

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-298/V1/18072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de elranatamab (Elrexio®) en 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 que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento

Fecha de publicación: 18 de julio de 2024

Índice

Introducción 1

Elranatamab (Elrexio®) 3

 Farmacología 4

 Eficacia 4

 Diseño de los estudios 4

 Resultados 6

 Seguridad 7

 Limitaciones, validez y utilidad práctica 9

 Valoración del beneficio clínico 10

Discusión 12

Conclusión 17

Grupo de expertos 19

Anexos 20

Referencias 28

Introducción

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



El MM constituye el 1-1,8 % de todos los cánceres y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (10 %) con una incidencia anual en el año 2020 en España de 6,1-7,6/100.000 habitantes/año, y una mortalidad de 3,6-4,6/100.000 habitantes/año (2). Según el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) del año 2024, la prevalencia total de MM en el año 2020 fue de 8.925 en hombres y de 7.382 en mujeres (3). La edad media en el momento del diagnóstico es de 65-70 años y menos de un 15 % de los casos se dan en pacientes menores de 50 años (4,5).

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

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

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

El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (ASCT, por sus siglas en inglés, Autologous Stem Cell Transplantation) ha demostrado que prolonga la supervivencia libre de progresión en el MM de nuevo diagnóstico (NDMM, por sus siglas en inglés, Newly Diagnosed Multiple Myeloma), aunque prácticamente todos los pacientes finalmente recaen y no se han demostrado mejorías en la supervivencia global de manera consistente. 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 España, el tratamiento de primera línea para los pacientes candidatos a recibir un ASCT, consiste en el esquema VTD: una combinación de un Inhibidor del Proteosoma (IP) (bortezomib [V de Velcade®]), un medicamento inmunomodulador (IMD): talidomida (T); y dexametasona (D); o la combinación cuádruple de estos tres más daratumumab (DaraVTD), seguidos del ASCT, como consolidación. Sin embargo, la lenalidomida posee una mayor eficacia y un mejor perfil de seguridad con respecto a la talidomida, como apuntan resultados de estudios recientes (ensayo PERSEUS), por lo que en la mayoría de Centros Sanitarios se suele solicitar el régimen de tratamiento VRD (Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona). Por otro lado, los pacientes que han recibido ASCT y obtienen respuesta, se beneficiarán de un tratamiento continuado de mantenimiento; siendo el único autorizado en España como mantenimiento post-trasplante 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, melfalán y prednisona (DaraVMP) (19).

El MM suele reaparecer de manera más agresiva tras cada recaída, con una menor duración de la respuesta a los tratamientos sucesivos, culminando en una situación de enfermedad resistente al tratamiento con un tiempo de supervivencia breve (16). En la actualidad, la variabilidad de escenarios para los pacientes con MM en recaída y refractario (MMRR) es mayor, basados preferiblemente en combinaciones de 3-4 medicamentos no usados anteriormente o frente a los que no se presenta resistencia (8). 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 en el MM (21,22,23). Hoy en día, los tratamientos incluyen AcMo anti-BCMA (24), conjugados de anticuerpo y fármaco (ADC) 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 tratados con varias líneas. Se dispone de terapias CAR-T anti-BCMA (idecabtagén vicleucel (ide-cel) y ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel)), que poseen indicación para el tratamiento de pacientes que hayan recibido al menos uno (cilta-cel) (28,29) o dos (ide-cel) (26,27) tratamientos previos (incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38, y que han demostrado progresión con el último tratamiento). Además, están autorizados dos AcBi anti BCMA (teclistamab y elranatamab) (30,31,34,35) 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 tres líneas previas (incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38). Ver Tabla 1 del Anexo sobre alternativas terapéuticas de teclistamab.

Por otro lado, 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 IMD y un AcMo anti-CD38). (36,37).

Elranatamab (Elrexfio®)

Elranatamab es un anticuerpo biespecífico IgG2 kappa derivado de dos anticuerpos monoclonales (AcMo), indicado 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 monoclonal anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento (34, 35). Está comercializado en forma de solución inyectable, para administración subcutánea (SC) en ambiente controlado para evitar posibles reacciones adversas graves, como el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS por sus siglas en inglés) (35).

Las dosis recomendadas son: Dos primeras dosis de escalada de 12 mg el día 1 y 32 mg el día 4 (para disminuir la incidencia de SLC), seguidas de una dosis de tratamiento completa de 76 mg a la semana, desde la semana 2 hasta la semana 24. Para los pacientes que hayan recibido al menos 24 semanas de tratamiento y hayan logrado una respuesta, el intervalo de administración debe pasar a ser cada dos semanas (35).

Con respecto a la premedicación, con el objetivo de disminuir el riesgo de SLC, aproximadamente 1 hora antes de administrarse las tres primeras dosis de elranatamab (dosis correspondientes a los días 1, 4 y 8 de tratamiento), deben administrarse: paracetamol 500 mg por vía oral (o equivalente); dexametasona 20 mg por vía oral o intravenosa (o equivalente); difenhidramina 25 mg por vía oral (o equivalente). También puede ser necesaria esta premedicación antes de la administración de dosis posteriores en pacientes que repiten dosis en pauta de escalada, debido a retrasos en la administración, o pacientes que han experimentado SLC. No debe iniciarse elranatamab en pacientes con infecciones activas, considerándose la posibilidad de iniciar tratamientos antimicrobianos (p. ej., prevención de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y antivirales (p. ej., prevención de la reactivación del herpes zóster) profilácticos conforme a las recomendaciones locales (35).

Elrexio® ha recibido inicialmente una autorización condicional de comercialización (34). Elrexio®, fue inicialmente designado como medicamento huérfano EU/3/21/2471 el 19 de Julio de 2021; sin embargo, el Comité de Medicamentos Huérfanos retiró del Registro comunitario de medicamentos huérfanos a Elrexio® el 27 de octubre de 2023 debido a que la alegación de beneficio significativo de elranatamab frente a los medicamentos autorizados Talvey (talquetamab), Tecvayli (teclistamab), Abecma (ide-cel) y Carvykti (cilta-cel) no se ha establecido con los datos presentados hasta la fecha (34, 38).

Farmacología

Elranatamab es un anticuerpo biespecífico que se une al CD3-épsilon en los linfocitos T y al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA, por sus siglas en inglés) en las células plasmáticas, los plasmoblastos y las células de mieloma múltiple. La unión de elranatamab a BCMA en las células tumorales y al CD3 en los linfocitos T es independiente de la especificidad del receptor de los linfocitos T nativo (TCR) o de la dependencia de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I. Elranatamab, 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+, provocando la lisis de éstas últimas (35).

En cuanto a su farmacocinética, se realizó un análisis farmacocinético poblacional de elranatamab utilizando datos agrupados de 321 participantes de los estudios C1071001, C1071002, C1071003 y C1071009, en los cuales recibieron elranatamab en monoterapia. En el análisis de farmacocinética (FK) realizado, el tiempo hasta la concentración máxima (T_{máx}) osciló entre 3 y 7 días tras la administración única o múltiple por vía SC; calculándose una biodisponibilidad absoluta (BA) de elranatamab por vía SC del 56,2%. El volumen de distribución fue de 4,78 L para elranatamab libre y de 3,80 L para el complejo elranatamab-sBCMA; con una vida media de aproximadamente 22-25 días (34).

Eficacia

Diseño de los estudios

Estudio principal: MAGNETISMM-3 (C1071003)

La eficacia de elranatamab se ha demostrado en el ensayo pivotal MAGNETISMM-3 (C1071003), un estudio de fase 2 abierto, multicéntrico y no aleatorizado de elranatamab en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple refractarios a al menos un inhibidor del proteasoma, un fármaco inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, y que hayan demostrado progresión de la enfermedad con la última terapia (39). La cohorte A de este estudio reclutó a sujetos que no habían recibido tratamiento previo dirigido a BCMA. La cohorte B reclutó a sujetos que habían recibido previamente

tratamiento con un anticuerpo conjugado a fármaco (ADC) dirigido a BCMA o terapia CAR-T dirigida a BCMA, ya sea aprobada o en investigación. Los participantes inscritos recibieron elranatamab subcutáneo con un régimen de escalada de 2 pasos de 12 mg en el día 1 del ciclo 1 (C1D1) y 32 mg en el día 4 del ciclo 1 (C1D4), seguido de la primera dosis completa (76 mg) de elranatamab en el día 8 del ciclo 1 (abandono) y cada semana (QW) a partir de entonces; excepto los primeros 4 participantes que recibieron 1 dosis de escalada de 44 mg en C1D1 seguido de la primera dosis completa (76 mg) en C1D8. Los pacientes que, tras 24 semanas, habían alcanzado una RP o mejor mantenida durante al menos dos meses, pasaban a recibir la dosis cada dos semanas. Cada participante recibió elranatamab hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o finalización del estudio (34).

Los pacientes incluidos debían tener enfermedad medible según los criterios del IMWG, definida por al menos 1 de los siguientes criterios: a) Proteína M sérica $\geq 0,5$ g/dL, b) Excreción urinaria de proteína M ≥ 200 mg/24 horas, o c) Cadenas ligeras de inmunoglobulina sérica ≥ 10 mg/dL y relación anormal entre cadenas ligeras kappa y lambda de inmunoglobulina sérica ($<0,26$ o $>1,65$). Además, debían presentar un estado funcional menor o igual a 2 según la escala de evaluación del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés, Eastern Cooperative Oncology Group). Fueron excluidos del ensayo aquellos pacientes con mieloma quiescente, leucemia de células plasmáticas activa, amiloidosis, síndrome POEMS, trasplante de células madre en las 12 semanas previas al inicio del ensayo, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) activa, neuropatía periférica sensitiva o motora de grado ≥ 2 en curso, antecedentes de neuropatía sensitiva o motora periférica de cualquier grado con terapia previa dirigida por BCMA; además, se excluyó a pacientes con infecciones activas al momento del inicio del ensayo (34).

El propósito del estudio era evaluar si elranatamab en monoterapia puede proporcionar un beneficio clínico en participantes con mieloma múltiple refractarios a al menos un inhibidor del proteasoma, un fármaco inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, y que hayan demostrado progresión de la enfermedad con la última terapia. Para ello, el objetivo primario fue determinar la eficacia de elranatamab en la cohorte A y la cohorte B atendiendo a la tasa de respuesta global (TRG) confirmada por un Comité Central de Revisión Independiente (BICR por sus siglas en inglés: *Blinded Independent Central Review*) según el IMWG. Como objetivos secundarios, se propuso determinar la eficacia adicional de elranatamab atendiendo a diferentes variables que analizaron del mismo modo la profundidad de la respuesta, su duración y la supervivencia en ambas cohortes. La variable principal, como se ha comentado, fue la TRG definida como el porcentaje de sujetos que lograron Respuesta Completa estricta (RCe), Respuesta Completa (RC), Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP), o Respuesta Parcial (RP) evaluado por un Comité de Revisión Independiente (CRI), y según los criterios de respuesta del IMWG de 2016. En cuanto a las variables secundarias, éstas fueron: TRG evaluada por BICR según el estatus de enfermedad extramedular al momento de inclusión, TRG por el investigador, tasa de respuesta completa (RC), duración de la respuesta (DR), duración de la respuesta completa (DRC), supervivencia libre de progresión (SLP), tiempo a la respuesta (TR), supervivencia global (SG) y enfermedad mínima residual (EMR).

En la cohorte A, el estudio fue planificado con el objetivo de rechazar la hipótesis nula de que la TRG según la definición del IMWG es $\leq 30\%$, frente a la hipótesis alternativa de que la TRG es $>30\%$. El umbral de la tasa de respuesta global de la hipótesis nula para esta cohorte se basa en los resultados del estudio DREAMM-2 (40) y el estudio STORM (41), que fueron realizados en poblaciones de mieloma múltiple similares. Por otro lado, en la cohorte B, el umbral de la TRG de la hipótesis nula se determinó en el 15%; ya que, pese a los datos limitados acerca de los ratios de respuesta en pacientes que ya han recibido tratamiento con terapia CAR-T o un conjugado fármaco-anticuerpo anti-BCMA, es esperable que estos sean menores frente a la población de pacientes que no han recibido estos tratamientos (BCMA naïve), considerándose el umbral 15% como un estimador razonable.

Entre los 123 pacientes tratados bajo la cohorte principal A, la mediana de edad de 68 años (intervalo de 36-89), con un 19,5% de los pacientes de ≥ 75 años de edad.; el 55,3 % eran hombres; la mayoría de los participantes eran de raza blanca (58,5%), frente a un 7,3% de raza negra/afroamericana, un 13,0% de raza asiática. Los pacientes presentaban en su mayoría, un estadio ECOG 0-1 (36,3 % estadio 0, 57,1 % estadio 1, y 5,7 % estadio 2). De acuerdo con la escala R-ISS, el 22,8 %

de los pacientes presentaban un estadio I, 55,3 % estadio II, y 15,4 % estadio III; además, un 31,7 % de los participantes presentaban enfermedad extramedular y un 25,2 % presentaban un riesgo citogenético alto. El 70,7% de los pacientes habían estado expuestos al menos a 2 inhibidores del proteasoma, 2 fármacos inmunomoduladores y 1 anti-CD38 (penta-expuestos), y un 42,3% eran penta-refractarios, y el 96,7 % eran triple refractarios; además, el 70,7% se había sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Entre los 64 pacientes tratados bajo la cohorte B, la mediana de edad de 67 años (intervalo de 41-84), con un 18,8% de los pacientes de ≥ 75 años de edad.; el 46,9 % eran hombres; la mayoría de los participantes eran de raza blanca (68,8%), frente a un 3,1% de raza negra/afroamericana, un 1,6% de raza asiática. Los pacientes presentaban en su mayoría, un estadio ECOG 0-1 (31,3 % estadio 0, un 62,5 % estadio 1, y un 6,3 % estadio 2). De acuerdo con la escala R-ISS, el 17,2 % de los pacientes presentaban un estadio I, un 56,3 % estadio II, y un 23,4 % estadio III; además, un 57,8 % de los participantes presentaban enfermedad extramedular y un 20,3 % presentaban un riesgo citogenético alto. El 84,4% de los pacientes habían estado expuestos al menos a 2 inhibidores del proteasoma, 2 fármacos inmunomoduladores y 1 anti-CD38 (penta-expuestos), y un 51,6% eran penta-refractarios, y el 96,9 % eran triple refractarios; además, el 82,8% se había sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos

Resultados

Estudio principal: MAGNETISMM-3 (C1071003)

Los resultados presentados, salvo que se especifique de forma contraria, provienen del último corte de datos, realizado el 16 de abril de 2023. En total, fueron seleccionados 237 sujetos para su inclusión en el estudio; de los cuales 187 fueron asignados a las diferentes cohortes (123 en la Cohorte A y 64 en la Cohorte B) y recibieron al menos una dosis de elranatamab. 45 participantes fueron considerados fallos de screening debido a que no cumplieron los criterios de función de la médula ósea ($ANC \geq 1,0 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 25 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 8 g/dL) ($n=13$); no presentaron enfermedad medible según los criterios del IMWG ($n=9$); tenían una afección quirúrgica/médica/psiquiátrica que, a juicio del investigador, hacía inapropiada la participación ($n=5$); no cumplieron los criterios de función renal ($CrCl$ estimado ≥ 30 mL/min) ($n=4$); no cumplieron el criterio de FEVI ($\geq 40\%$) ($n=4$); y no cumplieron el criterio de inclusión que requería que los participantes fueran refractarios al menos a un anticuerpo anti-CD38 ($n=3$). Los otros 7 fallos de screening se debieron a motivos individuales que no se reportaron ($n<2$). Por otro lado, 5 individuos no participaron finalmente en el estudio pero no fueron considerados fallos de screening, debido a que: No participaron debido a la suspensión clínica parcial de la FDA en EEUU ($n=2$); retiraron consentimiento ($n=1$); necesitaron de tratamiento inmediato del mieloma múltiple ($n=1$); y fueron diagnosticados de cáncer de próstata ($n=1$).

Los pacientes incluidos tenían una media de edad de 66,6 años (intervalo de 36-89); el 52,4 % eran hombres; la mayoría de participantes eran de raza blanca (62%), frente a un 5,9% de raza negra/afroamericana, un 9,1% de raza asiática, un 21,4% raza no reportada, y un 1,6% desconocida. Los pacientes presentaban en su mayoría, un estadio ECOG 0-1 (34,8 % estadio 0, 59,4 % estadio 1, y 5,9 % estadio 2). De acuerdo a la escala R-ISS, el 20,9 % de los pacientes presentaban un estadio I, 55,6 % estadio II, y 18,2 % estadio III; además, un 40,6 % de los participantes presentaban enfermedad extramedular y un 23,5 % presentaban un riesgo citogenético alto. El 75,4% de los pacientes habían estado expuestos al menos a 2 inhibidores del proteasoma, 2 fármacos inmunomoduladores y 1 anti-CD38 (penta-expuestos), y un 45,5% eran penta-refractarios; además, el 74,9% se había sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En la cohorte A, la TRG evaluada por un Comité Central de Revisión Independiente fue del 61% (IC 95%: 51,8 a 69,6; valor de $p < 0.0001$); resultados significativamente más altos que el límite del 30 % preespecificado que se empleó para realizar el cálculo del tamaño muestral. Este 61% de TRG estuvo compuesto por: un 15,4% de los participantes presentaron respuesta completa estricta; un 20,3% respuesta completa; otro 20,3% muy buena respuesta parcial; y un 4,9% respuesta parcial. Por otro lado, la TRG evaluada por BICR en aquellos pacientes sin enfermedad extramedular al momento de inclusión fue de 71,4% (IC 95%: 60,5 a 80,8); mientras que en aquellos pacientes que sí presentaban enfermedad

extramedular al momento de inclusión la TRG por BICR fue del 38,5% (IC 95%: 23,4 a 55,4). En cuanto a la enfermedad mínima residual, en la población general, 26 participantes (21,1% [IC 95%: 14,30, 29,42]) tuvieron enfermedad mínima residual negativa; entre los participantes con RCe/RC (n=44), el 59,1% (IC 95%: 43,25, 73,66) tuvieron enfermedad mínima residual negativa; y entre los participantes evaluables (aquellos con RCe/RC y con una muestra de médula ósea evaluable, n=29), este porcentaje fue del 89,7% (IC 95%: 72,65, 97,81).

Entre los respondedores, tras una mediana de seguimiento desde la respuesta inicial de 15,21 meses (rango de 2,40 a 24,21 meses), aún no se había alcanzado la mediana de DR (IC 95%: NE, NE), y la probabilidad de Kaplan-Meier de mantener la respuesta a los 15 meses era del 70,8% (IC 95%: 58,2, 80,2). Basándose en los datos a la fecha de corte y asumiendo un modelo con una tasa de fracaso creciente con el tiempo como modelo de estimación realista, la mediana de DR proyectada calculada fue >20 meses.

La mediana de la SLP por BICR no había sido alcanzada a fecha del último corte de datos (IC 95%: 9,8, NE), siendo la probabilidad por Kaplan-Meier de estar libre de eventos a los 15 meses del 50,2% (IC 95%: 40,2, 59,3). Finalmente, en cuanto a la supervivencia global, a fecha del corte de datos, estos aún no eran totalmente valorables, puesto que la mediana de la SG (meses) aún no se había alcanzado (IC 95%: 13,4, NE) y, habiendo muerto 56 (45,5%) participantes, la probabilidad de supervivencia por Kaplan-Meier a los 15 meses fue del 56,3% (IC 95%: 47,0, 64,6).

Con respecto a la cohorte B, la cual incluyó 64 pacientes, los resultados fueron los siguientes: La TRG fue del 34,4% (IC del 95%: 22,9, 47,3; siendo el límite preespecificado de la tasa de hipótesis nula del 15%), habiendo un 32,8% de pacientes con MBRP o mejor y un 10,9% con RC o mejor. Entre los respondedores, tras una mediana (intervalo) de seguimiento desde la respuesta inicial de 13,42 (2,43, 16,95) meses, aún no se había alcanzado la mediana de DR (IC 95%: 11,8, NE), y la probabilidad de Kaplan-Meier de mantener la respuesta a los 15 meses era del 67,5% (IC 95%: 40,9, 84,1). Basándose en los datos a la fecha de corte y asumiendo un modelo con una tasa de fracaso creciente con el tiempo como estimación realista, la mediana de DOR proyectada fue >20 meses. Entre los respondedores, la mediana de duración de la respuesta completa no se había alcanzado a fecha del corte de datos (IC 95%: 9,2, NE). La mediana de la SLP según Comité Independiente fue de 3,5 meses (IC del 95%: 1,9, 6,6) y la mediana de SG fue de 11,3 meses (IC 95%: 6,5, NE).

En la cohorte A se observó una TRG consistente en los subgrupos preespecificados y, a pesar de que se observó una tasa de respuesta global menor en los participantes con características de mal pronóstico (como aquellos con enfermedad extramedular al inicio del ensayo, enfermedad pentarefractaria y estadio III de la escala R-ISS), ésta continuó siendo clínicamente significativa. En cuanto a la cohorte B, el análisis de los subgrupos preespecificados arrojó resultados similares a los de la cohorte A. Además, se realizaron análisis según el número de líneas de tratamiento previas en los pacientes de la cohorte A; el cual mostró un beneficio de la eficacia en todas las líneas de tratamiento, pese a que la eficacia fue mayor en los participantes menos pretratados: entre los participantes con 2-3 líneas previas (n=26), 4-5 líneas previas (n=55) y ≥6 líneas previas (n=42), la TRG confirmada por BICR fue del 73,1% (IC del 95%: 52,2, 88,4), 61,8% (IC del 95%: 47,7, 74,6) y 52,4% (IC del 95%: 36,4, 68), respectivamente.

Seguridad

En total, los datos de seguridad proceden de 265 sujetos de 4 estudios (C1071003, C1071001, C1071002 y C1071009), en los que se incluye a todos los participantes que recibieron por lo menos una dosis de elranatamab y fueron asignados a una dosis de 1000µg/kg o una dosis fija equivalente de 76mg (cohorte 3). De estos, 183 pacientes (correspondientes al ensayo C1071003; cohorte 1) habían sido expuestos a la dosis propuesta para registro (76mg subcutáneos cada semana, con un régimen de escalada de 2 pasos de 12 mg en el día 1 del ciclo 1 y 32 mg en el día 4 del ciclo 1; reduciéndose a 76mg cada 2 semanas a partir de al menos 24 semanas para aquellos pacientes que hubieran respondido al tratamiento). Todos aquellos pacientes asignados a recibir una dosis de 76 mg o su equivalente calculado en base a su peso corporal fueron adscritos a la cohorte 2 (N=82) del análisis de seguridad. Debe destacarse que los cuatro estudios

son ensayos clínicos sin grupo control como comparador concurrente, lo cual limita la evaluación del perfil de seguridad de elranatamab.

De los 265 participantes incluidos en total en el análisis de seguridad, 165 (62,3%) discontinuaron el tratamiento, la mayoría de ellos debido a progresión de la enfermedad (98 participantes, 37%); seguido de eventos adversos (N=24, 9,1%); muerte (N=20, 7,5%); abandono del estudio por decisión del paciente (N=13, 4,9%); falta de eficacia (N=5, 1,9%); y decisión del médico (N=2, 0,8%). Todos los porcentajes de motivo de abandono fueron similares entre todas las cohortes. En base a los datos del estudio principal, las reacciones adversas de cualquier grado más frecuentes fueron fueron SLC (57,9%), anemia (54,1%), neutropenia (44,8%), fatiga (44,3%), infección del tracto respiratorio superior (38,8%), reacción en el lugar de la inyección (38,3%), diarrea (37,7%), neumonía (37,2%), trombocitopenia (36,1%), linfopenia (30,1%), disminución del apetito (26,8%), erupción cutánea (26,2%), artralgia (25,1%), pirexia (27,3%), hipopotasemia (23,0%), náuseas (21,3%) y piel seca (21,3%). No se observaron cambios para CRS e ICANS en comparación con lo observado en la fecha límite de datos inicial

La mediana de duración del tratamiento fue de 4,67 meses (de 0,03 a 24,41 meses), con un 42,3% de los participantes (112/265) habiendo recibido tratamiento durante al menos 6 meses y un 12,8% (34/265) durante 12 meses o más. Globalmente, el 77,4% de los participantes tuvieron que reducir o interrumpir de manera temporal o permanente el tratamiento. Todos los pacientes, tanto en el conjunto total de seguridad, como en el conjunto de seguridad del estudio principal, presentaron, al menos, 1 evento adverso (EA) debido al tratamiento; el 69,1% reportaron eventos adversos graves; el 72,1% de los participantes sufrieron eventos adversos de grado 3/4; y el 18,9% de grado 5. El perfil de eventos adversos fue muy similar en todas las cohortes de la población de seguridad, por lo que todos los datos descritos de ahora en adelante se referirán a la cohorte 3 (población total) salvo que se especifique lo contrario. Dentro de los eventos adversos de interés, un 64,2% de los participantes notificaron Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC); un 6% Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS por sus siglas en inglés); y un 20% neuropatía periférica.

El síndrome de liberación de citoquinas fue el evento adverso más comúnmente observado, notificándose en el 64,2% de los participantes. También se notificaron con elevada frecuencia eventos adversos hematológicos, como anemia (52,8%), neutropenia (51,3%), trombocitopenia (33,6%) y linfopenia (28,3%). Las citopenias, como la neutropenia (49,4%), la anemia (41,1%), la linfopenia (26,8%), la trombocitopenia (24,5%) y la leucopenia (12,8%) fueron los EA de grado 3/4 con mayor incidencia ($\geq 10\%$). En general, los EA de grado 3/4 relacionados con el tratamiento notificados con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) fueron neutropenia (41,1%), linfopenia (21,1%), anemia (18,5%) y trombocitopenia (12,1%). El 69,1% de los participantes sufrieron eventos adversos graves, dentro de ellos, el más comúnmente notificado fue el SLC (15,8%), seguido de neumonía por SARS-CoV2 (8,3%); neumonía (7,5%); progresión de la enfermedad (6%); y sepsis y pirexia (3,4%). El resto de eventos adversos graves tuvieron una frecuencia individual del 3% o inferior.

En cuanto a las muertes, se reportaron un total de 112 (42,3%) fallecimientos; 73 de ellos (27,5%) 90 días después de la última dosis de elranatamab, y 10 (3,8%) en el primer mes tras el inicio del tratamiento. La causa más frecuente de muerte fue por progresión de la enfermedad a estudio (27,5%), seguida de "otros" (7,5%) y "desconocido" (4,5%); siendo la causa de la muerte la toxicidad debida al tratamiento en un 2,6% del total de fallecimientos.

Eventos adversos de interés:

- Síndrome de liberación de citoquinas (SLC): Un elevado porcentaje de pacientes notificaron SLC tras el tratamiento con elranatamab: 106 (57,9%) en el estudio MAGNETISMM-3; y 170 (64,2%) en el total del conjunto de seguridad. De estos 170 participantes, 116 (43,8%) fueron grado 1; 52 (19,6%) grado 2; y 2 (0,8%) grado 3; no reportándose ningún SLC de grados 4 o 5. Además, 34 participantes (12,8%) experimentaron más de un acontecimiento de SLC; y aproximadamente la mitad de los pacientes (133/265, 50,2%) lo experimentaron después de la primera dosis de elranatamab, frente al 17,4% y el 6,8% en los que ocurrió después de la segunda y tercera dosis respectivamente; existiendo muy pocos casos en los que se desarrollara SLC después de la cuarta

dosis del tratamiento. Por último, cabe destacar que dada la escasa gravedad de los casos y su carácter transitorio (mediana de duración de 2 días), se puede concluir que con el manejo adecuado (existe un protocolo en ficha técnica para el manejo del SLC, que incluye premedicación durante las 3 primeras dosis el cual fue empleado en MAGNETISMM-3), puede considerarse un evento adverso manejable dentro de la gravedad de la patología de los pacientes a los que va dirigido el tratamiento con elranatamab.

- **ICANS:** El síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras fue notificado en el 6% de los pacientes en el conjunto de seguridad global, aunque existen diferencias entre la cohorte 1 (3,3%) y a la cohorte 2 (12,2%), que puede ser explicada porque en la cohorte 1 se realizaron las dosis de escalada recomendadas a fecha de hoy en ficha técnica, mientras que los pacientes de la cohorte 2 no. De forma similar al SLC, la mayoría de los participantes presentaron ICANS tras la primera dosis (15/16 pacientes), los eventos fueron en su mayoría de duración limitada, y se utilizó tratamiento de soporte, resolviéndose en todos los casos y ninguno de ellos alcanzó grados 4 o 5.
- **Infecciones:** Los pacientes con mieloma múltiple tienen, indistintamente del tratamiento, un riesgo de infección más elevado que la población general debido a su enfermedad subyacente. Además, el mecanismo de acción de elranatamab aumenta este riesgo infeccioso, lo que queda patente en el elevado número de eventos adversos de tipo infeccioso que fueron reportados. En la cohorte general, el 69,1% de los participantes presentaron un evento adverso infeccioso: un 66,7% en la cohorte 1 y un 74,4% en la cohorte 2. En la cohorte 3, se produjeron infecciones de grado 3 o 4 en el 30,9% de los participantes, con un 26,8% de grado 3, un 4,2% de grado 4 y un 5,7% de grado 5. Se notificaron infecciones graves en el 39,2% de los participantes; que fueron, ordenadas por frecuencia, las siguientes: neumonía por COVID-19 (8,3%), neumonía (7,5%), sepsis (3,4%), neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (3,0%), COVID-19 (2,3%), shock séptico (2,3%) e infección urinaria (2,3%). En cuanto a las infecciones oportunistas, éstas fueron notificadas en el 9,4% de los participantes; el 4,2% eran de grado 3, el 0,4% de grado 4 y el 0,8% de grado 5. Las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fueron la reactivación de la infección por citomegalovirus (4,2%) y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (3,8%).
- **Citopenias:** Pese a que las citopenias pueden considerarse esperables, tanto debido a la condición clínica subyacente como al mecanismo de acción de elranatamab; al igual que con las infecciones, la ausencia de un grupo control dificulta la evaluación en cuanto al papel contribuyente de elranatamab en el riesgo de desarrollo de citopenias. Se notificaron citopenias con una elevada frecuencia y en todas las líneas de células sanguíneas. Los EA citopénicos totales y de grado 3/4 notificados con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron los siguientes: anemia (52,8% del total [41,1% grado 3/4]), neutropenia (34,0% [33,2%]) y trombocitopenia (22,3% [17,7%]). El principal método de tratamiento de las citopenias fue la interrupción del tratamiento y, además, en el ensayo pivotal MAGNETISMM-3, el 39,6% de los participantes recibieron inmunoestimulantes (por ejemplo, G-CSF) para la neutropenia; y el 41,2% apoyo transfusional como tratamiento de la anemia o la trombocitopenia. En cuanto a ésta última, cabe destacar el mayor riesgo de sangrado derivado del descenso en el recuento plaquetario, lo que se objetiva en el hecho de que tras un evento adverso trombocitopénico se observaron eventos hemorrágicos en 31 participantes (11,7%) en comparación con 15 participantes (5,7%) que presentaron un EA de hemorragia y tenían un recuento plaquetario normal. Sin embargo, el grado de disminución del recuento plaquetario no pareció influir ni en la incidencia de los EA hemorrágicos ni en el grado de los mismos.

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.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los resultados de eficacia de elranatamab se han demostrado principalmente en un ensayo pivotal de fase 2, abierto, multicéntrico y no aleatorizado (MAGNETISMM-3); mientras que los resultados de seguridad provienen de los resultados de la cohorte de seguridad, formada por los datos agrupados de cuatro estudios (C1071001, C1071002, C1071003 y C1071009), también formada en su mayoría por los datos del ensayo clínico MAGNETISMM-3.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global, la cual, a pesar de tratarse de una variable subrogada que no siempre se correlaciona con beneficios clínicos en términos de supervivencia; es considerada apropiada para demostrar la eficacia en términos de tasa de respuesta al tratamiento en el contexto de un estudio no controlado para la indicación dada. Además, los resultados de esta variable fueron analizados por un Comité Independiente (BICR), confiriéndole así una mayor validez a los mismos. Los resultados de TRG fueron consistentes a través de todos los subgrupos del estudio, y las características basales de la población incluida en el mismo se correlacionan bien con las características esperables en la población que se beneficiaría del tratamiento con elranatamab en nuestro medio. Adicionalmente, la elección de las variables secundarias de eficacia se considera apropiada, puesto que amplían adecuadamente y en consonancia los resultados de la variable principal y, aquellas que se refieren al tiempo hasta el beneficio clínico y la duración del mismo permiten observar el tiempo de eficacia del tratamiento esperado en la práctica clínica. Cabe considerar que en el ensayos MagnetisMM-3, elranatamab en monoterapia mantuvo e, incluso, mejoró la calidad de vida en una población de pacientes muy pretratada incluida en la ensayo, de manera independiente a haber recibido o no previamente terapia dirigida al BCMA. Por último, a pesar de que los métodos estadísticos empleados para el análisis de las variables son considerados adecuados para un estudio no controlado, se seleccionó un nivel de significación estadística de 0,025 independientemente para ambas cohortes, no teniendo en cuenta la multiplicidad, aunque en última instancia y dado el amplio margen positivo de la TRG, este hecho no ha tenido impacto sobre la validez de los mismos.

Por lo tanto, las principales causas de incertidumbre acerca de la eficacia y seguridad de elranatamab serían las siguientes:

- Ni la media ni la mediana de la duración global de la respuesta pueden estimarse en este momento debido al escaso tiempo de seguimiento global de los participantes en el ensayo hasta el último corte de datos. No obstante, los datos actuales sugieren una respuesta duradera y clínicamente significativa.
- El diseño de brazo único del ensayo pivotal MAGNETISMM-3, hace que, dada la ausencia de grupo control concurrente en una población muy pre-tratada y con un elevado riesgo de complicaciones, se limite en gran medida la capacidad de evaluar el perfil de seguridad de elranatamab.
- Algunas categorías de eventos adversos de elevada importancia dado el mecanismo de acción de elranatamab, como las infecciones, no han sido adecuadamente descritas, lo que no permite analizar con precisión su perfil de seguridad con respecto al de las alternativas disponibles.
- El escaso tiempo de seguimiento hasta el último corte de datos hace que sea difícil valorar la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento a largo plazo.

Valoración del beneficio clínico

Se considera que el beneficio clínico se ha demostrado en la población del estudio MAGNETISMM-3, la cual consta de pacientes con mieloma múltiple multirrefractario tratados previamente con varias líneas de terapia previa (mediana de 5). La cohorte pivotal A de este estudio incluyó a 123 participantes que eran triple refractarios a un IP, un inmunomodulador y un ACMO anti-CD38 y que habían recaído o eran refractarios al último régimen de tratamiento y 383 naïve a una terapia previa dirigida por BCMA.

En la cohorte A, la TRG evaluada por un Comité Central de Revisión Independiente fue del 61% (IC 95%: 51,8 a 69,6; valor de $p < 0.0001$); el 56,1% de los pacientes alcanzaron MBRP o mejor y el 35,8% alcanzaron RC o mejor. Las respuestas

mejoraron con el tiempo, con 10 (8,1%) nuevos pacientes que alcanzaron una respuesta global de RC o RCe en este análisis actualizado. A fecha del corte de datos, ocho (6,5%) pacientes con respuesta parcial continúan en tratamiento y no han alcanzado la RC. Entre los pacientes que respondieron, tras una mediana de seguimiento desde la respuesta inicial de 15,21 (2,40-24,21) meses, aún no se había alcanzado la mediana de DR (IC del 95%: NE, NE), y la probabilidad de Kaplan-Meier de mantener la respuesta a los 15 meses era del 70,8% (IC del 95%: 58,2, 80,2).

En cuanto al perfil de seguridad de elranatamab para el tratamiento de pacientes con MM, este se ha estudiado en 4 estudios que incluyeron a todos los participantes que fueron asignados a una dosis fija equivalente a 76 mg. De ellos, 183 participantes han sido expuestos a la dosis de registro propuesta incluyendo una dosis de cebado de 2 pasos. La falta de un grupo de control y la disponibilidad limitada de datos a largo plazo limitan una evaluación exhaustiva.

Con los datos de eficacia presentados, y a pesar de las limitaciones existentes con respecto a las comparaciones indirectas, puede concluirse que elranatamab ha demostrado una eficacia similar a los últimos tratamientos autorizados como talquetamab o teclistamab en una población en una población con una mayor proporción de pacientes refractarios a las terapias habituales. Además, con respecto a los resultados de las terapias de células T con receptores antigénicos quiméricos (CAR-T), la tasa de respuesta global también fue similar a la reportada en el ensayo clínico KarMMa-1 sobre ide-cel, y, aunque considerablemente inferiores a los resultados de eficacia reportados en CARTITUDE-1 sobre cilta-cel; cabe destacar que ni la población incluida en estos ensayos, ni la población a la que irá dirigida en la práctica clínica son superponibles, siendo necesario para la terapia CAR-T que los pacientes cuenten con un estado basal superior al necesario para el tratamiento con anticuerpos biespecíficos; al haberse demostrado en varios estudios que para maximizar la eficacia del tratamiento con CAR-T es necesario contar con una mayor frecuencia de células T de las células mononucleares de sangre periférica; así como un mayor tamaño de las células T durante su fabricación.

En consonancia con el mecanismo de acción de elranatamab, el riesgo clave con elranatamab es el SLC, aunque el esquema escalonado y las premedicaciones recomendadas parecen mitigar eficazmente la aparición de SLC grave. No obstante, se recomienda aplicar plenamente los esquemas de gestión del SLC y la ICANS del estudio C1071003 en la ficha técnica. Se espera que estos riesgos se minimicen aún más con la provisión de una tarjeta de paciente para ayudar a la identificación temprana de los síntomas y ayudar a los pacientes a buscar asesoramiento médico rápido. Para otros riesgos relevantes (como citopenias e infecciones), se considera que las directrices existentes para la interrupción del tratamiento con elranatamab, así como los protocolos internacionales encaminados a mitigar el riesgo de infecciones (como la vacunación frente a neumococo o la profilaxis herpética) son suficientes, pero requieren de un seguimiento estrecho y proactivo de cara a su manejo terapéutico, al suponer una importante causa de mortalidad en estos pacientes.

Por lo tanto, con los resultados analizables a fecha de hoy, puede concluirse que la tasa de respuesta global reportada, a pesar de no ser la variable óptima para valorar el beneficio clínico real en los pacientes (siendo más deseable evaluar la supervivencia global) ya que tiende a sobreestimar los resultados de eficacia, dada la clara respuesta reportada, la magnitud se considera suficiente para asumir relevancia clínica, y superponible al resto de tratamientos ya autorizados para esta indicación. En cuanto a la seguridad del tratamiento, el número de pacientes expuestos a elranatamab y la duración del seguimiento son actualmente limitados, aunque a fecha del corte de datos el perfil de seguridad es igualmente superponible al resto de anticuerpos biespecíficos comercializados, teniendo como principales problemas de seguridad el SLC, inferior en incidencia y con mayor asociación al periodo de escalada inicial, la neurotoxicidad y las infecciones. El seguimiento de los pacientes de MAGNETISM-3 sigue en curso, así como el estudio C1071005 (eficacia y seguridad de elranatamab en monoterapia o su combinación con daratumumab frente a daratumumab + pomalidomida + dexametasona), por lo que se esperan más datos para seguir caracterizando la eficacia y seguridad a largo plazo de elranatamab.

Discusión

A pesar de los importantes avances en el tratamiento del MM, éste se sigue considerando una enfermedad incurable en la que las recaídas son comunes incluso tras haber alcanzado la remisión completa. Un aspecto clave del tratamiento de la recaída es establecer el grado de sensibilidad o resistencia a los fármacos empleados con anterioridad. Aunque es posible obtener algún tipo de respuesta con combinaciones o dosis distintas de fármacos a los que el paciente ya se ha mostrado refractario, la evidencia apoya el uso preferente de combinaciones de fármacos a los que el paciente no haya sido expuesto o al menos a los que no haya demostrado refractariedad.

Además, es importante tener en cuenta que actualmente no disponemos de resultados de ningún estudio que realice comparaciones directas entre cualquiera de las opciones terapéuticas actualmente autorizadas para la indicación de RR-MM, ya sean AcBi, CAR-T, ADC. Tampoco se dispone de estudios comparativos entre los diferentes esquemas QT de rescate incluidos en los estudios observacionales MAMMOTH y LocoMMotion. Es por ello que su posicionamiento dentro de las actuales alternativas disponibles deberá hacerse individualizando el tratamiento a las necesidades de cada paciente.

Las medianas de SLP y de SG reportadas en el estudio LocoMMotion fueron de 4,6 (IC 95%: 3,9-5,6) y 12,4 meses (IC 95%: 10,3-NE) respectivamente, y ponen de relieve la necesidad de añadir fármacos al arsenal terapéutico del MMRR previamente expuestos a tres líneas de tratamiento (que incluyan IP, inmunomoduladores y anti-CD38). En este sentido, disponemos actualmente de la autorización de tres AcBi, dos terapias CAR-T, así como un ADC para esta indicación..

A continuación se exponen de manera descriptiva los datos de eficacia y supervivencia de los principales ensayos clínicos de terapias dirigidas frente a dianas BCMA y no BCMA, así como los dos principales estudios comparadores de terapias dirigidas frente a la práctica clínica habitual (SoC, de sus siglas en inglés).

Eficacia:

- Teclistamab: fármaco que comparte mecanismo de acción con elranatamab y cuyo ensayo pivotal incluyó pacientes previamente tratados con IP, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales frente a CD-38 (estudio MajesTEC-1 NCT03145181), su aprobación fue basada en los resultados de la variable principal subrogada TRG: 63% (IC95%: 55,2-70,4). En un 58,8% se alcanzó MBRP o mejor. Como variables secundarias, se obtuvo una SLP con una mediana en meses de 11 (IC95% 9-16) no alcanzando la mediana de supervivencia global.
- Talquetamab: Difiere de elranatamab en que reconoce GPRC5D en lugar de BCMA. El estudio que llevó a su autorización condicional (MonumentAL-1 NCT03399799/NCT04634552) también incluyó pacientes previamente tratados con IP, IMD y anticuerpos monoclonales frente a CD-38. La variable principal fue la TRG; la cual fue del 74,1% (IC95% 66,1-81,1) en sujetos que recibieron 0,4mg/kg semanalmente (n=30) y del 71,1% (IC95% 63,7-78;9) en aquellos que recibieron 0,8mg/kg cada dos semanas (n=44).

Respecto a terapia con células T con receptores antigénicos quiméricos (CAR-T):

- Idecabtagene vicleucel (Ide-cel): Fue autorizado para pacientes con MMRR a tres terapias previas (ensayo pivotal: KarMMa-1; NCT 03361748), incluyendo un agente IMD, un IP y un anticuerpo anti-CD38 y que hayan demostrado progresión de la enfermedad con la última terapia. La TRG en la población tratada fue de del 73,4% (IC 95%: 65,8, 81,1), con un 53,1% (IC 95%: 44,5, 61,8) alcanzando una MBRP o mejor. Recientemente ha recibido la autorización europea para la indicación tras 2 terapias previas en base a los resultados del estudio KarMMa-3, en el que se compara ide-cel frente al SoC (daratumumab, pomalidomida y dexametasona; carfilzomib y dexametasona; elotuzumab, pomalidomida y dexametasona; ixazomib, lenalidomida y dexametasona; daratumumab,

bortezomib y dexametasona) en sujetos triple-refractarios con MMRR que habían recibido de 2-4 regímenes previos. Un total de 386 pacientes fueron aleatorizados: 254 pacientes a ide-cel y 132 a alguno de los regímenes estándar de tratamiento que se seleccionaron para el estudio. Se realizó una aleatorización estratificada en base a la edad (< 65 años frente a > 65 años); número de terapias previas (2 frente a 3 o 4) y perfil citogenético de alto riesgo [presencia / ausencia / desconocido en cuanto a anomalías cromosómicas, donde presencia era definida como t (4; 14), t (14; 16) o del (17p13)]. Con una mediana de seguimiento de 30,9 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 13,8 meses en el grupo de ide-cel (IC95% 11.8-16.1), en comparación con 4,4 meses en el grupo del régimen estándar (IC95% 3.4-5.8). La HR para SLP fue de 0.49 (IC95% 0.38-0.65). Se produjo una respuesta en el 71% de los pacientes del grupo de ide-cel y en el 42% de los del grupo del régimen estándar (P<0,001); se produjo una respuesta completa en el 39% y el 5%, respectivamente. Los datos sobre la supervivencia global eran inmaduros.

- Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel). En su estudio pivotal (CARTITUDE-1), con una mediana de seguimiento de 27.7 meses (n=97), la TRG en la población tratada fue del 97.9% (IC del 95% 92.7 a 99.7) obteniendo una RCe en el 82.5% de los pacientes (IC 95%, 73.4-89.4). Las tasas de SLP y de SG a los 27 meses fueron de 54.9% (IC 95%, 44.0-64.6) y 70.4% (IC 95% 60.1-78.6), no obteniéndose la mediana de SLP ni SG. La mediana de duración de respuesta tampoco fue estimable a fecha del corte de datos. Por otro lado, en el estudio fase III (CARTITUDE-4), del cual sólo se disponen datos de análisis intermedios, se reclutaron 419 sujetos con MM refractario a lenalidomida y que habían sido expuestos a 1-3 regímenes previos a recibir cilta-cel u otras terapias convencionales (pomalidomida, bortezomib y dexametasona o daratumumab, pomalidomida, y dexametasona). La variable principal fue SLP evaluada por un CRI de acuerdo a criterios de IMWG. La mediana de la SLP no se alcanzó en el brazo cilta-cel (n=208) y fue de 11,8 meses (IC del 95 %: 9,7 a 13,8) en el brazo SoC (n=211). A los 12 meses, en la población por intención de tratar (ITT por sus siglas en inglés), la SLP fue del 75,9 % (IC 95 %: 69,4 a 81,1) en el brazo de cilta-cel y 48,6 % (IC 95%: 41,5 a 55,3) en el brazo del régimen estándar.

Seguridad:

- Teclistamab: En la población del análisis de seguridad un 94,5% de los pacientes (156/165) reportaron EAs de grado 3 o 4. De todos ellos, los más frecuentes fueron hematológicos, con un 70.9% de los pacientes presentando neutropenia, un 52,1% anemia y un 40,0% trombocitopenia. Seguidamente, en un 76,4% de los pacientes se produjeron infecciones, grado 3 o 4 en un 44,8% de ellos. Se produjo hipogammaglobulinemia en el 74,5%, de los pacientes y 65 de ellos recibieron inmunoglobulina intravenosa a criterio médico. Un 72,1% de los participantes desarrollaron SLC. La mayoría después de las dosis de escalonamiento y del ciclo 1, y tan sólo 6 pacientes (3,6%) en el ciclo 2 o posteriormente. La mayoría de los episodios de SLC fueron de gravedad 1 o 2 y se resolvieron por completo, excepto un acontecimiento de grado 3, que se produjo en un paciente con neumonía intercurrente y se resolvió en 2 días. Ninguno de estos eventos supuso la suspensión de teclistamab. Finalmente en un 14,5% de los pacientes se produjo neurotoxicidad, incluyendo un 3% en que desarrollaron ICANS grado 1 o 2.
- Talquetamab: Se produjeron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 en el 87% de los pacientes que recibieron la dosis de 0,4 mg/kg semanal y en el 86% de los que lo recibieron en el nivel de dosis de 0,8mg/kg quincenal. Se reportó SLC en un 80% de los pacientes, de los cuales todos excepto uno (grado 3, a dosis de 0.4mg/kg semanal) fueron de grado 1 o 2. Destacaron por frecuencia los EAs dermatológicos, que acontecieron en el 70% de los pacientes (en el 67% de los pacientes que habían recibido dosis de 0,4 mg/kg semana y en el 70% de los que habían recibido 0,8mg/kg cada dos semanas), predominando los eventos adversos ungueales que aparecieron con más frecuencia a dosis de 0,4mg/kg semana [57%] que 0,8mg/kg semana [27%]. Todos los EAs dermatológicos fueron de grado 1,2 a excepción de un paciente (0,7%) que tuvo un grado 3/4. Los EAs dermatológicos más frecuentes fueron: exfoliación, prurito y piel seca. En el 16% de los pacientes que recibieron talquetamab en dosis de 0.8mg/kg se produjo un EA cutáneo grado 3, mientras que no se notificó ninguno en el grupo de 0.4mg/kg/

semana. La hipogammaglobulinemia se produjo en el 87% de los pacientes que habían recibido dosis de 0.4mg/kg semana y en el 71% de los que lo habían recibido en el nivel de dosis de 0.8mg/kg cada dos semanas. Se produjeron infecciones en el 47% de los pacientes en el nivel de dosis de 0.4mg/kg semana (infecciones de grado 3 o 4 en 2 de 30 pacientes [7%]) y en el 34% de los que lo habían recibido en el nivel de dosis de 0.8mg/kg bisemanal (infecciones de grado 3 o 4 en 3 de 44 pacientes [7%]). Todos los acontecimientos neurológicos que se produjeron en pacientes que habían recibido dosis subcutáneas de talquetamab fueron de grado 1 o 2. De ellos, un 10% de los pacientes que habían recibido 0.4mg/kg semana y en el 5% de los que lo habían recibido en el nivel de dosis de 0.8mg/kg.

- Ide-Cel: En el estudio KarMMa-3 se notificaron EAs en 225 de 225 pacientes (100%) del grupo de ide-cel y en 124 de 126 (98.4%) del grupo de pauta estándar, con acontecimientos de grado 3 o 4 en 214 pacientes (95.1%) y 97 pacientes (77%), respectivamente. Únicamente se reportaron acontecimientos Grado 5 en <1% de los pacientes (0.9%, SLC). Los acontecimientos adversos más frecuentes en ambos grupos de tratamiento fueron las infecciones e infestaciones (28% con ide-cel y 21,4% con los regímenes estándar). Un 87.6 % de los pacientes que recibieron ide-cel (197 de 225), desarrollaron SLC (frente a ninguno de los pacientes del grupo control), siendo la mayoría de los eventos de Grado 1 y 2, mientras que los más graves fueron menos frecuentes (Grado 3; 2.7 %, Grado 4; 1.3% y Grado 5; 0.9%).
- Cilta-Cel: Los EA más frecuentes de cilta-cel (datos agrupados de CARTITUDE-1 y CARTITUDE-2) fueron neutropenia (91 %), SLC (88 %), pirexia (88 %), trombocitopenia (73 %), anemia (72 %), leucopenia (54 %), linfopenia (45 %), dolor musculoesquelético (43 %) e hipotensión (41 %). Se produjeron EA graves en el 46 % del total de los pacientes; los EA graves notificados en ≥ 2 % de los pacientes fueron SLC (15 %), neutropenia (6 %), ICANS (4 %), sepsis (3 %), trombocitopenia (3 %), neutropenia febril (3 %) y neumonía (6 %). Respecto al SLC: el 88 % de los pacientes (n = 157) comunicó SLC; el 4 % (n = 7) de los pacientes tuvieron episodios de SLC grado 3 o grado 4 y < 1 % (n = 1) de los pacientes tuvieron un episodio de SLC de grado 5. El 99% de los pacientes (n = 155) se recuperó del SLC. La duración del SLC fue de ≤ 14 días para todos los pacientes excepto uno, que tuvo una duración del SLC de 97 días, complicado por un linfocitosis hemofagocítica secundaria con desenlace fatal.

Con respecto a las CAR-T, cabe mencionar que, recientemente se ha analizado el riesgo de neoplasias secundarias tras el tratamiento con CAR-T, y el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, del inglés, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la EMA ha evaluado 38 casos de neoplasias malignas de células T tras la administración de terapias CAR-T, y recomienda que los pacientes tratados con estos productos sean monitorizados a lo largo de toda su vida, para detectar posibles neoplasias malignas secundarias (43,44).

En cuanto a los resultados de eficacia y seguridad de elranatamab; la cohorte A de MAGNETISMM-3 (n=123) recibió la dosis recomendada para fase II (RP2D) establecida en el estudio MAGNETISMM-1 de 76 mg/semana. Un aspecto a tener en cuenta es que en MAGNETISMM-1 ya se observaron para esta dosis, en un análisis preliminar de eficacia, una TRG de 63,6%. El MAGNETISMM-3 se potenció al 98% para establecer una TRG superior a 30% (TRG de al menos un 48%) y en base a esto se calculó un tamaño muestral de 120 pacientes. Este hecho puede hacer cuestionar si el estudio MAGNETISMM-3 estaba sobre-potenciado teniendo en cuenta los datos preliminares de tasa de respuesta. En cualquier caso, el uso de elranatamab como terapia única en pacientes con MMRR naïve a anti-BCMA y refractarios a tres terapias (que incluyan un IP, un IMD, y un anti-CD38) demostró una actividad antitumoral significativa en su variable principal, con una TRG 61% (IC95% 51,8-69,6).

Al carecer de ensayos clínicos que establezcan comparaciones directas, tan sólo podemos basarnos en la comparación indirecta del tratamiento ajustada por emparejamiento (MAIC por sus siglas en inglés) realizada por el promotor entre los estudios pivotaes de otros fármacos para la misma indicación, y de estudios prospectivos observacionales⁴². Se realizaron varios análisis para identificar posibles variables pronósticas así como modificadores del efecto con diferentes

criterios para seleccionarlos, basados en el p valor de las asociaciones modeladas con el resultado y basados en la revisión sistemática de la literatura. No obstante, cabe aclarar que en ningún caso esto sustituye a la evidencia generada a través de un estudio comparativo directo aleatorizado. Disponemos así de comparaciones indirectas de eficacia relativa entre los estudios MAGNETISMM-3 y MajesTEC-1 (Teclistamab); MAGNETISMM-3 y LocoMMotion (SoC); MAGNETISMM-3 y STORM (selinexor); y MAGNETISMM-3 y DREAMM-2 (belantamab-mafodotina). Este último resulta irrelevante dada la retirada de autorización de comercialización de belantamab-mafodotina.

Todas las comparaciones indirectas fueron a favor de elranatamab en todos los términos de eficacia analizados, tanto de TRG como de supervivencia. En este sentido cabe destacar dos aspectos importantes:

- Por un lado, no se han realizado comparaciones con el estudio Monumental-1 (Talquetamab) ni con los estudios pivotaes de ide-cel y cilta-cel (estos últimos presumiblemente por las diferencias sustanciales existentes entre sus poblaciones).
- Por otro, la comparación con STORM, aunque a favor de elranatamab, debe ser entendida dentro de las limitaciones metodológicas del estudio pivotal de selinexor (BOSTON) en el que el brazo comparador fue bortezomib con dexametasona, a pesar de que ya existía evidencia de que la combinación de daratumumab, bortezomib y dexametasona era superior a la combinación sin daratumumab.

A pesar de que estas comparaciones indirectas favorezcan a elranatamab, la respuesta antitumoral (medida como tasa de respuesta global, observada en MAGNETISMM-3 (61%) es similar a la reportada en los ensayos pivotaes de los otros dos anticuerpos biespecíficos comercializados: talquetamab (TRG 72%) y teclistamab (TRG 63%), ofreciendo un margen de beneficio que a priori no avala su uso preferencial frente a estas terapias. Es más, elranatamab comparte con teclistamab la diana de BCMA y se desconoce si estas tasas de respuesta se mantendrían en pacientes previamente expuestos; de hecho, en la cohorte B (pacientes previamente tratados con anti-BCMA) la TRG fue de 34.4% (IC95% 22.9-47.3), estando constituida dicha cohorte por un 71.9% de pacientes (46/64) que habían recibido belantamab-mafodotina (fármaco cuya renovación para la autorización de comercialización ha sido revocada por falta de eficacia) con tan sólo un paciente previamente expuesto a un AcBi anti-BCMA y 21 sujetos (32.8%) previamente expuestos a CAR-T anti-BCMA. Por tanto, no se puede descartar que la TRG observada en esta cohorte, que ya es notablemente inferior a la observada en pacientes naïve, sea aún menor en una cohorte no naïve a anti-BCMA donde haya una mayor proporción de pacientes pretratados con CAR-T o teclistamab.

Como ya se ha comentado, actualmente no disponemos de datos que nos permitan contextualizar adecuadamente el uso de elranatamab en pacientes previamente expuestos a talquetamab ni a teclistamab. En este sentido MajesTEC-1 y MAGNETISMM-3 reclutaron poblaciones de pacientes muy similares, si bien la población de MAGNETISMM-3 reclutó un porcentaje ligeramente superior de pacientes refractarios a la triple (96,7% frente a 77,6%) y a la pentaterapia (42,3% frente a 30,7%), refractarios a la última terapia recibida (95.9% frente a 89.7%) así como una pequeña proporción de pacientes con ECOG 2 (5,7%), excluidos del ensayo de teclistamab. Los datos de eficacia fueron prácticamente superponibles entre estos dos agentes en términos de respuesta global, aunque no es posible comparar la SLP y la DR debido a la inmadurez del conjunto de datos de MAGNETISMM-3. Además, aunque estos datos estuvieran disponibles compararlos entre sí sin un ensayo clínico aleatorizado para tal fin sería de poca utilidad. Aunque no se pueden realizar comparaciones entre teclistamab y elranatamab, ambos pueden diferenciarse frente a talquetamab en algunos casos. Esto se debe a que la población incluida en Monumental-1 había estado expuesta previamente a terapias anti-BCMA; mientras que tanto en MajesTEC-1 como en la cohorte A de MAGNETISMM-3 esta población había sido excluida.

Una explicación putativa de la disminución de eficacia en los pacientes pre-tratados con anti-BCMA, sería la posibilidad de que esta preexposición desencadene delecciones en TNFRSF17, el gen que codifica para BCMA.

En cuanto a la eficacia del arsenal terapéutico disponible, tanto en el estudio MAGNETISMM-3 como en el resto de ensayos pivotaes de AcBi se emplea como variable principal la TRG; la cual no deja de ser una variable de eficacia que refleja cómo de activo es el fármaco y no el beneficio real de los participantes en términos de supervivencia o calidad de vida. Además, en este sentido, la TRG reportada por MAGNETISMM-3 no destaca especialmente frente a la actividad reportada en los estudios de los otros dos fármacos de clase similar de los que disponemos (talquetamab o teclistamab). En cuanto a la terapia CAR-T (ide-cel y cilta-cel); si bien es cierto que, en términos de TRG, son los que mayores tasas de actividad han demostrado, estos medicamentos no sólo no son fácilmente disponibles, sino que requieren de pacientes con un estado basal lo suficientemente bueno como para sobrevivir el periodo comprendido entre la linfodeplección y la administración del producto, algo que puede demorarse semanas (estudio CARTITUDE-4, tuvo una mediana hasta administración de 44 días).

En el caso de ide-cel disponemos de los resultados de un estudio fase III (karMMa-3) comparativo con SoC (definido como esquemas DPd, EPd, Kd, IRd y DVd) que reporta una mediana de SLP superior al SoC, 13.8 meses (IC95% 11.8-16.1) frente a 4.4 meses (IC95% de 3.4-5.8) en la población ITT. No obstante, en el protocolo del estudio, a pesar de definir la población ITT y aseverar que será usada para realizar el análisis principal de eficacia, especifican que la variable de SLP así como la variable secundaria SG, serán analizadas en la población de eficacia evaluable (que incluye a todos los sujetos de la población ITT que han recibido al menos una dosis de tratamiento y han sido objeto de evaluación de eficacia tanto basal como post dosis). Los datos publicados no esclarecen en qué población fueron observados esos resultados de SLP.

Otra consideración no mencionada hasta ahora es que tanto teclistamab, elranatamab, ide-cel y cilta-cel pueden ver comprometida su eficacia en función de los niveles de expresión de BCMA en superficie, evaluable mediante la cuantificación de BCMA soluble en suero (sBCMA).

En el estudio MAGNETISMM-3 no se examinó la médula ósea para la evaluar la expresión de BCMA, sino que se investigaron los niveles de sBCMA. De todos los pacientes de la cohorte A, solo 1 participante tenía niveles iniciales < 1 ng/mL (límite de cuantificación del ensayo), en el que también se observó respuesta objetiva. Esta observación sugiere que niveles bajos de sBCMA pueden ser suficientes para lograr respuestas a la terapia con elranatamab, aunque serán necesarios más análisis para respaldar esta idea.

Actualmente no existe consenso sobre el umbral de expresión de sBCMA que se puede considerar como predictor de buenas tasas de respuesta o si quiera si el sBCMA puede usarse como biomarcador predictivo. Algunos autores proponen que niveles de sBCMA ≥ 156 ng/ml disminuyen la unión del anticuerpo anti-BCMA a las células del mieloma. En el caso de MAGNETISMM-3, no se ajustaron las tasas de respuesta en función de los niveles de sBCMA en el análisis de subgrupos, lo que hubiese podido proporcionar indicios de mayor o menor eficacia en estas subpoblaciones de pacientes.

La población de los estudios MAGNETISMM-3, MajesTEC-1 y MonumentAL-1 presenta proporciones similares de pacientes en cuanto a sus características basales, si bien la proporción de pacientes triple y pentarefractarios en MAGNETISMM-3 fue mayor que en los tres estudios. Por otro también fue el estudio con menor tamaño muestral.

Un análisis comparativo indirecto (MAIC por sus siglas en inglés) publicado recientemente⁴² entre la población del MAGNETISMM-3 (cohorte A) y MajesTEC-1 reportó que, entre los dos ensayos, la mediana de edad, la proporción de pacientes varones, la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la proporción con alto riesgo citogenético fueron similares. En comparación con MajesTEC-1, MAGNETISMM-3 presentaba una mayor proporción de pacientes en el estadio III de la ISS y una menor proporción de pacientes en el estadio I de la ISS. Además, hubo una mayor proporción de pacientes con enfermedad extramedular y estado refractario a TCR o pentafármacos en MAGNETISMM-3 frente a

MajesTEC-1. Tras el ajuste en el MAIC, las variables pronósticas clave y los modificadores del efecto (edad, sexo [sólo para el criterio de valoración de la SG], la mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el estadio ISS, la citogenética de alto riesgo, la enfermedad extramedular, el número de líneas de tratamiento previas, el estado funcional ECOG y el estado de exposición a pentafármacos y de refractariedad a pentafármacos) fueron comparables entre los pacientes que recibieron elranatamab y los que recibieron teclistamab. No obstante, no fueron capaces de comparar las proporciones de pacientes triple-refractarios entre estos estudios debido al insuficiente tamaño muestral efectivo (ESS, de sus siglas en inglés)⁴².

Los autores reportan que en el análisis del caso base (donde los datos individualizados de pacientes (IPD) de MAGNETISMM-3 se vuelven a ponderar para que coincidan con las características basales agregadas de los pacientes de otro MajesTEC-1), elranatamab se asoció a una TRG significativamente superior del 75,3% frente al 63,0% con teclistamab. Elranatamab mostró en el caso base una SLP significativamente mayor que teclistamab, y superioridad numérica en términos de DR y SG.

Conviene recordar que las comparaciones indirectas, como cualquier comparación no aleatoria de grupos de tratamiento, pueden estar sesgadas por factores observados y no observados entre ensayos. Aunque el uso de IPD y MAIC puede eliminar o reducir las diferencias observadas entre ensayos, las diferencias no observadas pueden dar lugar a factores de confusión residual. La comparación de los resultados del brazo control entre ensayos ofrece la oportunidad de detectar algunos de estos factores de confusión, algo que no se puede hacer en este caso dado que ambos estudios eran de un único brazo. Sin embargo, incluso cuando los resultados del grupo control están bien equilibrados entre los ensayos, una comparación indirecta puede estar sesgada por factores no observados que influyen en los resultados del brazo intervención pero no en los del control. Sólo un ensayo aleatorizado bien controlado puede evitar los factores de confusión no observados, debiendo interpretarse con cautela los resultados publicados por el análisis de comparaciones indirectas.

Atendiendo a los perfiles de seguridad, las tasas de SLC así como de ICANS fueron sustancialmente menores en los estudios de AcBi que las observadas en terapias CAR-T. No obstante, sí cabe destacar que las tasas de infecciones graves y de toxicidades hematológicas fueron similares no solo cuando se comparan los AcBi entre sí (aunque hay estudios publicados que sugiere que las tasas reportadas de neutropenias e infecciones graves son superiores en comparación con las reportadas para los anticuerpos biespecíficos anti-GPRC5D), sino cuando son comparados con las terapias CAR-T. Esto es un aspecto importante a considerar dada la naturaleza crónica del tratamiento con AcBi frente a una dosis única de CAR-T.

Los perfiles de seguridad de los AcBi disponibles están condicionados a la severidad de sus efectos off-target, esperables por otro lado dada su tasa de respuesta. Los eventos adversos de los AcBi son mayoritariamente hematológicos (neutropenia, predominantemente) e infecciones severas (secundarias presumiblemente a las elevadas tasas de hipogammaglobulinemia y pancitopenias), estas toxicidades deben ser ponderadas cautelosamente a la hora de favorecer un tratamiento frente al resto de alternativas. Por otro lado, es destacable la toxicidad cutánea y ungueal, idiosincrática de talquetamab (no reportada ni por teclistamab ni por elranatamab) debido seguramente a su distinta diana farmacológica.

Conclusión

Elranatamab ha demostrado beneficios en términos de tasa de respuesta global, postulándose como una opción más a añadir al arsenal terapéutico de pacientes con mieloma múltiple refractario en recaída tras al menos tres tratamientos (que incluya un inhibidor del proteosoma, un inmunomodulador, y un anti-CD38); y, al igual que el resto de anticuerpos monoclonales biespecíficos autorizados para esta indicación, ofrece una clara ventaja en términos de disponibilidad,

facilidad de dispensación y tiempo hasta su administración cuando se compara con las alternativas CAR-T (ide-cel y cilta-cel).

A pesar de presentar mayores proporciones de tasas de respuesta cuando se analizan los datos mediante comparaciones indirectas entre la cohorte A de MAGNETISMM-3 y la de MajesTEC-1, las limitaciones que presentan este tipo de análisis nunca pueden reemplazar la evidencia generada mediante un ensayo clínico aleatorizado que haga comparaciones directas entre estos dos fármacos. Además, la tasa de respuesta no deja de ser una variable de beneficio clínico putativo en la que ganancias marginales no tienen por qué correlacionarse con variables de efectividad. A pesar de que es esperable que lo hagan, ni elranatamab, ni ninguno de los comparadores (teclistamab y talquetamab) han demostrado beneficio en términos de supervivencia libre de progresión o supervivencia global frente al SoC por el momento, dado el escaso periodo de seguimiento hasta los últimos cortes de datos.

A pesar de un aparente menor riesgo de desarrollar síndrome de liberación de citocinas grave y neurotoxicidad que ide-cel y cilta-cel, las infecciones graves y pancitopenias acaecidas en MAGNETISMM-3 (al igual que en los estudios pivotaes de teclistamab y talquetamab) requieren una consideración especial. Previsiblemente estos tratamientos se prescribirán de manera crónica, al contrario que con CAR-T; persistiendo el riesgo de desarrollar estos eventos adversos de manera indefinida.

Por tanto, y a falta de disponer de resultados de estudios aleatorizados comparativos directos, elranatamab se considera una opción de tratamiento y la toma de decisiones terapéuticas que lleve a la elección de elranatamab frente al resto de anticuerpos biespecíficos o CAR-T deberá hacerse de manera individualizada, integrando tanto el contexto clínico del paciente y sus factores de riesgo para el desarrollo de determinados eventos adversos, como sus propias preferencias y la disponibilidad de los tratamientos. Aunque las terapias CAR-T (ide-cel y cilta-cel) fueron inicialmente autorizadas para pacientes que habían recibido 3 o más tratamientos previos, su indicación ha sido recientemente modificada a líneas de tratamiento anteriores: para pacientes que han recibido al menos 1 (cilta-cel) o 2 (ide-cel) tratamientos previos. Además, deberá considerarse que, en igualdad de línea y pacientes candidatos, las CAR-T anti-BCMA disponen de un mayor nivel de evidencia frente a los anticuerpos biespecíficos debido a que cuentan con ensayos clínicos de fase III controlados. Ante la falta de estudios comparativos directos entre tratamientos anti-BCMA y anti-GPRC5D, en el momento de actual no se puede establecer una clara jerarquía terapéutica, entre ninguna de las opciones disponibles a día de hoy.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Alberto M. Borobia Pérez. Farmacología Clínica. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.

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.

Anexos

Figura 1. Gráfico Forest plot de la TRG evaluada por Comité Independiente en la cohorte A del ensayo MAGNETISMM-3 por subgrupos.

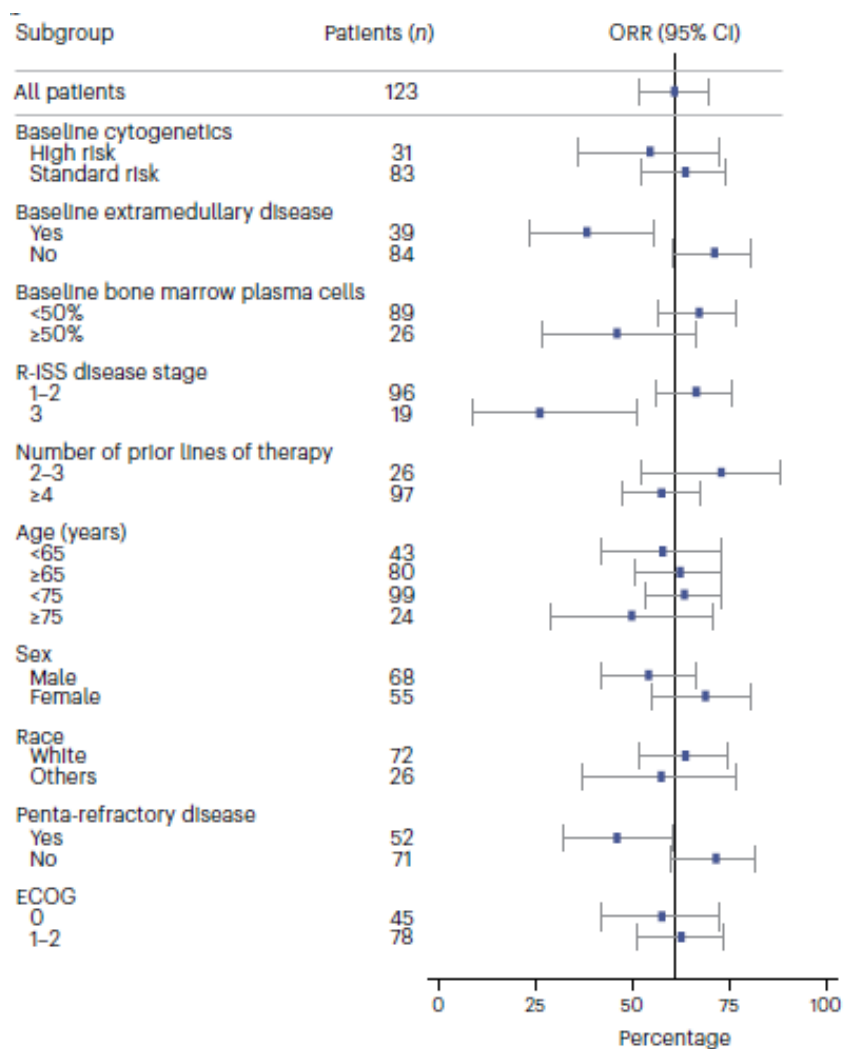


Tabla 1. Características diferenciales comparadas de terapias de células T con receptores antigénicos quiméricos (CART-T).

Nombre	Idecabtagén vicleucel ^{26,27}	Ciltacabtagén autoleucel ^{28,29}
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 × 10 ⁸ linfocitos CAR-T+ viables.
Posología	Dosis única objetivo de 420 × 10⁶ linfocitos CAR-T+ viables dentro de un intervalo de 260 a 500 × 10⁶. 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. Algunos pacientes pueden recibir terapia puente para el control de la enfermedad durante el periodo de fabricación a elección del facultativo. Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión, el paciente debe recibir premedicación consistente en paracetamol (500 a 1000 mg por vía oral) y difenhidramina (12,5 mg IV o 25 a 50 mg por vía oral) u un antihistamínico H1, aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la infusión de ide-cel.	Dosis única objetivo de 0,75 × 10⁶ linfocitos CAR-T+ viables/kg de peso corporal (sin superar las 1 × 10⁸ células CAR-T+). Pacientes de ≤ 100 kg: 0,5-1 × 10⁶ células/kg. Pacientes > 100 kg: 0,5 × 10⁸ células CAR-T+ (no basado en peso). 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. Algunos pacientes pueden recibir terapia puente para el control de la enfermedad durante el periodo de fabricación a elección del facultativo. 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 y Antihistamínico (difenhidramina oral o intravenosa de 25 a 50 mg o equivalente) aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la infusión de cilta-cel.
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos dos 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 mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma; hayan presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y sean refractarios a lenalidomida.
Efectos 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 %),	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

	hipopotasemia (34,2 %), hipofosfatemia (32,6 %), náuseas (32,6 %), linfopenia (31,5 %), pirexia (28,8 %), tos (27,2 %), hipocalcemia (26,6 %), infecciones víricas (26,1 %), cefalea (23,9 %), hipomagnesemia (22,3 %), infección de las vías respiratorias altas (21,7 %), artralgia (20,7 %), edema periférico (20,1 %), anorexia (19,6 %), hipogammaglobulinemia (19,6 %) y neutropenia febril (16,3 %); otras reacciones adversas frecuentes que se produjeron con menor frecuencia y se consideraron clínicamente importantes fueron neumonía (10,3 %), temblores (8,2 %), somnolencia (5,4 %), afasia (4,3 %), encefalopatía (4,3 %) y síncope (4,3 %). 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 %).	transaminasas (37 %), infección del tracto respiratorio superior (32 %), diarrea (28 %), hipocalcemia (27 %), hipofosfatemia (26 %), náuseas (26 %), cefalea (25 %), tos (25 %), taquicardia (23 %), escalofríos (23 %), encefalopatía (22 %), disminución del apetito (22 %), edema (22 %) e hipocalcemia (20 %). Se produjeron 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 %).
Utilización de recursos	Administración intravenosa.	Administración intravenosa.
Conveniencia	Precauciones durante la infusión. Los centros deben de estar habituados al tratamiento con quimioterapia linfodepletiva; y antes de la infusión de ide-cel, se debe disponer, como mínimo, de una dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC, y de un equipo de emergencia. 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.	Precauciones durante la infusión. Los centros deben de estar habituados al tratamiento con quimioterapia linfodepletiva; y antes de la infusión de cilta-cel, se debe disponer, como mínimo, de una dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC, y de un equipo de emergencia. 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. 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

	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. Los pacientes que hayan sido tratados con terapias CAR-T deben ser vigilados a lo largo de toda su vida para detectar estas posibles neoplasias malignas secundarias.	anticonceptivos y se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia de los posibles riesgos para los recién nacidos lactantes. La influencia de ciltacel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Los pacientes que hayan sido tratados con terapias CAR-T deben ser vigilados a lo largo de toda su vida para detectar estas posibles neoplasias malignas secundarias.
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.

Tabla 2. Características diferenciales comparadas de anticuerpos biespecíficos para la misma indicación.

Nombre	Talquetamab ^{32,33}	Teclistamab ^{30,31}	Elranatamab ^{34,35}
Presentación	Solución inyectable con 2 o 40 mg/ml de talquetamab.	Solución inyectable por vía SC, 10 y 90 mg/ml.	Solución inyectable por vía SC, 40 mg/mL.
Posología	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 (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	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. Los pacientes deben recibir un tratamiento previo a la administración del tratamiento para reducir el riesgo de	Elranatamab debe ser administrado por vía subcutánea en una pauta posológica normal de 76 mg a la semana. Se deben administrar dos primeras dosis de escalada en el primer ciclo de 12 mg el día 1 y 32 mg el día 4 para disminuir la incidencia de SLC. Posteriormente, desde la semana 2 hasta la semana 24 se administrarán los 76mg a la semana de la pauta posológica normal. Para los pacientes que hayan recibido al menos 24 semanas de tratamiento y hayan logrado una respuesta, el intervalo de administración debe pasar a ser cada dos semanas.

	para cambiar a la dosificación de 0,8 mg/kg cada dos semanas. 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: 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.	SLC de 1 a 3 horas antes de cada dosis de la pauta de escalada de dosis: corticosteroides (dexametasona 16 mg por vía oral o Intravenosa, IV); antihistamínicos (difenhidramina 50 mg o equivalente por vía oral o intravenosa); antipiréticos (paracetamol 650 a 1 000 mg o equivalente por vía oral o IV). También puede ser necesaria la administración de medicamentos previos al tratamiento antes de la administración de dosis posteriores en pacientes que repiten dosis en pauta de escalada, o pacientes que experimentaron SLC. No se recomienda reducir las dosis de teclistamab. Puede que sea necesario retrasar la dosis o suspender el tratamiento en función de los EA.	Con respecto a la premedicación, aproximadamente 1 hora antes de administrarse las tres primeras dosis de elranatamab (dosis correspondientes a los días 1, 4 y 8 de tratamiento), deben administrarse: paracetamol 500 mg por vía oral (o equivalente); dexametasona 20 mg por vía oral o intravenosa (o equivalente); difenhidramina 25 mg por vía oral (o equivalente). También puede ser necesaria esta premedicación antes de la administración de dosis posteriores en pacientes que repiten dosis en pauta de escalada, debido a retrasos en la administración, o pacientes que han experimentado SLC. No se recomienda reducir la dosis de Elranatamab. Puede ser necesario retrasar la dosis para tratar las toxicidades
Indicación aprobada en FT o no	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 proteasoma 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 proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.	Tratamiento en monoterapia 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 que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.
Eventos adversos	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 %), 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 %). Las reacciones adversas graves notificadas más frecuentemente en los pacientes incluyeron SLC (13 %),	Las reacciones adversas más frecuentes fueron hipogammaglobulinemia (75 %), SLC (72 %), neutropenia (71 %), anemia (55 %), dolor musculoesquelético (52 %), fatiga (41 %), trombocitopenia (40 %), reacción en la zona de inyección (38 %), infección de las vías respiratorias altas (37 %), linfopenia (35 %), diarrea (28 %), neumonía (28 %), náuseas (27 %), fiebre (27 %), cefalea (24 %), tos (24 %), estreñimiento (21 %) y dolor (21 %). Se notificaron reacciones adversas graves en el 65 % de los pacientes tratados con teclistamab, incluyendo neumonía (16 %), COVID-19 (15 %), SLC (8 %), sepsis	Todos los pacientes, tanto en el conjunto total de seguridad, como en el conjunto de seguridad del estudio principal, presentaron, al menos, 1 evento adverso (EA) debido al tratamiento; siendo el síndrome de liberación de citoquinas el evento adverso más comúnmente observado, notificándose en el 64,2% de los participantes. También se notificaron con elevada frecuencia eventos adversos hematológicos, como anemia (52,8%), neutropenia (51,3%), trombocitopenia (33,6%) y linfopenia (28,3%). El resto de eventos adversos más frecuentemente notificados fueron: Fatiga (44,3%), infección del tracto respiratorio superior (38,8%), reacción en la zona de inyección (38,3%), diarrea (37,7%), neumonía (37,2%),

	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 %).	(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 %).	disminución del apetito (26,8%), rash cutáneo (26,2%), artralgia (25,1%), pirexia (27,3%), hipopotasemia (23,0%), náuseas (21,3%) y piel seca (21,3%). Se notificaron reacciones adversas graves en el 69.1% de los participantes, dentro de ellos, el más comúnmente notificado fue el SLC (15,8%), seguido de neumonía por SARS-CoV2 (8.3%); neumonía (7.5%); progresión de la enfermedad (6%); y sepsis y pirexia (3.4%).
Utilización de recursos	Administración subcutánea.	Administración subcutánea.	Administración subcutánea.
Conveniencia	Se debe disponer del equipamiento médico apropiado para el manejo de EA graves, en particular de SLC e ICANS. No se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos durante al menos 4 semanas antes del inicio del 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	Se debe disponer del equipamiento médico apropiado para el manejo de EA graves, en particular de SLC, y de un equipo de emergencia. Se desconoce el efecto del tratamiento durante el embarazo y lactancia. Si se queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, informe inmediatamente a su médico o enfermero. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y los cinco meses posteriores a la administración de la última dosis de TECVAYLI. En los ensayos clínicos, los pacientes varones con una pareja femenina en edad fértil utilizaron métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los tres meses posteriores a la administración de la última dosis de teclistamab.. Algunas personas se pueden sentir cansadas, mareadas o confusas tras el tratamiento con teclistamab. Se recomienda no conducir, utilizar herramientas o maquinaria pesada, ni actividades que puedan suponer	Se debe disponer del equipamiento médico apropiado para el manejo de EA graves, en particular de SLC e ICANS. Debido al riesgo de SLC e ICANS, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas durante las 48 horas después de la administración de cada una de las 2 dosis de escalada y se les debe indicar que permanezcan cerca de un centro sanitario. Se desconoce el efecto del tratamiento durante el embarazo. Si se queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, informe inmediatamente a su médico o enfermero. Se desconoce si elranatamab se excreta en la leche materna humana o animal, si afecta a los lactantes o si afecta a la producción de leche. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna. No se puede descartar el riesgo para el lactante por lo que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con elranatamab y durante los 6 meses siguientes a la última dosis. No hay datos sobre el efecto de elranatamab en la fertilidad humana. Los efectos de elranatamab sobre la fertilidad masculina y femenina no se han evaluado en estudios con animales. La influencia de elranatamab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Debido a la posibilidad de

	después de recibir la última dosis. La influencia de talquetamab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.	un peligro durante al menos 48 horas después de recibir la tercera dosis o cuando lo indique un médico.	presentar ICANS, los pacientes que reciben elranatamab tienen riesgo de sufrir una disminución del nivel de conciencia. Se debe indicar a los pacientes que se abstengan de conducir o utilizar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante y en las 48 horas después de completar cada una de las 2 dosis de escalada, así como en caso de reciente aparición de toxicidad neurológica hasta la resolución de cualquier síntoma neurológico.
Otras características diferenciales	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.	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 3. Resumen de eficacia basado en el estudio principal *MAGNETISMM-3*, cohortes A y B (fecha de corte de datos 16 abril 2023).

	Cohorte A (N=123)	Cohorte B (N=64)
Variable Principal		
TRG (RCe + RC + MBRP + RP) evaluada por Comité Central de Revisión Independiente n (%)	75 (61%; IC95%: 51.8% - 69.6%) - RCe: 19 (15.4%) - RC: 25 (20.3%) - MBRP: 25 (20.3%) - RP: 6 (4.9%)	22 (34.4%; IC95%: 22.9% - 47.3%) - RC o mejor: 10.9% - MBRP o mejor: 32.8%
Variables Secundarias		
TRG por BICR según presencia/ausencia de enfermedad extramedular basal % (IC 95%)	- Sin enfermedad extramedular: 71.4% (60.5% - 70.8%) - Con enfermedad extramedular: 38.5% (23.4% - 55.4%)	ND
Mediana de DR	ND (ND – ND)	ND (11.8 - ND)

Meses (IC 95%)		
Probabilidad de mantener la respuesta a los 15 meses por Kaplan Meier % (IC 95%)	70.8 % (58.2% - 80.2%)	67.5% (40.9% - 84.1%)
Mediana de DRC Meses (IC 95%)	ND (ND – ND)	ND (9.2 – ND)
Mediana de SLP Meses (IC 95%)	ND (9.8 – ND)	3.5 (1.9 – 6.6)
Probabilidad de no tener eventos a los 15 meses por Kaplan Meier % (IC 95%)	50.2% (40.2% – 59.3%)	ND
Mediana de SG Meses (IC 95%)	ND (13.4 – ND)	11.3 (6.5 – ND)
Probabilidad de supervivencia a los 15 meses por Kaplan Meier % (IC 95%)	56.3% (47% - 64.6%)	ND
Mediana de TR Meses (rango)	1.22 (0.89 – 7.36)	1.92 (0.92 – 6.74)
EMR negativa N (%; IC 95%)	- Global: 26 (21.1%; 14.3% – 29.42%) - En RCe/RC (n=44): 26 (59.1%; 43.25% - 73.66%) - En RCe/RC y muestra evaluable (n=29): 26 (89.7%; 72.65% - 97.81%)	ND

ND = no disponible.

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 2022. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
3. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2024. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf
4. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2016; 91:101-19.
5. Asociación Española contra el Cáncer. Disponible en: <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.
19. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021. 32(3):309-22.
20. 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 perfusión para dispersión. 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. Elrexfio ®. International non-proprietary name: elranatamab. Procedure No. EMEA/H/C/005908/0000.
35. Ficha técnica de Elrexfio ®, solución inyectable. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/elrexfio-epar-product-information_es.pdf
36. 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.
37. EPAR. Nexpovio®. International non-proprietary name: selinexor Procedure No. EMEA/H/C/005127/0000.
38. Orphan designation withdrawal assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/elrexfio-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
39. Lesokhin, Alexander M et al. "Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results." *Nature medicine* vol. 29,9 (2023): 2259-2267.
40. Lonial, Sagar et al. "Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study." *The Lancet. Oncology* vol. 21,2 (2020): 207-221.
41. Chari, Ajai et al. "Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma." *Blood* vol. 134,5 (2019): 421-431.
42. Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus physician's choice of treatment in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(2):199-207.
43. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 June 2024. CAR T-cell medicines: PRAC identifies risk of secondary malignancies of T-cell origin.
44. Nota de seguridad AEMPS. La AEMPS informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T . Categoría: Medicamentos de Uso Humano, Seguridad. Referencia; MUH (FV), 03/2024. Fecha de publicación 17.06.24. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-informa-del-riesgo-de-neoplasias-malignas-secundarias-de-celulas-t-asociado-a-terapias-car-t/#>