T6 y reaparición de componente monoclonal con diferencia de lambda 10 y fractura en cuerpo vertebral T6. Fue tratado con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRD) por 4 ciclos alcanzando respuesta parcial. Cursó con toxicidad gastrointestinal, cardiovascular, trombótica y neuropatía grado 3; por tal motivo cambió a segunda línea postrasplante con daratumumab/lenalidomida/dexametasona (DaraRD), documentando al cuarto ciclo respuesta completa rigurosa con enfermedad mínima residual negativa con sensibilidad, recibiendo un total de 13 ciclos, con progresión ósea en julio de 2020. En agosto de 2020, debido a que había sido previamente expuesto a dos IP, 13 ciclos de lenalidomida, se consideró inicio de IMid de segunda línea y reiniciar daratumumab en dosis semanales. Recibió daratumumab, pomalidomida, dexametasona (Dara-Pd) nuevamente con respuesta completa rigurosa al ciclo 4 y continuó el mismo esquema por 9 ciclos. Durante este periodo cursó con hipogammaglobulinemia severa, por lo que se agregó a su manejo inmunoglobulina intravenosa. Se documentó progresión bioquímica exclusiva en abril de 2021, con

diferencia lambda-kappa de 12, por lo que se inició tratamiento compasivo con isatuximab/pomalidomida/dexametasona (Isa-PD) en mayo de 2021, con respuesta completa estricta al final del primer ciclo de tratamiento, con normalización de cadenas ligeras libres (relación K/L 0.92; relación cadena involucrada/no involucrada 1.08, diferencia lambda-kappa 0.7). Posterior al tercer ciclo cursó con toxicidad infecciosa por síndrome diarreico severo secundario a *E. coli* enterotoxigénica con hiponatremia severa secundaria que condicionó crisis convulsivas, bradicardia sinusal con extrasístoles ventriculares; requiriendo tratamiento intrahospitalario, suspendiendo el esquema antitumoral. El cuadro se curó sin secuelas y, ante la adecuada evolución, se reinició quimioterapia en el mes de septiembre de 2021, cumpliendo a la fecha seis ciclos del esquema Isa-PD con respuesta completa estricta con enfermedad mínima residual negativa al ciclo 6 (sensibilidad 10⁷). En noviembre, el paciente cursó con reacción infusional grado IV, determinándose por el momento diferir su administración. Continúa hasta el momento con mantenimiento con pomalidomida, última determinación de cadenas ligeras libres en suero el 13 de abril de 2022: kappa 19.4, lambda 21, relación lambda/kappa 1.08 con diferencia lambda-kappa de 1.6.

Caso 2

Paciente masculino de 46 años, con dolor óseo y plasmocitoma solitario lambda en L5 de 8 cm. Al diagnóstico el aspirado de médula ósea no mostró infiltración. Electroforesis en suero y orina sin corrimiento e inmunofijación en suero y orina negativas. Cadenas ligeras libres al diagnóstico kappa 1.81 mg/L, lambda 72.01 mg/L con relación alterada de 0.22. Sin eventos definitorios ni lesiones líticas por PET-CT con 18FDG. Citogenética con cariotipo normal 46XY, FISH del17p(14q32) negativo, FISH y PCR para TP53 negativo, FISH IGH negativo, FISH +1q,

13q, 9, 11, 15 negativos. Inició tratamiento con radioterapia a L5 en mayo de 2018. Un mes más tarde se evidenció progresión de cadenas ligeras libres; se inició bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD), posterior a 4 ciclos mostró progresión con aparición de múltiples lesiones líticas y cadenas ligeras libres con aumento del 900%. Se realizó nuevamente FISH demostrando monosomía del 14/14q, 17/17p y 13. Por resistencia a VCd se inició KRD en noviembre de 2018, alcanzando después de 4 ciclos muy buena respuesta parcial con reducción del 92% en la relación de cadenas ligeras libres y disminución de las lesiones líticas por PET-CT. En este momento se movilizó y se realizó la cosecha de precursores hematopoyéticos. Se continuó KRD por 4 ciclos más; posterior al octavo ciclo se observó progresión de la enfermedad. Se inició daratumumab y dexametasona (Dara-Dexa) por 6 ciclos alcanzando respuesta completa en diciembre de 2019. En enero de 2020 se realizó autotrasplante previo acondicionamiento con melfalán 200 y mantenimiento con ixazomib. A los 11 meses tuvo recaída de la enfermedad con relación de cadenas ligeras K/L de 0.01, progresión de lesiones líticas y aparición de plasmocitoma sacrocoxígeo. Ante esta situación en abril de 2021 se inició tratamiento de rescate con radioterapia a lesiones líticas costales y vertebrales y se intensificó a dosis terapéuticas ixazomib-dexametasona (Ixa-Dex) por un ciclo con aumento del 45% por cadenas ligeras libres. Inició terapia puente con melfalán prednisona (MP) con progresión de la enfermedad y citopenias G4. En junio de 2021 inició tratamiento de rescate con Isa-PD. Actualmente se encuentra posterior al quinto ciclo con progresión de la enfermedad de cadenas ligeras K/L de 0.001, pero aún con buena calidad de vida y sin necesidad de apoyo transfusional e ingreso hospitalario.

Caso 3

Paciente femenina de 53 años, diagnosticada con mieloma múltiple, cadenas ligeras kappa ISS III

(B2-microglobulinas 5.9 mg/dL) a los 51 años. Inició tratamiento con ciclofosfamida/bortezomib/dexametasona por 4 ciclos con respuesta parcial. Posteriormente recibió 4 ciclos de VTD con la que se documentó progresión de la enfermedad. Por problemas de acceso a otros tratamientos, recibió bortezomib/dexametasona/lenalidomida por 5 ciclos nuevamente con progresión posterior a 5 ciclos. Recibió DT PACE un ciclo con enfermedad estable y toxicidad infecciosa grado IV con sepsis originada por acceso venoso central; se cambió a ciclofosfamida/talidomida/dexametasona, recibiendo en total 3 ciclos, persistiendo con enfermedad estable. En este punto con resistencia a lenalidomida, bortezomib, alquilantes e incluso quimioterapia combinada, con deterioro de su ECOG hasta 3 asociado con la actividad del mieloma, considerándose en ese momento no elegible a trasplante. Tuvo acceso al programa de uso compasivo con isatuximab a partir del 26 de enero de 2021. Inició tratamiento combinado con isatuximab, pomalidomida y dexametasona, alcanzando respuesta completa rigurosa al ciclo 4, con recuperación de su estado funcional con ECOG 1, Karnofsky 90 puntos, con EMR positiva con sensibilidad 10^6 . Debido a la recuperación funcional se decidió consolidación con trasplante autólogo. El 20 de julio de 2021 se llevó a cabo trasplante de células troncales hematopoyéticas autólogo, previa movilización con FEC-G y plerixafor. Actualmente la paciente se encuentra en respuesta completa estricta. Se decidió otorgar dos ciclos más de consolidación con isatuximab, pomalidomida y dexametasona posterior a lo cual alcanzó EMR negativa (sensibilidad 10^6) por NFG, siendo su última aplicación el 14 de octubre de 2021 seguido de mantenimiento con pomalidomida por el comportamiento resistente inicial de la enfermedad. Hasta el momento persiste sin evidencia de progresión bioquímica ni clínica.

Caso 4

Paciente masculino de 58 años con diagnóstico de mieloma múltiple oligosecretor de cadenas li-

geras kappa (kappa+ en biopsia hueso, FLC ratio normal) establecido en agosto de 2020. R-ISS III por alb 3.5, beta 2 micro 5.6 mg/dL) y 80% de células plasmáticas con TP53 mutado; recibió como primera línea esquema con daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona 4 ciclos hasta febrero de 2021 con EMR+ 0.1% en protocolo de trasplante. De manera concomitante se otorgó terapia ósea remodeladora con ácido zoledrónico a partir de agosto de 2020 hasta marzo de 2021, fecha en que inició con dolor y aumento de volumen maxilar derecho. Inicialmente se consideró osteonecrosis maxilar, pero en la toma de biopsia de lesión en maxilar efectuada el 28 de mayo de 2021 se encontró: CD138+, kappa positivo, lambda positivo, control positivo adecuado, MUM. 1 positivo difuso, Ki67% nuclear 95%, con lo que se confirmó progresión ósea con plasmocitoma maxilar. Recibió radioterapia 22 Fx en 40 Gy al maxilar más 4 ciclos de dexametasona IV y vincristina 0.5 mg en infusión de 24 horas por 4 ciclos, hasta julio de 2021, en que por bloqueo de rama derecha de haz de His no se otorgó más tratamiento. Fue referido a nuestro centro; en agosto de 2020 se documentó biopsia de hueso con 25% de células plasmáticas CD138+, CD56+, lambda negativo, kappa+ con cadenas ligeras libres; el 28 de agosto de 2021 se encontró: kappa 7.5, lambda 6.3, K/L 1.19, diferencia 1.4 PET-CT 07/08/2021: incontables lesiones líticas en esqueleto axial y apendicular. También se detectó lesión pulmonar (con toma de biopsia que se reportó como sarcoma fusocelular que fue reseado y no ameritó otro tratamiento de acuerdo con valoración por oncología). Debido a que habían pasado 6 meses de su último ciclo de daratumumab, se decidió dar tratamiento con isatuximab, carfilzomib y dexametasona que inició en agosto de 2021, con adecuada tolerancia y sin reporte de eventos adversos con respuesta completa con enfermedad mínima residual negativa y metabólica negativa, con PET-CT sin actividad metabólica excepto en el maxilar izquierdo, por lo que debido al an-

tecedente de plasmocitoma maxilar derecho se decidió toma de biopsia y vaciamiento del seno maxilar, con reporte de osteonecrosis sin datos de osteomielitis. Debido a la edad y al estado funcional ECOG 1, se decidió intentar movilización y cosecha con fines de trasplante autólogo. Sin embargo, debido a falla a la movilización con FEC-G+ plerixafor, se continuó tratamiento con isatuximab-carfilzomib-dexametasona, habiendo recibido hasta el momento 8 ciclos.

Cuadro 1 y Figura 1

COMENTARIO

En la actualidad, el mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente. La existencia de mieloma múltiple en población cada vez más joven, el aumento progresivo de su incidencia y la aparición inevitable de resistencia terapéutica que se observa en la enfermedad obliga a continuar a la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas que permitan otorgar a los pacientes una calidad y cantidad de vida cada vez mayores.^{1,2,6,7,8}

A pesar de que cada vez se cuenta con más opciones para el tratamiento de la enfermedad, que incluyen los IPs, IMids, anticuerpos monoclonales y recientemente otros, como los anticuerpos biespecíficos, selinexor (inhibidor selectivo de la exportina 1 [XPO1]), venetoclax y células CAR-T, entre otros, el tratamiento en cada recaída es cada vez más complejo derivado del estado funcional del paciente y la selección de clonas resistentes a fármacos previamente administrados, con expresión de alteraciones citogenéticas de alto riesgo, además de la heterogeneidad genética de la enfermedad. La glicoproteína transmembrana tipo III CD38 fue descrita en 1980 por Reinherz y Schlossman. Está altamente expresada en células plasmáticas, participa en la regulación de la migración y control del calcio intracelular a través de metabolitos nucleótidos generados mediante su actividad

Cuadro 1. Aspectos relevantes de la evolución de los casos tratados con isatuximab

Núm. de caso	Líneas de tratamiento previo	TAMO	Enfermedad medible al inicio de isatuximab	Respuesta durante el tratamiento
1	TD, DoxoTD, VTD, TacPH, KRd, DaraRD, DaraPD	Sí	Cadenas ligeras libres en suero diferencia lambda-kappa 12	Respuesta completa estricta con cadenas ligeras libres en suero diferencia lambda-kappa 0.7
2	VCD, KRd, Dara-Dexa, IxaDexa, MP	Sí	Cadenas ligeras libres en suero K/L .01	Progresión por cadenas ligeras libres en suero K/L 0.001
3	VCD, VTD, VRD, DT PACE y CTD	Sí, posterior a tratamiento con isatuximab	Cadenas ligeras diferencia 45	Respuesta completa estricta (diferencia 1:1)
4	D-VTD VAD	No, falla a la cosecha	En biopsia de hueso +. PET CT, biopsia maxilar	Biopsia hueso sin actividad, biopsia maxilar, biopsia hepática negativo a actividad de mieloma PET-CT sin actividad metabólica Biopsia maxilar con ON mandibular

TD: talidomida, dexametasona; DoxoTD: doxorubicina liposomal pegilada, talidomida, dexametasona; VTD: bortezomib, talidomida, dexametasona; TacPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; KRd: carfilzomib, lenalidomida, dexametasona; DaraRD: daratumumab, lenalidomida, dexametasona; DaraPD: daratumumab, pomalidomida dexametasona; VCD: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; MP: melfalán, prednisona; VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona; DT PACE: dexametasona talidomida, cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida, etopósido; CTD: ciclofosfamida, talidomida, dexametasona; D-VTD: daratumumab, bortezomib, talidomida, dexametasona; VAD: vincristina, adriamicina, dexametasona.

ectoenzimática, lo cual la ha convertido en un atractivo blanco terapéutico.¹⁹

A la fecha, dos anticuerpos monoclonales anti-CD38 se han aprobado para uso clínico en pacientes con mieloma múltiple: daratumumab (Darzalex®, Janssen Pharmaceuticals) e isatuximab (Sarclisa®, Sanofi-Aventis Groupe), debido a los resultados positivos obtenidos en diversos ensayos clínicos. Dos anti-CD38 adicionales (MOR202; Morphosys y TAK-079; Takeda) están actualmente en fase de investigación clínica.^{19,20}

Isatuximab (Sarclisa®, Sanofi-Aventis Groupe) es un anticuerpo monoclonal que se une a un epítipo específico en el antígeno de superficie CD38, que es expresado en forma extensa y uniforme en las células plasmáticas. Isatuximab ha demostrado actividad antitumoral por diversos mecanismos biológicos: citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, citotoxicidad dependiente de complemento, fagocitosis

celular dependiente de anticuerpos, inhibición directa de la actividad ectoenzimática y de forma única, inducción directa de apoptosis libre de entrecruzamiento.^{2,8}

De los anticuerpos actuales, isatuximab es el único capaz de generar una respuesta de muerte programada en células de mieloma en ausencia de enlaces cruzados IgG. Las diferencias en mecanismos de acción y potencias de los diversos anti-CD38 pueden explicarse, al menos en parte, por sus epítopes característicos.^{19,20}

En los casos que comunicamos, isatuximab fue solicitado a través de un programa de Sanofi Genzyme de acceso humanitario para paciente específico, autorizado por las instancias regulatorias nacionales para casos de mieloma múltiple en recaída-resistente de acuerdo con las indicaciones aprobadas actualmente para la molécula. Se consideró la opción de administrar isatuximab porque los pacientes habían recibido



Figura 1. PET-CT con FDG del paciente número 4. **A.** Pre-tratamiento: se perciben lesiones con componente en tejidos blandos, región maxilar derecha e izquierda (SUVmáx 9.56 y 7.18, respectivamente), mandíbula derecha (SUVmáx 6.72), lesiones óseas de aspecto lítico en esqueleto axial y apendicular, (arcos costales derechos 8, 9 y 10; SUVmáx 7.20, 7.32 y 13.1, respectivamente), huesos iliaco derecho e izquierdo (SUVmáx 10.03 y 10.88, respectivamente), lesiones hepáticas metabólicas en segmentos V y VI (SUVmáx 7.23 y 6.42, respectivamente), tejidos blandos intraabdominales adyacentes al músculo iliaco derecho con zona central hipometabólica en relación a necrosis (SUVmáx 7.97), y tejidos blandos adyacentes al hueso iliaco derecho y región glútea ipsilateral (SUVmáx 11.04). **B.** Posterior a 6 meses con esquema Isa-Carfil-Dexa: lesiones óseas con disminución significativa de número y tamaño, algunas con datos de reparación ósea, la de mayor tamaño en la parte posterior del iliaco derecho, todas sin metabolismo asociado. De las lesiones intraabdominales solo se observa un nódulo de 6 mm hacia la región femoral sin actividad metabólica; persiste con actividad metabólica en la base del antro maxilar izquierdo (SUVmáx 10.6; en reporte de biopsia clasificado como osteonecrosis).

al menos tres líneas previas de tratamiento, habían demostrado progresión de la enfermedad y tenían criterios de recaída-resistencia. Incluso, tres de ellos (casos 1, 2 y 4) habían recibido en esquemas previos daratumumab, requiriendo su suspensión por progresión de la enfermedad, excluyendo resistencia a ésta. En los cuatro pacientes se evidenciaron beneficios clínicos y respuestas variables, desde respuesta completa estricta hasta progresión de la enfermedad, a pesar de ser pacientes multitratados, con múltiples

comorbilidades y daño orgánico asociado tanto con la enfermedad como con las líneas previas de tratamiento y en uno de los casos evidencia de alto riesgo citogenético.

Este reporte ilustra cuatro pacientes con mieloma múltiple en recaída-resistencia. Los casos ejemplifican pacientes multitratados en quienes podemos ver la evolución biológica hacia la resistencia tanto a medicamentos novedosos (casos 1, 2 y 4) como a medicamentos quimioterapéuticos clásicos (casos 1 y 3). También se ejemplifican pacientes que habían recibido trasplante, así como un caso que, debido al tratamiento con isatuximab, pudo ser sometido a autotrasplante, sin problemas en la movilización con plerixafor más filgrastim, por antecedente de administración de lenalidomida y quimioterapia citotóxica en esquemas anteriores. También observamos en el caso 4 falla a la movilización a pesar de la administración de plerixafor y sin antecedente de lenalidomida, pero con administración de D-VTD en primera línea y quimioterapia convencional en su segunda línea de tratamiento previo a IsaKd. Por último, este reporte incluye pacientes con una evolución clínica muy agresiva, con alto riesgo citogenético, recaída postrasplante y enfermedad extramedular. Finalmente, puede evidenciarse la efectividad del tratamiento, alcanzando respuestas completas en tres casos y en el otro prolongando el tiempo a la siguiente terapia y mejorando la calidad de vida por más de seis meses.

Si bien el tiempo de evaluación es corto, los cuatro pacientes cumplen al momento de este análisis seis meses o más del inicio de isatuximab, lo que permite demostrar los beneficios adicionales que otorga esta molécula a los pacientes con mieloma múltiple en recaída-resistente con más de 3 líneas de tratamiento. En los casos con antecedente de daratumumab, dos tuvieron respuesta con isatuximab y continúan sin progresión, el tercer caso tuvo

progresión de la enfermedad con mejoría de la calidad de vida.

Así como se evidencian los beneficios de isatuximab, exponemos también los eventos adversos y toxicidad resultantes de la molécula, ampliamente conocidos en esta clase terapéutica: en el caso 1, los eventos adversos han obligado a detener las administraciones y valorar la modificación de la dosis. Sin embargo, debe tomarse en cuenta el daño orgánico previo del paciente, que está demostrado es mayor en líneas avanzadas de tratamiento, lo cual posiblemente podría reducirse o evitarse parcialmente en líneas más tempranas, así como el hecho de que los pacientes inicien la terapia en condiciones clínicas más estables, como se demuestra en el caso 3.

Estudios y revisiones recientes ponen sobre la mesa la necesidad de iniciar tratamiento con esquemas cuádruples que incluyan anticuerpos monoclonales anti-CD38 desde la primera línea de tratamiento, con la intención de asegurar respuestas más profundas, incluso con enfermedad mínima residual negativa con al menos sensibilidad de 10^5 y con respuesta metabólica por PET-CT, con el fin de alcanzar respuestas a largo plazo.^{7,21} Asimismo, nuestra experiencia personal y la evidencia reciente sugieren que la administración previa de un anti-CD38 no excluye en forma categórica la posibilidad de prescribir otro biológico de este tipo, dadas sus diferencias en cuanto a mecanismos de acción. Aunque en pacientes resistentes es poco frecuente encontrar respuestas, sí se ha observado cierto control de la enfermedad.^{21,22} Debido a que actualmente en México no están aprobados ni se comercializan fármacos como selinexor, teclistamab, células CAR-T o no tienen aprobación para su administración en mieloma múltiple, como venetoclax, debe analizarse cuidadosamente en pacientes con previa exposición a daratumumab si el cambio a isatuximab podría tener beneficio en este grupo de pacientes particularmente, en

combinación con IMids o IPs a los que previamente no se haya expuesto al paciente.

No puede omitirse la historia natural del mieloma múltiple; especialmente en la población R/R aún hay mucho por hacer e investigar en esta heterogénea enfermedad. Principalmente sobre nuevas estrategias terapéuticas en desarrollo, con la intención de contar con más medicamentos que cumplan con la misión de asegurar una mejor calidad de vida y prolongar la supervivencia en estos pacientes^{6,7} y, de ser posible, la curación de la enfermedad. Actualmente isatuximab está disponible en nuestro país y se presenta como una opción adicional con alto éxito terapéutico para el complejo tratamiento del paciente con mieloma múltiple en recaída-resistente.

REFERENCIAS

1. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Semin Oncol* 2016; 43 (6): 676-681. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
2. Richardson PG, Beksac M, Špičák I, Mikhael J. Isatuximab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20: 1395-1404. doi: 10.2217/fof-2021-0568.
3. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol* 2018; 4 (9): 1221-1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128.
4. Espinoza-Zamora JR, Figueroa-Acosta R, Ledesma-Osorio YC. La carga del mieloma múltiple en México: una investigación epidemiológica del Sistema Nacional de Salud. *Gac Mex Oncol* 2020; 19 (4): 135-142. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.19000281>.
5. Gómez-Dantés H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana-Hurtado L, Silverman-Retana O, Montero P, González-Robledo MC, et al. The burden of cancer in Mexico, 1990-2013. *Salud Publica Mex* 2016; 58 (2): 118-31.
6. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: article 17046. doi: 10.1038/nrdp.2017.46.
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020; 95: 548-567. doi: 10.1002/ajh.25791.
8. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide

- and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 2096-2107. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.
9. 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: 1551-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
 10. 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: 1319-1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751.
 11. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2017; 130: 974-981. doi: 10.1182/blood-2017-05-785246.
 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: 754-766. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038.
 13. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 2361-2371. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4.
 14. Darzalex, Indicaciones para prescribir; en https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/darzalex_solucion/84/101/65407/146, revisado el 2 de noviembre de 2021
 15. Diario Oficial de la Federación (SEGOB); Décimo Segunda Actualización de la Edición 2020 del Libro de Medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud; en https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5611499&fecha=15/02/2021, revisado el 2 de noviembre de 2021
 16. US Food and Drug Administration: FDA approves isatuximab-irfc for multiple myeloma; en <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-isatuximab-irfc-multiple-myeloma>, revisado el 2 de noviembre de 2021
 17. US Food and Drug Administration: FDA approves isatuximab-irfc for multiple myeloma; en <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-isatuximab-irfc-multiple-myeloma-0>, revisado en 8 de noviembre de 2021
 18. European Medicines Agency: Sarclisa; en <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa>, revisado el 2 de noviembre de 2021
 19. Van de Donk NWCJ, Usmani SZ. CD38 antibodies in multiple myeloma: mechanisms of action and modes of resistance. *Front Immunol* 2018; 9: 2134. doi: 10.3389/fimmu.2018.02134.
 20. Zanetti BA, Corso Faini A, Massari E, Geuna M, Maffini E, Poletti G, et al. Novel insights in anti-CD38 therapy based on CD38-receptor expression and function: The multiple myeloma model. *Cells* 2020; 9: 2666. doi:10.3390/cells9122666.
 21. Bonello F, D'Agostino M, Moscvin M, Cerrato C, Boccadoro M, Gay F. CD38 as an immunotherapeutic target in multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18: 1209-1221. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1544240>.
 22. Mikhael J, Belhadj-Merzoug K, Hulin C, Vincent L, Moreau P, Gasparetto C, et al. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. *Blood Cancer J* 2021; 11: 89. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00478-4>.