

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
 IPT-181/V1/16102023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ciltacabtagén Autoleucel (Carvykti®) en Mieloma Múltiple en Recaída y Refractario

Fecha de publicación: 16 de octubre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Ciltacabtagén autoleucel (Carvykti®).....	3
Farmacología.....	5
Eficacia.....	5
Estudio principal: MMY2001, CARTITUDE-1.....	5
Estudio en fase III, CARTITUDE-4.....	9
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	10
Evaluaciones por otros organismos.....	11
Seguridad.....	12
EA de interés.....	12
Datos de seguridad del estudio en fase III, CARTITUDE-4, MMY3002.....	15
Valoración del beneficio clínico.....	16
Discusión.....	16
Conclusión.....	25
Anexo.....	29
Referencias.....	34

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación clonal de Células Plasmáticas (CP) principalmente en la Médula Ósea (MO) (o también como masas extramedulares denominadas plasmocitoma). Las células plasmáticas clonales del MM generalmente producen y secretan inmunoglobulinas monoclonales patológicas (componente monoclonal (CM) o proteína M, que se pueden detectar en el suero o en la orina (1)). Habitualmente cursa con fallo funcional de la MO (induciendo citopenias), inmunoparesia, insuficiencia renal, dolor, destrucción ósea (lesiones líticas y/o fracturas patológicas), infecciones recurrentes, síndrome de hiperviscosidad e hipercalcemia.



El MM constituye el 1-1,8 % de todos los cánceres y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (10 %) con una incidencia anual en el año 2020 en España de 5,3-6,9/100.000 habitantes/año, y una mortalidad de 3,9-4,9/100.000 habitantes/año (2). Según el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) del año 2022, la prevalencia total de MM en el año 2020 fue de 8.925 en hombres y de 7.382 en mujeres (3). La edad media en el momento del diagnóstico es de 65-70 años y menos de un 15 % de los casos se dan en pacientes menores de 50 años (4,5).

Los criterios utilizados en el diagnóstico de MM sintomático, definidos por el Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés, *International Myeloma Working Group*), son: presencia de ≥ 10 % de CP, plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia, y uno más de los siguientes criterios de daño orgánico atribuible al mieloma: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, conocidos conjuntamente como clínica CRAB (por sus siglas en inglés, en base a los órganos afectados: *Calcium, Renal, Anemia, Bone*) (6,7). Además, también puede diagnosticarse cuando uno o más de los siguientes marcadores de malignidad están presentes, incluso sin síntomas CRAB, porque indican un riesgo inminente de progresión: células plasmáticas clonales en MO $\geq 60\%$, ratio de cadenas ligeras libres clonales (involved)/policlonales (uninvolved) ≥ 100 , y ≥ 1 lesión focal ≥ 5 mm detectada por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (8,9). Existe también un MM indolente, asintomático o quiescente (MMq) que no presenta manifestaciones clínicas (6, 7).

El pronóstico del MM depende de muchos factores, entre ellos edad, estadio al diagnóstico, perfil citogenético de las células tumorales, presencia de comorbilidades, y carga tumoral. Entre los factores pronósticos más importantes están la $\beta 2$ -microglobulina sérica y la albúmina, recogidos en el Sistema Internacional de Estratificación (ISS, por sus siglas en inglés, *International Staging System*) y que permiten clasificar a los pacientes en ISS I, II o III (10). El ISS revisado (R-ISS) incluye además la Lactato-Deshidrogenasa (LDH) y alteraciones citogenéticas asociadas a un peor pronóstico, detectadas mediante la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés, *Fluorescent In Situ Hybridization*) [t (4; 14), t (14; 16), del (17p13)] (7,11).

A pesar de los grandes avances en el tratamiento y manejo de la enfermedad, el MM sigue siendo incurable. El objetivo principal del tratamiento del MM es frenar la progresión de la enfermedad, reducir los síntomas asociados y con ello mejorar la supervivencia. La medición de la Enfermedad Medible Residual (EMR) (por citometría de flujo o secuenciación molecular de alta sensibilidad) (12,13), y la utilización de técnicas de imagen (como la tomografía por emisión de positrones o la tomografía computarizada) son técnicas que pueden permitir predecir los resultados y evaluar la respuesta al tratamiento (14,15,16,17).

El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (ASCT, por sus siglas en inglés, *Autologous Stem Cell Transplantation*) ha demostrado que prolonga la supervivencia en el MM de nuevo diagnóstico (NDMM, por sus siglas en inglés, *Newly Diagnosed Multiple Myeloma*), aunque prácticamente todos los pacientes finalmente recaen. El uso del trasplante alogénico en MM es muy limitado, ya que incluso los candidatos ideales, tienen una alta tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento (inmunosupresión, infecciones recurrentes y riesgo de sufrir Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR)) y su eficacia no está completamente establecida (18).

En los pacientes candidatos para recibir un ASCT, el tratamiento de primera línea en MM suele consistir en una combinación de un Inhibidor del Proteosoma (IP) (bortezomib [V de Velcade®]), un medicamento inmunomodulador (IMD) (talidomida [T], lenalidomida [R de Revlimid®]) y dexametasona (D), o la combinación cuádruple de daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona (DaraVTD), seguidos del ASCT, como consolidación. Los pacientes que han recibido ASCT y obtienen respuesta, se beneficiarán de un tratamiento continuado de mantenimiento; el único autorizado en España como mantenimiento post-trasplante es la lenalidomida (8).

En los pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a un ASCT las guías recomiendan como primera opción la combinación de lenalidomida, un corticoide y un tercer fármaco, que puede ser bortezomib (VRD) o daratumumab (DaraRD), o la combinación cuádruple de daratumumab, bortezomib, melfalan y prednisona (DaraVMP) (19).

El MM suele reaparecer de manera más agresiva tras cada recaída, con una menor duración de la respuesta y culmina en una situación de enfermedad resistente al tratamiento con muy breve tiempo de supervivencia (16). En la actualidad, la variabilidad de escenarios para los pacientes con MM en recaída y refractario (MMRR) es mayor, basados preferiblemente en combinaciones de 3-4 medicamentos no usados anteriormente o frente a los que no se presenta resistencia (8).

Las opciones de tratamiento aprobados para MMRR que han recibido al menos tres terapias previas, refractarios a un IP, un IMD y un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD38 son muy reducidas. No obstante, en pacientes de MMRR, el escenario terapéutico puede cambiar con la disponibilidad de tratamientos dirigidos contra el Antígeno de Maduración de Células B (BCMA, por sus siglas en inglés, *B-Cell Maturation Antigen*). BCMA (CD269) (20), que se expresa de forma altamente selectiva en la superficie de las células de MM, y ha resultado ser un objetivo idóneo para el desarrollo de tratamientos dirigidos a diana en MM (21,22,23). Hoy en día, los tratamientos dirigidos frente a BCMA incluyen AcMo anti-BCMA, conjugados de anticuerpo y fármaco (ADC), anticuerpos biespecíficos de células T (AcBi), y también, el grupo de tratamientos objeto de análisis en este informe, basados en terapia celular adoptiva con células T con el receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptor*) dirigidas contra BCMA.

Para los pacientes con enfermedad triple refractaria, en la actualidad, y según la guía de práctica clínica de la Asociación Europea de Hematología y la Sociedad Europea de Oncología Médica (EHA-ESMO, por sus siglas en inglés, *European Hematology Association-European Society for Medical Oncology*) (16) y la Guía de Mieloma Múltiple del Grupo Español de Mieloma (24), belantamab mafodotina (anticuerpo conjugado) (25) (para pacientes que han recibido al menos cuatro líneas previas), idecabtagén autoleucl (ide-cel) (células CAR-T) (6) teclistamab (AcBi anti BCMA) (7), y el medicamento objeto de evaluación en este IPT, ciltacabtagén autoleucl (células CAR-T) (8,9), son los tratamientos autorizados en Europa, de terapia dirigida frente BCMA, en monoterapia, para el tratamiento de MMRR que han recibido ≥ 3 tratamientos previos (incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38. Melflufeno (melfalán flufenamida) en combinación con D recibió una autorización en Europa (30) (no comercializado) para el tratamiento de pacientes en esta indicación. Selinexor (inhibidor selectivo de la exportina-E nuclear) en combinación con D, está autorizado en pacientes con MMRR penta-refractarios, que han recibido al menos cuatro tratamientos previos (cuya enfermedad es resistente al menos a dos IP, dos agentes IMD y un AcMo anti-CD38) (también tiene otra indicación en combinación con V y D en pacientes que han recibido al menos una terapia previa) (31,32). Ver Tabla 1 del Anexo sobre alternativas terapéuticas.

Ciltacabtagén autoleucl (Carvykti®)

Ciltacabtagén autoleucl (Carvykti®) es un medicamento de terapia avanzada, terapia génica que contiene linfocitos T extraídos del paciente (autólogos) para ser utilizados como inmunoterapia.

El procedimiento de uso de cilta-cel consta de tres etapas: 1) extracción de la sangre del paciente y obtención de las células T mediante leucaféresis; 2) manipulación celular mediante transducción del vector viral (terapia génica) y expansión celular; 3) acondicionamiento del paciente e infusión del producto.

Cilta-cel está indicado en pacientes adultos con MMRR, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IP, un IMD, y un AcMo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

Cilta-cel se presenta en bolsas de dispersión celular para infusión, que contienen de $3,2 \times 10^6$ a $1,0 \times 10^8$ linfocitos CAR-T+ viables suspendidos en una solución de criopreservación. Cada bolsa de perfusión contiene 30-70 ml de dispersión para infusión. La composición celular y el número final de células varía entre los lotes individuales de cada paciente. Además de los linfocitos T, pueden estar presentes células NK (por sus siglas en inglés, *Natural Killer*). La información cuantitativa del medicamento, incluida la concentración total de células viables, el volumen de dispersión y el número

total de linfocitos CAR-T+ por bolsa y la dosis suministrada se indican en la Hoja de Información del Lote (HIL) que se incluye con el contenedor criogénico utilizado para el transporte del medicamento. Cada dosis contiene 0,05 ml de Dimetilsulfóxido (DMSO) por ml, y kanamicina residual.

Cilta-cel se debe administrar en un centro de tratamiento cualificado, bajo la supervisión de un médico especialista, y es un producto indicado únicamente para uso autólogo. Las células se infunden en una única administración Intravenosa (IV). Antes de la infusión, el centro de tratamiento cualificado debe disponer de al menos una dosis de tocilizumab para uso en caso de Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), y con acceso a otra dosis en las 8 horas posteriores a la dosis anterior. En el caso excepcional de que no hubiera tocilizumab debido a desabastecimiento (que apareciera en el listado de desabastecimientos de la EMA, antes de la infusión se debe disponer de medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab. Además, es necesario tener disponible un equipo de emergencia antes de la infusión y durante el período de recuperación.

La dosis recomendada es de $0,75 \times 10^6$ linfocitos CAR-T+ viables/kg de peso corporal (sin superar $1,0 \times 10^8$ células CAR-T+ viables). El intervalo de células en los pacientes de 100 kg o menos: $0,5-1,0 \times 10^6$ células CAR-T+ viables/kg de peso corporal, y en los pacientes de más de 100 kg la dosis no está basada en el peso, el intervalo posible es de $0,5-1,0 \times 10^8$ células CAR-T+ viables. No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad. Es aconsejable ver la HIL para información adicional de la correspondiente dosis, así como revisar la Ficha Técnica (FT) del medicamento para mayor información (33).

Algunos pacientes pueden recibir terapia puente antes de la infusión para reducir la carga tumoral o estabilizar la enfermedad. El régimen de linfodepleción se debe retrasar si el paciente presenta reacciones adversas graves del tratamiento puente (incluida una infección activa, toxicidad cardíaca o toxicidad pulmonar). Se debe confirmar la disponibilidad de cilta-cel antes de administrar el régimen de linfodepleción, que consistirá en ciclofosfamida 300 mg/m^2 IV y fludarabina 30 mg/m^2 IV, diario, durante 3 días. La infusión de cilta-cel se debe administrar de 5-7 días después de iniciar el régimen de linfodepleción. Si la resolución de las toxicidades por el régimen de linfodepleción (con paso a grado 1 o inferior) requiere más de 14 días, ocasionando retraso en la administración de cilta-cel, el régimen de linfodepleción se debe volver a administrar tras un mínimo de 21 días tras la primera dosis del primer régimen de linfodepleción. Para minimizar el riesgo de reacciones infusionales, todos los pacientes deben recibir premedicación, 30-60 minutos antes de la infusión, con antipiréticos (paracetamol oral o IV de 650 a 1000 mg), y antihistamínicos (difenhidramina oral o IV de 25 a 50 mg o equivalente). Se permite el uso de medicación de soporte (ver los medicamentos permitidos en el Informe Público de Evaluación Europeo, EPAR, por sus siglas en inglés, *European Public Assessment Report*) (29), y se debe evitar el uso profiláctico de corticoides sistémicos, ya que podrían interferir con la actividad de cilta-cel. De igual manera se debe evitar el uso de inmunoterapia, quimioterapia, antiinflamatorios no esteroideos, otros agentes inmunosupresores, vacunas vivas o atenuadas, y agentes de contraste por vía IV.

Antes de la infusión, hay que confirmar que la identidad del paciente coincide con la información relativa al paciente del contenedor criogénico de cilta-cel, de la bolsa de perfusión y de la HIL. El medicamento no se debe descongelar hasta que esté previsto su uso y se debe administrar inmediatamente después (9). La infusión de cilta-cel se debe retrasar si el paciente presenta infección activa clínicamente significativa; toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 a causa del régimen de linfodepleción con ciclofosfamida y fludarabina, excepto náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento de grado 3, o EICR. No hay experiencia del uso de cilta-cel en pacientes con afección del Sistema Nervioso Central (SNC) por mieloma u otras patologías del SNC preexistentes y clínicamente relevantes. Se dispone de información limitada de la eficacia/seguridad en pacientes previamente expuestos a otros tratamientos dirigidos contra BCMA. No hay datos de cilta-cel en pacientes con infección activa por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), el Virus de la Hepatitis B (VHB) y el Virus de la Hepatitis C (VHC), ni en menores de 18 años. Después de la

infusión de cilta-cel se puede producir SLC, que incluye reacciones mortales o potencialmente mortales. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas relacionados con SLC, fiebre incluida.

Cilta-cel fue designado medicamento huérfano y ha recibido una autorización de comercialización condicional (9).

Farmacología

Cilta-cel es un medicamento de terapia génica que contiene linfocitos T autólogos modificados y dirigidos contra BCMA. Estos linfocitos se reprograman genéticamente ex vivo con un Vector Lentiviral (VLV) no replicativo. De esta forma se introduce un transgén que codifica un CAR, el cual permite a estos linfocitos T identificar y eliminar células que expresen el BCMA. Estas células CAR-T reconocen el BCMA que se expresa en células B/plasmáticas normales y malignas. La activación específica del antígeno induce la proliferación de linfocitos CAR-T positivos (+), la secreción de citoquinas y con ello, la destrucción citolítica de las células que expresan BCMA. El transgén de cilta-cel codifica para un dominio extracelular con un fragmento de cadena variable que contiene dos cadenas pesadas de anticuerpo de dominio único (VHH1 y VHH2) de origen camélido, que se unen a dos epítomos distintos del BCMA, diseñados para conferir avidéz, seguido de un dominio transmembrana que codifica para el CD8 α humano, unido a los dominios intracelulares 4-1BB (CD137) y CD3 ξ en tándem (9,34,35).

Los experimentos de co-cultivo in vitro demostraron que la citotoxicidad mediada por cilta-cel y la liberación de citoquinas (Interferón-gamma (INF- γ), Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α), Interleucina (IL-2) eran dependientes de BCMA. En el análisis de farmacocinética (FK) realizado, la mediana del tiempo para que los niveles del transgén CAR en la sangre periférica volvieran al nivel inicial previo a la infusión fue de aproximadamente 100 días (intervalo: 28-365 días) después de la infusión. La distribución de cilta-cel se produce desde la sangre periférica hacia la MO. En lo que respecta a la farmacodinamia (FD), la expansión de las CAR-T coincidía con la disminución de los niveles de BCMA plasmático, CM en suero, y cadenas ligeras libres. Los niveles de citoquinas plasmáticas aumentaron (IL-6, IL-10, e INF- γ), coincidiendo con la expansión de las CAR-T y, en su caso, con la aparición de SLC.

Los estudios preclínicos fueron limitados o bien no se realizaron los estudios clásicos de toxicidad. No obstante, la ausencia de estos estudios es considerada aceptable en base a que cilta-cel se administra como una única infusión IV y puesto que se trata de una terapia personalizada (9). Sin embargo, se evaluó la activación funcional off-target, y el riesgo se consideró muy bajo. Además, se descartó el riesgo de mutagénesis insercional y de preferencia de integración cerca de genes u oncogenes clave, y el riesgo de dominancia clonal se ha considerado muy bajo, aunque no se puede descartar. El Plan de Gestión de Riesgos (PGR) caracterizará los Efectos Adversos (EA), como las neoplasias malignas secundarias derivadas del uso de VLV (8,29).

Eficacia

Estudio principal: MMY2001, CARTITUDE-1

Diseño del estudio

La eficacia del cilta-cel se demuestra en el ensayo principal MMY2001, CARTITUDE-1 de fase 1b/2, multicéntrico, de un solo brazo, abierto, que evalúa la eficacia y la seguridad de cilta-cel en el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que habían recibido con anterioridad al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IP, un agente IMD y un AcMo anti-CD38, y cuya enfermedad había progresado durante o en un plazo de 12 meses después de la última línea de tratamiento.

Los pacientes debían cumplir los criterios de diagnósticos del IMWG, debían de tener enfermedad medible, con cuantificación de CM en sangre u orina, o ratio anormal de cadenas ligeras libres kappa/ lambda en suero. Debían haber completado un ciclo completo de tratamiento con cada línea, en monoterapia o en combinación. Los pacientes

incluidos debían presentar un estado funcional de 0 o 1 según la escala de evaluación del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*). Se excluyeron del EC los pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad importante del SNC o enfermedad activa, incluyendo MM con afección del SNC, pacientes previamente expuestos a otros tratamientos de CAR-T frente a cualquier diana, tratamientos dirigidos contra BCMA, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en los 6 meses anteriores a la aféresis o tratamiento activo con inmunosupresores entre 7-21 días previos. También se excluyeron a los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 40 ml/min, concentración absoluta de linfocitos < 300/ μ l, transaminasas hepáticas > 3 veces el límite superior de la normalidad, con algunos problemas cardíacos como fracción de eyección cardíaca < 45%, pacientes con una infección grave activa, pacientes que habían tenido accidente cardiovascular o convulsiones en los 6 meses previos, o que habían presentado leucemia en células plasmáticas en el momento de la inclusión. Los pacientes que habían sido vacunados con vacunas vivas o atenuadas 4 semanas antes de la aféresis también fueron excluidos del estudio.

En el EC en fase 1b se probaron tres niveles de dosis en una única infusión de: $0,3 \times 10^6$, $0,75 \times 10^6$, o una tercera dosis que no excediese $2,25 \times 10^6$ CAR-T+ viables/kg. Se propuso una dosis inicial de $0,75 \times 10^6$ CAR-T+/kg en una única administración. Como medida de precaución a nivel de seguridad, en los casos de exceso de toxicidad, se planteó una desescalada de dosis.

La variable principal de eficacia fue la Tasa de Respuesta Global (TRG) definida como el porcentaje de sujetos que lograron al menos una Respuesta Parcial (RP) evaluado por un Comité de Revisión Independiente (CRI). Siendo TRG = Respuesta Completa estricta (RCe) + Respuesta Completa (RC) + Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP) + Respuesta Parcial (RP). Otros parámetros evaluados como variables secundarias fueron MBRP, RC, RCe, EMR negativa, tasa de beneficio clínico (TBC; TBC = TRG + Respuesta Mínima (RM)), Duración de la Respuesta (DR), Tiempo hasta la Primera Respuesta (TPR), SLP y SG. Otras variables secundarias incluyeron la evaluación de la calidad de vida, reducción de la expresión de BCMA en células, concentraciones de BCMA libre circulante, concentraciones de citoquinas y marcadores de células CAR-T. Además, se evaluó la expansión de células T (proliferación) y persistencia mediante el control de recuentos de células CAR-T y nivel de transgén CAR; así como la presencia de anticuerpos neutralizantes anti-cilta-cel (ADA, por sus siglas en inglés, *Anti-Drug Antibody*).

A efectos de evaluación de la eficacia, se llevó a cabo en la población de pacientes incluidos en el EC (inscrita, ITT, por sus siglas en inglés, *Intention To Treat*), y también en los pacientes que recibieron la infusión de las CAR-T con alguna de las dosis (mITT, por sus siglas en inglés, *modified Intention To Treat*). Los análisis de subgrupos se realizaron con fin meramente descriptivo.

Resultados del estudio

En lo que respecta a las características basales de la población, los pacientes incluidos y tratados tenían una mediana de edad de 61 años, en su mayoría (64 %) eran menores de 65 años; 59 % eran hombres; en su mayoría de raza blanca (71 %); 63 % tenían un grado 1 ISS, 23 % grado 2 y 14 % grado 3; y el 40 % grado 0 de ECOG, 56 % grado 1 y 4,1 % grado 2. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la inclusión fue de 6 años (intervalo de 2 a 18 años). El 24 % de los pacientes presentaban un riesgo citogenético alto, y el 13% presentaba plasmocitomas extramedulares; la mediana de expresión de BCMA tumoral era del 80 %. El 90 % de los pacientes había recibido un ASCT (n = 87) y el 8 % (n = 8) un trasplante alogénico. Eran pacientes pretratados, con una mediana de 6 (intervalo: 3; 18) regímenes previos (83,5 % de los pacientes habían recibido al menos 5 tratamientos previos), siendo el 88 % triple-refractarios (42,3 % penta-refractarios) (ver tabla 6 de FT (31)).

Los tratamientos previos más comúnmente descritos (≥ 20 % de los pacientes) incluyeron, entre otros, daratumumab (96,9 %), bortezomib (94,8 %), carfilzomib (85,6 %), melfalan (82,5 %) y ciclofosfamida (64,9%). El 100 % había usado dexametasona como corticoesteroide sistémico y dentro de los IMD, lenalidomida (99 %), y pomalidomida (91,8 %). Se

fabricó cilta-cel para todos los pacientes sometidos a leucaféresis (n = 113). La mediana de tiempo desde el día posterior a la recepción del material de leucaféresis en la planta de fabricación hasta la liberación del medicamento para la infusión fue de 29 días (intervalo: 23 a 64 días), y la mediana de tiempo desde la leucaféresis inicial hasta la infusión fue de 47 días (intervalo: 41 a 167 días). Después de la leucaféresis y antes de la administración de cilta-cel, 73 de los 97 pacientes (75 %) recibieron un tratamiento puente. Los fármacos más comúnmente utilizados como tratamiento puente (≥ 20 % de los pacientes) incluyeron dexametasona: 62 pacientes (63,9 %), bortezomib: 26 pacientes (26,8 %), ciclofosfamida: 22 pacientes (22,7 %) y pomalidomida: 21 pacientes (21,6 %). Dentro de los 73 pacientes que recibieron tratamiento puente, 33 (45,2 %) tuvieron una disminución transitoria de carga tumoral, aunque el análisis de subgrupos no reveló ninguna influencia de la terapia puente en los resultados de eficacia.

Cilta-cel se administró como una única infusión IV de 5 a 7 días después del inicio de la quimioterapia de linfodepleción. Noventa y siete pacientes recibieron cilta-cel con una mediana de dosis de $0,71 \times 10^6$ células CAR-T+ viables/kg (intervalo: 0,51 a $0,95 \times 10^6$ células/kg). Todos los pacientes fueron hospitalizados para la infusión de cilta-cel, seguido de un mínimo de 10 días después de la misma. Dieciséis pacientes no recibieron tratamiento con cilta-cel (n = 12 después de la leucaféresis y n = 4 después del tratamiento de linfodepleción), debido al abandono del estudio por el paciente (n = 5), a progresión de la enfermedad (n = 2) o a la muerte (n = 9).

En el análisis de eficacia se han incluido datos de dos fechas de corte: resultados procedentes del momento de la autorización de comercialización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*) con fecha de corte el 11 de febrero de 2021, con una mediana de seguimiento de 18 meses (intervalo de 1,5 a 30,5 meses) (datos procedentes de FT y EPAR); y también los principales datos más actualizados con fecha de corte el 11 de enero de 2022, con una mediana de seguimiento de 27,7 meses (intervalo de 1,5 a 40,4 meses) (36). En general, los datos actualizados, tanto para la variable principal como las secundarias son muy similares y consistentes con los de la fecha de corte previa, pero solo se dispone de los datos publicados de los datos actualizados de la población de pacientes tratados (mITT), pero no de los pacientes sometidos a leucaféresis (ITT).

Cabe mencionar que, en la fecha de corte de datos más actualizada, 47 de los 113 sujetos inscritos (41,6 %) habían dejado de participar en el estudio, lo que representa un aumento de 10 interrupciones desde el análisis anterior. Nueve de las 10 nuevas interrupciones se debieron a muerte y 1 se debió a la retirada voluntaria del sujeto.

El tratamiento de estos sujetos con cilta-cel resultó en un TRG del 97,9 % con 95 de 97 sujetos tratados (población mITT), en los dos análisis realizados en las distintas fechas de corte. En lo que respecta a la RCe, fue del 82,5 % con los datos actualizados a dos años de tratamiento en la población tratada (mITT). La TRG en los 113 sujetos sometidos a leucaféresis (población ITT), que computa a todos los pacientes incluidos (contando 16 sujetos que no recibieron una infusión de cilta-cel) fue del 84,1 %, con una tasa de RCe del 69,0 % (no hubo cambios en los resultados de los datos de seguimiento actualizados evaluados por el CRI tanto en la variable TRG como en RCe en la población ITT). En particular, los datos de seguimiento actualizados determinan que el 82,5 % de los pacientes tratados (población mITT) presentó RCe, el 12,4 % MBRP y el 3,1 % RP. (Ver Tabla 2 del Anexo con los resultados del estudio principal, con los datos de la primera fecha de corte de datos, y los datos actualizados de seguimiento).

Respecto a las variables secundarias clave, cilta-cel indujo respuestas profundas y duraderas, con una tasa de MBRP o mejor (revisado por CRI) (datos no presentados en la Tabla 2 del Anexo), del 81,4 % (n = 92) en la población ITT (sin cambios con respecto a los datos de seguimiento). La DR se calculó entre los respondedores (con una RP o mejor) desde la fecha de la documentación inicial de una respuesta (PR o mejor) hasta la fecha de la primera evidencia documentada de progresión de la enfermedad. No se alcanzó la mediana de la DR basada en la evaluación del CRI (IC del 95 %: 23,3 meses; No Estimable [NE]) en el análisis más actualizado. La mediana de DR informada anteriormente fue de 21,8 meses (IC del 95 %: 21,8 meses; NE). El porcentaje de pacientes en respuesta a los 24 meses en el análisis actual fue del 60,3 % (IC del 95 %: 49,6 %; 69,5 %).

No hubo cambios en la proporción de sujetos que lograron EMR negativa en la MO con cilta-cel en comparación con el análisis anterior. De los 61 sujetos con muestras evaluables (es decir, sujetos con un clon identificable al inicio del estudio y que tenían suficientes células para analizarse a un nivel de sensibilidad de 10^{-5} en muestras posteriores al tratamiento), 56 sujetos (91,8 %) lograron EMR negativa en la MO medida por secuenciación masiva de alta resolución. Los resultados de EMR indican que una alta proporción de respondedores completos lograron respuestas profundas junto con EMR negativa (44,3 %) (datos de seguimiento a 27,7 meses).

Cuarenta y tres sujetos (44,3 %) experimentaron eventos de SLP en el análisis actual en comparación con 32 sujetos (33,0 %) en el análisis anterior. La mediana de SLP basada en la evaluación del CRI no se alcanzó (95 % IC: 24,54; NE meses) después de una mediana de seguimiento de 27,7 meses (en el análisis anterior tampoco se alcanzó). La mediana de SG después de una mediana de seguimiento de 27,7 meses todavía no se alcanzó en el análisis actual. La tasa de SG a los 27,7 meses fue del 76,2 % (n = 96). La mediana de tiempo hasta la respuesta al tratamiento fue rápida: 0,95 meses (intervalo: 0,9-10,7 meses) y no cambió en el análisis posterior. La mediana de tiempo hasta la mejor respuesta fue de 2,6 meses tanto en el primer análisis como en el posterior. La mediana de tiempo hasta al RC o mejor fue de 2,6 meses (intervalo: 0,9-15,2 meses) en el primer análisis, y no hubo cambios en el análisis posterior.

La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud, con parámetros vinculados a los síntomas, el estado funcional y el bienestar general se evaluó con cinco índices, entre los que se encuentran: EORTC QLQ-C30 (por sus siglas en inglés, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), sub-puntuaciones del índice EORTC QLQ-MY20 (*Questionnaire of Multiple Myeloma*), EQ-5D-DL (EuroQol), PGIC (*Patient Global Impression of Change*), y el PGIS (*Patient Global Impression of Severity*). Se revelaron mejoras significativas para todos los parámetros analizados. Se observó en algunos casos una disminución de la calidad de vida a partir del día 7 con el comienzo de los EA relacionados con el tratamiento, seguido por mejoras que aparecían a partir del día 28 y continuaba a partir de ese momento.

Se podía considerar el retratamiento en casos que cumplieran los siguientes criterios: Enfermedad Progresiva (EP) después de alcanzar al menos una respuesta mínima o mejor; sin presencia de toxicidad hematológica grado 3 o superior; sin toxicidad no hematológica de grado 2 en curso; y al menos un tiempo de 6 meses entre la primera infusión de cilta-cel y la detección de la EP. En total, en el estudio (teniendo en cuenta los datos actualizados), tres pacientes fueron retratados; sin embargo, debido al reducido número de sujetos no es posible evaluar el efecto del retratamiento. Uno de estos sujetos progresó 511 días después de la primera infusión de cilta-cel presentando una enfermedad mucho más grave. Los otros dos pacientes presentaron enfermedad estable como respuesta al retratamiento. Un total de 24 sujetos (24,7%) del total del estudio, recibieron tratamiento anti-mieloma contra el MMRR después de la progresión de la enfermedad.

Se realizaron análisis de subgrupos en la población mITT. La TRG observada fue consistente en todos los subgrupos examinados, incluida la evaluación por edad, sexo, raza, células CAR-T+ infundidas, puntuación ECOG inicial, estratificación ISS inicial, líneas de terapia previa, tipo de enfermedad, estado refractario, tratamiento puente, grupos de riesgo citogénico, células plasmáticas en el estudio de MO basal, expresión basal de BCMA y centro de estudio. En particular, cabe mencionar, que la mayoría de los pacientes en los subgrupos de alto riesgo respondieron a cilta-cel (rango de TRG, 95,1 %-100 %), incluidos los tratados con tres lotes previos y aquellos con un perfil citogenético de alto riesgo, alto carga tumoral o plasmocitomas (29). Se observaron diferencias en pacientes con antecedentes de trasplante de progenitores hematopoyéticos, pero no se pueden extraer conclusiones entre los pacientes que recibieron trasplante autólogo o alogénico debido al pequeño tamaño muestral. En población mayor (≥ 65 y de ≥ 75 años), no se observaron diferencias en el análisis de subgrupos (< 65 , $65-75$, > 75 años), pero el tamaño muestral de pacientes $>$ de 75 años era muy reducido (n = 8), lo cual, de nuevo, no permite extraer conclusiones en lo que respecta a este grupo poblacional.

En cuanto al proceso de fabricación comercial propuesto, la comparabilidad del producto comercial con los lotes de los EC no se pudo establecer completamente a nivel de calidad. En la actualidad, se dispone de datos clínicos limitados de pacientes tratados con lotes del proceso comercial, lo que respalda la eficacia, pero sin poder descartar pequeñas diferencias. Por lo tanto, serán necesarios más datos clínicos sobre seguridad y eficacia en pacientes tratados con los lotes comerciales como medida de evaluación post-comercialización.

Estudio en fase III, CARTITUDE-4 (37)

Los resultados de un análisis intermedio de eficacia del estudio CARTITUDE-4; MMY3002 han sido publicados recientemente, (con aproximadamente el 75 % de ocurrencia de eventos para la variable principal). En este estudio se evalúa la eficacia y seguridad comparada de cilta-cel frente a regímenes estándar en sujetos con MMRR refractarios a lenalidomida que habían recibido de 1-3 regímenes previos. El objetivo del ensayo fue comparar cilta-cel frente a otras terapias convencionales (pomalidomida, bortezomib y D, PVD o daratumumab, pomalidomida y D, DPD en pacientes con MMRR). Este estudio forma parte de los requisitos de autorización condicional. Este estudio aún se encuentra en curso, y los datos del mismo serán evaluados por la EMA tras la finalización del ensayo.

Un total de 419 pacientes fueron aleatorizados 1:1, 208 pacientes a cilta-cel y 211 a un régimen estándar de tratamiento (183 recibió DPD y 28 PVD). Se realizó una aleatorización estratificada en base a selección de PVD o DPD, gravedad de la enfermedad según la ISS (I, II o III), y el número de líneas de terapia anteriores (1 o 2 a 3).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población ITT. Del brazo de tratamiento con cilta-cel, 176 recibieron el tratamiento de células CAR-T. Los 32 pacientes restantes suspendieron el tratamiento antes de recibir cilta-cel, principalmente por PE, pero 20 de ellos recibieron cilta-cel como tratamiento posterior. En el grupo del régimen estándar, 208 pacientes (98,6%) recibieron, de estos pacientes, 131 (63,0%) interrumpieron el tratamiento, principalmente por PE (56,3%)

Los pacientes recibieron una dosis de cilta-cel por infusión IV, con una mediana $0,71 \times 10^6$ /kg. En el brazo del régimen estándar, los pacientes recibieron una mediana de 12 ciclos de tratamiento (intervalo de 1 a 28). En la fecha límite de datos (1 de noviembre de 2022), la mediana de seguimiento fue de 15,9 meses (intervalo de 0,1 a 27,3 meses).

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada según un CRI de acuerdo a los criterios IMWG. Otras variables secundarias clave fueron evaluadas según un orden preespecificado, RC o mejor, TRG, EMR, SG, y empeoramiento de los síntomas del paciente (*Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire*). Otras variables secundarias adicionales incluyeron los EA y la farmacocinética de cilta-cel.

Las características basales de los pacientes, en general estaban bien equilibradas entre los dos brazos de tratamiento, brazo de cilta-cel y brazo de terapia estándar. La mayoría de los pacientes presentaban un buen estado funcional ECOG 0-1 (99,5 % de cada brazo) y clasificación ISS 1 o II (94,2 % y 93,4 %, respectivamente). El 21,1 % y el 16,6 % de los pacientes de cada grupo respectivamente presentaban plasmocitomas extramedulares. El 59,4 % de los pacientes del brazo de cilta-cel, y el 62,9 % de los pacientes del brazo del régimen estándar presentaban, además, anomalías citogenéticas de alto riesgo.

En ambos brazos, la mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de aproximadamente 3 años. Los pacientes habían recibido de 1 a 3 líneas previas, habiendo un porcentaje mayor de pacientes que habían recibido 2 líneas (39,9 % y 41,2 %, respectivamente en cada brazo). Un total de 25,5 % de los pacientes en el brazo de cilta-cel y 26,1 % en el brazo del régimen estándar presentaron enfermedad triple refractaria. Solo el 6,7 % y el 4,7 % eran penta-refractarios.

El riesgo de progresión de la enfermedad o muerte, con cilta-cel fue más bajo que en el brazo de tratamiento estándar (cociente del riesgo, *Hazard Ratio*, HR = 0,26; Intervalo de Confianza, IC 95 %: 0,18 a 0,38; valor de p <0,001). La mediana de la SLP no se alcanzó en el brazo cilta-cel y fue de 11,8 meses (IC del 95 %: 9,7 a 13,8) en el brazo del régimen estándar.

A los 12 meses, en la población ITT, la SLP fue del 75,9 % (IC 95 %: 69,4 a 81,1) en el brazo de cilta-cel y 48,6 % (IC 95%: 41,5 a 55,3) en el brazo del régimen estándar.

Con respecto a las RC o mejores, fueron del 73,1 % en el brazo de cilta-cel, frente al 21,8 % en el brazo del régimen estándar (cociente de riesgos, *Risk Ratio*, RR = 10,3; IC: 95 %: 2,3 a 3,7; valor de p <0,001). La TRG (RP o mejor) fue 84,6 % y 67,3 %, respectivamente, para un RR de 2,2 (IC 95 %: 1,5 a 3,1; valor de p <0,001). Entre los pacientes que tenían muestras evaluables (144 en el grupo cilta-cel y 101 en el grupo del régimen estándar), la EMR fue negativa en 126 (87,5 %) y 33 (32,7 %) pacientes, respectivamente. Los datos de SG se consideran inmaduros. Por último, con respecto a la variable que mide el tiempo medio hasta que los síntomas empeoran, en este caso fue de 23,7 meses (IC 95 %: 22,1 a NE) en el brazo de cilta-cel y 18,9 meses (IC 95 %: 16,8 a NE) en el brazo del régimen estándar (HR = 0,42; IC 95 %: 0,26 a 0,68). La DR de 12 meses en ambos tratamientos se observó en el 84,7 % de los pacientes tratados con cilta-cel (intervalo de: 78,1–89,4) y en el 63 % de los tratados con el régimen estándar (intervalo de: 54,2–70,6).

El aumento en la mediana de la SLP en el brazo de tratamiento con cilta-cel fue consistente en los diferentes subgrupos (en particular, pacientes de elevado riesgo citogenético, plasmocitomas, enfermedad triple refractaria, así como entre diferentes pacientes que habían recibido un número de líneas previas diferente).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los estudios clínicos realizados presentan un beneficio clínico en la población del EC principal en con MMRR refractarios a tres regímenes de tratamiento. Los resultados de eficacia y seguridad de cilta-cel se han demostrado a través del EC principal de fase 1b/2, de un solo brazo y multicéntrico. Al ser un EC multicéntrico, permite obtener un mayor tamaño muestral, y mejorar así la validez externa y calidad del estudio.

La variable de eficacia elegida como variable principal (TRG) es apropiada para demostrar la eficacia en términos de tasa de respuesta al tratamiento en el contexto de un estudio no controlado. Además, la variable principal ha sido evaluada por un CRI lo cual confiere una mayor validez a los resultados, evitando así el sesgo a favor de cilta-cel. En lo que se refiere a las variables secundarias de eficacia, tanto las variables que evalúan la respuesta y duración de la respuesta, como las que miden la calidad de vida, se consideran apropiadas.

No obstante, existe incertidumbre debido principalmente a:

- A pesar de que el tamaño muestral del ensayo fase 1b/2 de los pacientes tratados con cilta-cel (97 sujetos) es metodológicamente correcto, se considera limitado al tratarse de un ensayo sin brazo control, donde es necesario valorar la eficacia global del tratamiento. Por otro lado, a pesar de disponer de nuevos datos de seguimiento del estudio principal (mediana de 27, 7 meses), y de que la esperanza de vida en este tipo de pacientes no suele superar los 12 meses, son necesarios más estudios a largo plazo. Como parte de las medidas post-autorización, el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) proporcionará datos de seguimiento de 15 años de duración a través de estudios intervencionistas y observacionales, incluido un estudio con datos procedentes únicamente de la Unión Europea (UE).
- En lo que respecta a los datos de seguridad, se han considerado suficientes en el contexto de una autorización condicional, siempre y cuando las cuestiones pendientes se aborden oportunamente. Sin embargo, uno de los principales problemas es el hecho de que el perfil de seguridad de cilta-cel se basa en un único estudio no controlado, por lo que no se puede diferenciar la toxicidad post-infusional de cilta-cel de la toxicidad relacionada con terapias previas o el régimen de acondicionamiento.
- Los pacientes del estudio MMY2001 son una población seleccionada, pacientes con una mediana de edad de 61 años, con buen estado funcional (55,7% con grado 1 ECOG, 63 % con grado 1 ISS), pretratados (mediana de 6 líneas previas, pacientes que reciben un régimen de acondicionamiento, incluso terapia puente en un elevado porcentaje de sujetos, y se someten a una aféresis), y no en todos los casos la población de paciente con MMRR

que han recibido tres líneas de tratamiento se ve bien representada. Además, las cohortes incluidas en los EC proceden de Estados Unidos (EE. UU.) y Japón, no habiéndose incluido pacientes europeos. Se hubiera apreciado la incorporación de datos de una población europea, que, si bien es esperable que no haya diferencias clínicas sustanciales, tampoco se pueden descartar, aún más teniendo en cuenta que es un medicamento autorizado para su comercialización en Europa (38). Los datos en pacientes menos refractarios (es decir, mono o doble refractarios, un 11 % de los pacientes), son limitados. Los datos de pacientes con otras co-morbilidades, como plasmocitomas extramedulares (13,7 % de los pacientes tratados) son bajos pero se encuentran dentro de los porcentajes habituales en esta población de pacientes (39).

- Respecto a la evaluación de la EMR negativa, no todos los sujetos tenían muestras evaluables. Por otro lado, las variables de tiempo hasta el evento como SLP, SG y TPR son difíciles de interpretar en el contexto de un EC de un solo brazo.
- No hay evidencia comparativa directa frente a otras alternativas de tratamiento. Según la directriz europea de la EMA (40), se recomienda la inclusión de un brazo de control aleatorizado, particularmente cuando el ensayo de fase 2 se prevé que sea un ensayo principal confirmatorio. Es cierto que el TAC ha realizado varias evaluaciones indirectas de soporte (41,42,43,44,45,46,47,48), con datos de medicamentos utilizados en la práctica clínica, y frente a datos de medicamentos de reciente autorización en Europa. Estos datos externos brindan una contextualización de los resultados del estudio, ya que la magnitud del beneficio de cilta-cel comparado con el estándar de tratamiento en las distintas series de práctica clínica, ha mostrado unos resultados consistentes y superiores. Sin embargo, no sólo los datos entre los estudios son muy heterogéneos, lo que compromete la representatividad de los datos poblacionales, sino que existe el riesgo de sesgo debido a diferencias de diseño y metodología que no se pueden ajustar estadísticamente. Se han publicado los resultados de un análisis intermedio de un estudio fase III, que no estaba disponible en el momento de la autorización de comercialización condicional (37), pero que es necesario para solicitar una autorización completa. En este estudio se compara el efecto de cilta-cel frente a dos combinaciones de régimen estándar y se observa que cilta-cel aumenta la SLP frente a los comparadores, con resultados en la TRG y en variables secundarias, que dan soporte a la variable principal. Los datos de este estudio se consideran clínicamente relevantes, ya que reducen en cierto modo, muchas de las limitaciones encontradas en el estudio principal y contribuyen a mejorar el posicionamiento terapéutico del medicamento objeto de evaluación.
- En cuanto al proceso de fabricación comercial propuesto, la comparabilidad del producto comercial con los lotes de los EC, no se pudo establecer completamente a nivel de calidad. En la actualidad, se dispone de pocos datos clínicos con el producto comercial que respaldan la eficacia en pacientes, y al tratarse de pocos datos, no se pueden excluir posibles ligeras diferencias. Se proporcionarán datos adicionales sobre tales aspectos en estudios post-comercialización apropiados.

Evaluaciones por otros organismos

En Canadá, The *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* (CADHT, por sus siglas en inglés) se encuentra en proceso de evaluación de este medicamento (49).

En Europa, la evaluación se ha suspendido en Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE, por sus siglas en inglés) (50). En Francia, la *Haute Autorité de Santé* (HAS, por sus siglas en francés) (51) ha aprobado el acceso precoz al medicamento, proceso previo a la evaluación y posicionamiento terapéutico del mismo. En Italia, *Agenzia Italiana del Farmaco*, (AIFA, por sus siglas en italiano) (52), la decisión está supeditada a los resultados posteriores a la autorización condicional. En Alemania (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, IQWiG, y *Gemeinsamer Bundesausschuss GB-A*, por sus siglas en alemán), el proceso de evaluación está en curso (53). En Finlandia (*Paivaluvalikoima*, por sus siglas en finés), la evaluación clínica ha sido

positiva (54). En Austria, el Ministerio de Sanidad (*Soziales, Gesundheit, Pflege and Konsumentenschutz*, por sus siglas en alemán) ha incluido este medicamento en la lista de “*Diagnosis Related Groups*” (55).

Seguridad

La base de datos de seguridad de cilta-cel se evaluó en 179 pacientes adultos con MM a los que se infundió cilta-cel en dos EC abiertos: estudio MMY2001y MMY2003 (segundo EC aún en curso). Los pacientes incluidos en MMY2001, CARTITUDE-1, con fecha de corte de datos el 11 de febrero de 2021, proceden de la cohorte principal de la fase 1b/2 (Estados Unidos; n = 97, con una mediana de duración de seguimiento de 18 meses) y una cohorte adicional (Japón; n = 9, con una mediana de duración de 8 meses). Se han tenido en cuenta también los datos resultantes de la evaluación de seguimiento del EC principal (fecha de corte de datos, 11 de enero de 2022, mediana de seguimiento 27,7 meses). Los nuevos datos no suponen hallazgos importantes en términos de seguridad (32). En MMY2003, CARTITUDE-2, con fecha de corte el 15 de abril de 2021, se han comunicado, con una mediana de seguimiento de 6 meses, los EA en n = 18 pacientes, y de más de 3 meses para n = 51 pacientes (n total = 73). La dosis y posología de estos ensayos es la misma que la descrita en MMY2001 para la evaluación de la eficacia de cilta-cel.

No se han descrito EA diferentes a los ya conocidos para otros medicamentos con el mismo mecanismo de acción, es decir otras terapias CAR-T.

Los EA más frecuentes de cilta-cel ($\geq 20\%$) (datos agrupados de MMY2001 y MMY2003) fueron neutropenia (91 %), SLC (88 %), pirexia (88 %), trombocitopenia (73 %), anemia (72 %), leucopenia (54 %), linfopenia (45 %), dolor musculoesquelético (43 %), hipotensión (41 %), fatiga (40 %), aumento de transaminasas (37 %), infección del tracto respiratorio superior (32 %), diarrea (28 %), hipocalcemia (27 %), hipofosfatemia (26 %), náuseas (26 %), cefalea (25 %), tos (25 %), taquicardia (23 %), escalofríos (23 %), encefalopatía (22 %), disminución del apetito (22 %), edema (22 %) e hipocalcemia (20 %).

Se produjeron EA graves en el 46 % del total de los pacientes; los EA graves notificados en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron SLC (15 %), neutropenia (6 %), síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés, *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*) (4 %), sepsis (3 %), trombocitopenia (3 %), neutropenia febril (3 %) y neumonía (6 %). Los EA no hematológicos de grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron el aumento de transaminasas (16 %), hipotensión (8 %), hipofosfatemia (8 %), aumento de gamma-glutamilttransferasa (7 %), neumonía (7 %), sepsis (6 %), pirexia (6 %), fatiga (6 %), hipocalcemia (5 %) e hipoxia (5 %). Las anomalías hematológicas de grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron neutropenia (90 %), anemia (58 %), leucopenia (53 %), trombocitopenia (52 %) y linfopenia (43 %).

Hubo un total de 40 abandonos del tratamiento y la mayoría se atribuyó a la progresión de la enfermedad y/o muerte. Hubo un EA de trombocitopenia relacionado con el agotamiento de los linfocitos y un caso de paro cardíaco el día 14 después de la aféresis, ambos eventos condujeron a la retirada del paciente.

EA de interés

- **Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC):** el 88 % de los pacientes (n = 157) comunicó SLC; el 4 % (n = 7) de los pacientes tuvieron episodios de SLC grado 3 o grado 4 y $< 1\%$ (n = 1) de los pacientes tuvieron un episodio de SLC de grado 5. El 99% de los pacientes (n = 155) se recuperó del SLC. La duración del SLC fue de ≤ 14 días para todos los pacientes excepto uno, que tuvo una duración del SLC de 97 días, complicado por un HLH secundario (por sus siglas en inglés, *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*) con posterior desenlace mortal. Los signos o síntomas más frecuentes ($\geq 10\%$) asociados con el SLC incluyeron pirexia (85 %), hipotensión (34 %), Aspartato aminotransferasa (AST) elevada (18 %) y Alanina aminotransferasa (ALT) elevada (13 %).

- Toxicidades neurológicas (lo cual incluye ICANS, toxicidad motora y neurocognitiva con signos y síntomas de parkinsonismo, Síndrome de Guillain-Barré (SGB), Neuropatías Periféricas (NP) y parálisis de los pares craneales): el 23 % de los pacientes (n = 42) sufrió toxicidad neurológica; el 7 % (n = 14) de los pacientes tuvieron toxicidad neurológica grado 3 o grado 4 y < 2 % (n = 3) de los pacientes tuvieron toxicidad neurológica de grado 5.

Del total de toxicidades neurológicas mencionado, se produjo ICANS en el 16 % de los pacientes (n = 29 de los 187 del total de los pacientes de los estudios agrupados) con un 3 % (n = 5) presentando ICANS de grado 3 o 4. La mediana del tiempo desde la infusión de cilta-cel hasta el inicio de ICANS fue de 8 días (intervalo de 2 a 13 días, excepto para un paciente que se alcanzó a los 26 días) y la mediana de duración fue de 4 (intervalo de 1 a 29 días, excepto para un paciente con un desenlace mortal a los 40 días). Los síntomas incluyeron afasia, habla lenta, disgrafía, encefalopatía, nivel de conciencia disminuido y estado confusional.

Además de estas toxicidades neurológicas, se observaron diversos síntomas de diferente gravedad, incluyendo alteraciones del nivel de conciencia, alteraciones de la coordinación y del equilibrio, trastornos del movimiento, trastornos mentales, sensibilidad y hormigueo de las extremidades inferiores y superiores, NP, y, alteraciones de los pares craneales.

Toxicidad motora y neurocognitiva con signos y síntomas de parkinsonismo: de los 42 pacientes en los estudios agrupados (n = 187) que experimentaron alguna neurotoxicidad, 6 pacientes presentaron un grupo de reacciones adversas del movimiento y neurocognitivas, incluyendo del movimiento (p. ej., micrografía, temblores), cognitivas (p. ej., pérdida de memoria, alteración de la atención) y cambios de personalidad (p. ej., expresión facial reducida, afecto plano), a menudo con un inicio sutil (p. ej., micrografía, afecto plano) que en algunos pacientes progresó a la incapacidad para el trabajo o los cuidados personales, y estas toxicidades se asociaron a signos y síntomas de parkinsonismo. Los grados máximos de toxicidad del parkinsonismo fueron: grado 2 (n = 1), grado 3 (n = 5). La mediana de aparición del parkinsonismo fue de 32,5 días (intervalo: 14 a 108 días) desde la infusión de cilta-cel. Un paciente (grado 3) falleció por toxicidad neurológica con parkinsonismo en curso, 247 días después de la administración de cilta-cel, y dos pacientes (grado 2 y grado 3) con parkinsonismo en curso fallecieron a causa de infección 162 y 119 días después de la administración de cilta-cel. En los 3 pacientes restantes (grado 3), los síntomas de parkinsonismo continuaron hasta 530 días después de la administración de cilta-cel. Estos pacientes presentaban una combinación de dos o más factores, como una elevada carga tumoral al inicio del estudio (infiltración medular por células plasmáticas ≥ 80 % o pico M sérico ≥ 5 g/dl o cadenas ligeras libres en suero ≥ 5.000 mg/l), SLC previo de grado 2 o superior, ICANS previo y elevada expansión y persistencia de linfocitos CAR-T.

Síndrome de Guillain-Barré: en los estudios agrupados (n = 187), se notificó un paciente que desarrolló SGB después del tratamiento con cilta-cel. Aunque los síntomas de SGB mejoraron después de recibir tratamiento con esteroides e IgIV, el paciente murió 139 días después de la administración de cilta-cel debido a una encefalopatía posterior a una gastroenteritis con síntomas de SGB en curso.

Neuropatía Periférica: en los estudios agrupados (n = 187), 12 pacientes desarrollaron NP, que se presentó como neuropatía sensitiva, motora o sensitivo-motora. La mediana de tiempo de aparición de los síntomas fue de 62 días (intervalo: 4 a 315 días), la mediana de duración de las NP fue de 139 días (intervalo: 2 a 465 días), incluyendo los pacientes con neuropatía en curso. De estos 12 pacientes, 4 experimentaron NP de grado 3 o 4 (que se resolvió en 2 pacientes, ya sea sin tratamiento notificado o después de una intervención incluyendo duloxetina, metamizol, prednisona y pregabalina, y que continuó en los otros 2 pacientes, incluyendo un paciente que había mejorado después del tratamiento con dexametasona); de los 8 restantes con NP \leq grado 2, ésta se resolvió sin tratamiento notificado en 2 pacientes y después del tratamiento con duloxetina en 1 paciente y continuó en los otros 5 pacientes.

Parálisis de los pares craneales: en los estudios agrupados (n = 187), 10 pacientes experimentaron parálisis de los pares craneales. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 24 días (intervalo: 20 a 101 días) después de la infusión de

cilta-cel y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 51 días (intervalo: 1 a 128 días) después de la aparición de los síntomas.

- **Citopenia prolongada:** las citopenias de grado 3 o 4 en el día 1 después de la administración que no se resolvieron a grado 2 o menor el día 30 después de la infusión de cilta-cel, incluyeron trombocitopenia (37 %), neutropenia (35 %) y linfopenia (22 %). El día 60 después de la administración de cilta-cel, el 26 %, el 13 % y el 3 % de los pacientes presentaron linfopenia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o 4, respectivamente, después de la recuperación inicial de su citopenia de grado 3 o 4.
- **Infecciones:** se produjeron infecciones en el 48 % de los pacientes (n = 89). El 16 % de los pacientes (n = 29) experimentaron infecciones de grado 3 o grado 4, y se produjeron infecciones mortales en el 3 % de los pacientes (n = 5): absceso pulmonar, sepsis, shock séptico, neumonía por COVID-19 y colitis por *Clostridium difficile*. Las infecciones de grado 3 o superior notificadas con mayor frecuencia (≥ 2 %) fueron neumonía y sepsis. Se observó neutropenia febril en el 10 % de los pacientes y el 4,1 % experimentó neutropenia febril grave.
- **Hipogammaglobulinemia:** el 9 % de los pacientes sufrió hipogammaglobulinemia, con el 1 % de los pacientes presentando hipogammaglobulinemia de grado 3 o 4.
- **Reacciones de hipersensibilidad:** se notificaron reacciones de hipersensibilidad relacionadas con cilta-cel en 4 sujetos (4,1%). Estas reacciones, fueron todas grado 1, incluido enrojecimiento (3 sujetos [3,1 %]), malestar torácico (2 sujetos [2,1 %]), temblor (1 sujeto [1,0 %]), taquicardia (1 sujeto [1,0 %]) y sibilancias (1 sujeto [1,0 %]). Todos estos EA se resolvieron el día de la infusión.
- **Neoplasias malignas secundarias:** en la fecha de corte de datos de enero 2022, con los datos de seguimiento actualizados del estudio principal, se han reportado 20 casos en 16 pacientes. Todos ellos se consideraron no relacionados con cilta-cel según la evaluación del investigador. Nueve sujetos tenían neoplasias malignas hematológicas [síndrome mielodisplásico, SMD, en 6 sujetos, linfoma de células B de bajo riesgo en 1 sujeto, y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en tres sujetos]. Cuatro pacientes presentaron carcinoma de células escamosas, un paciente carcinoma de células basales (informado previamente al tratamiento), un paciente melanoma maligno, un paciente adenocarcinoma o mixofibroxtoma. Un paciente experimentó LMA, carcinoma de células escamosas y cáncer de próstata. Ningún sujeto con una neoplasia maligna secundaria dió positivo a la presencia de lentivirus competentes replicativos, y 3 de los 16 sujetos recibieron terapia posterior antes del inicio de la neoplasia maligna secundaria. Todas las neoplasias malignas secundarias se consideraron no relacionadas con cilta-cel según la evaluación del investigador.
- **Síndrome de Lisis Tumoral (SLT):** se observó SLT en un sujeto (1,0 %), experimentando un aumento de grado 3 en creatinina en sangre y SLT de grado 4. Se determinó que estos eventos estaban muy probablemente relacionados con cilta-cel, y ambos eventos se resolvieron.
- **Muertes:** en la fecha de corte de enero de 2022, se han notificado 30 fallecimientos (30,9 %): 14 sujetos por progresión de la enfermedad, 6 relacionados con EA debidos al tratamiento, y 10 debidos a EA no relacionados con el tratamiento. El investigador consideró que los EA notificados recientemente citados como causa de muerte (insuficiencia respiratoria el día 733, insuficiencia respiratoria el día 793, insuficiencia respiratoria el día 829, SMD el día 803, shock séptico el día 917) no estaban relacionados con cilta-cel. Quince de las 30 muertes totales ocurrieron después del inicio de la terapia posterior, incluidas 11 de 14 muertes debidas a EP y 4 de 16 muertes debidas a EA.
- **Otros hallazgos de seguridad:**
 - **Cambios en parámetros de laboratorio:** los hallazgos más frecuentes de todos los grados fueron alteraciones electrolíticas [(hipocalcemia, n = 31 (32,0%), hipofosfatemia, n = 30 (30,9%), hiponatremia, n = 22

(22,7%)] y anomalías en el sistema sanguíneo y linfático [anemia grado 3 o 4, n = 92 (94,8%), neutropenia grado 3 o 4, n = 96 (99,0%), trombocitopenia grado 3 o 4, n = 58 (59,8%) y linfopenia, n = 48 (49,5%)].

- **Seguridad en grupos poblacionales:** los resultados de los EA, considerando la frecuencia y el grado, se evaluaron entre los subgrupos de sexo, edad, raza, total de células CAR-T+ infundidas y porcentaje de células plasmáticas de MO al inicio del estudio. No se observaron diferencias clínicamente significativas en los análisis de subgrupos. La tasa de EA, el número de EA de grado 3 y 4, y la aparición de EA graves fue similar. Un grupo de pacientes (todos dentro de la fase 2 de MMY2001), experimentó EA de movimiento y neurocognitivos. Con respecto al sexo, se observó una tasa ligeramente mayor de EA graves en hombres en comparación con mujeres (59,6 % frente a 47,5 %, respectivamente), incluyendo EA de infecciones (26,3% frente a 15,0%), SLC (22,8% frente a 17,5%), ICANS (7% frente a 2,5%) y parkinsonismo (5,3% frente a 0).
- **Inmunogenicidad:** en los estudios agrupados (n = 179), 37 de 175 (21,1 %) pacientes resultaron positivos en anticuerpos neutralizantes anti-cilta-cel (ADA) surgidos durante el tratamiento, los cuales fueron detectables alrededor del día 100 después del tratamiento. Entre los 97 sujetos en la población tratada de la cohorte principal de MMY2001, 15 sujetos (15,5%) dieron positivo en ADA. Los títulos de ADA comenzaron a ser detectables alrededor del día 100 posterior a la infusión. El análisis del estudio principal no mostró ninguna prueba clara que sugiriera que los ADA observados afectaran a la cinética de expansión inicial y persistencia, eficacia o seguridad de cilta-cel.

En conclusión, el SLC y la neurotoxicidad han sido EA de carácter leve-moderado, relacionados con el tratamiento con cilta-cel. La pancitopenia de grado 3-4 también se consideró relacionada con el tratamiento, así como el caso de SLT. Los EA reportados en general, fueron generalmente manejables en los intervalos de dosis administrados de cilta-cel. El riesgo de desarrollo de neoplasias malignas debidas al tratamiento con cilta-cel deberá de ser convenientemente monitorizado. Se han incluido medidas de minimización y gestión del riesgo en la FT y prospecto. Como medidas de autorización condicional, es necesario evaluar en estudios de seguridad a largo plazo (15 años) la seguridad de cilta-cel, a través de estudios intervencionistas y observacionales, incluyendo un estudio con datos únicamente de pacientes de la región europea.

Además de los EA ya reportados, la disminución de la viabilidad celular debido a un manejo inadecuado o preparación del producto, el empeoramiento de la EICR o la generación de lentivirus competentes a la replicación son riesgos potenciales que deberán ser particularmente monitorizados en los EC post-autorización.

Datos de seguridad del estudio en fase III, CARTITUDE-4, MMY3002

Los EA informados del tratamiento con cilta-cel durante el estudio en fase III, están en consonancia con lo observado en CARTITUDE-1 y CARTITUDE-2.

En la población de seguridad (208 pacientes en cada brazo), se notificaron EA de grado 3 o 4 en 201 pacientes (96,6%) en el brazo de cilta-cel, y 196 (94,2%) en el brazo de seguridad estándar. Los EA de grado 3-4 más frecuentes fueron los EA hematológicos, y la mayoría de las citopenias graves pasaron a grado 2 o menos a día 60. Se produjeron EA graves en 92 pacientes (44,2%) del brazo de cilta-cel y en 81 (38,9%) en brazo del régimen estándar.

Entre los EA de interés que se pueden reportar están, las neoplasias malignas secundarias que se dieron en ambos brazos (4,3 % y 6,7 %), así como las infecciones (62,0 % y 71,2 %), y las muertes por cualquier causa (39 y 46 respectivamente). En los pacientes que recibieron cilta-cel, el SLC se reportó en 134 (76,1%) pacientes. Se reportó un EA neurocognitivo (grado 1), que había tenido un SLC de grado 2, y cuya enfermedad fue resistente a la terapia puente.

Valoración del beneficio clínico

Se considera que el beneficio clínico, de cilta-cel ha sido demostrado en el ensayo clínico principal MMY2001, CARTITUDE-1 fase 1b/2, sin comparador, en una población pretratada, que presentaba una mediana de edad de 61 años y un buen estado funcional (en línea con las poblaciones utilizadas en otros estudios pero que no representativa en su totalidad de la población de interés).

Cilta-cel (al igual que ide-cel) presenta un mecanismo de acción diferente al de los otros tratamientos autorizados. En el estudio principal, se ha alcanzado una respuesta clínica TRG del 84,1 % en la población ITT (que incluye a 16 sujetos que no recibieron cilta-cel), y una TRG del 97,9 % en la población tratada (mITT). La RCe observada en la población ITT fue del 69,0%; y en la población mITT fue del 82,5 %. Las respuestas fueron duraderas, no se alcanzó la mediana de DR basada en la evaluación del CRI (IC del 95 %: 23,3 meses, NE).

El TPR fue rápido (mediana de menos de un mes), alcanzando respuestas profundas con EMR negativa en un porcentaje elevado de la población tratada (en particular en 56 sujetos de las 61 muestras evaluables, es decir el 91,8 % de los pacientes evaluados). Los resultados observados con cilta-cel a través de las comparaciones indirectas en comparación con otras alternativas, en términos de tasa de respuesta clínica son similares a las de otros medicamentos autorizados recientemente, como ide-cel, y han resultado estar muy por encima de los resultados descritos en la literatura con otros estándares de tratamiento disponibles (como belantamab mafodotin). No obstante, este tipo de comparaciones no están exentas de sesgos y deben interpretarse con cautela.

Las principales incertidumbres respecto a la eficacia de cilta-cel en el contexto del EC principal, en particular, la magnitud y duración de los efectos “reales” puesto que este EC no tiene comparador, y el número de pacientes tratados que no era muy elevado, se han visto respaldadas y apoyadas por los resultados del estudio de fase III, CARTITUDE-4, donde se compara el uso de cilta-cel con otras 2 combinaciones de medicamentos utilizados en la práctica clínica. No obstante, son necesarios datos a más largo plazo, y otros estudios comparativos, para definir el posicionamiento terapéutico del medicamento en la práctica clínica, tanto en términos de eficacia, como de seguridad en particular frente a sus alternativas terapéuticas, ide-cel y teclistamab.

El perfil de toxicidad de cilta-cel es similar al perfil seguridad observado en otras terapias CAR-T. Los principales problemas de seguridad notificados por su gravedad son SLC, neurotoxicidad, incluida la neurotoxicidad tardía, citopenias, infecciones, inmunogenicidad, neoplasias malignas secundarias y muerte. A pesar de la severidad de los mismos, es un perfil de seguridad aceptable, siempre y cuando los principales y más graves EA sean adecuadamente controlados, considerando el contexto terapéutico de la enfermedad a tratar, y el hecho de que las incertidumbres y potenciales riesgos se evaluarán en estudios a largo plazo apropiados. Sólo se han obtenido datos de los EA más comunes debido al corto período de duración del EC principal, y es por ello que se esperan obtener más datos en los EC propuestos a largo plazo para caracterizar de forma más exhaustiva la incidencia y gravedad de los EA. Por otro lado, aunque la mayoría de los EA suelen ocurrir durante los primeros días tras el tratamiento, podrían aparecer reacciones inmunológicas retardadas y/o expansión clonal, reacciones que, por el momento, no pueden ser descartadas debido al limitado tamaño muestral.

Discusión

Los resultados de eficacia de cilta-cel se han demostrado principalmente en el ensayo principal de fase 1b/2, de un solo brazo, multicéntrico, abierto, MMY2001 (CARTITUDE-1). Este estudio evalúa la eficacia y la seguridad de cilta-cel en el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario que habían recibido con anterioridad al menos tres tratamientos previos contra el mieloma, incluyendo: un inhibidor del proteasoma (IP), un agente inmunomodulador (IMD) y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y cuya enfermedad había progresado durante o en un plazo de 12 meses después de la última línea de tratamiento.

En 97 pacientes de los 113 sometidos a leucaféresis, se administró cilta-cel como una única infusión IV, 5 a 7 días post-acondicionamiento. La mediana de dosis fue de $0,71 \times 10^6$ células CAR-T+ viables/kg (intervalo: $0,51$ a $0,95 \times 10^6$ células/kg).

Con una mediana de tiempo de seguimiento de 27,7 meses, la TRG (revisada por CRI) fue del 97,9 % en la población tratada ($n = 95$ de 97) (mITT) y del 84,1 % en la población sometida a leucaféresis ($n = 95$ de 113) (ITT). En particular, en la población mITT, el 82,5 % de los pacientes presentó RCe, el 12,4 % MBRP y el 3,1 % RP.

En variables secundarias clave, la tasa de MBRP o mejor (revisado por CRI) fue de 81,4 % en la población ITT. El TPR fue rápido, antes del primer mes después del tratamiento ya hubo respuesta al tratamiento. Asimismo, se observó EMR negativa en el 91,8 % de la población tratada y evaluada ($n = 56$ de 61 evaluados), con RCe en el 44,3 %. Alcanzar respuesta completa con EMR negativa, se describe que está asociada a un pronóstico favorable, independiente de otros factores pronósticos empleados en la práctica clínica habitual, como la citogenética, la escala R-ISS o la respuesta convencional (12,13). Es cierto que esta relación no está confirmada de forma robusta; y en el caso de terapias avanzadas, se espera además, que surjan nuevas técnicas de detección más específicas y con un mejor potencial de evaluar la respuesta (14,15,16,17). Por lo que los resultados observados, a pesar de que en muchos pacientes no pudo ser evaluada la tasa de EMR negativa y podría estar subestimada, sugieren respuestas profundas y clínicamente relevantes. Se observaron respuestas muy duraderas, sin alcanzar la mediana de DR (IC 95 %: 23,3 meses, NE). Con una mediana de seguimiento de 27,7 meses, no se alcanzó la mediana de SLP (IC del 95 %: 24,5, NE) ni la mediana de la SG. Las variables de tiempo hasta el evento son difíciles de interpretar en el contexto de un EC de un solo brazo, sin comparador. Los resultados de calidad de vida mostraron mejoría en los cinco índices evaluados relacionados con la salud, que revisan aspectos de la sintomatología, funcionalidad y de bienestar general. Globalmente, los resultados de eficacia sugieren que el tratamiento con cilta-cel se asocia a una mejora en la TRG, proporcionando respuestas profundas (tasa de EMR negativa) y duraderas (DR prolongada), con un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes con MMRR triple-refractario.

Hubo tres casos de retratamiento con cilta-cel, un paciente progresó y los otros dos se mantuvieron con enfermedad estable. Con cilta-cel no se observó ningún desenlace fatal (que si se describe en los pacientes retratados con ide-cel), aunque al tratarse de casos aislados, no se puede evaluar el beneficio real del retratamiento ni se pueden realizar comparaciones entre ambos tratamientos exentas de sesgos.

Respecto a las recaídas, 24 pacientes (24,7%) presentaron EP después de la infusión de cilta-cel. Los factores que conducen a la falta de eficacia en algunos pacientes con MM aún no se conocen bien. El número de líneas de tratamiento previas (3 vs ≥ 4), edad, estratificación ISS inicial, tipo de enfermedad, tratamiento puente recibido, y grupo de riesgo citogénico, en base a lo observado en los análisis de subgrupos (analizados de forma descriptiva) no parece que afecten a los resultados. Esto mismo se observó en el tratamiento con ide-cel para pacientes con la misma indicación (25). La pérdida de antígeno tumoral parece no ser un mecanismo de escape común después del tratamiento con terapias dirigidas contra BCMA, ya que hasta el momento se han identificado pocos casos de pérdida de expresión de BCMA (56,57,58). El desarrollo de ADA podría ser otro mecanismo de recaída. La mayoría de los anticuerpos ADA (frente a la versión recombinante del dominio de unión a BCMA extracelular de cilta-cel) aparecieron unos tres meses después de la infusión inicial (detectables alrededor del día + 100), y la expansión de las células CAR-T+ en sangre periférica se produjo en torno a una media de 12,7 días (intervalo: 8,7-54,6 días) después de la infusión. Las células CAR-T+ persistieron varios meses en la mayoría de pacientes (en general, la mediana del tiempo de persistencia en sangre periférica, hasta a estar por debajo del límite de cuantificación fue de 79,7 días (intervalo de 27,0 a 275,0 días post-infusión). Esto parece sugerir que la formación de ADA después de la infusión de cilta-cel no ha demostrado una clara evidencia que sugiera una asociación entre la formación de ADA y la cinética de expansión inicial, así como en la persistencia de las células CAR-T+ después de la primera infusión, y, por lo tanto, en la eficacia y seguridad de cilta-cel. Es posible que niveles muy altos de BCMA circulante en plasma, con una carga tumoral alta

puedan desempeñar un papel en el bloqueo e inactivación de los receptores de células CAR-T. También podría ser que, en este grupo de pacientes refractarios, los fragmentos transgénicos y/o murinos de los CAR sean procesados y presentados por HLA (complejo de antígenos de reconocimiento del sistema inmune requerido para el reconocimiento por parte de células T naturales) y sirvan como objetivo citotóxico de las células T. Otra posibilidad podría ser la presencia de enfermedad extramedular (que en este ensayo fue notificada en el 13 % de los pacientes). En el MMRR, existen clones de células muy heterogéneos, donde se pueden generar mutaciones de escape a BCMA, y estos subclones pueden crecer fuera de la MO, dando lugar a un microambiente más "hostil" en lo que se refiere a la penetración y supervivencia de las células CAR-T+ (59,60). Estos mecanismos de acción, o bien la combinación de varios de ellos, podrían estar involucrados en un posible efecto negativo sobre la eficacia y/o seguridad de cilta-cel, dando lugar a las recaídas observadas en algunos de estos pacientes.

Los análisis de subgrupos (presentados en el dossier de autorización) se realizaron con una finalidad descriptiva, sin encontrar diferencias significativas. El hecho de que haber recibido un trasplante alogénico pueda tener un impacto negativo en la TRG de los pacientes que han recibido cilta-cel deberá ser explorado convenientemente en un estudio diseñado con tal fin y con un tamaño muestral suficiente, ya que en el EC principal MMY2001, CARTITUDE-1, el 90 % de los pacientes había recibido un ASCT (n = 87) y sólo el 8 % (n = 8) un trasplante alogénico, y la diferencia numérica que se observa no resulta estadísticamente significativa. Los resultados en este subgrupo se podrían explicar a través de distintos motivos. Por un lado, es lógico pensar que los linfocitos T de un paciente que no ha recibido previamente un trasplante alogénico puedan tener una ventaja en su expansión ya que estas células no han sido sometidas a terapias previas de acondicionamiento administradas al paciente para disminuir la carga tumoral. De la misma manera, el posible quimerismo (presencia de linfocitos T del paciente y del donante) como consecuencia de un trasplante alogénico podría asociarse a un peor resultado a la hora de fabricar un número de CAR-T+ apropiadas y funcionales (transducción y expansión de células CAR-T) (61).

Respecto a la seguridad, la base de datos contiene información de 179 pacientes adultos con MM a los que se infundió cilta-cel en dos EC abiertos, el estudio MMY2001, y el estudio MMY2003. Los problemas de seguridad observados del uso de cilta-cel son consistentes con el mecanismo de acción de las terapias con células CAR-T, en particular: SLC, toxicidad neurológica (que incluye estado confusional y encefalopatía, ICANS), citopenias, infecciones graves, neoplasias malignas, muertes e inmunogenicidad.

La fuerte y rápida activación de las células T, que genera un aumento exagerado de su proliferación; genera un aumento de la producción de citoquinas como: INF- γ , IL-2, IL-6 e IL-1, síndrome conocido como SLC. Con esta terapia, el 88 % de los pacientes comunicó SLC, y en la mayoría de los pacientes (99 %) se resolvió de forma satisfactoria. Este síndrome se suele observar entre unos días y 2 semanas tras la infusión de linfocitos CAR-T y remite unas semanas después. Algunas personas solo tienen fiebre alta, hipotensión o hipoxia, pero en otras ocasiones puede conllevar a disfunción orgánica generalizada, y se necesita una atención en unidades de cuidados intensivos, por lo que requiere una estrecha monitorización y cuidados personalizados. El bloqueo del receptor de IL-6 con tocilizumab sigue siendo la terapia farmacológica principal para el SLC (62). Los macrófagos ocupan un lugar muy importante en la patogenia del SLC, cuando se activan secretan cantidades excesivas de estas citoquinas. Con ide-cel, se reportó un síndrome raro, pero con desenlaces fatales, el Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM), y con cilta-cel se reportó un síndrome hemofagocítico, que presenta un cuadro clínico similar. A veces, durante el tratamiento con linfocitos CAR-T, las citoquinas también pueden afectar al cerebro, lo que provoca un síntoma llamado síndrome de neurotoxicidad o encefalopatía relacionada con las CAR-T (ICANS) con distintos síntomas, que incluyen confusión de leve a grave, temblores o, más raramente, convulsiones. También puede causar pérdida de memoria. Este síndrome casi siempre se asocia con el SLC y normalmente se produce más tarde que el SLC (entre 1 y 4 semanas después de la infusión de linfocitos CAR-T). Es reversible, aunque algunos síntomas pueden tardar más tiempo en resolverse. Con cilta-cel, del 23 % de los pacientes que reportaron toxicidades neurológicas, el 16 % comunicó ICANS. Además de estas toxicidades, se han notificado toxicidades neurológicas tardías, en particular, toxicidad motora y neurocognitiva con signos y

síntomas de parkinsonismo, SGB, NP y parálisis de los pares craneales. En muchos de estos casos, las toxicidades fueron de larga duración y además no se resolvieron satisfactoriamente, dando lugar a desenlaces mortales. Se estudió en detalle uno de los pacientes que desarrolló el trastorno de movimiento progresivo con características de parkinsonismo, 3 meses tras la infusión de cilta-cel (63), y se demostró que el cuadro estuvo asociado con la persistencia celular en sangre y líquido cefalorraquídeo de las CAR-T, así como, en los infiltrados linfoides en los ganglios basales. Tras este análisis, en el programa de desarrollo clínico de cilta-cel, se implementaron estrategias para monitorizar e intentar prevenir la aparición de estos efectos, incluyendo una terapia puente optimizada para reducir la carga tumoral inicial, tratamiento agresivo y precoz de los SLC e ICANS, y evaluación de la escritura a mano para la detección temprana de síntomas. De la misma manera, se ha extendido el tiempo de vigilancia de neurotoxicidad en pacientes tratados con cilta-cel más allá de los 100 días tras la infusión (64). La fisiopatología y mecanismo de acción detrás del desarrollo de ICANS es muy variada (65), pero la mayoría de estos pacientes presentaron factores que conducían a mayor riesgo de toxicidad neurológica por ICANS, como elevada carga tumoral al inicio, SLC previo de grado 2 o superior, ICANS previo, y elevada expansión y persistencia de linfocitos CAR-T. La elevada frecuencia de citopenias es esperada dado que la quimioterapia de linfodepleción es una parte fundamental del tratamiento y se da solo unos días antes del tratamiento con cilta-cel, no obstante, la duración de las mismas evidencia una contribución adicional del tratamiento con células CAR-T contra BCMA como un factor para profundizarlas y prolongarlas, como ya se ha descrito previamente y donde varios factores podrían estar involucrados (66,67). Las infecciones reportadas están en línea con otros datos previos de terapia con células CAR-T anti BCMA (23), o anti CD19 (68). Las neoplasias malignas secundarias son un riesgo bien conocido en pacientes con MM (69). Los pacientes con MM con supervivencia a largo plazo pueden desarrollar cualquier tipo de neoplasia secundaria, siendo uno de los más frecuentes la LMA y los SMD. Los pacientes del EC principal han estado expuestos a una mediana de 6 líneas de tratamiento previas (intervalo de 3 a 18), y cada una de ellas conlleva un riesgo potencial de neoplasias secundarias. El uso de vectores virales modificados (en este caso un VLV) comprende el riesgo de mutagénesis insercional que podría conducir a oncogénesis, pero en este estudio y hasta la fecha, en los estudios preclínicos, no se ha reportado ningún evento mutagénico relacionado con la inserción del transgén. El SLT comunicado para un paciente que fue tratado con cilta-cel, se debe a un aumento de la liberación de productos derivados de la muerte celular por la lisis de células tumorales, que como consecuencia ocasiona una alteración metabólica que, en los casos más graves, genera insuficiencia renal aguda y puede llevar a la muerte. Estos pacientes son de especial cuidado y requieren soporte hemodinámico con fluidoterapia (70). En este caso, el EA provocado por la infusión de cilta-cel se resolvió favorablemente. Por último, la tasa de mortalidad es muy elevada (cifras además que aumentan con el seguimiento), las cifras son entendibles teniendo en cuenta la población de pacientes pretratados y sin más opciones de tratamiento. En este sentido, en comparación con ide-cel, la cifra de muertes comunicadas es más baja, pero una comparación indirecta no está exenta de sesgos.

Para finalizar, queda por determinar y caracterizar la eficacia y seguridad de cilta-cel en estudios a largo plazo post-comercialización adecuados, ya que los datos de seguimiento se limitan a una mediana de 27,7 meses. Se presentarán nuevos datos de seguridad a los 15 años posteriores a la infusión de cilta-cel (CARTinue, 68284528MMY4002). Igualmente se presentarán los resultados de un estudio observacional, y de otro de registro con datos principalmente procedentes de la UE. Además, cilta-cel también se está estudiando en otras cohortes de pacientes e indicaciones (CARTITUDE-2, CARTITUDE-5 y CARTITUDE-6). En particular, cilta-cel podría suponer un beneficio clínico significativo en pacientes refractarios a otras terapias anti-BCMA (71).

El tratamiento con CAR-T frente a otras terapias disponibles en esta situación clínica, presenta entre sus ventajas, su aplicación de forma personalizada para cada paciente. Además, se trata de un tratamiento de una única administración, al contrario de lo que ocurre con otros medicamentos que son de administración hasta progresión o toxicidad inaceptable. Sin embargo, entre las desventajas de las células CAR-T, se incluye el elevado tiempo y cantidad de recursos para su fabricación, la necesidad de tratamiento puente en la mayoría de los casos, el tiempo desde la

leucoféresis hasta tener disponibles las células modificadas para administrar, así como la necesidad de un ingreso hospitalario programado en centros especializados con infraestructura adecuada para el manejo potenciales riesgos de EA graves.

En lo que se refiere a otros tratamientos disponibles para la misma indicación, belantamab mafodotina es el primer anticuerpo humanizado anti-BCMA IgG1. Su uso está autorizado en Europa en pacientes adultos con MM que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un IP, un IMD, y un AcMo anti-CD38, que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia, por lo que la indicación no es exactamente la misma que la de ciltacel. En el EC multicéntrico de fase 2, aleatorizado (con dos grupos de dosis de belantamab mafodotin) y abierto (DREAMM-2) se probó la eficacia y seguridad en 196 pacientes con MMRR a tres regímenes diferentes (MMRR como cuarta línea de tratamiento). Un análisis actualizado con una mediana de seguimiento de 13 meses reportó una TRG del 32% (IC 97,5%: 21,7% a 43,6%) en el brazo de 2,5 mg/kg, que es la dosis autorizada. Las medianas de DR, SLP y SG fueron de 11 meses, 2,8 meses y 13,7 meses, respectivamente (72,73). Entre los EA reportados, cabe mencionar, anemia, trombocitopenia y eventos corneales (queratopatía y microquistes) y otros EA relacionados con toxicidad ocular, pero se reportó una baja incidencia de infecciones respiratorias de grado 3. Debido a la toxicidad ocular reportada, la agencia americana regulatoria de evaluación de medicamentos, FDA (por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) aprobó belantamab mafodotin dentro de un programa de evaluación y mitigación de riesgo (74). No obstante, la FDA recientemente ha retirado la autorización de comercialización de belantamab mafodotina en EE. UU., en base a los resultados del ensayo DREAMM-3 confirmatorio de fase 3, aleatorizado y abierto (75,76). La EMA también ha recomendado la no renovación de la autorización condicional, pero se está produciendo una segunda re-examinación por parte del CHMP a petición del TAC. El ensayo comparaba la eficacia en monoterapia con belantamab en comparación con pomalidomida en combinación con dexametasona, en pacientes con MMRR que fueron tratados con al menos 4 terapias previas, incluido un AcMo anti-CD38, un IP y un IMD. La SLP (variable primaria) entre las dos cohortes fue más prolongada en el grupo de monoterapia, 11,2 meses en comparación con los 7 meses en la cohorte de combinación (HR = 1,03; IC del 95 %, 0,72 a 1,47). Sin embargo, belantamab mafodotina no demostró la superioridad frente a la combinación de pomalidomida con D. La TRG también fue más alta en el grupo de belantamab con un 41 % frente a un 36 % para los pacientes del tratamiento combinado. La mediana de DR no se alcanzó en el grupo de belantamab en comparación con los 8,5 meses en el grupo de pomalidomida con D, pero a los 12 meses las tasas de DR favorecieron a los pacientes con belantamab en 76,8 % frente al 48,4 % en el brazo con tratamiento combinado. La SG solo había alcanzado una madurez general del 37,5 %, siendo la mediana de SG prácticamente idéntica entre los 2 brazos con una mediana de SG de 21,2 meses en el brazo de belantamab y 21,1 meses en el brazo de pomalidomida con D (HR = 1,14; IC 95 %: 0,77 a 1,68). Los datos de seguridad no mostraron ningún problema de seguridad adicional. La autorización acelerada de la FDA basada inicialmente en los resultados del estudio de fase 2 DREAMM-2 estaba supeditada en un beneficio clínico confirmado en un ensayo de fase 3 y estos datos no demostraron el suficiente beneficio para el mantenimiento de la autorización. Existen combinaciones en fase de EC de belantamab mafodotina con otros medicamentos (con pembrolizumab; con lenalidomida y dexametasona; con bortezomib y dexametasona; con pomalidomida y dexametasona) que están intentando mejorar los datos obtenidos en monoterapia (77,78,79).

Selinexor es el primer inhibidor oral de exportina-1 (XPO-1), con un mecanismo de acción distinto a los fármacos actualmente disponibles. Su uso está autorizado en combinación con D, en pacientes adultos con MM que han recibido al menos cuatro tratamientos, y cuya enfermedad es resistente al menos a dos IP, dos agentes IMD y un AcMo anti-CD38, y que han presentado evolución de la enfermedad en el último tratamiento (autorizado en Europa, aunque por el momento, no está comercializado en España). Es un medicamento reservado para pacientes penta-refractarios, como una quinta línea de tratamiento, por lo que la indicación no es exactamente la misma que la de ciltacel. El estudio multicéntrico de fase 2b, de un solo grupo y abierto STORM-II (1), que evaluó selinexor + D en 122 pacientes con MMRR triple-refractarios demostró una eficacia en base a una TRG del 26 %. Además, la mediana de la

DR fue de 4,4 meses (IC 95 %: 3,7 a 10,8), la mediana de la SLP fue de 3,7 meses, y la de SG fue de 8,6 meses (31). En los 83 pacientes con MMRR resistente a dos IP, dos IMD y un AcMo anti-CD38, la TRG fue del 25,3% (IC 95% 16,4% a 36%) y la mediana de DR de 3,8 meses (IC 95% 2,3 a 10,8). En cuanto a su toxicidad, presenta un tropismo por las plaquetas, siendo la trombocitopenia el principal EA hematológico (principal causa de modificación de dosis en los EC). Los EA de grado 3 o 4 más comunes fueron trombocitopenia, anemia, fatiga, hiponatremia y neutropenia. Además, se presentaron problemas gastrointestinales. Una de las limitaciones del ensayo principal es que el diseño del ensayo no aislaba el efecto del tratamiento de selinexor en monoterapia. En la actualidad, existen EC en marcha, intentando demostrar el efecto sinérgico del uso de selinexor con otros tratamientos, con daratumumab, lenalidomida y D. Esto condicionará en el futuro, que selinexor pueda usarse, en combinación con otras terapias para pacientes con MMRR que hayan recibido ya los tratamientos convencionales y sean refractarios. Desde julio de 2022, selinexor también está indicado en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo, en combinación con bortezomib y D (32).

Melflufeno (melfalán flufenamida) en combinación con D, ha sido recientemente autorizado en Europa (80) (no comercializado) para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos tres líneas de terapia previas, cuya enfermedad es refractaria al menos a un IP, un agente IMD y un AcMo dirigido a CD38, y que han presentado progresión durante o después del último tratamiento. La evidencia de melflufeno proviene del estudio HORIZON de fase 2, multicéntrico y de un solo brazo. Según las evaluaciones realizadas por el investigador, y con los datos más actualizados de la FT, la TRG fue del 28,8 % (IC 95 %: 17,1 a 43,1), y la DR fue de 7,6 meses (IC 95 %: 3,0 a 12,3). Melflufeno + D demostró actividad en un subgrupo de pacientes con enfermedad extramedular (41%), enfermedad bastante agresiva y resistente que se asocia a un mal pronóstico (81).

En agosto del año 2021 fue autorizado ide-cel (26), otro tratamiento basado en CAR-T anti-BCMA, que podría considerarse el tratamiento de referencia como comparador. La eficacia del ide-cel se sustenta en el ensayo principal de fase 2, BB2121-MM-001 (MM-001, KarMMa-1), un estudio abierto, multicéntrico y de un solo brazo (no controlado), en pacientes adultos con MMRR que habían recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38, y que habían presentado progresión a la última línea de tratamiento. Al igual que lo que ocurre con cilta-cel, la población de pacientes fue altamente seleccionada, pacientes con una mediana de edad de 60,5 años, y con buen estado funcional (grado funcional 0-1) y selectiva con respecto a comorbilidades. La mediana de tratamiento previo era de 6 terapias previas. El intervalo de dosis se ha restringido a 300 a 450 x 10⁶ células CAR-T+, es decir, 260 a 420 x 10⁶ células CAR-T+ viables. Con una mediana de seguimiento de 19,9 meses, la TRG (variable principal) fue del 73,4 % (IC 95 %: 65,8 a 81,1), con una RC del 32,8 % (IC 95 %: 24,7 a 40,9) en los pacientes tratados con ide-cel, y en los pacientes ITT, la TRG fue del 67,1 % (IC 95 %: 59,4 a 74,9), con una RC del 30 % (IC 95 %: 22,4 a 37,6). Estos resultados fueron mejores en la dosis objetivo de 450 x 10⁶ células CAR-T (81,5 % y 38,9 %, respectivamente). El resto de variables secundarias, también han demostrado el efecto de ide-cel, especialmente en la DR, 10,6 meses (en pacientes con al menos ≥ RP). El efecto en otras variables secundarias como la SLP o la SG, es difícil de interpretar en el contexto de un estudio no controlado, y los análisis no están controlados por multiplicidad. Los resultados de calidad de vida relacionada con la salud demostraron el beneficio de ide-cel pero fueron reportados de forma descriptiva. En cuanto a la seguridad, ide-cel está asociado a EA específicos graves o incluso potencialmente mortales (entre los que se encuentra el SLC, SAM, problemas de toxicidad neurológica, citopenias, e infecciones).

Los resultados de los análisis intermedios de los EC en fase III, tanto de ide-cel como de cilta-cel han sido recientemente publicados. En ambos casos, cada tratamiento por separado demuestra una mejora en la SLP y TRG frente a los estándares de tratamiento para pacientes con MMRR, con la ventaja de requerir una sola infusión frente al tratamiento continuado con los otros regímenes, y respaldan los resultados de eficacia y seguridad observados en los estudios principales con pacientes más refractarios (indicación objeto de evaluación).

En particular, en lo que respecta al estudio KarMMa-3, MM-003 (con aproximadamente el 80 % de los datos) (donde se evalúa la eficacia y seguridad comparada de ide-cel frente a regímenes estándar en sujetos triple-refractarios con

MMRR que habían recibido de 2-4 regímenes previos) (82), el objetivo del ensayo es determinar el lugar terapéutico que ocupa ide-cel frente a otras terapias convencionales (daratumumab, pomalidomida y D; carfilzomib y D; elotuzumab, pomalidomida y D; ixazomib, lenalidomida y D; daratumumab, bortezomib y D). Tras una mediana de seguimiento de 18,6 meses, la mediana de SLP (variable principal) fue de 13,3 meses en el grupo de ide-cel, en comparación con 4,4 meses en el grupo de régimen estándar (HR de progresión de la enfermedad o muerte = 0,49; IC 95 %: 0,38 a 0,65; valor de $p < 0,001$). Así, y en comparación con belantamab mafodotin, ide-cel sí demostró superioridad frente a pomalidomida y D combinadas con daratumumab, elotuzumab o bortezomib. Se produjo una respuesta en el 71 % de los pacientes del grupo de ide-cel y en el 42 % de los del grupo de régimen estándar (valor de $p < 0,001$); con RC en el 39% y el 5%, respectivamente. Los datos sobre la SG aún se consideran inmaduros. Se produjeron EA de grado 3 o 4 en el 93 % de los pacientes del grupo de ide-cel, y en el 75 % de los del grupo de régimen estándar. Entre los pacientes que recibieron ide-cel, el SLC ocurrió en el 88 %, con un 5 % con un evento de grado 3 o superior, y los EA neurotóxicos identificados por el investigador ocurrieron en un 15 %, con un 3 % con un evento de grado 3 o más alto. Una de las principales diferencias con respecto al estudio KarMMA-1, es que los pacientes presentaron una mediana de tratamientos inferior, de 3 regímenes previos (2-4) frente a las 6 (rango: 3; 17) del estudio principal, y eran pacientes doble o triple-refractarios (65-67 %) frente a los 83,6 % triple-refractarios del estudio principal. Estas diferencias, podrían en parte condicionar unos resultados en términos de SLP, TRG, y DR más altos que lo observado en el estudio principal.

Las características basales de los pacientes que ingresaron en el estudio CARTITUDE-4, son diferentes a las de CARTITUDE-1. En particular, en lo que se refiere a la comparación de los pacientes del estudio de fase III y los del fase I (en los pacientes tratados con cilta-cel), los primeros presentaron mejor estado funcional (ECOG 0 en el 54,8 % de la población, frente a 40 %, respectivamente), había más pacientes con elevado riesgo citogenético (59,4 % frente a 24 %, respectivamente), mayor número de pacientes que presentaban plasmocitoma extramedular (21,2 % frente a 13 % respectivamente), y la mediana de la expresión de BCMA al inicio fue del 67,8 % frente a 80 %, respectivamente. Una de las principales diferencias es que los pacientes del estudio principal de fase I habían recibido una mediana de 6 líneas de tratamiento previas, frente a los pacientes del estudio de fase III, donde el 39,9 % había recibido 2 líneas. Además, en el estudio de fase III, solo el 24,5 % de los pacientes eran triple-refractarios frente al 88 % del estudio en fase I. En cualquier caso, los resultados intermedios del estudio en fase III demuestran una mejora en la SLP, TRG y otras variables secundarias, frente a los estándares de tratamiento para pacientes con MMRR refractarios a lenalidomida que han recibido de 1-3 líneas previas. En lo que se refiere a los EA observados y la incidencia de los mismos en el estudio CARTITUDE-4, están en consonancia con los datos mencionados de la base de datos principal, de tal manera que se puede decir que este estudio respalda los resultados de eficacia y seguridad observados en el CARTITUDE-1.

Uno de los medicamentos cuya autorización es más reciente ha sido teclistamab. Los resultados de eficacia y seguridad de teclistamab proceden principalmente del estudio de fase I/II no controlado de un solo brazo, MMY1001; MajesTEC-1 (27,83). Este estudio evaluó la eficacia y la seguridad de teclistamab para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que habían recibido con anterioridad al menos tres líneas de tratamiento contra el mieloma, incluyendo: un IMD, un IP, y un AcMo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. En general, los sujetos del estudio estaban muy seleccionados, como en el caso de ide-cel y cilta-cel, la mediana de edad era de 64 años, y a pesar de que eran pacientes muy pretratados, mediana de 5 tratamientos previos (en su mayoría además los pacientes habían recibido un TPH previo, autólogo en la mayoría de los casos (82 %)), la mayoría de los pacientes presentaban un estadio ISS-I/II (52 % y 35 %, respectivamente) y la mayoría presentó un buen estado funcional (ECOG 0-1). Por otro lado, el 26 % de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo y el 17 % de los pacientes presentaban plasmocitomas extramedulares. Tras un análisis intermedio del estudio, con una mediana de seguimiento de 14,1 meses, en la cohorte A (que fue la seleccionada para solicitar la autorización de indicación en la indicación) se alcanzó una TRG del 63 % (IC 95 %: 55,2; 70,4), con una tasa de MBRP o mejor del 58,8 %, RCe en el 32,7 %

de los sujetos; y una mediana de DR de 18,4 meses. La mediana de tiempo hasta la primera RP, MBRP, mejor respuesta y RC fue rápida, alcanzando respuestas profundas con EMR negativa en 44 sujetos (26,7 %) tratados. En este sentido, cabe mencionar que, a modo de soporte, se incluyeron datos de la cohorte de pacientes C, una población de 40 sujetos, más refractaria, que había recibido previamente ≥ 3 líneas. En particular, la mediana del número de líneas previas fue de 6 (3-14). El 70 % de la población había estado penta-expuesta (al menos a 2 IMD, 2 IP, y al menos a 1 AcMo anti-CD38). Todos los sujetos (100,0 %) recibieron terapia anti-BCMA previa; y el 89,5 % tenía un trasplante previo. En esta población, la TRG fue del 52 % (IC 95 %: 36,1; 68,5), la tasa de MBRP o mejor, fue del 47,5 % y la tasa de RCe fue del 27,5 %. Con una mediana de seguimiento de 11,8 meses, la mediana de DR en los respondedores, no se alcanzó. La EMR negativa se alcanzó en 7 pacientes (17,5 %) con RC o mejor. Los principales problemas de seguridad notificados con teclistamab son el SLC, la neurotoxicidad, las citopenias, las infecciones, la hipogammaglobulinemia, las reacciones en el lugar de inyección, y los fallecimientos. La finalización de MajesTEC-3 está prevista para el primer trimestre de 2028, en ese momento se dispondrá de más información tanto en términos de eficacia como de seguridad. No existen datos de comparaciones indirectas publicadas del uso de teclistamab frente al resto de alternativas.

No existen datos de comparaciones directas del uso de cilta-cel en MMRR en el contexto de otras terapias disponibles en Europa. Cilta-cel (TRG 84,1 %) muestra mejores resultados de eficacia en comparación con los resultados observados con selinexor y D (TRG 26 %), belantamab mafodotina (TRG 32 %), y melflufeno con D (TRG 28,8 %); y está en línea con los observados con teclistamab (TRG 63,0 %), e ide-cel (TRG 67,1 %) para el tratamiento de MMRR. Además, en cuanto a la DR se refiere, de mayor mediana a menor mediana de duración, cilta-cel es el que ha proporcionado respuestas más duraderas (mediana no alcanzada), seguido por idel-cel (mediana de 21,5 meses), por teclistamab (18,4 meses), y posteriormente por belantamab mafodotina (mediana de 11 meses), melflufeno en combinación con D (mediana de 7,6 meses) y selinexor en combinación con D (mediana de 3,8 meses).

Selinexor, está indicado en para pacientes penta-refractarios, es decir pacientes que han demostrado falta de respuesta a más tratamientos (que la población de interés para cilta-cel), y belantamab mafodotina ha demostrado peores resultados en términos de TRG y DR que lo observado con ide-cel, a través de un estudio de comparaciones indirectas proporcionado por el TAC de ide-cel (26). Lo mismo ocurrió con otros parámetros estudiados como la SLP y la SG, aunque estos datos fueron difíciles de interpretar sabiendo que se trataba de estudios no controlados.

Por otro lado, apoyando las observaciones de la comparación previa, pero en este caso frente a cilta-cel, un estudio de comparaciones indirectas ajustadas reflejó que belantamab mafodotina (DREAMM-2), selinexor en combinación con D (STORM-II), y melflufeno con D (HORIZON) en MMRR tenían peores resultados en términos de TRG y \geq RC (TGR de 26-32%, \geq RC del 0-7,2 %). Además, con cilta-cel se observaron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones ajustadas y sin ajustar en términos de supervivencia tanto en la SLP como en la SG (HR < 1, valor de $p \leq 0,001$) (38). Debido a las diferencias en la definición de la DR entre los distintos estudios a comparar, en este estudio no se pudieron analizar los resultados en la DR.

Un análisis (realizado tanto con datos en el momento de la autorización de cilta-cel, y con los datos más actualizados de seguimiento) de comparaciones indirectas ajustadas (por co-variables según factores de pronóstico, en la población incluida y en la tratada), entre cilta-cel y ide-cel proporcionado por el TAC de cilta-cel (39,40) en el contexto de su designación de medicamento huérfano (84), sugiere mejores resultados para cilta-cel en términos de TRG, \geq CR y DR, de forma estadísticamente significativa (valor de $p \leq 0,0001$). En este estudio no se evaluaron parámetros de calidad de vida, aunque ambos tratamientos han notificado mejoría.

El estudio retrospectivo presentado por el TAC de cilta-cel que compara los resultados de las cohortes MAMMOTH (41) y CARTITUDE-1, trata de contextualizar los resultados obtenidos en el EC CARTITUDE-1 frente a la historia clínica de pacientes refractarios al tratamiento con AcMo anti-CD38, pacientes que normalmente presentan mal pronóstico. El estudio MAMMOTH (por sus siglas en inglés, *Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy*

Failure) (85) es un estudio multicéntrico retrospectivo basado en los datos de revisión de historias clínicas para investigar la historia natural y la evolución crónica de los pacientes con MMRR a AcMo anti-CD38. Se identificaron un total de 275 pacientes en 14 instituciones académicas en los EE. UU. con diagnóstico de MM activo refractario al AcMo antiCD38 administrado solo o en combinación. Cabe mencionar que, independientemente del régimen de rescate particular elegido en MAMMOTH, la eficacia observada del tratamiento elegido después de la progresión fue muy baja con los tratamientos anti-CD38. La comparación indirecta de datos ajustados y sin ajustar por co-variables según características basales, de la cohorte MAMMOTH y la cohorte CARTITUDE-1 se realizó para las variables TRG, SLP y SG para la población incluida y la tratada (ITT y mITT). El estudio demostró beneficios en todos los parámetros estudiados en la población de la cohorte CARTITUDE-1, tanto en la ITT como en la mITT. Estos datos, aunque proporcionan evidencias de la eficacia de cilta-cel en variables clínicas, no permiten extraer conclusiones claras, el tipo de población tratada no es la misma, ni presenta las mismas características basales, y se trata de una comparación indirecta con un estudio retrospectivo, con todos los sesgos y posibles errores intrínsecos al mismo, que limita la posibilidad de extraer conclusiones.

Existe otra comparación ajustada donde se compara el uso de cilta-cel con los medicamentos usados en la práctica clínica, según los datos de una cohorte de una base de datos alemana (*Therapie Monitor*) (43). Se evaluaron diferencias en lo que respecta al a SG y el tiempo hasta el siguiente tratamiento. Los resultados en la población ITT demostraron la efectividad de cilta-cel, independiente del método de ajuste utilizado. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SG (HR = 0,26; IC 95 %: 0,08 a 0,84), y tiempo hasta el siguiente tratamiento (HR = 0,24; IC 95 %: 0,09 a 0,67) (según método de ajuste "ATO" de repuntaje).

Además, existe otra comparación indirecta de cilta-cel con registros de cohortes de pacientes de la vida real tratados con daratumumab (datos procedentes de estudios de seguimiento a largo plazo de tres EC, POLLUX, CASTOR y EQUULEUS) (38). Se llevó a cabo una comparación indirecta ajustada según las características basales de las diferentes cohortes de los estudios. De nuevo, se observaron mejores resultados de eficacia para cilta-cel en términos de TRG, ≥ CR, además estos resultados fueron consistentes en los diferentes estudios de sensibilidad. Estos estudios presentan, no obstante, las limitaciones propias de este tipo de comparaciones indirectas, con estudios de un solo brazo y limitado número de pacientes.

El estudio LocoMMotion (86), el primer estudio internacional, prospectivo, no intervencionista, que evalúa el uso de tratamientos utilizados en la vida real en pacientes MMRR que han recibido al menos tres líneas de tratamiento previas, un IP, IMD y AcMo anti-CD38. De entre los 92 regímenes de tratamiento que se evaluaron, todos ellos demostraron que ninguno podía considerarse el estándar de tratamiento para estos pacientes tan pretratados y refractarios, ya que los resultados en términos de TRG, SLP y SG fueron muy modestos (TRG = 29, 8 %; IC 95 %: 24,2 a 26,0; SLP = 4,6 meses; IC 95 %: 3,9 A 5,6; y SG = 12,4 meses; IC 95 %: 10,3 a NE). En este sentido, y para evaluar el efecto de cilta-cel frente al resto de medicamentos utilizados en la práctica clínica habitual se ha realizado un estudio de comparaciones ajustada (43), donde los datos del estudio observacional se han utilizado como control externo del estudio principal CARTITUDE-1. Los resultados después del ajuste en la población ITT, han demostrado diferencias estadísticamente significativas, tanto en términos de TRG (RR = 4,34; IC 95 %: 2,69 a 6,00) como en términos de SLP (HR = 0,19; IC 95 %: 0,11 a 0,32) y en términos de SG (HR = 0,32; IC 95 %: 0,17 a 0,58), lo cual se traduce en una mejor respuesta al tratamiento y menos riesgo de progresión o muerte. Los pacientes en tratamiento con cilta-cel también experimentaron más EA (de cualquier grado, 100 % frente a 83,5 %).

Por último, recientemente se ha publicado un metaanálisis de 5 comparaciones indirectas frente a los tratamientos a elección del clínico, donde se ha demostrado un beneficio incremental de cilta-cel con respecto a todos los comparadores incluidos (44). Los resultados fueron estadísticamente significativos a favor de cilta-cel en términos de SG (usando 4 comparaciones indirectas) y en términos de SLP, tiempo hasta el siguiente tratamiento y TRG (usando 3).

Además, los hallazgos fueron consistentes en las poblaciones inscritas y tratadas, y en los análisis de sensibilidad realizados.

En cuanto a la seguridad, no existe ningún estudio comparativo directo ni indirecto que analice las diferencias entre cilta-cel y otros medicamentos, ni frente a ide-cel. El tipo de EA, y los EA graves reportados son similares con cilta-cel e ide-cel. Según los resultados publicados, con cilta-cel se ha comunicado un mayor porcentaje de SLC, así como un aumento de neoplasias malignas secundarias (ninguna con ide-cel frente a 10 casos con cilta-cel, 2 de los cuales con desenlace fatal), y en un paciente se describió SLT con cilta-cel. La neurotoxicidad tardía reportada es más frecuente con cilta-cel y en algunos casos no se ha resuelto, dando lugar a desenlaces mortales. Sin embargo, otros EA presentan un porcentaje comparado más bajo, como las citopenias, las infecciones, el número de pacientes ADA+ (en el mes 12, el 62,1 % de los pacientes eran ADA+ con ide-cel frente a 15,5 % con cilta-cel) y las muertes notificadas (65 muertes con ide-cel, 45 después de la infusión, y 20 después del retratamiento, frente a las 30 comunicadas tras el tratamiento con cilta-cel). Cabe mencionar con respecto a las neoplasias malignas secundarias observadas en el tratamiento con cilta-cel, que se llevará a cabo una evaluación exhaustiva de las mismas como parte del PGR.

Existen otros tratamientos anti-BCMA, y otros productos de células CAR-T que se encuentran en la actualidad en fase de evaluación o en EC, y que serán en el futuro nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con MMRR que han recibido al menos 3 líneas de tratamiento (18,87,88,89).

Se puede concluir que cilta-cel ha demostrado, en una población de pacientes con MMRR, con una mediana de edad de 61 años (intervalo que va de 56 a 68 años), pretratados, a los que se les ha infundido cilta-cel, respuestas profundas y duraderas, y clínicamente relevantes. Aunque el tratamiento con cilta-cel según lo observado a través de varias comparaciones indirectas, parece que proporciona mejores respuestas que el tratamiento con ide-cel, y según los resultados obtenidos con teclistamab, también frente a éste; y muy superiores a las observadas con belantamab mafodotina, selinexor en combinación con D y melflufeno en combinación con D, y con otros medicamentos de la práctica clínica habitual, estas comparaciones no están exentas de sesgos y limitaciones. Los resultados de los estudios en fase III, tanto de ide-cel, como de cilta-cel, han permitido generar más evidencia con respecto a su uso frente a medicamentos de la práctica clínica habitual. Ambos medicamentos se han posicionado como tratamientos que presentan un beneficio adicional frente a alternativas de la práctica clínica habitual, en pacientes menos refractarios que los estudiados en los estudios principales de la indicación objeto de evaluación (84,37). No obstante, el lugar terapéutico exacto que ocupa cilta-cel frente a ide-cel o teclistamab en la práctica clínica en pacientes más refractarios, deberá de ser convenientemente evaluado en estudios de comparación directos, frente a esos tratamientos. Cilta-cel supone una alternativa de tratamiento frente a ide-cel y teclistamab, en pacientes con MMRR que han recibido al menos tres tratamientos previos y que han progresado tras la última línea de tratamiento. El médico prescriptor deberá tener en cuenta no solo los datos de eficacia, sino también el perfil de seguridad específico de cada medicamento, ya que la incidencia descrita de EA es diferente en cada caso a pesar de que existan algunas similitudes entre estos medicamentos.

Conclusión

Ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel) está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han presentado progresión tras la última línea de tratamiento.

La eficacia de cilta-cel se ha estudiado a través del EC principal de fase 1b/2 sin comparador. Se incluyeron a 113 pacientes en el EC, y la mediana de dosis infundida fue de $0,71 \times 10^6$ células CAR-T+ viables/kg en 97 pacientes

Los resultados en la variable principal, TRG del 97,9 % (IC 95 %: 76,0; 90,3) en la población tratada, y del 84,1 % (IC 95 %: 76,0; 90,3) en la población sometida a leucaféresis son relevantes, y también se ha mostrado su efecto en variables secundarias clave, en particular, la tasa de RCe (82,5 % en la población tratada, y del 69,0 % en la población ITT, mostrando resultados consistentes en el tiempo. Respecto otras variables secundarias, los resultados en la EMR indican que la mayoría de los respondedores completos lograron respuestas profundas a la terapia (43,3 %), aun y cuando este valor puede estar subestimado. Con una mediana de seguimiento de 27,7 meses, no se alcanzó la mediana de DR, lo cual es indicativo de respuestas largas, pero deberá de ser convenientemente confirmado con los estudios a largo plazo. Las medidas de tiempo hasta el evento, como SLP y SG, aunque en ambos casos no han alcanzado la mediana, y se consideran relevantes en el contexto del MMRR, son variables difíciles de interpretar en el contexto de un estudio de fase 1b/2 de un solo brazo, no pudiéndose así, considerarse variables indicativas del efecto real del tratamiento. Los resultados de calidad de vida relacionada con la salud demostraron beneficio de cilta-cel en todos los índices de analizados.

Este estudio presenta limitaciones importantes, principalmente el diseño de un solo brazo y la falta de un control, que contribuye a la incertidumbre en los beneficios observados y en relación a los resultados. Los pacientes incluidos en los EC son pacientes muy seleccionados, con un buen estado funcional y con una mediana de edad de 61 años. Se excluyeron del EC pacientes con antecedentes de afección del SNC u otras patologías del SNC o del sistema cardíaco, pacientes previamente expuestos a otros tratamientos de CAR-T o dirigidos contra BCMA, y aquellos que recibieron trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, o tratamiento con inmunosupresores meses días o semanas antes de la aféresis. Así, los pacientes candidatos deben haber recibido tres tratamientos previos, incluyendo un agente IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 y no presentar alguna de las características previamente mencionadas de acuerdo con los criterios de exclusión del estudio principal. De la misma manera, no hay datos de la eficacia y seguridad del tratamiento en pacientes con infección por VIH, VHB, o VHC.

Además, existen datos limitados del efecto del tratamiento a largo plazo, se desconoce si las respuestas observadas en el estudio han sido mantenidas más allá de los 28 meses (mediana de seguimiento de 27,7 meses, según los últimos datos publicados), si bien cabe resaltar que la esperanza de vida en este contexto no suele superar los 12 meses. En lo que respecta al retratamiento, como solo se retrataron tres pacientes no se pueden extraer conclusiones al respecto.

El perfil de seguridad de cilta-cel es consistente con el mecanismo de acción y con el descrito en otras terapias CAR-T. Dada su gravedad y su potencial efecto mortal, existen EA importantes a destacar como: SLC, toxicidad neurológica (que incluye estado confusional y encefalopatía, ICANS y neurotoxicidad tardía), citopenias, infecciones graves, neoplasias malignas, muertes e inmunogenicidad.

Algunas de las limitaciones del estudio principal se han paliado con los resultados del análisis intermedio del estudio de fase III, CARTITUDE-4 (MMY3002), que incluye un brazo control con tratamiento estándar en una población con MMRR. En este estudio, se ha evaluado así, la eficacia y seguridad de cilta-cel con respecto a terapias estándar consistentes en la combinación de tres medicamentos, en pacientes menos refractarios, que han recibido de 1 a 3 líneas previas de tratamiento.

Hasta que existan más datos disponibles de eficacia y seguridad a largo plazo, así como datos comparados con otras alternativas terapéuticas, cilta-cel se presenta como una opción de tratamiento dentro de las alternativas terapéuticas disponibles. Su uso deberá considerarse en una población de pacientes lo más parecida a la de los EC: pacientes con un buen estado funcional, y podrían o no haber recibido previamente un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (aunque la demostración de la eficacia en pacientes sin trasplante autólogo se limita a un número muy reducido de pacientes) o tratamiento de mantenimiento. En cualquier caso, deben haber recibido tres líneas de tratamiento, incluyendo un agente IMD, un IP y un AcMo anti-CD38. Los pacientes no pueden presentar historia previa de otros tratamientos frente a BCMA, terapia génica previa o con linfocitos T modificados genéticamente.

Cilta-cel se debe administrar en centros acreditados y la terapia se debe realizar bajo supervisión de un profesional con experiencia en tratamientos de neoplasias malignas hematológicas y formación específica para el uso de este producto. Antes de la infusión de cilta-cel, se debe disponer, como mínimo, de una dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC (o medidas adecuadas en su ausencia), y de un equipo de emergencia.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple (CEMMp) y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas terapéuticas.

Nombre	Idecabtagén vicleucel	Ciltacabtagén autoleucel	Teclistamb
Presentación	Células en dispersión para infusión. El producto terminado está envasado en una o más bolsas de perfusión que contienen una dispersión celular de 260 a 500 × 10 ⁶ linfocitos CAR-T+ viables.	Células en dispersión para infusión. El producto terminado está envasado en una bolsa que contiene una dispersión celular de 3,2 × 10 ⁶ a 1,0 × 10 ⁸ linfocitos CAR-T+ viables.	Solución inyectable por vía SC.
Posología	<p>Dosis única objetivo de 420 × 10⁶ linfocitos CAR-T+ viables dentro de un intervalo de 260 a 500 × 10⁶.</p> <p>La quimioterapia de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/m² por vía IV y fludarabina 30 mg/m² IV se debe administrar durante 3 días. Ide-cel se debe administrar 2 días después del fin de la quimioterapia de linfodepleción, hasta un máximo de 9 días.</p> <p>Algunos pacientes pueden recibir terapia puente para el control de la enfermedad durante el periodo de fabricación a elección del facultativo.</p> <p>Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión, el paciente debe recibir premedicación consistente en paracetamol (500 a 1000 mg por vía oral) y difenhidramina (12,5 mg IV o 25 a 50 mg por vía oral) u un antihistamínico H1, aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la infusión de ide-cel.</p>	<p>Dosis única objetivo de 0,75 × 10⁶ linfocitos CAR-T+ viables/kg de peso corporal (sin superar las 1,0 × 10⁸ células CAR-T+).</p> <p>Pacientes de ≤ 100 kg: 0,5-1,0 × 10⁶ células/kg.</p> <p>Pacientes > 100 kg: 0 × 10⁸ células CAR-T+ (no basado en peso).</p> <p>La quimioterapia de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/m² por vía IV y fludarabina 30 mg/m² IV se debe administrar durante 3 días. Cilta-cel se debe administrar 5-7 días después del fin de la quimioterapia de linfodepleción, hasta un máximo de 14 días.</p> <p>Algunos pacientes pueden recibir terapia puente para el control de la enfermedad durante el periodo de fabricación a elección del facultativo.</p> <p>Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión, el paciente debe recibir premedicación consistente en paracetamol (de 650 a 1000 mg por vía oral o IV y difenhidramina (12,5 mg IV o 25 a 50 mg por vía oral) o un antihistamínico H1 (de 25-50 mg o equivalente de difenhidramina oral o IV,) aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la infusión de cilta-cel.</p>	<p>La dosis recomendada de teclistamab es de 1,5 mg/kg semanal, precedida de dosis escalonadas de 0,06 mg/kg y 0,3 mg/kg para reducir la incidencia y la gravedad del SLC. En pacientes que presenten una respuesta completa o mejor durante un mínimo de 6 meses, se puede considerar una reducción en la frecuencia de dosis a 1,5 mg/kg SC. Los pacientes deben recibir un tratamiento previo a la administración del tratamiento para reducir el riesgo de SLC de 1 a 3 horas antes de cada dosis de la pauta de escalada de dosis: corticosteroides (dexametasona 16 mg por vía oral o Intravenosa, IV); antihistamínicos (difenhidramina 50 mg o equivalente por vía oral o intravenosa); antipiréticos (paracetamol 650 a 1 000 mg o equivalente por vía oral o IV). También puede ser necesaria la administración de medicamentos previos al tratamiento antes de la administración de dosis posteriores en pacientes que repiten dosis en pauta de escalado, o pacientes que experimentaron SLC.</p> <p>No se recomienda reducir las dosis de teclistamb. Puede que sea necesario retrasar la dosis o suspender el tratamiento en función de los EA.</p>

<p>Indicación aprobada en FT o no</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos MM en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.</p>
<p>Efectos adversos</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron neutropenia (91,3 %), SLC (81,0 %), anemia (70,7 %), trombocitopenia (66,8 %), infecciones-patógeno no especificado (53,8 %), leucopenia (48,4 %), fatiga (39,1 %), diarrea (36,4 %), hipopotasemia (34,2 %), hipofosfatemia (32,6 %), náuseas (32,6 %), linfopenia (31,5 %), pirexia (28,8 %), tos (27,2 %), hipocalcemia (26,6 %), infecciones víricas (26,1 %), cefalea (23,9 %), hipomagnesemia (22,3 %), infección de las vías respiratorias altas (21,7 %), artralgia (20,7 %), edema periférico (20,1 %), anorexia (19,6 %), hipogammaglobulinemia (19,6 %) y neutropenia febril (16,3 %); otras reacciones adversas frecuentes que se produjeron con menor frecuencia y se consideraron clínicamente importantes fueron neumonía (10,3 %), temblores (8,2 %), somnolencia (5,4 %), afasia (4,3 %), encefalopatía (4,3 %) y síncope (4,3 %).</p> <p>Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron SLC (17,4 %), neumonía (7,1 %), neutropenia febril (6,0 %) y pirexia (6,0 %); otras reacciones adversas graves que se produjeron con menor frecuencia y se consideraron clínicamente importantes fueron neutropenia (4,3 %), sepsis (3,8 %), trombocitopenia (3,8 %), estado confusional (2,2 %), disnea (2,2 %), hipoxia (1,6 %), cambios en el estado mental (1,6 %) y encefalopatía (1,6 %).</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron neutropenia (91 %), SLC (88 %), pirexia (88 %), trombocitopenia (73 %), anemia (72 %), leucopenia (54 %), linfopenia (45 %), dolor musculoesquelético (43 %), hipotensión (41 %), fatiga (40 %), aumento de transaminasas (37 %), infección del tracto respiratorio superior (32 %), diarrea (28 %), hipocalcemia (27 %), hipofosfatemia (26 %), náuseas (26 %), cefalea (25 %), tos (25 %), taquicardia (23 %), escalofríos (23 %), encefalopatía (22 %), disminución del apetito (22 %), edema (22 %) e hipocalcemia (20 %).</p> <p>Se produjeron reacciones adversas graves en el 46 % de los pacientes; las reacciones adversas graves notificadas en ≥ 2 % de los pacientes fueron SLC (15 %), neutropenia (6 %), ICANS (4 %), sepsis (3 %), trombocitopenia (3 %), neutropenia febril (3 %) y neumonía (3 %). Las reacciones adversas graves no hematológicas fueron aumento de transaminasas (16 %), hipotensión (8%), hipofosfatemia (8%), aumento de gammaglutamiltransferasa (7%), neumonía (7%), sepsis (6%), pirexia (6%), fatiga (6%), hipocalcemia (5%) e hipoxia (5%).</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron hipogammaglobulinemia (75 %), SLC (72 %), neutropenia (71 %), anemia (55 %), dolor musculoesquelético (52 %), fatiga (41 %), trombocitopenia (40 %), reacción en la zona de inyección (38 %), infección de las vías respiratorias altas (37 %), linfopenia (35 %), diarrea (28 %), neumonía (28 %), náuseas (27 %), fiebre (27 %), cefalea (24 %), tos (24 %), estreñimiento (21 %) y dolor (21 %).</p> <p>Se notificaron reacciones adversas graves en el 65 % de los pacientes tratados con teclistamab, incluyendo neumonía (16 %), COVID-19 (15 %), SLC (8 %), sepsis (7 %), fiebre (5 %), dolor musculoesquelético (5 %), lesión renal aguda (4,8 %), diarrea (3,0 %), celulitis (2,4 %), hipoxia (2,4 %), neutropenia febril (2,4 %) y encefalopatía (2,4 %).</p>
<p>Utilización de recursos</p>	<p>Una única administración intravenosa.</p>	<p>Una única administración intravenosa.</p>	<p>---</p>



<p>Conveniencia</p>	<p>Precauciones durante la infusión.</p> <p>Los centros deben de estar habituados al tratamiento con quimioterapia linfodepletiva; y antes de la infusión de ide-cel, se debe disponer, como mínimo, de una dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC, y de un equipo de emergencia.</p> <p>Ide-cel está indicado únicamente para uso autólogo y no se debe administrar en ningún caso a otros pacientes. Se debe retrasar la infusión en pacientes con infecciones activas o trastornos inflamatorios, reacciones adversas graves sin resolver (especialmente pulmonares, cardíacas o hipotensión), y EICH activa. No hay experiencia del uso en los pacientes con mieloma con antecedentes de otros tratamientos dirigidos a BCMA, alotrasplante de células madre, terapia génica previa u otro tratamiento previo con linfocitos T modificados genéticamente fueron excluidos del ensayo, antecedentes de trastornos del SNC (como convulsiones), insuficiencia hepática, renal, medular, cardíaca o pulmonar, o tratamiento en curso con inmunosupresores.</p> <p>No se ha estudiado la seguridad de la administración de vacunas elaboradas con virus vivos durante y después del tratamiento con ide-cel. No se recomienda el tratamiento durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos y se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia de los posibles riesgos para los recién nacidos lactantes. La influencia de ide-cel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.</p> <p>Ver la FT de fludarabina y ciclofosfamida para obtener información sobre la necesidad de un método anticonceptivo eficaz en los pacientes que reciben quimioterapia de linfodepleción.</p>	<p>Precauciones durante la infusión.</p> <p>Los centros deben de estar habituados al tratamiento con quimioterapia linfodepletiva; y antes de la infusión de cilta-cel, se debe disponer, como mínimo, de una dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC, y de un equipo de emergencia.</p> <p>Cilta-cel está indicado únicamente para uso autólogo y no se debe administrar en ningún caso a otros pacientes. Se debe retrasar la infusión en pacientes con infección activa clínicamente activa, toxicidad es hematológica de grado >3 y EICH activa. No hay experiencia del uso en los pacientes con mieloma con antecedentes de otros tratamientos dirigidos a BCMA, alotrasplante de células madre, terapia génica previa u otro tratamiento previo con linfocitos T modificados genéticamente fueron excluidos del ensayo, antecedentes de trastornos del SNC (como convulsiones), insuficiencia hepática, renal, medular, cardíaca o pulmonar, o tratamiento en curso con inmunosupresores.</p> <p>No se ha estudiado la seguridad de la administración de vacunas elaboradas con virus vivos durante y después del tratamiento con cilta-cel. No se recomienda el tratamiento durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos y se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia de los posibles riesgos para los recién nacidos lactantes. La influencia de cilta-cel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.</p> <p>Ver la FT de fludarabina y ciclofosfamida para obtener información sobre la necesidad de un método anticonceptivo eficaz en los pacientes que reciben quimioterapia de linfodepleción.</p>	<p>Se desconoce el efecto del tratamiento durante el embarazo y lactancia. Si se queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, informe inmediatamente a su médico o enfermero.</p> <p>Si usted o su pareja se puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 3 meses (varones) y 5 meses (mujeres) siguientes tras la interrupción del tratamiento. En lactantes debe de evaluarse si el beneficio de la lactancia es mayor que el riesgo para su bebé. Si se decide dejar de utilizar teclistamb, la lactancia debe de interrumpirse durante los 5 meses siguientes a la interrupción del tratamiento.</p> <p>Algunas personas se pueden sentir cansadas, mareadas o confusas tras el tratamiento con teclistamb. Se recomienda no conducir, utilizar herramientas o maquinaria pesada, ni actividades que puedan suponer un peligro durante al menos 48 horas después de recibir la tercera dosis o cuando lo indique un médico. No conduzca, utilice herramientas ni maneje</p>
----------------------------	---	---	---



Otras características diferenciales	Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia avanzada basados en células: el nombre del medicamento, el número de lote y el nombre del paciente tratado se deben conservar durante un periodo de 30 años tras la fecha de caducidad del medicamento.	Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia avanzada basados en células: el nombre del medicamento, el número de lote y el nombre del paciente tratado se deben conservar durante un periodo de 30 años tras la fecha de caducidad del medicamento.	Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.
--	--	--	--

Tabla 2. Resumen de eficacia basado en el estudio principal MMY2001, CARTITUDE-1.

Conjunto de análisis	Fecha corte de datos 1 de febrero de 2021: mediana de seguimiento 18 meses		Fecha corte de datos 1 de enero de 2022: mediana de seguimiento 27,7 meses
	Pacientes sometidos a leucaféresis (N = 113)	Pacientes tratados con ciltacel (linfocitos CAR-T+) (N = 97)	Pacientes tratados con ciltacel (linfocitos CAR-T+) (N = 97)
Tasa de Respuesta Global (TRG) (RCe ^a + MBRP + RP), n (%)	95 (84,1)	95 (97,9)	95 (97,9)
IC 95 %	(76,0; 90,3)	(92,7; 99,7)	(92,7; 99,7)
Respuesta Completa estricta (RCe) ^a , n (%)	78 (69)	78 (80,4)	(82,5)
Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP), n (%)	14 (12,4)	14 (14,4)	(12,4)
Respuesta Parcial (RP), n (%)	3 (2,7)	3 (3,1)	(3,1)
Duración de la Respuesta (DR), mediana en meses (IC 95 %)	---	21,8 (21,8; NE)	NE (23,3; NE)
Tiempo hasta la Primera Respuesta (TPR), mediana en meses (intervalo)	---	0,95 (0,9; 10,7)	1,0 (0,9; 10,7)



Tasa de negatividad de EMR, n (%)^b	56 (49,6)	56 (57,7)	56 de 61 (91,8)
IC 95%	(40,0; 59,1)	(47,3; 67,7)	---
Pacientes con EMR negativa con RCe, n (%)^b	42 (37,2)	42 (43,3)	(44,3)
IC 95% (%)	(28,3;46,8)	(33,3;53,7)	(34,2; 54,8)

CAR = Receptor De Antígeno Quimérico, por sus siglas en inglés, *Cuimeric Antigen Receptor*; TRG= Tasa de Respuesta Global; RCe = Respuesta Completa estricta; MBRP = Muy Buena Respuesta Parcial; RP = Respuesta Parcial; IC = Intervalo De Confianza; DR = Duración de la Respuesta; TPR = Tiempo hasta la Primera Respuesta; EMR = Enfermedad Mínima Residual; NE = No Estimable.

a Todas las respuestas completas fueron RCe.

b Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la EMR (umbral de prueba de 10 -5) durante los 3 meses posteriores a alcanzar la RC/RCe hasta la muerte/progresión/tratamiento posterior (exclusivo).

Nota: En el caso de las dos primeras columnas los resultados se basan en una mediana de seguimiento de 18 meses (fecha de corte de datos inicial, 1 de febrero de 2021); y la siguiente columna contiene los datos de seguimiento del estudio principal, con una mediana de seguimiento de 27,7 meses (fecha de corte de datos final, 1 de enero de 2022) .

Referencias

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011. 364 (11):1046-60.
2. ECIS- European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2020. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
3. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
4. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91:101-19.
5. Asociación Española contra el Cáncer: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/mieloma-multiple>
6. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Vol. 121, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd. 2003. P.749-57.
7. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet*. 2021. 397: 410-27.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014. 15(12):e538-48.
9. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016. 36. e418-e423.
10. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005. 23(15):3412-20.
11. Palumbo A, Avet-Loisea H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Working Group. *J Clin Oncol*, 2015. 33:2863-2869.
12. Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Procedure No. EMA/CHMP/459559/2018.
13. Duarte P. Importancia clínica de la evaluación de la enfermedad mínima residual en mieloma múltiple. *Hematología*, 2017. 21 (extraordinario):152-157.
14. Russel SJ, Rajkumar SV. Multiple Myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*. 2011. 12(7):617-619.
15. Mickhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of multiple myeloma and risk-adapted therapy consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. 2013. 88 (4):360-376.
16. Munshi NC, Avet-Loisea H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020. 4 (23): 5988-99.
17. Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Adopted by CHMP 4 October 2021. EMA/49401/2022.
18. Koehne G, Giralt S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: curative but not the standard of care. *Curr Opin Oncol*. 2012. 24(6):720-6.
19. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021. 32(3):309-22.
20. Madry C, Laabi Y, Callebaut I, Roussel J, Hatzoglou A, Le Coniat M, et al. The Characterization of Murine BCMA Gene Defines It as a New Member of the Tumornecrosis Factor Receptor Superfamily. *Int Immunol*. 1998. 10: 1693-702.
21. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, et Usma SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*. 2020. 34:985-1005.
22. Kleber M, Ntanasis-Stathopoulos I, et Terpos E. BCMA in Multiple Myeloma—A Promising Key to Therapy. *J. Clin. Med*. 2021. 10, 4088.
23. Guo R, Lu W, Zhang Y, Cao X, Jin X et Zhao M. Targeting BCMA to Treat Multiple Myeloma: Updates From the 2021 ASH Annual Meeting. *Front. Immunol*. 2022. 13:839097.
24. Guía de Mieloma Múltiple, 2021. Grupo Español de Mieloma. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Blenrep International non-proprietary name: belantamab mafodotin. Procedure No. EMEA/H/C/004935/0000.
26. CHMP Assessment report Abecma International non-proprietary name: idecabtagene vicleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004662/0000.
27. EPAR Tecvayli ®. International non-proprietary name: teclistamab. Procedure No. EMEA/H/C/005865/0000.
28. CHMP summary of positive opinion for Carvykti. Procedure No. EMA/CHMP/168651/2022.
29. CHMP Assessment report Carvykti. International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel. Procedure No. EMEA/H/C/005095/0000.
30. CHMP Assessment report Pepaxti. International non-proprietary name: melphalan flufenamide. Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000.
31. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019. 381:727-38.
32. Ficha técnica de Nexpovio®, comprimidos recubiertos con película. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_es.pdf
33. Ficha técnica de Carvykti®, células en perfusión para dispersión. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_es.pdf
34. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open label study. *Lancet*. 2021. 398(10297): 314-324. Erratum in: *Lancet*. 2021. 398(10307):1216.
35. Abebe EC, Yhiferaw MY, Admasu FT, et Dejenie TA. Ciltacabtagene autoleucel: The second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma. *Front Immunol*. 2022. 13:991092.
36. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2022. JCO2200842.
37. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2023 Jul 27;389(4):335-347.
38. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, 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(5):1371-1376.
39. Rosiñol L, Beksac M, Zamagni E, Van de Donk NWCJ, Anderson KC, Badros A, et al. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. *Br J Haematol*. 2021. 194(3):496-507.
40. Guideline on the clinical evaluation of anticancer 6 medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6.
41. Weisel K, Krishnan A, Schechter JM, Vogel M, Jackson CC, Deraedt W, et al. Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison to Assess the Comparative Efficacy of Ciltacabtagene Autoleucel in CARTITUDE-1 Versus Belantamab Mafodotin in DREAMM-2, Selinexor-Dexamethasone in STORM Part 2, and Melphalan Flufenamide-Dexamethasone in HORIZON for the Treatment of Patients With Triple-Class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022. 22(9):690-701.
42. Martin T, Usmani SZ, Schechter JM, Vogel M, Jackson CC, Deraedt W, et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin*. 2021. 37(10):1779-1788.
43. Martin T, Usmani SZ, Schechter JM, Rocchia T, Jackson CC, Deraedt W, et al. Updated results from a matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin*. 2023. 39 (1): 81-89.
44. Costa LJ, Lin Y, Cornell RF, Martin T, Chhabra S, Usmani SZ, et al. Comparison of Cilta-cel, an Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy, Versus Conventional Treatment in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022. 22(5):326-335.
45. Martin T, Krishnan A, Yong K, Weisel K, Mehra M, Nair S, et al. Comparative effectiveness of ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus physician's choice of therapy in the Flatiron Health multiple myeloma cohort registry for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *EJHaem*. 2021. 3(1):97-108.



46. Mateos MV, Weisel K, Martin T, Berdeja JG, Jakubowiak A, Stewart AK, et al. Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to PI, IMiD and anti-CD38 antibody from the prospective, multinational LocoMMotion study of real-world clinical practice. *Haematologica*. 2022.
47. Merz M, Goldschmidt H, Hari P, Agha M, Diels J, Ghilotti F, et al. Adjusted Comparison of Outcomes between Patients from CARTITUDE-1 versus Multiple Myeloma Patients with Prior Exposure to PI, Imid and Anti-CD-38 from a German Registry. *Cancers (Basel)*. 2021. 13(23):5996.
48. Costa LJ, Hari P, Berdeja JG, De Stefano V, Gay F, Hooper B, et al. Meta-analysis of ciltacabtagene autoleucl versus physician's choice therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin*. 2022. 38(10):1759-1767.
49. Información disponible en: <https://www.cadth.ca/ciltacabtagene-autoleucl>
50. Información disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10806>
51. Información disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3348772/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucl
52. Información disponible en: https://www.aifa.gov.it/en/lista_farmaci_valutati_inserimento_classe_Cnn_27.07.2022.ods
53. Información disponible en: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/924/>
54. Información disponible en: <https://palveluvalikoima.fi/siltakabtageeniautoleuseeli>. Informe resumido en inglés de la recomendación realizada:
https://palveluvalikoima.fi/documents/1237350/148907155/Ciltacabtagene+autoleucl_summary_EN.pdf/fc1894d6-2895-c3df-1615-7dc781087b17/Ciltacabtagene+autoleucl_summary_EN.pdf?t=1675405395305
55. Información disponible en: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Gesundheitssystem/Krankenanstalten/LKF-Modell-2023/Aenderungen-und-Systembeschreibung-2023.html>
56. Samur MK, Fulciniti M, Aktas Samur A et al. Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma. *Nat. Commun*, 2021. 12(1), 868.
57. Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2019. 16(6), 372–385.
58. Orlando EJ, Han X, Tribouley C, Wood PA, Leary RJ, Riester M et al. Genetic mechanisms of target antigen loss in CAR19 therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Med*. 2018. 24(10), 1504–1506.
59. Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, Voorhees PM, Usmani SZ. Extramedullary Multiple Myeloma. *Leukemia*. 2020. 34(1):1–20.
60. Johnson LA, Scholler J, Ohkuri T, Kosaka A, Patel PR, McGettigan SE, et al. Rational Development and Characterization of Humanized Anti-EGFR Variant III Chimeric Antigen Receptor T Cells for Glioblastoma. *Sci Transl Med*. 2015. 7(275):275ra22.
61. Bartoló-Ibars A, Uribe-Herranz M, Muñoz-Sánchez G, Arnaldos-Pérez C, Ortiz-Maldonado V, Urbano-Ispizua Á, et al. CAR-T after Stem Cell Transplantation in B-Cell Lymphoproliferative Disorders: Are They Really Autologous or Allogenic Cell Therapies? *Cancers*. 2021. 13(18):4664.
62. Jennifer N. Brudno, James N. Kochenderfer; Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*. 2016. 127 (26): 3321–3330.
63. Van Oekelen O, Aleman A, Upadhyaya B, Schnakenberg S, Madduri D, Gavane S, T et al. Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of Parkinsonism after BCMA-targeting CAR-T cell therapy. *Nat Med*. 2021. 27(12):2099-2103.
64. Informe de Posición de la SEHH. Ciltacabtagene autoleucl para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario. Julio 2022.
65. García Borrega J, Gödel P, Rüter MA, Onur ÖA, Shimabukuro-Vornhagen A, Kochanek M, et al. In the Eye of the Storm: Immune-mediated Toxicities Associated With CAR-T Cell Therapy. *Hemasphere*. 2019. 3(2):e191.
66. Sharma N, Reagan PM, Liesveld JL. Cytopenia after CAR-T Cell Therapy—A Brief Review of a Complex Problem. *Cancers*. 2022. 14(6):1501.
67. Taneja A, Jain T. CAR-T-OPENIA: Chimeric antigen receptor T-cell therapy-associated cytopenias. *EJHaem*. 2021. 3 (Suppl 1):32-38.
68. Stewart AG, Henden AS. Infectious complications of CAR T-cell therapy: a clinical update. *Ther Adv Infect Dis*. 2021. 8:20499361211036773.
69. Musto P, Anderson KC, Attal M, Richardson PG, Badros A, Hou J et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Annals of Oncology*. 2017. 28: 228–245.



70. Badieyan ZS, Hoseini SS. Adverse Effects Associated with Clinical Applications of CAR Engineered T Cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018.
71. Cohen AD, Mateos MV, Cohen YC, Rodriguez-Otero P, Paiva B, van de Donk NWCJ, et al. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood*. 2023. 141(3):219-230.
72. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A. et al. Pivotal DREAMM-2 study: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) refractory to proteasome inhibitors (PIs), immunomodulatory agents, and refractory and/or intolerant to anti-CD38 monoclonal antibodies (mAbs). *J. Clin. Oncol*. 2020. 38, 8536.
73. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer*. 2021. 127(22):4198–212.
74. Highlights of prescribing information for Blenrep. Initial FDA US Approval 2020. Información disponible en: accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761158s000lbl.pdf
75. GSK provides an update on Blenrep (belantamab mafodotin-blmf) US marketing authorization. News Release. GlaxoSmithKline plc. 2022.
76. GSK provides update on DREAMM-3 phase III trial for Blenrep in relapsed/refractory multiple myeloma. News release. GlaxoSmithKline plc. 2022.
77. Nooka AK, Mateos MV, Bahlis N. DREAMM-4: Evaluating safety and clinical activity of belantamab mafodotin in combination with pembrolizumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Hemasphere*. 2020. 4, 433–434.
78. Nooka AK, Stockerl-Goldstein K, Quach H, Forbes A, Mateos MV, Khot A et al. DREAMM-6: Safety and tolerability of belantamab mafodotin in combination with bortezomib/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J. Clin. Oncol*. 2020. 38, 8502.
79. Rifkin RM, Boyd K, Grosicki S, Kim K, Raimondo FD, Dimopoulos MA, et al. Oral poster in 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. 2020.3247 DREAMM-7: A Phase III Study of the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin (Belamaf) with Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM).
80. CHMP Assessment report Pepaxti. International non-proprietary name: melphalan flufenamide. Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000.
81. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodriguez-Otero P et al. Melphalen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. 39:7, 757-767
82. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2023. 388 (11):1002-1014.
83. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022. 387(6):495-505.
84. Orphan Maintenance Assessment Report for Carvykti (ciltacabtagene autoleucel, autologous human T-cells genetically modified ex vivo with a lentiviral vector encoding a chimeric antigen receptor for B-cell maturation antigen), ENA/OD/0000060914. EMADOC-1700519818-823866.
85. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019. 27(12):2357-2365.
86. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, 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(5):1371-1376.
87. Hernández-Rivas JA, Ríos-Tamayo R, Encinas C, Alonso R, Lahuerta JJ. The changing landscape of relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): fundamentals and controversies. *Biomark Res*. 2022. 10(1): 1.
88. Fernandez de Larrea C, Staehr M, Lopez AV, Ng KY, Chen Y, Godfrey WD et al. Defining an optimal dual-targeted CAR-T cell therapy approach simultaneously targeting BCMA and GPRC5D to prevent BCMA escaper-driven relapse in multiple myeloma. *Blood Cancer Discov*. 2020. 1(2): 146-154.
89. Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, et al. SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7+ normal lymphocytes. *Blood*. 2017. 130 (26): 2838-2847.

