

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
 IPT-256/V1/22032024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de teclistamab (Tecvayli®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento

Fecha de publicación: 22 de marzo de 2024

Índice

| | |
|---|----|
| Índice | 1 |
| Introducción | 1 |
| Teclistamab (Tecvayli®) | 3 |
| Farmacología | 4 |
| Eficacia | 4 |
| Resultados Fase I/II (40 sujetos de fase I y 125 de fase II- cohorte A):..... | 5 |
| Resultados Fase II-cohorte C:..... | 6 |
| Resultados en población especial | 7 |
| Seguridad..... | 7 |
| Limitaciones, validez y utilidad práctica:..... | 10 |
| Evaluaciones por otros organismos:..... | 12 |
| Valoración del beneficio clínico | 12 |
| Discusión | 13 |
| Conclusión | 22 |
| Grupo de expertos | 24 |
| Anexo..... | 25 |

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 CP del MM generalmente producen y secretan Inmunoglobulinas (Ig) 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). La prevalencia total reportada, del 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 y/o plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia, asociado a daño orgánico atribuible al mieloma: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, síntomas CRAB (por sus siglas en inglés, en base a los órganos afectados: *Calcium, Renal, Anemia, Bone*) (^{6, 7}). Además, también puede diagnosticarse cuando está presente al menos uno de los siguientes marcadores de malignidad: células plasmáticas clonales en MO ≥ 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 presenta otras 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), del (17p13), t (14; 16)] (^{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 progenitores hematopoyéticos (ASCT, por sus siglas en inglés, *Autologous Stem Cell Transplantation*) ha demostrado que prolonga la supervivencia en el MM de nuevo diagnóstico, 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 inducción de primera línea suele consistir en una combinación de un Inhibidor del Proteosoma (IP) (bortezomib, [V de Valcade®]), un medicamento inmunomodulador (IMD) (talidomida, lenalidomida) y dexametasona (D), o la combinación cuádruple de daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona (DaraVTD), seguidos del ASCT. Los pacientes que han recibido ASCT y obtienen respuesta, se beneficiarán de un tratamiento continuado de mantenimiento; el único autorizado en España como mantenimiento posttrasplante 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, las opciones de rescate para los pacientes con MM en recaída y/o refractario (MMRR) se basan preferiblemente en combinaciones de 3-4 medicamentos no usados anteriormente o frente a los que no se presenta resistencia ⁽⁸⁾. En el estudio LocoMMotion, estudio prospectivo, no intervencionista, se probaron hasta 92 distintas combinaciones de tratamientos en pacientes triple-expuestos y no se identificó un tratamiento estándar, siendo la progresión de la enfermedad rápida, con resultados muy modestos en todos los casos. Estos resultados subrayan la necesidad no cubierta que presentan estos pacientes ⁽²⁰⁾.

Para los pacientes con MMRR que han recibido al menos tres terapias previas, refractarios a un IP, un IMD y un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD38, en la actualidad, existen menos opciones de tratamientos autorizados. En estos pacientes, el escenario terapéutico ha cambiado drásticamente con la disponibilidad de tratamientos dirigidos frente a los antígenos BCMA (por sus siglas en inglés, *B-Cell Maturation Antigen*) o GPRC5D (por sus siglas en inglés, *G protein-coupled receptor, class C, group 5, member D*). Estos tratamientos han resultado ser un objetivo idóneo para el desarrollo de tratamientos dirigidos a diana en MM ^(21, 22, 23). Hoy en día, los tratamientos incluyen AcMo anti-BCMA ⁽²⁴⁾, conjugados de anticuerpo y fármaco (ADC), anticuerpos de células T biespecíficos (AcBi) anti-BCMA y anti-GPRC5D, y terapia celular adoptiva con células T con el receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptor*) contra BCMA.

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 ⁽²⁵⁾ recomiendan diversos tratamientos para los pacientes tripe refractarios. Se dispone de las terapias CAR-T anti-BCMA, idecabtagén vicleucel (*ide-cel*) ^(26, 27), ciltacabtagén autoleucel (*cilta-cel*) ^(28, 29), y de varios AcBi. Por un lado, teclistamab, un anti-BCMA ^(30, 31) (medicamento objeto de evaluación en este IPT) y talquetamab, un AcBi dirigido contra GPRC5D de los linfocitos T ^(32, 33). Se trata de medicamentos de terapia dirigida, en monoterapia, para el tratamiento del MMRR en pacientes que han recibido al menos \geq tres líneas previas (incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38. Melflufen (melfalán flufenamida) en combinación con dexametasona, también está autorizado en Europa ⁽³⁴⁾ para el tratamiento de pacientes en esta indicación. Ver Tabla 1 del Anexo sobre opciones terapéuticas relevantes a teclistamab.

Selinexor (inhibidor selectivo de la exportina-E nuclear) en combinación con dexametasona, está autorizado en pacientes con MM penta-refractarios (es decir en una población de pacientes con otra indicación, que han recibido al menos cuatro tratamientos previos, cuya enfermedad es refractaria al menos a dos IP, dos IMID y un AcMo anti-CD38). ^(35, 36).

Teclistamab (Tecvayli®)

Teclistamab es un medicamento autorizado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento ^(30, 31).

Teclistamab se administra por vía Subcutánea (SC). La dosis recomendada 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 Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC). En pacientes que presentan 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 cada dos semanas. Los pacientes deben ser tratados con teclistamab hasta Progresión de la Enfermedad (PE) o toxicidad inaceptable.

Con respecto a los medicamentos previos al tratamiento (premedicación), se deben administrar de 1 a 3 horas antes de cada dosis de la pauta de escalado para reducir el riesgo de SLC: corticosteroides (dexametasona 16 mg por vía oral o Intravenosa, IV); antihistamínicos (difenhidramina 50 mg o equivalente por vía oral o IV); antipiréticos (paracetamol 650 a 1 000 mg o equivalente por vía oral o IV). También puede ser necesaria la premedicación antes de la administración de dosis posteriores en pacientes que repiten dosis en pauta de escalado, debidos a retrasos en la administración, o pacientes que han experimentado SLC. Antes de iniciar el tratamiento con teclistamab, se debe considerar la posibilidad de administrar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus del herpes zóster conforme a las guías locales del centro ⁽³¹⁾.

Teclistamab debe ser administrado por un profesional sanitario con formación, y supervisado por un profesional con experiencia en el manejo de neoplasias malignas específicas. Se debe disponer del equipamiento médico apropiado para el manejo de EA graves, en particular de SLC.

Este medicamento fue inicialmente designado medicamento huérfano (Octubre 2020), pero tras la opinión positiva del CHMP de esta autorización de comercialización, este producto fue retirado por el Titular de Autorización de la Comercialización (TAC) del Registro comunitario de medicamentos huérfanos ⁽³⁷⁾. Este medicamento inicialmente ha recibido una autorización condicional de comercialización ⁽³⁰⁾.

Farmacología ^(30, 31)

Teclistamab (Tecvayli[®]) es un AcBi humanizado de Ig G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA) de tamaño completo, dirigido contra el receptor CD3 de la superficie de linfocitos T y contra BCMA, que se expresa en la superficie de las células malignas de MM del linaje B, así como en los linfocitos B en fase avanzada y en las células plasmáticas.

Teclistamab a través de su unión a los linfocitos T, es capaz de atraer a los linfocitos T CD3+ a la proximidad de las células BCMA+. La activación de los linfocitos T provoca la subsiguiente lisis y muerte de las células BCMA. Esta lisis celular esta medida por la perforina secretada y varias granzimas almacenadas en las vesículas secretoras de los linfocitos T citotóxicos.

Eficacia ^(30, 31)

Los datos de eficacia de teclistamab se basan en los resultados del estudio 64007957MMY1001 (*MajesTEC-1*) de un solo brazo, abierto, multicéntrico, de fase I/II ⁽³⁸⁾. La fase I comprende una parte de escalada de dosis (Parte 1) para identificar la(s) dosis recomendada(s) de fase 2, y otra de expansión de dosis (Parte 2). La fase II (Parte 3) estuvo formada por dos cohortes, A y C. La Cohorte A incluyó 125 sujetos previamente expuestos a 3 tratamientos previos (un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38) y ésta es la cohorte que se utilizó para los análisis principales de eficacia. La cohorte C incluyó 40 sujetos que habían recibido previamente ≥ 3 líneas, entre las que se incluía un IMD, un IP, un AcMo anti-CD3 y un tratamiento anti-BCMA (con CAR-T o un ADC). Los resultados en esta cohorte tienen carácter preliminar y exploratorio, con el fin de observar que ocurre en estos pacientes más refractarios, y con menos opciones de tratamiento.

Basándose en la revisión de los datos de eficacia, farmacocinética, farmacodinámica y seguridad, se seleccionó una dosis de tratamiento de 1500 μ g/kg de teclistamab SC para la fase II del programa clínico.

En la fase I, los pacientes de la Parte 1 debían presentar MMRR o intolerancia a las terapias establecidas incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 en cualquier orden durante el curso del tratamiento. En la Parte 2 (ampliación de dosis), además de los criterios anteriores, el MM debía de ser medible según las directrices actuales publicadas por el IMWG mediante una evaluación de comité central. El criterio de inclusión fundamental en la Parte 3 fue presentar enfermedad

medible mediante evaluación comité central, un nivel de proteína CM en suero $\geq 1,0$ g/dL o nivel de proteína CM en orina ≥ 200 mg/24 horas; o MM de cadena ligera sin enfermedad medible en suero u orina con Cadena Ligera Libre de Ig (CLL) en suero ≥ 10 mg/dL y ratio de Ig kappa-lambda-CLL en suero anormal.

El estudio excluyó a los pacientes que presentaban un estado funcional de la escala de evaluación del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2 . También fueron excluidos los pacientes que habían recibido otras terapias antineoplásicas dentro de los 21 días previos (14 días si tratamiento con IP o radioterapia o 7 días si IMDs) o trasplante autólogo en los 3 meses previos o trasplante alogénico en los 6 meses previos ⁽³⁰⁾. Igualmente, se excluyó a los pacientes con toxicidades de terapias antineoplásicas previas que no hubieran sido resueltas, pacientes con leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldenström, síndrome POEMS, o amiloidosis primaria de cadenas ligeras. Otros pacientes excluidos fueron los que presentaban afectación activa conocida del Sistema Nervioso Central (SNC) o afectación meníngea del MM, accidente cerebrovascular o convulsión dentro de los 6 meses previos, o antecedentes activos o documentados de enfermedades autoinmunes (con la excepción del vitíligo, la diabetes de tipo 1 y la tiroiditis autoinmune previa); también pacientes seropositivos para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), infección por Virus de la Hepatitis B (VHB) o infección por Virus de la Hepatitis C (VHC), pacientes en compromiso pulmonar que requiriesen el uso de oxígeno suplementario, y también aquellos que presentaron alergias, hipersensibilidad o intolerancia a teclistamab o sus excipientes.

La variable principal fue la Tasa de Respuesta Global (TRG) definida como el porcentaje de sujetos que lograron Respuesta Completa estricta (RCe), Respuesta Completa (RC) + Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP) + Respuesta Parcial (RP) evaluado por un Comité de Revisión Independiente (CRI), y según los criterios de respuesta del IMWG de 2016. Los criterios de valoración secundarios incluyeron, Duración de la Respuesta (DR); proporción de pacientes que alcanzaron MBRP, RC o mejor, RCe; Tiempo hasta alcanzar la Primera Respuesta TPR; Supervivencia Libre de Progresión (SLP); Supervivencia Global (SG); y EMR. Entre las variables exploratorias se incluye, tiempo hasta el siguiente tratamiento; y resultados reportados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés, *Patient-Reported Outcomes*), evaluados mediante cuestionarios de calidad de vida, *EORTC QLQ-C30* (por sus siglas en inglés, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), *EQ-5D-DL* (*EuroQol Five Dimension Level*), y la impresión global de gravedad del paciente según *PGIS* (*Patient Global Impression of Severity*).

Para la determinación de la eficacia de teclistamab, en la cohorte A, el tratamiento tenía que tener una actividad antimieloma donde el límite inferior del IC bilateral del 95 % para la TRG fuese superior al 30 %. En la cohorte C, el límite inferior del IC bilateral del 95 % para la TRG debía ser superior al 15 %.

Los datos proporcionados pertenecen en su mayoría, a la fecha de corte de datos del 16 de marzo de 2022.

Resultados Fase I/II (40 sujetos de fase I y 125 de fase II- cohorte A):

En total, se incluyeron 165 sujetos. La mediana de edad era de 64 (33-84) años, con un 15 % de sujetos ≥ 75 años de edad; el 58 % eran hombres; el 81 % eran blancos, el 13 % eran afroamericanos y el 2 % eran asiáticos. Según puntuación ECOG, 33,3 % presentaban ECOG estadio 0, el 66,1 % ECOG 1, y el 0,6 % ECOG 2. Según el ISS al inicio del estudio el 52 % de los pacientes presentaba un estadio I, el 35 % un estadio II y el 12 % un estadio III. El 26 % de los pacientes presentaba resultados citogenéticos de alto riesgo (presencia de del (17p), t (4;14) o t (14;16)). El 17 % de los pacientes tenían plasmocitomas extramedulares.

La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial de MM hasta la evaluación fue de 6 (0,8-22,7) años. La mediana del número de terapias previas fue de 5 (2-14), con un 23 % de pacientes que recibieron 3 terapias previas. El 81,8 % de los pacientes había recibido trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, y el 4,8 % de los pacientes trasplante alogénico previo. El 77,6 % de los pacientes eran refractarios a un IMD, a un IP y a un AcMo anti-CD38.

Los pacientes recibieron dosis iniciales escalonadas de 0,06 mg/kg, y 0,3 mg/kg de teclistamab administradas por vía SC, seguidas de la dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg, administrada por vía SC una vez por semana a partir de entonces.

En un análisis intermedio (fecha de corte de datos más actualizada, 16 de marzo de 2022) y con una mediana de seguimiento de 14,1 meses, la TRG fue del 63,0 % (Intervalo de Confianza, IC 95 %: 55,2; 70,4) en los pacientes tratados con teclistamab (Tabla 2 del Anexo). La tasa de MBRP o mejor, fue del 58,8 % (IC 95 %: 50,9; 66,4) y la tasa de RC o mejor (39,4 %, IC 95 %: 31,9; 47,3).

La mediana de DR para los sujetos tratados fue de 18,4 meses (IC del 95 %: 14,9, No estimable, NE), analizado en el 31,7 % de la población que no había documentado PE o muerte por cualquier causa.

La mediana de tiempo hasta la primera RP, MBRP, mejor respuesta y RC fue de 1,2, 3,8, 2,1 y 3,5 meses, respectivamente.

La mediana de la SLP fue de 11,3 meses (IC del 95 %: 8,8; 17,1). La tasa de SLP estimada a los 12 meses fue del 48,3 % (IC del 95 %: 40,0; 56,0).

La mediana de la SG fue de 18,3 meses (IC 95 %: 15,1; NE). La SG estimada a los 6 meses fue del 80,3 % (IC 95 %: 72,9; 85,9) y a los 9 meses fue del 77,2 % (IC 95 %: 69,2; 83,4). De los pacientes tratados (n = 165), 44 sujetos (26,7 %; IC 95 %: 20,1; 34,1) alcanzaron la negatividad para ERM. De los 65 sujetos con RC o mejor, 30 alcanzaron la EMR, (46,2 %; IC 95 %: 33,7; 59,0).

En el estudio, 51 sujetos (34,0 %), recibieron tratamiento posterior contra MM y/o murieron debido a PE, con una mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento de 12,7 meses (IC 95 %: 10,7; NE). En los índices de calidad de vida, el 35,8 % de los pacientes informaron de una mejora desde el inicio hasta los ciclos 2, 4 y 6 para el estado de salud global, el 23,9 % para el funcionamiento físico, el 68,7 % para la fatiga, y el 78,8 % para una puntuación del dolor con el índice EORTC QLQ-C30. En la escala EQ-5D-5L se informó de una mejora significativa desde el inicio hasta cada uno de los tres ciclos (23,8 %, 28,6 %, y 30,2 %, respectivamente). Por último, en el índice de impresión global del paciente, PGIS, al inicio del estudio, el 13,7 % de los sujetos informó que la gravedad de la enfermedad era nula o leve; y en los ciclos 2, 4 y 6, el 25,9 %, el 47,7 % y el 55,4 % de los sujetos, respectivamente, informaron que la gravedad de la enfermedad era nula o leve.

Cabe mencionar, que se dispone de los datos actualizados de eficacia con teclistamab, tras una mediana de seguimiento de 22,8 meses que apoyan y confirman los resultados de las evaluaciones iniciales. Con este seguimiento, la TRG obtenida ha sido del 63 %, con un 45,5 % de los pacientes que han alcanzado una RC o mejor, y una DR de 21,6 meses (39).

Análisis de subgrupos

La actividad de teclistamab fue consistente en la mayoría de subgrupos analizados (entre los que se encuentran factores como la edad, el sexo, la función renal, la puntuación ECOG de estado funcional, el grado de refractariedad, el tipo serológico de MM, y la clase de riesgo citogenético). El tamaño muestral limitado de algunos de los subgrupos no permite sacar conclusiones definitivas.

Resultados Fase II-cohorte C:

Se incluyeron 40 sujetos. La mediana de edad de los sujetos tratados en la cohorte C fue de 63,5 (32-82) años. Veinticinco sujetos (57,5 %) eran hombres y 15 (36,8 %) eran mujeres. La mayoría de los sujetos (n = 30; 75 %) tenían una puntuación ECOG 1. Entre todos los sujetos tratados, 20 (52,6 %) estaban en estadio I de ISS y 9 (23,7 %) en estadio III de ISS. De los 34 sujetos de los que se tenían datos citogenéticos iniciales, 11 sujetos (32,4 %) tenían al menos 1 anomalía de alto riesgo, más comúnmente la del (17p). Once sujetos (28,9 %) tenían 1 o más plasmocitomas extramedulares al inicio del estudio.

La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial de MM hasta la evaluación fue de 6,5 (1,1-24,1) años. La mediana del número de líneas de terapia previa fue de 6 (3-14). La totalidad (100,0 %) de los sujetos estuvieron expuestos

a tres terapias previas (un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38) y 30 sujetos (aproximadamente el 70 % de la población) estuvieron penta-expuestos (al menos 2 IMD, 2 IP, y al menos 1 AcMo anti-CD38). Todos los sujetos (100,0 %) recibieron terapia anti-BCMA previa; y el 89,5 % tenía un trasplante previo.

La TRG evaluada por un CRI fue del 52,5 % (IC 95 %: 36,1; 68,5). La tasa de MBRP o mejor, fue del 47,5 % (IC 95 %: 31,5; 63,9); y la tasa de RCe fue del 27,5 % (IC 95 %: 14,6; 43,9) (Ver Tabla 2 del Anexo con resultados suplementarios de la cohorte C).

Con una mediana de seguimiento de 11,8 meses, la mediana de DR en los respondedores, no se alcanzó. A los 12 meses, se estimó que el 63,5 % (IC 95 %: 26,0; 85,8 %) de los sujetos seguía respondiendo.

La EMR negativa se alcanzó en 7 pacientes (17,5 %; IC 95 %: 7,3; 32,8). Entre los sujetos con RC o mejor evaluada por un CRI, 7 de 11 sujetos (63,6 %; IC del 95 %: 30,8; 89,1) lograron una EMR negativa.

Análisis de subgrupos

No hubo diferencias en la TRG en los subgrupos analizados. Sin embargo, el tamaño muestral de los subgrupos limita la interpretación de los resultados.

Resultados en población especial

En las dos cohortes en estudio, la población mayor de 65 años (65-74 años) estuvo bien representada (33,3-35 %), no obstante, los porcentajes en lo referente a la TRG fueron inferiores a partir de los 75 años de edad (7,5-14,5 %) y no hubo pacientes mayores de 85 años.

Seguridad

En total, los datos de seguridad proceden de 342 sujetos que habían recibido al menos una dosis de teclistamab en monoterapia en la fecha de corte, marzo de 2022. Los datos de seguridad principales proceden del ensayo principal fase I/II (cohorte A) (n = 165). Además, se han proporcionado datos de soporte del estudio con teclistamab por vía SC (n = 53) y los del estudio con teclistamab por vía IV (n = 84) de la fase I de *MajesTEC-1*, así como datos de la cohorte C de *MajesTEC-1*, fase II (n = 40). El análisis de seguridad de todos los pacientes tratados incluye a todas estas poblaciones excepto a los pacientes de la cohorte C (n = 302 pacientes).

La duración media del tratamiento del estudio en el total de pacientes tratados fue de 7,1 meses (intervalo: 0,03 a 40,87). Ciento sesenta y cinco sujetos (54,6 %) recibieron teclistamab en monoterapia durante al menos 6 meses, 124 sujetos (41,1 %) durante al menos 9 meses, 93 sujetos (30,8 %) durante al menos 12 meses, 35 sujetos (11,6 %) durante al menos 18 meses y 17 sujetos (5,6 %) durante al menos 24 meses. En el ensayo principal fase I/II con cohorte A, la mediana de duración de tratamiento fue de 8,5 meses (intervalo: 0,2 a 24,4 meses), y los pacientes recibieron una mediana de 10 ciclos de tratamiento (duración del ciclo: 21 días en la fase I, y 28 días en la fase II).

En el conjunto de seguridad de todos los pacientes tratados, se notificaron retrasos del ciclo en 169 sujetos (56,0 %), retrasos de la dosis en 52 sujetos (17,2 %) y omisiones de la dosis en 185 sujetos (61,3 %). Así mismo, 13 pacientes (4,3 %) experimentaron EA que conllevaron a una interrupción del tratamiento de estudio y 4 sujetos (1,3 %) a la reducción de la dosis (debido a neutropenia, náusea, vómitos, diarrea, debilidad muscular y diarrea). En el conjunto de seguridad del estudio principal, se informaron retrasos en los ciclos en 96 sujetos (58,2 %), retrasos en la dosis en 24 sujetos (14,5 %) y omisiones de dosis en 117 sujetos (70,9 %). En este conjunto de seguridad del estudio principal, 2 sujetos (1,2 %) interrumpieron el tratamiento, uno debido a una neumonía por adenovirus de grado 3, y uno debido a una Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) de grado 4.

Los EA fueron la razón citada con más frecuencia para los retrasos en los ciclos y para ambos tipos de interrupción de la dosis. La naturaleza de los EA que requirieron una modificación de la dosis fue consistente en todos los conjuntos de datos de seguridad, siendo las razones más comunes, neutropenia, SLC e infecciones.

Todos los pacientes (100 %), tanto en el conjunto total de seguridad, como en el conjunto de seguridad del estudio principal, presentaron, al menos, 1 EA debido al tratamiento.

En base a los datos del estudio principal, los EA de cualquier grado más frecuentes, fueron hipogammaglobulinemia (75 %), SLC (72 %), neutropenia (71 %), anemia (55 %), dolor musculoesquelético (52 %), fatiga (41 %), trombocitopenia (40 %), reacciones en el lugar 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 %). Se notificaron EA 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 %). En el conjunto de seguridad de toda la población tratada no se observaron cambios sustanciales con respecto a los riesgos identificados de la población del EC principal, no obstante, se han notificado dos EA relacionados con alteraciones en la coagulación plasmática, cuya frecuencia cambiaba en el estudio principal con respecto al conjunto de datos de seguridad de todos los tratados.

EA de interés:

- **Síndrome de liberación de citoquinas (SLC):** en el conjunto de seguridad del estudio principal, se notificó SLC en 119 pacientes, el 72 % tras el tratamiento con teclistamab. Un tercio (33 %) de los pacientes experimentaron más de un acontecimiento de SLC. La mayoría de los pacientes experimentaron SLC después de recibir la escalada de dosis 1 (44 %), la escalada de dosis 2 (35 %) o la dosis inicial de mantenimiento (24 %). En menos del 3 % de los 21 pacientes el SLC se presentó por primera vez tras recibir las siguientes dosis. Los acontecimientos de SLC fueron de grado 1 (50 %), de grado 2 (21 %) o de grado 3 (0,6 %). Todos los eventos (100 %) se resolvieron sin secuelas. La mediana de tiempo hasta la aparición del SLC fue de 2 (intervalo: 1 a 6) días después de la dosis más reciente, con una mediana de duración de 2 (intervalo: 1 a 9) días. Los signos y síntomas más frecuentes asociados al SLC fueron fiebre (72 %), hipoxia (13 %), escalofríos (12 %), hipotensión (12 %), taquicardia sinusal (7 %), cefalea (7 %) y elevación de las enzimas hepáticas (elevación de la aspartato aminotransferasa y de la alanina aminotransferasa) (3,6 % cada una). Cabe mencionar que la mayoría de los EA relacionados con medidas de laboratorio tuvieron lugar en el contexto de un SLC o infección.

En el *MajesTEC-1*, se utilizaron medidas de soporte para tratar el SLC en 23 sujetos (57,5 %), de los cuales, el tratamiento con tocilizumab fue requerido en 12 sujetos (30 %).

- **Toxicidad neurológica y neurotoxicidad:** en el conjunto de análisis de seguridad del estudio principal, se notificaron eventos de toxicidad neurológica en 24 (14,5 %) pacientes que recibieron teclistamab a la dosis recomendada de fase II. Los eventos de toxicidad neurológica fueron de Grado 1 (8,5 %), Grado 2 (5,5 %) o Grado 4 (<1 %). El evento de toxicidad neurológica más frecuentemente reportado fue el dolor de cabeza (8 %).

Se notificó ICANS (por sus siglas en inglés, *Immune effector Cell – Associated Neurotoxicity Síndrome*) en el 3 % de los pacientes que recibieron teclistamab a la dosis recomendada. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de ICANS fueron el estado confusional (1,2 %) y la disgrafía (1,2 %). Siete de los 9 acontecimientos de ICANS (78 %) fueron concomitantes con el SLC (durante el acontecimiento o dentro de los 7 días posteriores a su resolución). La mediana de tiempo hasta la aparición del ICANS fue de 4 (intervalo: 2 a 5) días después de la administración de la dosis más reciente, con una mediana de duración de 3 (intervalo: 1 a 20) días. Se usó el tratamiento con tocilizumab en 2 sujetos.

La neuropatía periférica se notificó en 26 sujetos (16 %). De ellos, 17 experimentaron eventos de grado 1, 8 experimentaron eventos de grado 2 y 1 sujeto experimentó un evento de grado 3. Ninguno de estos EA supuso la interrupción del tratamiento con teclistamab y sólo 1 empeoró con el tiempo.

- **Citopenias:** se encuentran entre los EA más frecuentemente notificados en los sujetos tratados del estudio principal (66 % neutropenia, 51 % anemia, trombocitopenia 38 % y 34 % linfopenia). En total, hubo 154 sujetos (93,3 %) tratados del estudio principal que tuvieron al menos un hallazgo de laboratorio de trombocitopenia, neutropenia o linfopenia de grado 3 o 4. Los eventos se consideraron prolongados en 109 sujetos (66,1 %), de estos, la más frecuente fue la linfopenia, notificada en 86 sujetos (52,1 %).
- **Hipogammaglobulinemia:** la incidencia se evaluó en función de los informes de EA de los investigadores, así como con los datos de laboratorio (donde la hipogammaglobulinemia se definió como un valor de IgG posbasal < 500 mg/dL). En el conjunto de datos de seguridad del estudio principal fue notificada en 123 pacientes (75 %). Se administró tratamiento con Ig por vía IV o SC para tratar la hipogammaglobulinemia en el 39 % de los pacientes. Los pacientes deben recibir administración de terapia de reemplazo de Ig.
- **Infecciones:** en el conjunto de datos de seguridad del estudio principal, se notificaron infecciones en 126 sujetos (76,4 %). Las infecciones más frecuentes de cualquier grado fueron: neumonía (18,2 %), COVID-19 (17,6 %), bronquitis (13,3 %), infecciones de vías respiratorias altas (10,9 %), nasofaringitis (9,7 %), sinusitis (8,5 %) e infecciones de tracto urinario (6,7 %). Las infecciones oportunistas se reportaron en un 7,9 % de los sujetos (n = 13). Los patógenos incluyen *Pneumocystis jirovecii*, adenovirus, aspergillus, virus BK, citomegalovirus, y hepatitis B. Hubo un evento de neumonía por adenovirus de grado 3 que conllevó a la interrupción del tratamiento. En el conjunto de seguridad del estudio principal, se informó herpes oral en 4 sujetos (2,4 %) y herpes zóster en 2 sujetos (1,2 %). Se prescribió medicación antiviral profiláctica para el herpes al 92,7 % de los sujetos del estudio principal. También se notificó un caso de LMP más de un año después de iniciar el tratamiento con teclistamab.
- **Eventos adversos inmunomediados:** Se notificaron en 6 sujetos (2,0 %) en el conjunto de análisis de seguridad de todos los tratados. En el conjunto de análisis de seguridad del estudio principal, se informó de enfermedad pulmonar inmunomediada de grado 2 en dos sujetos, con artritis inmunomediada de grado 2 y enterocolitis inmunomediada de grado 1 en un sujeto cada EA.
- **Síndrome de Lisis Tumoral (SLT):** se notificó un caso de grado 3 en el conjunto de análisis de seguridad del estudio principal. El sujeto no presentaba síntomas clínicos y fue diagnosticado basándose únicamente en los resultados de ácido úrico elevado.
- **Neoplasias malignas secundarias:** en el conjunto de análisis de seguridad de todos los tratados, 13 sujetos (4,3 %) experimentaron neoplasias malignas secundarias tras una mediana de seguimiento de 16,3 meses.
- **Reacciones adversas relacionadas con el sitio de inyección:** en el conjunto de análisis total de todos los tratados, 6 sujetos (2,0 %) experimentaron reacciones sistémicas relacionadas con la administración. En el conjunto de análisis de seguridad del estudio principal, se comunicaron un total de 148 reacciones en el lugar de la inyección en 60 sujetos (36,4 %). Entre las reacciones se comunicaron: eritema en el lugar de la inyección en 43 sujetos (26,1 %), prurito en el lugar de la inyección en 13 sujetos (7,9 %) y erupción en el lugar de la inyección en 10 sujetos (6,1 %). La mediana de tiempo desde la última dosis del tratamiento del estudio hasta el inicio de la reacción en el lugar de la inyección fue de 2 días (intervalo de 1 a 11 días) y la mediana de duración fue de 4 días (intervalo de 1 a 328 días).
- **Toxicidad hepatobiliar:** teniendo en cuenta solo los datos del estudio principal, se reportaron incrementos en los valores de transaminasas hepáticas, e hiperbilirubinemia, entorno a un 9,1-12,0 %, y un 4,2 % de los pacientes, respectivamente, siendo la mayoría de estos eventos de grado 1-2, y menos del 5 % fueron de grado 3-4 en la

mayoría de los casos. Estos eventos ocurrieron ente el primer y segundo ciclo de tratamiento, y se asociaron en general al SLC. Además, el estudio de la toxicidad hepatobiliar se llevó a cabo no sólo con los eventos del estudio principal *MajesTEC-1*, sino también con los de otros estudios que estaban en curso con teclistamab. En total, con la base de datos global de seguridad, se identificaron 20 casos de anomalías de la función hepática, de los cuales 5 fueron mortales. Los 5 casos mortales incluyeron 3 casos de insuficiencia hepática mortal: 2 casos mortales se debieron a insuficiencia hepática (1 de los cuales se refirió como hepatitis aguda) y 1 caso mortal se debió a la PE. Los 2 casos mortales restantes fueron por reactivación de hepatitis B y linfocitosis hemofagocítica.

- **Muertes:** en el conjunto de análisis de seguridad de toda la población tratada, se notificaron un total de 132 fallecimientos (43,7 %) en el momento del corte de datos, siendo la PE la causa principal de muerte en la mayoría de los sujetos (84 sujetos, 27,8 %). En el conjunto de análisis de seguridad del estudio principal, 68 sujetos (41,2 %) habían muerto a fecha de corte de datos. Según la evaluación del investigador la principal causa de muerte fue, en 41 sujetos (24,8 %) debido a la PE, 19 (11,5 %) debido a EA y 8 (4,8 %) por otras causas. De las 19 muertes por EA, 12 fueron consecuencia de la COVID-19. El resto de muertes por EA fueron debidas a neumonía, hemoperitoneo, neumonía estreptocócica, LMP, insuficiencia hepática y shock hipovolémico en un sujeto cada EA.

Inmunogenicidad: los pacientes tratados con teclistamab en monoterapia por vía SC (n = 238) fueron evaluados para detectar Ac anti-medicamento, ADA (por sus siglas en inglés, *Anti-Drug Antibodies*), frente a teclistamab mediante técnicas de inmunoensayo basadas en electroquimioluminiscencia. Un sujeto (0,4 %) desarrolló Ac neutralizantes frente a teclistamab de bajo valor cuantitativo. No se encontró relación entre el desarrollo de SLC o reacciones en el sitio de inyección y el desarrollo de Ac neutralizantes.

Seguridad en poblaciones especiales: las embarazadas y mujeres en periodo de lactancia fueron excluidas de la participación en el estudio, por lo que no existen datos en esta población. En la población > 65 años, no se observaron diferencias notables con respecto a la población general.

Información de seguridad en la cohorte C del estudio en fase II: en el momento de la fecha de corte de datos, 17 pacientes se encontraban aún en tratamiento (42,5 %). La principal razón de discontinuación fue la PE (n = 14; 35 %) o muerte (n = 7; 15,9 %). Los datos de seguridad disponibles actualmente son consistentes con los observados en el grupo del estudio principal. Se ha observado que el único caso actualmente informado de ICANS grado 3 ocurrió en un sujeto dentro de esta cohorte.

Limitaciones, validez y utilidad práctica:

Los resultados de eficacia y seguridad de teclistamab se han demostrado principalmente en un ensayo principal de fase I/II, de un solo brazo, multicéntrico y multinacional. Las TRG fueron consistentes a lo largo de las diferentes regiones/localizaciones donde se realizaron los EC; y la población europea y española estaban bien representadas.

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 del tratamiento, sin embargo, es una variable subrogada que no siempre proporciona datos del beneficio clínico en supervivencia. 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 ya que permiten observar el tiempo de eficacia del tratamiento esperado en la práctica clínica.

Entre la población incluida, y como dato relevante, cabe mencionar que el TAC ha incluido una cohorte exploratoria para estudiar la eficacia de teclistamab en pacientes con un tratamiento previo anti-BCMA (ADC o células CAR-T),

además de ser triple-refractarios. Teniendo en cuenta la mayor necesidad médica insatisfecha en estos pacientes, los resultados de la cohorte C se consideran valiosos para respaldar aún más el posible beneficio de la disponibilidad inmediata de teclistamab en la población de pacientes con MMRR triple refractarios.

No obstante, existe incertidumbre sobre la eficacia y seguridad del mismo, debido principalmente a:

- En general, los sujetos del estudio estaban muy seleccionados, y a pesar de que eran pacientes muy pretratados, los pacientes presentaban una buena forma física (ECOG 0-1), en su mayoría habían sido sometidos a un trasplante y los pacientes de edad avanzada estaban infrarrepresentados, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a otros pacientes en peor estado. Los pacientes con signos de afectación del SNC o meníngea, así como pacientes con leucemia de células plasmáticas se han excluido y no se puede extrapolar el efecto, por lo tanto, a estas poblaciones. Igualmente, los pacientes más gravemente afectados con MM (ejemplo anemia, fallo renal, e hipercalcemia) fueron excluidos del estudio. Por otro lado, otros pacientes que presentan mucha carga de enfermedad, como los pacientes con plasmocitomas extramedulares se consideran limitados (constituyendo un 17 % en el estudio principal fase I/II y un 28,9 % en la cohorte C de la fase II, en este último caso, más representativo). Por lo tanto, los resultados del estudio principal no se pueden generalizar en su totalidad a la población diana de MMRR triple refractaria aunque si bien es cierto, están en línea con el tipo de pacientes reclutado en los EC ^(40, 41, 42).
- La relevancia clínica de los umbrales determinados para la TRG con el objetivo de afirmar la eficacia, especialmente para la cohorte A (es decir, TRG 30 %) no está muy clara teniendo en cuenta las opciones disponibles en MM avanzado. Por ejemplo, con ide-cel la TRG ha sido del 67 % (IC 95 %: 59,4; 74,9), con cilta-cel, del 84,1 % (IC 95 %: 76,0; 90,3) en las poblaciones *ITT*, con talquetamab la TRG ha sido del 74,1 o 71,7 % en función de si se administraba semanalmente o quinquenalmente (los respectivos IC 95 % son: 66,1; 81,1 en la dosis semanales, y 63,7; 78,9 en la dosis quinquenal), con belantamab mafodotina fue del 32 % (IC 97,5 %: 21,7; 43,6) (este medicamento ya no se encuentra autorizado), con selinexor en combinación con dexametasona, fue del 25,3 % (IC 95 % 16,4; 36), y con melflufen en combinación con dexametasona fue del 28,8 % (IC 95 %: 17,1; 43,1). No obstante, el desarrollo clínico de algunas de estas inmunoterapias ha sido más o menos paralelo.
- Durante la evaluación de la RC se ha utilizado una técnica de inmunofijación, y aunque los datos disponibles, parecen indicar que la interferencia de teclistamab podría ser limitada, debido al pequeño tamaño muestral no se pueden extraer conclusiones definitivas. Es por ello que durante la evaluación de la autorización de comercialización se ha recomendado la evaluación de la posible interferencia de teclistamab con las técnicas de inmunofijación.
- La evaluación de la eficacia de teclistamab se basa en un estudio de un solo brazo, realizado sin brazo de control activo. Esto plantea limitaciones bien conocidas con respecto a la interpretación de los datos, en particular con respecto al sesgo de selección y la evaluación del tiempo transcurrido hasta la aparición de eventos, en particular variables como SLP, SG y TPR son difíciles de interpretar. Lo mismo ocurre con la evaluación de PROs en un estudio abierto, ya que no es posible excluir con razonable certeza el impacto positivo de tratamientos concomitantes dirigidos a mejorar los síntomas. Al no haber datos comparativos con otras opciones terapéuticas, en el contexto de la autorización condicional se ha solicitado la realización de un estudio de fase 3, (*MMY3001*; *MajesTEC-3*) donde se evaluará la eficacia de teclistamab en combinación con daratumumab frente a otras alternativas elegidas por el investigador (daratumumab, pomalidomida y dexametasona; o daratumumab, bortezomib, y dexametasona) en pacientes adultos con MMRR en etapas tempranas de tratamiento (por ejemplo cuando han recibido de 1-3 líneas de tratamiento).
- Con respecto a los datos de seguridad, la incertidumbre es especialmente pertinente en relación con los efectos que tienen una alta prevalencia subyacente en la población de pacientes, en particular, las citopenias, las

infecciones y la hipogammaglobulinemia. Además, el tamaño global de la población de seguridad, y en particular el de la cohorte C, sigue siendo limitado. El número de pacientes incluidos en el estudio para valorar la eficacia y seguridad es insuficiente. Es por ello que serán necesarios más datos a largo plazo de este estudio *MajesTEC-1*, que aún está en curso, así como los resultados del estudio en fase 3, *MMY3001 (MajesTEC-3)*. La finalización de *MajesTEC-3* está prevista para el primer trimestre de 2028.

Evaluaciones por otros organismos:

En Europa, en Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*, por sus siglas en inglés), el *NICE*, no ha podido realizar una recomendación sobre teclistamab para el tratamiento del MMRR después de 3 o más terapias en adultos, debido a falta de documentación con respecto a la evidencia, y se revisará la documentación si la empresa decide hacer una presentación de los datos (⁴³).

En Francia, la *Haute Autorité de Santé (HAS)*, por sus siglas en francés) ha autorizado el acceso precoz en esta indicación, cuando se hayan agotado el resto de opciones terapéuticas (excluidas las terapias celulares), de acuerdo a una reunión de consulta multidisciplinar (⁴⁴).

Valoración del beneficio clínico

Se considera que el beneficio clínico se ha demostrado en la población del estudio *MajesTEC-1*, en una población muy pretratada, y con un buen estado funcional. La dosis recomendada ha sido la de 1500 µg/kg.

Teclistamab ha demostrado en la población tratada, tras una mediana de seguimiento de 14,1 meses, estar asociado a una TRG del 63 %, 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. Los datos de seguimiento de 22,8 meses, refuerzan estos resultados, con un seguimiento de 22,8 meses, las TRG han sido del 63 %, con RC en el 45,5 % de los sujetos y DR de 21,6 meses (³⁹).

A pesar de las limitaciones de las comparaciones indirectas, la respuesta clínica observada con teclistamab muestra una tasa de respuesta en línea a las observadas con los últimos medicamentos autorizados, como ide-cel, cilta-cel, o talquetamab, y muy por encima de los resultados descritos en la literatura con otros estándares de tratamiento disponibles en el momento de la autorización, como belantamab mafodotina (actualmente ya no se encuentra autorizado), melflufen en combinación con dexametasona, y selinexor en combinación con dexametasona. Las principales incertidumbres respecto a la eficacia de teclistamab son la magnitud y duración de los efectos “reales” ya que el EC principal no tiene comparador, el número de pacientes tratados es limitado y el período de seguimiento no se considera lo suficiente amplio para confirmar estos datos.

Los EA con teclistamab son similares a los notificados con las otras opciones terapéuticas, si bien el perfil de seguridad parece ser un poco más favorable. Los principales problemas de seguridad notificados han sido el SLC, la neurotoxicidad, las citopenias, las infecciones, la hipogammaglobulinemia, las reacciones en el lugar de inyección, y los fallecimientos. Dado que el seguimiento de los pacientes en *MajesTEC-1* aún está en curso, se esperan más datos para seguir caracterizando la seguridad a largo plazo de teclistamab y los riesgos identificados asociados a su uso.

Discusión

La autorización condicional de comercialización de teclistamab estuvo respaldada por los datos del estudio de fase I/II no controlado de un solo brazo (*MMY1001; MajesTEC-1*). 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 tratamientos previos contra el mieloma, incluyendo: un IMD, un IP, y un AcMo anti-CD38, y habían presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

Con respecto a los datos de eficacia, el análisis intermedio muestra que, en una mediana de tiempo de seguimiento de 14,1 meses, la TRG fue del 63,0 % (IC 95 %: 55,2; 70,4 %) según la evaluación de un CRI. Con una mediana de seguimiento de 22,8 meses, se confirmaron estos resultados ⁽³⁹⁾.

En lo que respecta a variables secundarias, también se consideran de interés los resultados de la tasa de MBRP (58,8 %, IC 95 %: 50,9; 66,4), y la tasa de RC o mejor (39,4 %, IC 95 %: 31,9; 47,3) en el contexto de una enfermedad tan avanzada. No obstante, cabe destacar que, dado que teclistamab es un anticuerpo anti-IgG lambda, no se pueden excluir las posibles interferencias en los ensayos de inmunofijación para medir la RC. Esta posible interferencia ya ha sido reportada con otros Ac utilizados en MM ⁽⁴⁵⁾, y dada el pequeño tamaño muestral del ensayo principal, el CHMP ha recomendado al TAC la investigación de la posible interferencia entre teclistamab y las técnicas de inmunofijación. Las respuestas EMR negativas, se alcanzaron en el 26,7 % de los sujetos tratados (IC 95 %: 20,1; 34,1), y 30 de 65 sujetos con RC o mejor lograron negatividad de EMR (46, 2 %; IC 95 %: 33,7; 59,0). Estos datos de EMR sugieren que aproximadamente la mitad de las RC fueron profundas, lo cual es importante, ya que en general las respuestas profundas se asocian a respuestas más duraderas y a un pronóstico más favorable, si bien es cierto que, de acuerdo con la guía de la EMA sobre el uso de EMR en MM, y artículos relacionados, esta correspondencia no está confirmada de forma robusta y es necesario estudiarla para los diferentes estadios de la enfermedad ^(12, 13, 14, 15, 16, 17, 46).

La DR es esencial para demostrar el beneficio clínico. La mediana de la DR para los sujetos tratados del estudio principal fue de 18,4 meses (IC del 95 %: 14,9; NE) con un 68,3 % de respondedores censurados, es decir solo se evaluó en el 31,7 % de la población que no había documentado PE o muerte por cualquier causa. La mediana de la DR con los datos actualizados de seguimiento a 22,8 meses fue de 22,6 meses. La mediana de la SLP del análisis primario fue de 11,3 meses (IC del 95 %: 8,8; 17,1). Se realizó un análisis de sensibilidad en el que se consideró que 13 sujetos adicionales tuvieron un evento de SLP en comparación con el análisis inicial, 11 de los cuales habían interrumpido el tratamiento. Según esta definición más conservadora, la mediana de SLP fue de 9,8 meses (IC 95 %: 6,9; 12,5). En lo que se refiere a la mediana de la SG en la evaluación primaria fue de 18,3 meses (IC 95 %: 15,1; NE), pero se estimó inmaduro. En cualquier caso, tanto si se tiene en cuenta el análisis de sensibilidad para SLP, como si no se tiene, las variables de tiempo hasta el evento, (en este caso SLP y SG) son difíciles de interpretar en el contexto de un EC de un solo brazo, sin comparador.

La variable exploratoria del porcentaje de pacientes que recibieron un tratamiento anti-mieloma ulterior debido a PE fue de entorno a un 34 % de la población tratada. Y los resultados de calidad de vida mostraron algo de mejoría en aproximadamente 1/3-1/4 de los pacientes tratados (los porcentajes son diferentes en función del índice utilizado). Así con todo, globalmente, los resultados de eficacia sugieren que el tratamiento con teclistamab 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-expuestos.

No se encontraron diferencias significativas en el análisis de los distintos subgrupos (realizados con una finalidad descriptiva). Se observaron peores respuestas en los subgrupos de pacientes con mayor carga de enfermedad, pero este efecto tendrá que evaluarse apropiadamente en estudios diseñados con tal fin, ya que el tamaño muestral en estos subgrupos era muy limitado.

El BCMA soluble es un biomarcador de MM en sangre periférica que se correlaciona con el número total de células plasmáticas normales y malignas. En el estudio principal se observaron tasas de respuesta más bajas en los pacientes con los niveles séricos de BCMA basales más altos en comparación con los pacientes con niveles de BCMA en suero más bajos: la TRG fue del 26,8 % (IC 95 %: 14,2; 42,9) en pacientes con niveles altos frente al 75,2 % (IC 95 %: 66,5; 82,6) en pacientes con niveles bajos, y la tasa de RC fue del 17,1 % (IC 95 %: 7,2; 32,1) frente al 46,3 % (IC 95 %: 37,2; 55,6), respectivamente. Esta misma observación también se realizó en el ensayo principal con ide-cel⁽²⁶⁾. El TAC de teclistamab justificó esta diferencia debido que los sujetos del subgrupo de BCMA en suero alto eran más propensos a tener características asociadas con una alta carga tumoral, como la presencia de plasmocitoma (36,6 % frente al 9,9 % respectivamente), infiltrado masivo de células plasmáticas en la MO \geq 60 % (20,5 % frente al 7,6 %, respectivamente) y estadio avanzado ISS III (30 % frente al 6,7 %, respectivamente). Así, es posible que el aumento de los niveles de BCMA soluble pueda estar relacionado con peores respuestas a teclistamab, y las posibilidades de recaída posterior. Los resultados de los ensayos farmacocinéticos del programa de desarrollo clínico de teclistamab no han mostrado estas diferencias en términos de eliminación de teclistamab. Así, en ausencia de datos controlados, no se puede responder a la pregunta de si los niveles elevados de BCMA en suero deben considerarse como un factor de pronóstico general o un predictor de la eficacia de teclistamab⁽⁴⁷⁾ y se deberán de evaluar en ensayos apropiados las posibles diferencias entre estos grupos de pacientes.

Respecto a las recaídas, teniendo en cuenta únicamente los datos del ensayo principal, 41 sujetos fallecieron (24,8 %) debido a PE tras el tratamiento con teclistamab; y tal y como se ha mencionado previamente, 51 sujetos (34,0 %) recibieron un tratamiento posterior anti-mieloma por falta de eficacia y PE. 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 \geq 4), edad, estratificación ISS inicial, tipo de enfermedad, tratamiento puente recibido, grupo de riesgo citogénico, o la presencia de enfermedad extramedular son características que pueden afectar a los resultados, sin embargo, no se han podido confirmar con el análisis de subgrupos realizado con teclistamab, debido al reducido tamaño muestral de muchos de estos subgrupos. 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^(48, 49, 50). El desarrollo de ADA podría ser otro mecanismo de recaída. En el caso de teclistamab, y en comparación con las terapias CAR-T (ide-cel y cilta-cel) o talquetamab (con talquetamab se sabe que se generaron ADA, pero no se sabe cuántos de ellos fueron Ac neutralizantes), solo un paciente desarrollo Ac neutralizantes, sin considerarse cuantitativamente importante. 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 teclistamab. Otra posibilidad podría ser la presencia de enfermedad extramedular (que en este ensayo fue notificada en el 17 % de los pacientes del estudio principal). 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" donde teclistamab podría no ejercer tan "fácilmente" su efecto⁽⁵¹⁾. 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 teclistamab, dando lugar a las recaídas observadas en algunos de estos pacientes.

Los datos proporcionados de la cohorte C, a pesar de su carácter preliminar y exploratorio, son indicativos de la eficacia de teclistamab en una población más gravemente afectada con un elevado porcentaje de sujetos que penta-refractarios (70 %) y que habían estado expuestos también a otra terapia anti-BCMA (100 %). La TRG observada fue más baja que la observada en el estudio principal en la cohorte A, 63 % frente 52,5 % en la cohorte C. Esto además está respaldado por los datos observados en las variables secundarias, que fueron más bajas, en particular las RCe (32,7 % en población del estudio principal frente 27,5 % en cohorte C). Entre los subgrupos de pacientes que habían recibido un ADC dirigido a BCMA y terapia CAR-T, no se observaron diferencias notables entre ambos grupos.

Los datos de seguridad disponibles para el teclistamab proceden del estudio *MajesTEC-1* en curso, en el que un total de 342 sujetos han sido expuestos a monoterapia con teclistamab. De ellos, 165 sujetos han sido expuestos a la dosis de registro propuesta. La mediana de la duración de seguimiento en el grupo del ensayo principal fue de 14,1 meses, y la mediana de la duración del tratamiento fue de 8,5 meses, con un 42 % de sujetos que siguieron en tratamiento. En una proporción considerable de sujetos se requirieron algunas modificaciones de la dosis, pero la interrupción del tratamiento debido a un EA fue poco frecuente (2 pacientes).

Los principales problemas de seguridad observados del tratamiento con teclistamab están en línea con lo observado con las recientemente autorizadas terapias CAR-T (ide-cel y cilta-cel) y AcBi (talquetamab). En particular, SLC, toxicidad neurológica, citopenias, infecciones, y muertes. Si bien, y en comparación con las terapias CAR-T, los eventos de neoplasias malignas secundarias, e inmunogenicidad (que también ocurrieron con talquetamab) son de muy baja frecuencia con teclistamab. No obstante, la hipogammaglobulinemia debe tratarse de forma adecuada debido a su elevada frecuencia en pacientes tratados con teclistamab, y la posible ocurrencia de toxicidad hepatobiliar más allá de su concurrencia con la SLC deberá de estudiarse detenidamente.

La fuerte y rápida activación de las células T, que genera un aumento exagerado de su proliferación; genera un aumento de la producción de citocinas como: INF- γ , IL-2, IL-6 e IL-1, síndrome conocido como SLC. Durante el tratamiento con teclistamab, el 72 % de los pacientes comunicó SLC. En *MajesTEC-1*, el uso de la premedicación era obligatorio según el esquema específico previsto en el protocolo con el objetivo de disminuir los SLC. A pesar de ello, el bloqueo del receptor de IL-6 con tocilizumab sigue siendo la terapia farmacológica principal para el SLC ⁽⁵²⁾, y tocilizumab se utilizó como parte de las medidas de tratamiento en el 30 % de los sujetos que presentaron SLC. En general, la naturaleza y las características del SLC notificado con teclistamab es de un perfil que parece menos grave que el notificado, por ejemplo, con las terapias CAR-T. Los macrófagos ocupan un lugar muy importante en la patogenia del SLC, cuando se activan secretan cantidades excesivas de las citoquinas mencionadas previamente. Con ide-cel, y cilta-cel se han reportados síndromes raros relacionados con la activación excesiva de macrófagos, como el Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM), o el síndrome hemofagocítico, que presenta un cuadro clínico similar; sin embargo, con teclistamab no se ha reportado ningún síndrome de características similares. A veces, las citocinas 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. Es reversible, aunque algunos síntomas pueden tardar más tiempo en resolverse. Con teclistamab, 7 de los 9 acontecimientos (78 %) de ICANS fueron concomitantes con SLC. La fisiopatología y mecanismo de acción detrás del desarrollo de ICANS es muy variada ⁽⁵³⁾. Los EA hematológicos, como la neutropenia, la anemia, la trombocitopenia y la linfopenia, así como las infecciones, en particular las respiratorias, también se notificaron con frecuencia y están en línea con lo reportado tras el uso de AcBi ^(32, 54, 55) y con la propia PE. Las neoplasias malignas secundarias son un riesgo bien conocido en pacientes con MM ⁽⁵⁶⁾, y con teclistamab, se reportaron en 13 pacientes. Los pacientes con MM con supervivencia a largo plazo pueden desarrollar cualquier tipo de neoplasia secundaria, siendo los más frecuentes la LMA y los Síndromes Mielodisplásicos (SMD). Los pacientes del EC principal, han estado expuestos a una de mediana de 5 (2-14) terapias previas y cada una de ellas conlleva un riesgo potencial de neoplasias secundarias. Por otro lado, solo se comunicó un caso de SLT, debido entre otras cosas a un posible aumento de la liberación de productos derivados de muerte celular, pero se resolvió favorablemente. La hipogammaglobulinemia o inmunoparesis es una característica frecuente de los pacientes con MM cuando se elimina la policlonalidad de las Ig, y es uno de los procesos que puede estar detrás de los cambios en el microambiente tumoral ⁽⁵⁷⁾. Sin embargo, la evaluación de un posible papel contributivo de teclistamab en el desarrollo de hipogammaglobulinemia, más allá de los mecanismos intrínsecos de la enfermedad, es complicada debido a la ausencia de un grupo de control. No obstante, teclistamab es esperable que provoque una reducción del número de células B, lo que puede dar lugar a la aparición de una nueva hipogammaglobulinemia o a un empeoramiento de la misma. Las reacciones en el lugar de la inyección, tras la

administración SC son comunes, y cabe mencionar que entre los sujetos que experimentaron este tipo de reacciones, estas reacciones se caracterizaron por una elevada frecuencia de eritema. Sobre los eventos mortales identificados de toxicidad hepatobiliar (usando datos de la base de datos global), aunque pueden haberse dado en el contexto del tratamiento con teclistamab, existen factores de confusión y etiologías alternativas en la mayoría de los casos, que no permiten sacar conclusiones claras debido a la ausencia de una base mecanística identificable para determinar una hepatotoxicidad directa. Además, la mayoría de las elevaciones de transaminasas asociadas con teclistamab ocurrieron en el contexto del SLC. Para finalizar, la tasa de mortalidad tras el tratamiento con teclistamab fue muy elevada (cifras además que han aumentado con el seguimiento), si bien es cierto que las cifras son entendibles teniendo en cuenta la población de pacientes tan pretratada y sin más opciones de tratamiento que conlleva PE. En este sentido, en comparación con ciltacab, la cifra de mortalidad resultó ser más elevada, y fue algo más baja que lo reportado con talquetamab e idecab, sin embargo, una comparación indirecta no ajustada de estas características no está exenta de sesgos, y no se pueden extraer conclusiones sólidas y mucho menos definitivas.

Queda por determinar y caracterizar la eficacia y seguridad de teclistamab a largo plazo tras la evaluación de los resultados del estudio *MajesTEC-1* que aún está en curso. Los datos de la autorización proceden de la evaluación primaria (mediana de seguimiento de 14,1 meses) y actualmente se dispone de datos más actualizados, con una mediana de seguimiento de 22,8 meses, aunque el estudio aún está en curso. En esta última evaluación no se han notificado nuevos EA. Se presentarán nuevos datos de seguridad del estudio principal *MajesTEC-1*, cuya finalización se espera para finales del año 2028. De la misma se presentarán datos comparativos con otras opciones terapéuticas a través del estudio *MajesTEC-3*, estudio que servirá de apoyo y refuerzo no solo de los datos de eficacia del estudio principal, sino también de seguridad.

Los pacientes que han recibido 3 o más líneas de tratamiento, incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 apenas disponen de opciones de tratamiento. En el estudio *LocoMMotion* ⁽²⁰⁾ se evidenció que estos pacientes no presentan una tasa de respuesta superior al 29,8 %, sin prácticamente RC, con una SLP de 4,6 meses y una esperanza de vida de 12,4 meses. De las 92 combinaciones de estándar de tratamiento recibidas por los pacientes en este estudio, no se determinó un estándar de tratamiento claramente definido para pacientes expuestos a tres clases terapéuticas en la práctica real. Esta falta de terapia estándar demuestra que estos pacientes presentan pocas opciones de tratamiento bien establecido.

Belantamab mafodotina fue el primer AcMo humanizado conjugado anti-BCMA IgG1. Su uso se autorizó en Europa en pacientes adultos con MM que habían recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad era refractaria a un IP, un IMD, y un AcMo anti-CD38, y que habían demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia, por lo que la indicación no es exactamente la misma que para teclistamab. En el EC multicéntrico de fase II, aleatorizado (con dos grupos de dosis de belantamab mafodotina) y abierto (*DREAMM-2*) se probó la eficacia y seguridad en 196 pacientes con MMRR al menos 3 o más líneas previas (MMRR como cuarta línea de tratamiento). Los pacientes del ensayo presentaron una edad mediana de 65 años, la mayoría estado funcional ECOG 0-1 (33-55 %), 43 % en estadio ISS III, 42 % con citogenética de alto riesgo y con una mediana de líneas previas de 7. 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. La RCE se alcanzó en el 2 % de la población, la RC en el 1 %, la MBRP en el 11 % y la RP en el 13 % de la población. Las medianas de DR, SLP y SG fueron de 11 meses, 2,8 meses y 13,7 meses, respectivamente ^(58, 59). Entre los EA reportados, se informó de anemia, trombocitopenia y eventos corneales (queratopatía y microquistes) y otros EA oculares, y se reportó una baja incidencia de infecciones respiratorias de grado 3. Debido a los EA oculares reportados, la agencia americana reguladora de evaluación de medicamentos, FDA (por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) aprobó belantamab mafodotina dentro de un programa de evaluación y mitigación de riesgo ⁽⁶⁰⁾. No obstante, la FDA recientemente retiró la autorización de comercialización de belantamab mafodotina en EE. UU., en base a los resultados del ensayo *DREAMM-3* confirmatorio de fase III, aleatorizado y abierto ^(61, 62, 63). La EMA también

recomendó la no renovación de la autorización condicional, y la Comisión ha confirmado recientemente la revocación de la autorización ⁽⁶⁴⁾. El ensayo confirmatorio *DREAMM-3* comparaba la eficacia en monoterapia de belantamab mafodotina en comparación con pomalidomida en combinación con dexametasona, en pacientes con MMRR que fueron tratados con al menos 2 líneas previas de tratamiento, incluido 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 dexametasona. La TRG también fue más alta en el grupo de belantamab mafodotina 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 mafodotina en comparación con los 8,5 meses en el grupo de pomalidomida con dexametasona, pero a los 12 meses las tasas de DR favorecieron a los pacientes con belantamab mafodotina 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 mafodotina y 21,1 meses en el brazo de pomalidomida con dexametasona (HR = 1,14; IC 95 %: 0,77; 1,68). Un análisis de eficacia descriptivo (no fue preespecificado a nivel estadístico) con tiempo de seguimiento adicional de 10 meses posteriores al análisis primario ⁽⁶⁵⁾, fue consistente con respecto a los resultados obtenidos, a favor de belantamab mafodotina, en particular para la SLP (HR = 0,90; IC 95 %: 0,65–1,24) y DR (25,6 meses; IC 95 %: 20, 7 meses–no alcanzada), y se observó una mayor madurez con respecto a los datos de SG (HR = 1,03; IC 95 %: 0,74; 1,43), con un 48,6 % de los datos analizados. Los datos de seguridad no mostraron ningún problema de seguridad adicional.

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 dexametasona en pacientes adultos con MM que han recibido al menos cuatro tratamientos, y cuya enfermedad es refractaria al menos a dos IP, dos agentes IMD y un AcMo anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. 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 teclistamab. El estudio multicéntrico de fase IIb, de un solo grupo y abierto *STORM-II* ⁽³⁵⁾, 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 ⁽³⁵⁾. En los 83 pacientes con RRMM refractario dos IP, dos IMD y un AcMo anti-CD38, la TRG fue del 25,3 % (IC 95 %: 16,4; 36) y la mediana de DR de 3,8 meses (IC 95 %: 2,3; 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 ensayos clínicos). 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. Desde julio de 2022, selinexor también está indicado en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo, en combinación con bortezomib y dexametasona ⁽³⁶⁾.

Melflufen (melfalán flufenamida) en combinación con dexametasona fue autorizado en Europa en agosto de 2022 ⁽³⁴⁾ 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 melflufen proviene del estudio *HORIZON* de fase II, multicéntrico y de un solo brazo. Según la evaluación realizada por el investigador, y con los datos más actualizados de la FT, la TRG fue del 28,8 % (IC 95 %: 17,1; 43,1), y la DR fue de 7,6 meses (IC 95 %: 3,0; 12,3). Además, melflufen + D demostró actividad en un subgrupo de pacientes con enfermedad extramedular (41 %), enfermedad bastante agresiva y resistente que se asocia a un mal pronóstico ⁽⁶⁶⁾.

En agosto de 2021 fue autorizado ide-cel ⁽²⁶⁾. La eficacia del ide-cel se sustenta en el ensayo principal de fase II, BB2121-MM-001 (*MM-001, KarMMa-7*), un estudio abierto, multicéntrico y de un solo brazo (no controlado), en pacientes adultos con MMRR que habían recibido al menos tres líneas previas de tratamiento, 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 jóvenes (edad media de 61 años) y con buen estado funcional (grado funcional ECOG 0-1) y selectiva con respecto a comorbilidades. La mediana de tratamiento previo era de 6 terapias previas. El intervalo de dosis se restringió 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; 81,1), con una RC del 32,8 % (IC 95 %: 24,7; 40,9) en los pacientes tratados con ide-cel, y en los pacientes ITT, la TRG fue del 67,1 % (IC 95 %: 59,4; 74,9), con una RC del 30 % (IC 95 %: 22,4; 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, con una mediana de 21,5 meses. 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 consistentes con el mecanismo de acción de las terapias CAR-T (entre los que se encuentra el SLC, SAM, problemas de toxicidad neurológica, citopenias, e infecciones). Y la mortalidad debida a cualquier causa también ha sido elevada. Los resultados del EC principal han sido contextualizados y confirmados en una publicación reciente con datos de 196 pacientes del mundo real tratados con ide-cel ⁽⁶⁷⁾. De ellos, 120 pacientes, el 75 %, no habrían podido participar en el estudio *KarMMa-7* debido a la presencia comorbilidades (disfunción orgánica, exposición previa a anti-BCMA, citopenias, y un ECOG elevado). Las TRG fueron del 84 %, y las RC del 42 % (si bien es cierto en este caso que la determinación de las respuestas no fue por un CRI sino por el investigador, sin ser necesaria la confirmación del resultado). La DR fue de 8,6 meses.

En este sentido, otra terapia relevante como comparador, es cilta-cel. Los datos publicados proceden del estudio *CARTITUDE-1* ^(28, 29, 68), fase Ib-II, abierto, multicéntrico y de un solo grupo con 113 pacientes incluidos, de los cuales 97 recibieron cilta-cel. Al igual que los pacientes incluidos en el EC con ide-cel, se trataba de pacientes muy pre-tratados (con una mediana de 5 tratamientos previos en la población sometida a leucaféresis), que habían sido sometidos previamente a ASCT (88 %), jóvenes (edad media de 61 años) y sin comorbilidades significativas. Sin embargo, los pacientes incluidos en los estudios *KarMMa-7* y *CARTITUDE-1* son diferentes en cuanto a que en el *KarMMa-7* todos los pacientes habían presentado refractariedad al último tratamiento (progresión durante el tratamiento o en los 60 días posteriores a su finalización) mientras que en *CARTITUDE-1* los pacientes habían progresado durante o en un plazo de 12 meses después del último tratamiento. 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. Se observaron respuestas muy duraderas, sin alcanzar la mediana de DR (IC 95 %: 23,3 meses, NE). Los resultados en la EMR indican que la mayoría de los respondedores completos lograron respuestas profundas a la terapia (43,3 %) en la población tratada ^(28, 69). La mediana de SLP basada en la evaluación del CRI no se alcanzó (IC 95 %: 24,54; NE) 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 tampoco se alcanzó. La tasa de SG a los 27,7 meses fue del 76, 2 % (n = 96). Entre los EA reportados, se encuentran EA hematológicos de grado 3-4 como neutropenia, anemia leucopenia, trombocitopenia y linfopenia. El SLC ocurrió en el 95 % de los pacientes. Otros EA graves reportados fueron sepsis y neumonía. La neurotoxicidad de las células CAR-T+ se produjo en el 21 % de los pacientes. Además, al igual que en el caso de ide-cel, la mortalidad por cualquier causa también fue elevada.

Los resultados de los análisis intermedios de los EC en fase 3, tanto de ide-cel (*KarMMa-3, MM-003*, ⁷⁰) como de cilta-cel (*CARTITUDE-4, MMY3002*, ⁷¹) han sido recientemente publicados. En ambos casos, cada tratamiento por separado demuestra una mejora en la SLP y TRG, y otras variables secundarias, frente a estándares de tratamientos en pacientes

más refractarios con MMRR (sujetos triple-refractarios con MMRR que habían recibido de 2-4 regímenes previos en el caso del ensayo de fase 3 de ide-cel, y sujetos refractarios a lenalidomida que habían recibido de 1-3 regímenes previos en el caso del ensayo de fase 3 de cilta-cel), con la ventaja de requerir una sola infusión frente al tratamiento continuado con los otros regímenes. Estos resultados, además, respaldan los resultados de eficacia y seguridad observados en sus respectivos estudios principales.

Talquetamab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con MMRR, que han recibido al menos 3 tratamientos previos, un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. Es un AcBi que dirigido contra GPRC5D y el receptor CD3 de los linfocitos T. El antígeno GPRC5D se expresa en células plasmáticas, mayormente en las células de MM. La autorización procede principalmente del estudio *MonumentAL-1*, estudio de fase I-II, abierto, multicéntrico, y de un solo grupo ^(72, 73, 74), tras la evaluación de los datos de la fase II, cohortes A y C. Los pacientes recibieron talquetamab 0,4 mg/kg por vía SC semanalmente, tras dos dosis de escalada (0,01 y 0,06 mg/kg) en la primera semana de tratamiento, o 0,8 mg/kg por vía SC quincenalmente, tras tres dosis de escalada (0,01, 0,06 y 0,3 mg/kg), hasta la PE o una toxicidad inaceptable ⁽³²⁾. De los 143 pacientes tratados con 0,4 mg/kg de talquetamab semanal, y que no habían estado expuestos a un tratamiento previo redireccionador de linfocitos T, la mediana de edad era de 67 años, y la mayoría de los pacientes presentaba un estado funcional ECOG 0-1, habían recibido una mediana de 5 tratamientos previos, y el 78 % de los pacientes habían recibido previamente ASCT. De los 145 pacientes tratados con talquetamab 0,8 mg/kg quincenal que no habían estado expuestos a un tratamiento previo redireccionador de linfocitos T, la mediana de edad era de 67 años, con buen estado funcional ECOG 0-1, habían recibido una mediana de 5 tratamientos previos, y el 79 % de los pacientes habían recibido previamente un ASCT. La mediana de seguimiento de los pacientes tratados con talquetamab 0,4 mg/kg semanal fue de 18,8 meses; en estos pacientes, la TRG revisada por un CRI fue del 74,1 %, con RCe en el 23,8 % de los pacientes. La mediana de la DR fue de 9,5 meses, y las tasas de EMR en los respondedores completos fueron altas, 54, 2 %. La mediana de la SLP fue de 7,5 meses (IC 95 %: 5,7; 9,4) y la mediana de la SG no se consideró madura en el momento de fecha de corte de datos, con 66,4 % de los pacientes censurados. La mediana de seguimiento en los pacientes tratados con 0,8 mg/kg quincenal fue de 12,7 meses, con TRG (revisada por CRI) del 71,7 % y RCe en el 29,7 % de los pacientes. Por otro lado, la mediana de la DR no se alcanzó, y las tasas de EMR en los respondedores completos fueron del 42, 9 %. La mediana de la SLP fue de 14,2 meses, pero junto con la SG no se consideraron maduras. Además de las cohortes previas que suponen la base de la autorización de comercialización en esta indicación, también se estudió otra cohorte de pacientes, la B (n = 51), que estaba formada por pacientes que habían recibido otras terapias de células T. La mayoría (64,7 %) de los pacientes además eran < 65 años y el 64,7 % de los pacientes había recibido > 5 líneas de tratamiento (en comparación con las cohortes A y C, donde > 5 líneas lo habían recibido el 33,2 % y el 42, 2 %). La TRG en estos pacientes fue del 64,7 %, y la mediana de la DR de 11,9 meses. Las medianas de la SLP y SG se consideran inmaduras. Para confirmar el balance beneficio-riesgo positivo de este medicamento que se ha autorizado de forma condicional, el TAC debe presentar los datos de un estudio confirmatorio de fase 3 (*64407564MMY3002*) en pacientes refractarios a una primera línea de terapia, donde el tratamiento consistirá en una combinación de talquetamab con daratumumab y pomalidomida, o con daratumumab. Los EA notificados con mayor frecuencia del tratamiento con talquetamab han sido SLC, disgeusia, anemia, disminución del peso, pirexia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, exfoliación de la piel, astenia, sequedad de boca, diarrea, disfagia, fatiga, piel seca, trastornos en las uñas y erupciones. En general, el perfil de seguridad de talquetamab parece estar en línea con lo observado con otros AcBi y CAR-T, con respecto al SLC, citopenias, toxicidad neurológica, incluido ICANS e infecciones, si bien existe una mayor afectación de EA relacionados con el gusto, la piel y las uñas. El tratamiento combinado de teclistamb junto con talquetamab en pacientes con MMRR se está estudiando. El objetivo de este tratamiento combinado podría ser el de reducir el desarrollo de resistencias a cada tratamiento en monoterapia, con el fin último de mejorar las tasas de respuesta y duración de las mismas.

Es posible además, que en un horizonte a medio-largo plazo, otros medicamentos estén disponibles en pacientes con MMRR triplerefractario (a un ID, un IP y un AcMo anti-CD38), como es el caso del AcBi anti-BCMA, elranatamab ⁽⁷⁵⁾.

No existen datos de comparaciones directas del uso de teclistamab en MMRR en el contexto de otras terapias disponibles en Europa.

A pesar de las limitaciones de las comparaciones indirectas, especialmente si no están ajustadas, la TRG en el estudio principal con teclistamab, *MMY1001*, *MajesTEC-1*, (TRG 63 %) ha sido mejor, en comparación con los resultados de selinexor y dexametasona (TRG 26 %), belantamab mafodotina (TRG 32 %), y melflufen con dexametasona (TRG 28,8 %), y está en línea con las observadas con ide-cel (TRG 67,1 %) cilta-cel (TRG 84,1 %), y talquetamab (TRG 74,1-71,7 %) 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 (mediana con los datos actualizados ha sido de 21,6 meses), y posteriormente por belantamab mafodotina (mediana de 11 meses), melflufen en combinación con dexametasona (mediana de 7,6 meses) y selinexor en combinación con dexametasona (mediana de 3,8 meses). Con talquetamab, en función del grupo de tratamiento, la mediana de la DR ha sido de 9,5 meses o no se ha alcanzado (IC 95 %: 13; NE). De las opciones disponibles, los resultados más esperanzadores se han obtenido con linfocitos CAR-T anti-BCMA, ide-cel, cilta-cel, así como con el otro AcBi anti-GPRC5D, talquetamab ⁽⁷⁶⁾. Selinexor, está indicado en para pacientes penta-refractarios, es decir pacientes que han demostrado falta de respuesta a más tratamientos (una población más refractaria que la población objeto de indicación con teclistamab, sería la comparativa de interés de la cohorte C del estudio principal), y belantamab mafodotina demostró 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, y además ya no está disponible ⁽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 dexametasona (*STORM-II*), y melflufen con dexametasona (*HORIZON*) en MMRR tenían peores resultados en términos de TRG, \geq CR (TGR de 26-32 %, \geq CR 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 (Cociente del riesgo o Hazard Ratio, (HR, por sus siglas en inglés) < 1 , valor de $p \leq 0,001$) ⁽³⁸⁾. Debido a las limitaciones intrínsecas de las comparaciones indirectas, 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 ^(77, 78) en el contexto de su designación de medicamento huérfano ⁽⁷⁹⁾, sugirió 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.

Actualmente existen 2 comparaciones indirectas del uso de teclistamab frente al resto de opciones terapéuticas ^(39, 80). En la primera de ellas ⁽³⁹⁾ se ha estudiado el efecto de teclistamab frente al resto de medicamentos utilizados en la práctica clínica habitual en los estudios *LocoMMotion* y *MoMMent* en pacientes triple-refractarios. Se ha llevado a cabo una comparación indirecta ajustada por factores de pronósticos, y los datos de ambos estudios observacionales se han utilizado como control externo del estudio principal *MajesTEC-1*. Previo a este estudio ya se realizó un análisis comparativo de los resultados de *MajesTEC-1* y *LocoMMotion*, donde se observó la eficacia de teclistamab frente a los tratamientos en la práctica clínica habitual en ese momento ⁽⁸¹⁾. Los pacientes de *LocoMMotion* fueron reclutados desde agosto de 2019 a octubre de 2020, mientras que los pacientes de *MoMMent* desde noviembre 2021 hasta julio 2022. La adición de la cohorte de *MoMMent* a la comparación incorporó pacientes que habían recibido tratamientos más innovadores, como belantamab mafodotina (ya no está disponible porque la autorización ha sido revocada), selinexor (autorizado en pacientes penta-refractarios), y 4 pacientes que recibieron las CAR-T de ide-cel (así, 19 pacientes del total

de 302 habían recibido terapia anti-BCMA previa). Los resultados de la comparación indirecta después del ajuste en la población ITT han demostrado diferencias estadísticamente significativas a favor de teclistamab frente a los datos agrupados de las cohortes *LocoMMotion* y *MoMMent* tanto en términos de TRG (RR = 2,41; IC 95 %: 1,80; 3,23) y DR (RR = 0,43; IC 95 %: 0,37; 0,66), como en términos de SLP (HR = 0,49; IC 95 %: 0,37; 0,66) y de SG (HR = 0,69; IC 95 %: 0,50; 0,95), lo cual se traduce en una mejor respuesta al tratamiento y menos riesgo de progresión o muerte.

La segunda comparación indirecta publicada ⁽⁶⁰⁾ consistió en una comparación de los tratamientos recibidos en la práctica clínica en pacientes de MM triplerefractarios frente a teclistamab. Se compararon los datos individuales de *MajesTEC-1* frente un control externo de pacientes que habían estado en seguimiento a largo plazo tras haber recibido distintas terapias de manera posterior a haber sido tratados con daratumumab (AcMo anti-CD38) en 4 EC (*CASTOR*, *POLLUX*, *APOLLO* y *EQUULEUS*). Tras recibir daratumumab (AcMo anti-CD38), en la recaída, estos pacientes se convertían en triple expuestos y, por tanto, el tratamiento de rescate eran distintas opciones. Tras el ajuste realizado frente a 14 factores pronósticos, en términos de SLP, el HR fue de 0,60 (IC 95 %: 0,45; 0,79), y la SG fue de 0,51 (IC 95 %: 0,37; 0,70) a favor de teclistamab. Con respecto a los datos de TRG, mientras que con teclistamab las respuestas fueron del 63 % (siendo el 39,4 % al menos \geq RC), con el control externo ajustado fueron del 24,3 % (siendo el 7,1 % al menos \geq RC).

La secuencia óptima de secuenciación de las terapias disponibles en pacientes con MMRR que han recibido al menos 3 tratamientos previos no se ha estudiado en con el suficiente detalle. Teóricamente, cuanto antes se lleve a cabo el tratamiento de pacientes con CAR-T o AcBi mejor, ya que el paciente se podría beneficiar de tener unas células T menos agotadas y con un mayor rendimiento, porque el microambiente tumoral es más adecuado, y las células tumorales han adquirido menos mutaciones. En este sentido, a la hora de secuenciar distintos tipos de medicamentos, hay que tener en cuenta el efecto que puede tener el tratamiento previo en el tratamiento actual, esto resuelta relevante a la hora de priorizar el uso de CAR-T o AcBi. En varios estudios, se ha observado que, por lo general, en pacientes más refractarios, y que además habían recibido terapias previas anti-BCMA, la eficacia del tratamiento, ya sea con CAR-T como con AcBi disminuye con respecto al estudio principal con pacientes menos tratados y sin tratamiento anti-BCMA previo. En el estudio llevado a cabo con ciltacab, *CARTITUDE-2*, donde distintas poblaciones fueron tratadas con ciltacab, la cohorte C, que incorporó a pacientes tetraexpuestos que habían recibido agentes anti-BCMA, presentó una TRG del 60 %, tras una mediana de seguimiento de 11,3 meses y una DR de 11,5 meses ⁽⁶²⁾. Resultados similares se han notificado en un estudio observacional, tras el tratamiento de pacientes de la vida real, de los cuales, 33 (21 %) habían recibido un tratamiento previo anti-BCMA en MM, antes de recibir ide-cel. En estos pacientes, con una mediana de seguimiento desde la infusión de 6,1 meses, la TRG fue del 73 % (en la población sin tratamiento previo anti-BCMA fue del 87 %) ⁽⁶⁷⁾. Por último, con una mediana de seguimiento de 11,8 meses, con teclistamab, en la cohorte C (todos los pacientes habían estado expuestos a terapia anti-BCMA), se ha demostrado una TRG de 52,5 % y la mediana de DR en los respondedores, no se alcanzó ⁽³⁸⁾. Y en la cohorte B del estudio con talquetamab ⁽⁷³⁾, que incluye pacientes que han recibido otras terapias con células T, la TRG fue del 64,7 % y la mediana de la DR de 11,9 meses. En estos estudios, los pacientes que recibieron de manera posterior otra terapia anti-BCMA distinta a la recibida anteriormente, y después de la recaída a la misma presentaron respuesta. Esto podría indicar que la expresión a BCMA se podría mantener o ganar en la mayoría de los pacientes, aunque se desconoce si la expresión de BCMA varía en función del tratamiento anti-BCMA recibido. No obstante, desconocemos si la terapia celular anti-BCMA sería mejor utilizarla tras haber recibido un AcBi previamente, o de manera posterior.

El uso de AcBi como teclistamab (o talquetamab) frente a otras opciones de tratamiento, presenta determinadas ventajas ⁽⁸³⁾, estos Ac contienen la región Fc de la Ig y son estructuralmente similares a la IgG, confiriéndoles una vida larga ^(84, 85); esto permite una administración por vía SC en pautas separadas (semanales, o quinquenales), sin requerimiento de administración IV. La administración de manera quincenal supone un beneficio para los pacientes, espaciando las dosis, manteniendo la eficacia y mejorando la tolerabilidad al tratamiento, con teclistamab, se han observado una reducción tanto en el tiempo de la aparición del número de infecciones graves como del número de

visitas al hospital ⁽⁸⁶⁾. Además, el hecho de que no se necesite tiempo para la fabricación del tratamiento (en comparación con las terapias basadas en CAR-T), permite que se pueda administrar de forma inmediata al paciente, y, además, no es necesario ningún tratamiento puente ni estancia hospitalaria en centros especializados. Esto permite tratar a los pacientes con una rápida progresión de la enfermedad, porque el tiempo de fabricación no es un impedimento. No obstante, es importante destacar que la administración de las terapias CAR-T supone una única administración frente a otras opciones terapéuticas que implican tratamientos hasta la progresión del paciente, con posibles implicaciones en la mejoría de calidad de vida ^(87, 88). Para finalizar, el manejo de los EA con los AcBi puede suponer una ventaja, ya que el tratamiento con estos medicamentos se puede interrumpir o pausar en base a los EA, no obstante, tanto los AcBi como las CAR-T están asociados a EA graves e incluso mortales, y es por ello que en ambos casos, el tratamiento debe de llevarse a cabo en un centro hospitalario ⁽⁸⁹⁾.

Los ensayos clínicos *MajesTEC-3* (donde se evaluará la eficacia de teclistamab en combinación con daratumumab frente a otras alternativas elegidas por el investigador (daratumumab, pomalidomida y dexametasona; o daratumumab, bortezomib, y dexametasona) y *MajesTEC-9* (pomalidomida, bortezomib, y dexametasona; o carfilzomib, dexametasona) en pacientes con MMRR, permitirán no solo confirmar datos de eficacia y seguridad de teclistamab, sino también conocer mejor el lugar terapéutico que ocupará teclistamab en la práctica clínica.

Teclistamab ha demostrado ser una terapia efectiva que mejora significativamente el pronóstico de una población de pacientes muy pretratada y relativamente joven con MMRR triple-refractario, con una mediana de seguimiento de 14,1 meses en el análisis principal, se ha obtenido una TRG del 63 % (39,4 % RC) y una mediana de la DR de 18,4 meses, evaluado en el 31,7 % de la población que no había progresado o muerto. Los datos de seguimiento de 22,8 meses, refuerzan estos resultados, con una TRG del 63 %, con RC en el 45,5 % de los sujetos y DR de 21,6 meses ⁽³⁹⁾. Además, se han proporcionado datos de eficacia en una cohorte de pacientes más refractaria y que había recibido un tratamiento anti-BCMA, y la eficacia en esta cohorte de pacientes a pesar de que es más baja, se considera clínicamente relevante, aunque de soporte para la indicación solicitada, teniendo en cuenta el contexto de pacientes utilizados, altamente refractarios y que habían recibido cuatro líneas de tratamiento previas. Los EA observados con teclistamab son similares a los observados con las terapias CAR-T y con otros AcBi, pero en general el perfil de seguridad es más favorable, con eventos de neurotoxicidad y SLC menos frecuentes. No obstante, hay que destacar la elevada frecuencia de infecciones y citopenias observada en los pacientes tratados con teclistamab, por lo que hay que optimizar las medidas de profilaxis antibiótica o antiviral; así como la reposición de Ig en los pacientes con hipogammaglobulinemia severa.

Así con todo, el lugar terapéutico exacto que ocupa teclistamab frente a ide-cel, cilta-cel, o talquetamab en la práctica clínica, deberá de ser convenientemente evaluado en estudios de comparación directos. Teclistamab supone una alternativa de tratamiento frente a ide-cel, cilta-cel y talquetamab, 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.

Conclusión

Teclistamab está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han presentado progresión a la última línea de tratamiento.

La eficacia de teclistamab se ha demostrado principalmente a través del estudio principal *MajesTEC-1* de fase I/II, de un solo brazo. En el análisis primario, con una mediana de seguimiento de 14,1 meses, la TRG (variable principal) fue del 63,0 % (IC 95 %: 55,2; 70,4), y la tasa de RC o mejor fue del 39,4 % (IC 95 %: 31,9; 47,3). La mediana de DR (variable secundaria) fue de 18,4 meses. Datos actualizados con una mediana de seguimiento de 22,8 meses, refuerzan estos resultados, con una TRG del 63 % (RC 45,5 %) y una mediana de DR de 21,6 meses. Otras variables secundarias como la SLP, la SG, son

difíciles de interpretar en el contexto de un estudio no controlado. Los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud también demostraron el beneficio de teclistamab, aunque también son difíciles de valorar debido al diseño del EC.

El estudio principal está asociado a limitaciones importantes, específicamente el diseño de un solo brazo y la falta de un control, lo cual contribuye a una incertidumbre considerable en los resultados observados. Los pacientes incluidos en los EC difieren en cierta medida de los pacientes que se pueden encontrar en la vida real, y no se ha demostrado la eficacia de teclistamab en pacientes menos refractarios. Los sujetos del estudio principal presentaban un buen estado funcional, habían sido sometidos previamente a un trasplante y los pacientes de edad avanzada estaban menos representados. Los sujetos con afectación activa del SNC o con signos clínicos de afectación meníngea por MM fueron excluidos de la participación en el ensayo, así como los pacientes con leucemia de células plasmáticas y pacientes con historia previa de otros tratamientos frente a BCMA.

En cuanto a la seguridad de teclistamab se encuentra en línea con lo observado con las terapias CAR-T y AcBi, y también se han notificado EA graves o incluso potencialmente mortales (entre los que se encuentra el SLC, problemas de toxicidad neurológica, citopenias, hipogammagobulinemia, e infecciones), que requieren de una monitorización estrecha.

Hasta que existan más datos disponibles de su eficacia y seguridad a largo plazo y comparada con otras opciones terapéuticas relevantes (entre las que se encuentran las terapias CAR-T anti-BCMA u otros AcBi anti-GPRC5D), teclistamab se presenta como una opción de tratamiento, en pacientes con MMRR que han recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 y han demostrado una progresión de la enfermedad con la última terapia. No se dispone de datos o resultados suficientes que indiquen cuál es la mejor secuenciación entre tratamientos.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple (CEMMp), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras opciones terapéuticas relevantes.

| Nombre | Idecabtagén vicleuce ^(26, 27) | Ciltacabtagén autoleuce ^(28, 29) | Talquetamab ^(32, 33) | Teclistamab ^(30, 31) |
|---------------------|--|---|---|--|
| 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 con 2 o 40 mg de talquetamab. | Solución inyectable por vía SC, 10 y 90 mg/ml. |
| 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.</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 × 10⁸ 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</p> | <p>Talquetamab se debe administrar por vía SC en una pauta posológica semanal o quincenal (cada 2 semanas) con una fase de escalada de dosis según lo indicado en FT (33) (los días 1, 3 y 5), y en lo sucesivo una vez a la semana. Los pacientes que reciben talquetamab de acuerdo con la pauta posológica semanal de 0,4 mg/kg y han alcanzado una respuesta clínica adecuada que se confirma en al menos dos evaluaciones consecutivas de la enfermedad pueden ser considerados para cambiar a la dosificación de 0,8 mg/kg cada dos semanas.</p> <p>Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar antes de cada dosis de talquetamab durante la fase de escalada de dosis para reducir el riesgo de SLC:</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 presentan 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 cada dos semanas.</p> <p>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</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|
| | aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la infusión de ide-cel. | <p>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 difenilhidramina oral o IV,) aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la infusión de cilta-cel.</p> | <p>corticosteroides (dexametasona 16 mg o equivalente por vía oral o IV); antihistamínicos (difenhidramina 50 mg o equivalente por vía oral o IV); antipiréticos (paracetamol 650 a 1 000 mg o equivalente por vía oral o IV). Antes de iniciar el tratamiento con talquetamab, se debe considerar la posibilidad de realizar profilaxis para la prevención de infecciones conforme a las guías locales del centro.</p> | <p>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 teclistamab. Puede que sea necesario retrasar la dosis o suspender el tratamiento en función de los EA.</p> |
| Indicación aprobada en FT o no | 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. | 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. | Tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario, que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. | 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. |
| Eventos adversos | 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 | 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 | Las reacciones adversas más frecuentes fueron SLC (77 %), disgeusia (72 %), hipogammaglobulinemia (67 %), trastorno de las uñas (56 %), dolor musculoesquelético (48 %), anemia (47 %), trastorno de la piel (43 %), fatiga (43 %), pérdida de peso (40 %), erupción (39 %), | 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 |

| | | | | |
|---------------------------------|--|---|---|--|
| | <p>(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>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 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>boca seca (36 %), neutropenia (35 %), pirexia (33 %), xerosis (32 %), trombocitopenia (30 %), infección del tracto respiratorio superior (29 %), linfopenia (27 %), disfagia (24 %), diarrea (25 %), prurito (23 %), tos (23 %), dolor (22 %), apetito disminuido (22 %) y cefalea (20 %).</p> <p>Las reacciones adversas graves notificadas más frecuentemente en los pacientes incluyeron SLC (13 %), pirexia (5 %), ICANS (3,8 %), sepsis (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), infección bacteriana (2,4 %), neumonía (2,4 %), infección vírica (2,4 %), neutropenia (2,1 %) y dolor (2,1 %).</p> | <p>(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> |
| Utilización de recursos* | Administración intravenosa. | Administración intravenosa. | Administración subcutánea. | Administración subcutánea. |
| Conveniencia** | <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</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</p> | <p>Se debe disponer del equipamiento médico apropiado para el manejo de EA graves, en particular de SLC e ICANS.</p> <p>No se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos durante al menos 4 semanas antes del inicio del</p> | <p>Se debe disponer del equipamiento médico apropiado para el manejo de EA graves, en particular de SLC, y de un equipo de emergencia.</p> <p>Se desconoce el efecto del tratamiento durante el embarazo y lactancia. Si se</p> |

| | | | | |
|--|--|---|---|---|
| | <p>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 EICR activa. No hay experiencia del uso en los pacientes con mieloma con antecedentes de otros tratamientos dirigidos a BCMA, alotrasplante de progenitores hematopoyéticos, 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>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 hematológicas de grado >3 y EICR activa. No hay experiencia del uso en los pacientes con mieloma con antecedentes de otros tratamientos dirigidos a BCMA, alotrasplante de progenitores hematopoyéticos, 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</p> | <p>tratamiento, durante el tratamiento y al menos 4 semanas después del tratamiento. Debe comprobarse el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con talquetamab. Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis. Los efectos de talquetamab sobre el feto en desarrollo se desconocen. No se recomienda utilizar talquetamab en mujeres embarazadas que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si se toma durante el embarazo, es previsible una respuesta inmunitaria reducida a las vacunas en los recién nacidos. En consecuencia, las vacunaciones de recién nacidos con vacunas elaboradas con organismos vivos, como la vacuna de BCG, deben posponerse hasta las 4 semanas. Debido a que el potencial de reacciones adversas graves de talquetamab se desconoce en los lactantes, las pacientes no deben dar el pecho durante el tratamiento ni durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis. La influencia de talquetamab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.</p> | <p>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 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 3 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.</p> |
|--|--|---|---|---|

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | cilta-cel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. | | |
| 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. | 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 *MajesTEC-1*, fase I/II cohortes A y C (fecha de corte de datos 16 marzo 2022).

| Programa de desarrollo de Teclistamab (<i>MajesTEC-1</i>) | | |
|---|--|--|
| Variable primaria ^(a) y secundarias ^(b) | Estudio principal: Todos los pacientes tratados fase I/II (40 pacientes fase I y 125 fase II, Cohorte A) (N = 165) | Todos los pacientes tratados fase II Cohorte C (N = 40) |
| TRG (RCe + RC + MBRP + RP) ^(a) | | |
| n (%) | 104 (63,0 %) | 21 (52,5 %) |
| IC del 95 % (%) | (55,2; 70,4) | (36,1; 68,5) |
| Respuesta Completa estricta (RCe) ^(b) | 54 (32,7 %) | 11 (27,5 %) |
| Respuesta Completa (RC) ^(b) | 11 (6,7 %) | 0 |
| Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP) ^(b) | 32 (19,4 %) | 8 (20 %) |
| Respuesta Parcial (RP) ^(b) | 7 (4,2 %) | 2 (5 %) |
| MBRP o mejor (RCe + RC + MBRP) (b) | | |
| n (%) | 97 (58,8 %) | 19 (47,5 %) |
| IC del 95 % (%) | (50,9; 66,4) | (31,5; 63,9) |
| Duración de la Respuesta (DR) (meses) (b) | | |
| Número de pacientes que respondieron al tratamiento | 104 | 21 |
| DR (meses); Mediana (IC 95 %) | 18,4 (14,9; NE) | NE |
| Tiempo hasta la Primera Respuesta (TPR) (meses) ^(b) | | |

| | | |
|--|-------------------|------------------|
| Número de pacientes que respondieron al tratamiento | 104 | |
| Mediana | 1,2 | |
| Intervalo | (0,2; 5,5) | |
| Tasa de negatividad de la EMR en todos los pacientes tratados ^{(b) (c)} | | |
| n (%) | 44 de 65 (26,7 %) | 7 de 40 (17,5 %) |
| IC 95 % (%) | (20,1; 34,1) | (7,3; 32,8) |
| Tasa de negatividad de la EMR en pacientes que logran RC o RCe ^{(b) (d)} | | |
| n (%) | 30 de 65 (46,2 %) | 7 de 11 (63,6 %) |
| IC del 95 % (%) | (33,7; 59,0) | (30,8; 89,1) |

TRG= Tasa de Respuesta Global; RCe = Respuesta Completa estricta; RC = Respuesta Completa; 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) Variable principal; b) Selección de variables secundarias; c) Tasa de negatividad de la EMR se define como la proporción de participantes que alcanzaron EMR negativa (a 10^{-5}) en cualquier momento después de la dosis inicial y antes de la Progresión de la Enfermedad (PE) o del tratamiento posterior contra el mieloma; d) Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la EMR (umbral de prueba de 10^{-5}) durante los 3 meses de la consecución de la RC/RCe hasta la muerte/progresión/tratamiento posterior.

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 mieloma. *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 mieloma 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. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021. 32(3):309-22.



- 19 Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO
- 20 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 May;36(5):1371-1376.
- 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 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.
- 25 Guía de Mieloma Múltiple, 2021. Grupo Español de Mieloma. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.
- 26 EPAR. Abecma ®. International non-proprietary name: idecabtagene vicleucel Procedure No. EMEA/H/C/004662/0000.
- 27 Ficha técnica de Abecma ®, células en perfusion para dispersion. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_es.pdf.
- 28 EPAR. Carvykti ®. International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel Procedure No. EMEA/H/C/005095/0000.
- 29 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
- 30 EPAR. Tecvayli ®. International non-proprietary name: teclistamab. Procedure No. EMEA/H/C/005865/0000.
- 31 Ficha técnica de Tecvayli ®, solución inyectable. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_es.pdf
- 32 EPAR. Talvey ®. International non-proprietary name: talquetamab. Procedure No. EMEA/H/C/005864/0000
- 33 Ficha técnica de Talvey ®, solución inyectable. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information_es.pdf.
- 34 EPAR. Pepaxti ®. International non-proprietary name: melphalan flufenamide. Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000.
- 35 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.
- 36 EPAR. Nexpovio®. International non-proprietary name: selinexor Procedure No. EMEA/H/C/005127/0000.
- 37 Orphan designation withdrawal assessment report. Tecvayli (teclistamab). Treatment of multiple myeloma EU/3/20/2331 Sponsor: Janssen-Cilag International N.V.
- 38 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.
- 39 Moreau P, Mateos MV, Gonzalez Garcia ME, Einsele H, De Stefano V, et al. Comparative Effectiveness of Teclistamab Versus Real-World Physician's Choice of Therapy in LocoMMotion and MoMMent in Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther*. 2023 Dec 19.



- 40 Ocio EM, Montes-Gaisán C, Bustamante G, Garzón S, González E, Pérez E, et al. Clinical and Sociodemographic Characteristics of Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma and Their influence on Treatment in the Real-World Setting in Spain: The CharisMMA Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 Apr;22(4):e241-e249. Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma and Their influence on Treatment in the Real-World Setting in Spain: The CharisMMA Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 Apr;22(4):e241-e249.
- 41 Hotta M, Ito T, Konishi A, Yoshimura H, Nakanishi T, Fujita S, et al. Multiple Myeloma with Central Nervous System Relapse Early after Autologous Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2021;60(3):463-468.
- 42 Inamdar AA, Loo A, Mikhail N, Lee P. Secondary Plasma Cell Leukemia in a Recurrent Multiple Myeloma: Rare Case Scenario. *Cureus.* 2020 Jun 5;12(6):e8456.
- 43 Información disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta869>
- 44 Información disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3368649/fr/tecvayli-teclistamab-myelome-multiple.
- 45 Tang F, Malek E, Math S, Schmotzer CL, Beck RC. Interference of Therapeutic Monoclonal Antibodies With Routine Serum Protein Electrophoresis and Immunofixation in Patients With Myeloma: Frequency and Duration of Detection of Daratumumab and Elotuzumab. *Am J Clin Pathol.* 2018. 150(2):121-129.
- 46 Munshi NC, Avet-Loiseau 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):5988-5999.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2019. 16(6), 372-385.
- 50 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.
- 51 Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, Voorhees PM, Usmani SZ. Extramedullary Multiple Myeloma. *Leukemia.* 2020. 34(1):1-20.
- 52 Jennifer N. Brudno, James N. Kochenderfer; Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood.* 2016. 127 (26): 3321-3330.
- 53 Garcia Borrega J, Gödel P, Rüger 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.
- 54 Lancman G, Parsa K, Rodriguez C, Richter J, Cho HJ, Parekh S, et al. Infections and Severe Hypogammaglobulinemia in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood.* 2022. 140 (Supplement 1): 10073-10074.
- 55 Longhitano AP, Slavin MA, Harrison SJ, Teh BW. Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: Bridging the knowledge gap. *Blood Rev.* 2021. 49:100810.
- 56 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.
- 57 Chahin M, Branham Z, Fox A, Leurinda C, Keruakous AR. Clinical Considerations for Immunoparesis in Multiple Myeloma. *Cancers.* 2022. 14(9):2278.
- 58 Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A. et al. Pivotal DREAMM-2 study: Single-agent belantamab mafodotin



- 59 Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Longer term outcomes with 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. in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer.* 2021. 127(22):4198–212.
- 60 Highlights of prescribing information for Blenrep. Initial FDA US Approval 2020. Información disponible en: accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761158s000lbl.pdf
- 61 GSK provides an update on Blenrep (belantamab mafodotin-blmf) US marketing authorization. News Release. GlaxoSmithKline plc. 2022.
- 62 GSK provides update on DREAMM-3 phase III trial for Blenrep in relapsed/refractory multiple myeloma. News release. GlaxoSmithKline plc. 2022.
- 63 Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, Delimpasi S, Mikala G, Masszi T, et al. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. *Lancet Haematol.* 2023 Oct;10(10): e801-e812.
- 64 Decisión de Ejecución de la Comisión de 23.2.2024 por la que se deniega la renovación de la autorización condicional de comercialización del medicamento huérfano de uso humano «BLENREP - belantamab mafodotin», concedida por la Decisión C(2020)5929(final).
- 65 Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, Delimpasi S, Mikala G, Masszi T, et al. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. *Lancet Haematol.* 2023 Oct;10(10): e801-e812. Supplementary Appendix.
- 66 Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodríguez-Otero P et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology.* 2021. 39:7, 757-767
- 67 Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, et al. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 10;41(11):2087-2097.
- 68 Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigendirected 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: 314-24.
- 69 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.
- 70 Rodríguez-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.
- 71 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.
- 72 Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022 Dec 15;387(24):2232-2244.
- 73 Schinke CD, Touzeau C, Minnema MC, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Mateos MV, et al. Pivotal phase 2 MonumentAL-1 results of talquetamab (tal), a GPRC5DxCD3 bispecific antibody (BsAb), for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:16_suppl, 8036
- 74 MonumentAL Results for Talquetamab in Myeloma. *Cancer Discov.* 2023 Feb 6;13(2):250-251.



- 75 Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023 Sep;29(9):2259-2267.
- 76 Strohl WR, et Naso M. Bispecific T-Cell Redirection versus Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cells as Approaches to Kill Cancer Cells. *Antibodies (Basel).* 2019 Jul 3;8(3):41.
- 77 Martin T, Usmani SZ, Schechter JM, Vogel M, Jackson CC, Deraedt W, et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucl in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucl in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin.* 2021. 37(10):1779-1788.
- 78 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 autoleucl in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucl in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin.* 2023. 39 (1): 81-89.
- 79 Orphan Maintenance Assessment Report for Carvykti (ciltacabtagene autoleucl, 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.
- 80 Mateos MV, Chari A, Usmani SZ, Goldschmidt H, Weisel K, Qi K, et al. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023 May;23(5):385-393.
- 81 Moreau P, van de Donk NWCJ, Delforge M, Einsele H, De Stefano V, Perrot A, et al. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther.* 2023 May;40(5):2412-2425.
- 82 Cohen AD, Mateos MV, Cohen YC, Rodriguez-Otero P, Paiva B, van de Donk NWCJ, M, et al. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood.* 2023 Jan 19;141(3):219-230.
- 83 Informe de Posición de la SEHH: Teclistamab para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario. 2022.
- 84 Lakshman A, Kumar SK. Chimeric antigen receptor T-cells, bispecific antibodies, and antibody-drug conjugates for multiple myeloma: An update. *Am J Hematol.* 2022. 97(1): 99-118.
- 85 Brinkmann U, Kontermann RE. The making of bispecific antibodies. *MAbs.* 2017. 9 (2):182-212.
- 86 Nooka AK, Rodriguez C, Mateos MV, Manier S, Chastain K, Banerjee A, et al. Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study. *Cancer.* 2023 Nov 14.
- 87 Delforge M, Shah N, Miguel JSF, Braverman J, Dhanda DS, Shi L, et al. Health-related quality of life with idecabtagene vicleucl in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2022 Feb 22;6(4):1309-1318.
- 88 Martin T, Lin Y, Agha M, Cohen AD, Htut M, Stewart AK, et al. Health-related quality of life in patients given ciltacabtagene autoleucl for relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b-2, open-label study. *Lancet Haematol.* 2022 Dec;9(12):e897-e905.
- 89 Markouli M, Ullah F, Unlu S, Omar N, Lopetegui-Lia N, Duco M, et al. Toxicity Profile of Chimeric Antigen Receptor T-Cell and Bispecific Antibody Therapies in Multiple Myeloma: Pathogenesis, Prevention and Management. *Curr Oncol.* 2023 Jul 1;30(7):6330-6352.

