INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-302/V1/18072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de talquetamab (Talvey ®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento

Fecha de publicación: 18 de julio de 2024

Índice

Índice 1
Introducción 1
Talquetamab (Talvey ®) 4
Farmacología ([34, 35]) 4
Eficacia ([34, 35]) 5
Estudio principal, *MonumenTAL-1* 5
Resultados Fase (I)-II, cohortes A y C 6
Resultados Fase (I)-II-cohorte B: 7
Inmunogenicidad 8
Estudio de fase III, *MMY3002* 8
Seguridad 8
Discusión 12
Conclusión 24
Grupo de expertos 26
Anexo 27

Introducción

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación clonal de Células Plasmáticas (CP) principalmente en la Médula Ósea (MO) (o también como masas extramedulares denominadas plasmocitoma). Las CP del MM generalmente producen y secretan Inmunoglobulinas (Ig) monoclonales patológicas (componente monoclonal (CM) o proteína M, que se pueden detectar en el suero o en la orina ([1]). Habitualmente cursa con fallo

funcional de la MO (induciendo citopenias), inmunoparesia, insuficiencia renal, dolor, destrucción ósea (lesiones líticas y/o fracturas patológicas), infecciones recurrentes, síndrome de hiperviscosidad e hipercalcemia.

El MM constituye el 1-1,8 % de todos los cánceres y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (10 %) con una incidencia anual en el año 2020 en España de 5,3-6,9/100 000 habitantes/año, y una mortalidad de 3,9-4,9/100 000 habitantes/año ([2]). La prevalencia total reportada en mieloma 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 y/o plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia, asociado a daño orgánico atribuible al mieloma: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, síntomas CRAB (por sus siglas en inglés, en base a los órganos afectados: *Calcium, Renal, Anemia, Bone*) ([6, 7]). Además, también puede diagnosticarse cuando está presente al menos uno de los siguientes marcadores de malignidad: células plasmáticas clonales en MO ≥ 60 %, ratio de cadenas ligeras libres clonales (involved)/policlonales (uninvolved) ≥ 100, y ≥ de 1 lesión focal ≥ 5 mm detectada por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ([8, 9]). Existe también un MM indolente, asintomático o quiescente (MMq) con menos manifestaciones clínicas (¡Error! Marcador no definido.' ¡Error! Marcador no definido.).

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 ß2-microglobulina sérica y la albúmina, recogidos en el *Sistema Internacional de Estratificación* (ISS, por sus siglas en inglés, *International Staging System*) y que permiten clasificar a los pacientes en ISS I, II o III ([10]). El ISS revisado (R-ISS) incluye además la Lactato-Deshidrogenasa (LDH) y alteraciones citogenéticas asociadas a un peor pronóstico, detectadas mediante la técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés, *Fluorescent In Situ Hybridization*) [t (4; 14), del (17p13), t (14; 16)] ([7, 11]).

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

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

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

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

El MM suele reaparecer de manera más agresiva tras cada recaída, con una menor duración de la respuesta y culmina en una situación de enfermedad resistente al tratamiento con muy breve tiempo de supervivencia ([16]). En la actualidad, las opciones de rescate para los pacientes con MM en recaída y/o refractario (MMRR) se basan preferiblemente en combinaciones de 3-4 medicamentos no usados anteriormente o frente a los que no se presenta resistencia ([8]). En el estudio *LocoMMotion*, estudio prospectivo, no intervencionista, se probaron hasta 92 distintas combinaciones de tratamientos en pacientes triple-expuestos y no se identificó un tratamiento estándar, siendo la progresión de la enfermedad rápida, con resultados muy modestos en todos los casos. Estos resultados subrayan la necesidad no cubierta que presentan estos pacientes ([20]).

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

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*) (¡Error! Marcador no definido.) y la Guía de Mieloma Múltiple del Grupo Español de Mieloma ([25]) recomiendan diversos tratamientos para los pacientes refractarios a varias líneas. Se dispone de las terapias CAR-T anti-BCMA, idecabtagén vicleucel (ide-cel) ([26, 27]), ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel) ([28, 29]), que poseen la indicación para el tratamiento de pacientes con MMRR que hayan recibido al menos dos tratamientos previos (incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 y han demostrado progresión con el último tratamiento), o un tratamiento previo (incluyendo un IMD y un IP, y han demostrado progresión el último tratamiento y son refractarios a la lenalidomida), respectivamente. Además, están autorizados dos AcBi anti-BCMA, teclistamab ([30, 31]) y elranatamab ([32, 33]), y un AcBi dirigido contra GPRC5D de los linfocitos T, talquetamab ([34, 35])(que es el medicamento objeto de evaluación en este IPT). Estos últimos Ac dirigidos, se utilizan 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 y han demostrado progresión con el último tratamiento). Melflufen (melfalán flufenamida) en combinación con dexamentasona, también está autorizado en Europa ([36, 37]) para el tratamiento de pacientes en esta indicación. Ver Tabla 1 del Anexo sobre opciones terapéuticas relevantes a talquetamab.

Selinexor (inhibidor selectivo de la exportina-E nuclear) en combinación con dexametasona, está autorizado en pacientes con MM penta-refractarios (es decir en una población de pacientes con otra indicación, que han recibido al menos cuatro tratamientos previos, cuya enfermedad es refractaria al menos a dos IP, dos IMID y un AcMo anti-CD38). ([38, 39]).

Talquetamab (Talvey ®)

Talquetamab es un medicamento autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento ([34, 35]).

Talquetamab debe ser administrado por un profesional sanitario con personal médico adecuadamente formado y con el equipamiento médico apropiado para manejar reacciones graves. Talquetamab se administra por vía Subcutánea (SC) en una pauta posológica semanal o quincenal. Los pacientes que reciben talquetamab de acuerdo con la pauta posológica semanal de 0,4 mg/kg y han alcanzado una respuesta clínica adecuada que se confirma en al menos dos evaluaciones consecutivas de la enfermedad pueden ser considerados para cambiar a la dosificación de 0,8 mg/kg cada dos semanas. Se indicará a los pacientes que deben permanecer cerca de un centro sanitario y que serán supervisados durante las 48 horas siguientes a la administración de todas las dosis dentro de la fase de escalada de dosis de talquetamab para detectar signos y síntomas de Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) y de síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS, del inglés *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*). Los pacientes deben ser tratados con talquetamab hasta la Progresión de la Enfermedad (PE) o toxicidad inaceptable.

Con respecto a los medicamentos previos al tratamiento (premedicación), se deben administrar de 1 a 3 horas antes de cada dosis de talquetamab durante la fase de escalada de dosis para reducir el riesgo de SLC: corticosteroides (dexametasona 16 mg o equivalente por vía oral o intravenosa, IV); antihistamínicos (difenhidramina 50 mg o equivalente por vía oral o IV) y antipiréticos (paracetamol 650 a 1000 mg o equivalente por vía oral o IV). Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar antes de dosis posteriores, en aquellos pacientes que repitan dosis dentro de la fase de escalada de dosis debido a retrasos en la administración o en aquellos pacientes que hayan experimentado SLC. 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.

En caso de retraso en la administración de una dosis, se debe reiniciar el tratamiento según las recomendaciones de FT ([35]) y reanudar la pauta posológica semanal o quincenal como corresponda, lo mismo ocurre con los medicamentos de premedicación. Puede ser necesario retrasar la dosis para manejar las toxicidades relacionadas con talquetamab.

Talquetamab es un medicamento huérfano ([40]), que ha recibido una autorización condicional de comercialización ([34]).

Farmacología ([34, 35])

Talquetamab es un AcBi de inmunoglobulina G4 prolina, alanina, alanina (IgG4 PAA) dirigido contra el GPRC5D y el receptor CD3 de los linfocitos T.

Talquetamab promueve una mayor citotoxicidad mediada por los linfocitos T mediante el reclutamiento de linfocitos T que expresan CD3 a células que expresan GPRC5D. Esto produce la activación de los linfocitos T e induce la posterior lisis de las células que expresan GPRC5D mediada por la perforina secretada y varias granzimas almacenadas en las vesículas secretoras de los linfocitos T citotóxicos. Basándose en la expresión de GPRC5D en las células plasmáticas con una expresión de mínima a nula detectada en los linfocitos B y en los precursores de los linfocitos B, talquetamab se dirige específicamente a las células del MM.

Eficacia ([34, 35])

Estudio principal, *MonumenTAL-1*

La eficacia de talquetamab en monoterapia se evaluó en pacientes con MMRR en un ensayo de fase I/II, first in human, abierto, de un solo grupo, de escalada de dosis, y multicéntrico (*MMY-1001*, *MonumenTAL-1*) ([41, 42, 43]).

El estudio en fase II incluía tres cohortes de pacientes (A, B y C), en todos los casos se incluía a pacientes que habían recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IP, un agente IMD y un AcMo anti-CD38 y que habían demostrado progresión de la enfermedad en su última terapia. Los pacientes debían presentar un estado funcional ECOG 0-2 y enfermedad mediable según unos criterios definidos. Los pacientes de las cohortes B podían haber recibido una terapia rediccionadora de células T (como células CAR-T o AcBi), y los de las cohortes A y C podían haber recibido terapias ADC anti-BCMA (como belantamab madofotina). La cohorte B se considera exploratoria. Las cohortes A y C son las representativas de la indicación solicitada, por lo que la discusión se basa principalmente en estas dos últimas cohortes. Los pacientes debían documentar enfermedad progresiva (EP) en o dentro de los 12 meses posteriores a su última línea de terapia, o tener evidencia documentada de enfermedad progresiva dentro de los 6 meses anteriores y ser refractario a su línea de terapia más reciente.

Se excluyeron del estudio los pacientes que habían recibido tratamiento redireccionador de linfocitos T en los últimos 3 meses, que habían experimentado SLC previo de grado 3 o superior relacionado con cualquier tratamiento redireccionador de linfocitos T, que habían recibido un trasplante alogénico de células madre en los últimos 6 meses, trasplante autólogo de células madre en un plazo de 3 meses, que habían sufrido un ictus o convulsiones en los últimos 6 meses, afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) o signos clínicos de afectación meníngea del mieloma múltiple, o leucemia de células plasmáticas, y que tenían antecedentes activos o documentados de enfermedad autoinmune con excepción de vitíligo, dermatitis atópica infantil resuelta, síndrome de POEMS, amiloidosis primaria de cadenas ligeras y enfermedad de *Graves* previa que era eutiroidea según los síntomas clínicos y las pruebas analíticas. Los pacientes con anemia severa, fallo renal severo e hipercalcemia también fueron excluidos del Ensayo Clínico (EC).

En este estudio, la evaluación de la eficacia se centró en 2 grupos de pacientes, que corresponden a las dos dosis que aparecen en FT, para administración SC:

- 0,4 mg/kg semanal SC (pacientes de la fase I + cohorte A en la fase II), con un aumento de la dosis al inicio para mitigar los riesgos del SLC.
- 0,8 mg/kg cada dos semanas SC (pacientes de la fase I+ cohorte C en la fase II), con un aumento de la dosis al inicio para mitigar los riesgos del SLC.

La variable principal fue la Tasa de Respuesta Global (TRG) definida como la proporción de pacientes que alcanzó una Respuesta Parcial (RP) o mejor, evaluado por un Comité de Revisión Independiente (CRI), y según los criterios de respuesta según el *International Myeloma Working Group* (IMWG) del 2016. Los criterios de valoración secundarios incluyeron, Duración de la Respuesta (DR); proporción de pacientes que alcanzaron Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP) o mejor, Respuestas Completas (RC) o mejores; Tiempo hasta alcanzar la Primera Respuesta (TPR); Supervivencia Libre de Progresión (SLP); Supervivencia Global (SG); EMR; y TRG en pacientes con alto riesgo citogenético.

Para el cálculo del tamaño muestral, se especificaron los siguientes límites de eficacia de talquetamab. En las cohortes A y C, se asumió una eficacia TRG de al menos un 45 %. Con esa eficacia, las potencias para declarar una tasa de eficacia superior al 30 % fueron de al menos el 90 % y 85 % respectivamente. En la cohorte B, el límite de eficacia se especificó en al menos un 35 %, para declarar una tasa superior al 15 % con una potencia del 80 %. Los datos proporcionados

pertenecen en su mayoría, a la fecha de corte de datos del 17 de enero de 2023, con una mediana de seguimiento de 18,8 meses en la dosis de 0,4 mg/kg semanal SC y de 12,7 meses en la dosis de 0,8 mg/kg cada 2 semanas SC.

Resultados Fase (I)-II, cohortes A y C

Se produjeron desviaciones del protocolo en el 9,8 % de los grupos tratados 0,4 mg/kg y con terapia de redireccionamiento previo de células T, y en el 4,8 % de los pacientes tratados con 0,8 mg/kg cada dos semanas, sin impacto en la seguridad de los participantes ni en la integridad de los datos. Tras el protocolo inicial, el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) realizó varias modificaciones al estudio original, lo cual es aceptable considerando el diseño adaptativo y la naturaleza exploratoria del estudio. La mayoría de los cambios no fueron controvertidos y tenían como objetivo reflejar la creciente información sobre la eficacia, seguridad y farmacología clínica de talquetamab en el protocolo del estudio.

Los resultados de la fase II sola y combinados con la fase I se analizaron de forma conjunta para algunas variables, en las poblaciones de pacientes que habían sido tratadas con alguno de los dos regímenes de dosificación propuestos. Es cierto que los pacientes de la fase I tuvieron una exposición más prolongada y recibieron diferentes dosis, y la población de interés según la indicación está mejor representada por los datos de la fase II. Sin embargo, los datos agrupados ayudan a proporcionar una población más grande.

Las características demográficas y basales de los pacientes para ambos rangos de dosificación están balanceadas, en particular en lo referente a las cohortes A y C (indicación objeto de interés). De los 143 pacientes tratados con talquetamab 0,4 mg/kg semanales que no habían estado expuestos a un tratamiento previo redireccionador de linfocitos T, solo 20 no pertenecían a la cohorte A. De los 145 pacientes tratados con talquetamab 0,8 mg/kg quincenales que no habían estado expuestos a un tratamiento previo redireccionador de linfocitos T, solo 34 no pertenecían a la cohorte C.

En general, en las cohortes A y C, respectivamente, la mayoría de los sujetos eran hombres (53,3 % y 61,5 %) con una edad media de 67 años en ambas cohortes. En la cohorte A y en la cohorte C, el 45,5 % y el 41,3 % de los pacientes tenían menos de 65 años, y el 14,7 % y el 24,8 % tenían 75 años o más, respectivamente. En la cohorte A, el 89,4 % de la población presento estado funcional ECOG 0-1, y en la cohorte C, el 92,6 %. Los pacientes tenían una media de alrededor de 7 años desde el diagnóstico (7,43 años y 7,54 años, en la cohorte A y C, respectivamente). La mayoría de los pacientes presentaron un en estadio ISS ≤ 2 (80,3 % y 74,3 %, en las cohortes A y C respectivamente), estadio R-ISS ≤2 (89,9 % y 84,5 %, en las cohortes A y C respectivamente). Los pacientes de ambas cohortes, en su mayoría, no presentaban plasmocitoma extramedular (80,3% y 74,3%). En la cohorte A, el 35,4 % de los pacientes presentó factores citogenéticos de alto riesgo (presencia de t(4:14), t(14:16) y/o del(17p)) y en la cohorte C el 33 %. La mayoría de los pacientes tenían al menos 4 lesiones óseas líticas (67,9% en la cohorte A y 63,6 % en la cohorte C). Cabe señalar que en la cohorte A y de manera similar en la cohorte C, el 53,1 % y el 59,6 % de los pacientes tenían MM IgG y el 29,4 % y el 22,0 % tenían MM de cadenas ligeras. Considerando terapias previas, el 100 % de los pacientes de ambas cohortes fueron triplemente expuestos (PI+IMiD+anti-CD38), y la mayoría fueron pentaexpuestos (72,1 % y 70,6 %) y trasplantados de células madre (77,9 % y 78,9 %). La radioterapia se utilizó en casi la mitad de esta población (45,1 % y 44 % en la cohorte A y en la cohorte C, respectivamente). Considerando el estado refractario, el 100% de los pacientes fueron refractarios en algún momento al tratamiento previo, y la mayoría de los pacientes fueron triplemente refractarios (74,6 % y 68,8 % en la cohorte A y la cohorte C, respectivamente). Las características demográficas y basales de las poblaciones de fase I están en consonancia con las de la fase II.

Los pacientes recibieron talquetamab 0,4 mg/kg por vía SC semanalmente, tras dos dosis de escalada (0,01 y 0,06 mg/kg) en la primera semana de tratamiento, o talquetamab 0,8 mg/kg por vía SC quincenalmente (cada 2 semanas), tras tres dosis de escalada (0,01, 0,06 y 0,3 mg/kg), hasta la PE o una toxicidad inaceptable. Los pacientes fueron

hospitalizados para su monitorización durante al menos 48 horas después de cada administración de dosis de la fase de escalada de dosis.

En la última fecha de corte de datos (17 de enero de 2023), la mediana de seguimiento fue de 18,8 meses en el conjunto de análisis de pacientes que habían recibido 0,4 mg/kg SC semanal y de 12,7 meses en el análisis conjunto de pacientes que habían recibido 0,8 mg/kg SC quincenalmente para todos los tratados. La TRO fue de 74,1 % (IC 95%: 66,1; 81,1) y 71,7 % (IC 95 %: 63,7; 78,9) respectivamente. La RC o mejor fue del 33,6 % (IC 95 %: 25,9; 41,9) y del 38,6 % (IC 95%: 30,7; 47,1), en los dos regímenes de dosificación respectivamente. Ver Tabla 2 con los resultados de eficacia del estudio principal en pacientes tratados con talquetamab 0,4mg/kg semanales por vía SC, y talquetamab 0,8 mg/kg quincenales por vía SC.

Los resultados de la TRG fueron generalmente consistentes en todos los subgrupos preespecificados, características basales y clínicas, número de líneas previas de tratamiento, refractariedad al tratamiento previo, riesgo citogenético al inicio del estudio y expresión basal de GPRC5D.

La mediana de DR para los participantes asignados a talquetamab 0,4 mg/kg semanalmente por vía SC fue de 9,5 meses (IC 95 %: 6,7 a 13,3). Se estima que el 51,5 % de pacientes que respondieron al tratamiento mantuvieron la respuesta durante al menos 9 meses. La mediana de DR para los participantes asignados a talquetamab 0,8 mg/kg cada dos semanas SC sigue sin alcanzarse, y el 88,6 % de los que respondieron tuvieron al menos 9 meses de seguimiento; el porcentaje de participantes estimado que respondieron a los 9 meses fue del 76,3 %.

La mediana de SLP fue de 7,5 meses (IC 95 %: 5,7; 9,4) para el conjunto de análisis de talquetamab 0,4 mg/kg SC semanalmente, y no se alcanzó (y los datos se consideran inmaduros) en el conjunto de análisis de pacientes que recibieron talquetamab 0,8 mg/kg SC cada dos semanas. En esta segunda población, con una mediana de seguimiento de 12,7 meses, la SLP estimada a 12 meses fue del 54,4 % (IC 95 %: 45,3; 62,6). La SG a los 12 meses fue del 76,4% (IC 95%: 68,3; 82,7) para el conjunto de análisis de talquetamab 0,4 mg/kg SC semanalmente y del 77,4% (IC 95%: 69,1; 83,7) con el régimen de talquetamab 0,8 mg/kg SC quincenalmente.

Los resultados sobre la EMR son comparables entre los dos regímenes de dosificación, con un 30,8 % de los pacientes (IC 95 %: 23,3; 39,0) y un 29,7 % de los pacientes (IC 95 %: 22,4; 37,8) que alcanzaron una negatividad de ERM de 10^{-5} y un 21 % (IC 95 %: 14,6; 28,6) y un 20,7 % (IC 95 %: 14,4; 28,2) que alcanzaron una negatividad de ERM de 10^{-6} respectivamente.

La mediana del tiempo hasta la primera respuesta (RP o mejor), mejor respuesta, MBRP o mejor y RC o mejor fue de 1,2, 2,2, 1,9 y 2,6 meses en el grupo de tratamiento con talquetamab 0,4 mg/kg SC semanal y de 1,3, 3,0, 2,2, y 4,7 meses, respectivamente, en el grupo de tratamiento con talquetamab 0,8 mg/kg SC quincenal. La mayoría de los participantes demostraron su primera respuesta rápidamente, al comienzo del ciclo 2.

Se observó una tendencia de tasas de respuesta más altas en sujetos en mejor forma física y con menos tratamientos previos (es decir, pacientes con una puntuación ECOG inicial de 0 y <4 líneas de terapia previas), así como una tendencia hacia tasas de respuesta más bajas en sujetos con ISS/R-ISS de estadio III, función renal basal reducida (es decir, ≤60 ml/min) y presencia de plasmocitoma extramedular. Sin embargo, el reducido tamaño muestral de los subgrupos relevantes no ha permitido extraer conclusiones.

Resultados Fase (I)-II-cohorte B:

Las características demográficas y basales en el subgrupo de pacientes que habían recibido terapia redireccionadora de células T previa (cohorte B) difieren de los otros dos grupos en términos de edad (64,7 % < 65 años, 3 pacientes (12,5 %) ≥ 75 años). Sin embargo, en lo que se refiere a los datos de raza, etnia, proporción de sexos y enfermedad basal están globalmente en consonancia. El 64,7 % de estos pacientes recibió más de 5 terapias previas (frente al 33,2 % y el 42,2 % de las cohortes A y C respectivamente). Este subgrupo de pacientes tuvo un tamaño de muestra limitado (n = 51).

La TRG y la mediana de DR en los pacientes que habían recibido terapia previa redireccionadora de células T que fueron asignados a talquetamab 0,4 mg/kg SC semanal o 0,8 mg/kg SC quincenal fueron 64,7 % (IC 95 %: 50,1; 77,6 %) y 11,9 meses (IC 95 %: 4,8; No Estimable, NE) respectivamente. La mediana de SLP fue de 5,1 meses (IC 95 %: 3,4; 13,8) en general y la tasa de SLP a los 9 meses fue del 40,9 % (IC 95 %: 26,9; 54,4). La tasa de SG estimada a los 6 meses fue del 81,1 % (IC 95 %: 66,8; 89,7) en general, y la tasa de SG estimada a los 12 meses fue del 59,6 % (IC 95 %: 41,7; 73,7). Sin embargo, los datos de SLP y SG aún son inmaduros. El 17,6% de los participantes (IC 95%: 8,4; 30,9) lograron negatividad de EMR en 10^{-5}, y el 11,8 % (IC 95 %: 4,4; 23,9) lograron negatividad de ERM en 10^{-6}.

Inmunogenicidad

En el estudio *MonumenTAL-1*, se evaluó la presencia de Ac frente a talquetamab en 328 pacientes tratados con monoterapia SC con talquetamab a dosis de 0,4 mg/kg semanales o 0,8 mg/kg quincenales, con o sin tratamiento previo redireccionador de linfocitos T. Tras el tratamiento con 0,4 mg/kg semanales o 0,8 mg/kg quincenales, 106 de 328 pacientes (32,3 %) desarrollaron Ac contra talquetamab. El número limitado de sujetos positivos para anticuerpos anti medicamento (ADA, del inglés, *Anti Drug Antibodies*) contra talquetamab y la falta de información sobre los ADA neutralizantes impiden sacar una conclusión definitiva sobre el efecto de los ADA neutralizantes en los parámetros clínicos.

Estudio de fase III, *MMY3002*

Para confirmar el balance beneficio-riesgo positivo tras la autorización condicional, el TAC debe presentar los resultados de un estudio confirmatorio de fase III, *MMY3002*. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de tres brazos, para determinar la eficacia y seguridad de talquetamab en combinación con daratumumab y pomalidomida frente a la combinación de talquetamab con daratumumab y la combinación de daratumumab, pomalidomida y dexametasona, en pacientes con MMRR que han recibido al menos una línea previa de tratamiento. Se pretende aleatorizar aproximadamente a 810 pacientes.

Seguridad

La seguridad de talquetamab se evaluó en 339 pacientes adultos con MMRR, procedentes del estudio *MonumenTAL-1*, tratados con dos dosificaciones diferentes, y con o sin tratamiento previo redireccionador de linfocitos T. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,4 (rango: 0,0 a 32,9) meses. El periodo de seguimiento es relativamente corto, por lo que se espera un informe de seguridad actualizado con al menos dos años de seguimiento, del estudio *MMY1001* a finales de 2024. Además, se proporcionarán datos del estudio comparativo *MMY3002*.

Los EA más frecuentes fueron trastornos del sistema nervioso, trastornos de la sangre y del sistema linfático, trastornos generales y relacionados con el sitio de la administración, trastornos inmunes, y trastornos gastrointestinales. En este sentido, las frecuencias globales notificadas para los EA 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 %). Los EA fueron similares entre los dos regímenes de dosificación.

Los EA que ocurrieron más frecuentemente a la dosis de 0,8 mg/kg quincenalmente que frente a la dosis de 0,4 mg/kg semanalmente fueron sequedad de boca (40 % frente a 26,6 %) y exfoliación de la piel (40 % frente a 28 %). Los pacientes que habían recibido terapias previas redireccionadoras de linfocitos T presentaron mayores frecuencias de EA

frecuentes como disgeusia, sequedad de boca, neutropenia, prurito, fatiga y valores más bajos de linfopenia, diarrea, y astenia que las cohortes A y C.

Los EA graves notificados en los pacientes incluyeron SLC (13 %), pirexia (5 %), ICANS (3,8 %), sepsis (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), infección bacteriana (2,4 %), neumonía (2,4 %), infección vírica (2,4 %), neutropenia (2,1 %) y dolor (2,1 %).

El SLC, las citopenias, la disgeusia, y la exfoliación de la piel fueron los EA más frecuentemente relacionados con el tratamiento.

Se notificaron EA de hipertensión en el 9,4 % de los pacientes de toda la población tratada; sin embargo, la mayoría de los casos se vieron confundidos por antecedentes médicos previos o los eventos se resolvieron durante el tratamiento y, por lo tanto, y no se incluyó este EA en FT.

Rara vez fue necesaria la interrupción permanente de talquetamab (6,7 %). Los EA más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron ICANS (1,1 %), disminución de peso (0,9 %) y disgeusia (0,7 %). La incidencia de EA que provocaron retrasos en el ciclo o modificación de la dosis fue alta; 71,3 % para los pacientes asignados a 0,4 mg/kg SC semanales y 57,2 % para los participantes asignados a 0,8 mg/kg SC quincenales. Las razones más comunes de modificaciones del tratamiento fueron SLC, pirexia, COVID-19, infección del tracto respiratorio superior, pérdida de peso, erupción cutánea y neutropenia.

EA relevantes:

- Muertes: a fecha de corte de datos, el 22,6 % (113 de 501) de los sujetos en el conjunto de análisis de todos los tratados habían muerto. La incidencia de muertes durante el estudio fue mayor para los participantes con exposición previa a terapias redireccionadoras de células T (20 de 51 (39.2%) que para los participantes sin exposición previa a terapias de redirección de células T, 48 sujetos de 143 (33,6 %)para el tratamiento semanal de 0,4 mg/kg semanalmente, y 33 de 145 sujetos (22,8%) para el tratamiento con 0,8 mg/kg de talquetamab quincenalmente. La PE fue la causa de muerte más comúnmente reportada para en todos los casos.

- SLC: se produjo en el 77 % de los pacientes. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3 en el 1,5 % de los pacientes. El treinta y uno por ciento (31 %) de los pacientes experimentaron más de un acontecimiento de SLC. La mayoría de acontecimientos se produjeron durante la fase de escalada de dosis después de la dosis de 0,01 mg/kg (29 %), la dosis de 0,06 mg/kg (44 %), la dosis de 0,3 mg/kg (para pacientes que recibieron una dosis quincenal [cada 2 semanas]; 33 %) o la dosis inicial de tratamiento (0,4 mg/kg [30 %] o 0,8 mg/kg [12 %]). En menos del 4 % de los pacientes los acontecimientos de SLC se produjeron a partir de la semana 5; todos los acontecimientos fueron de grado 1. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del SLC fue de 27 horas desde la última dosis, el 91 % de los acontecimientos se produjeron en las 48 horas siguientes a la última dosis y la mediana de la duración fue de 17 horas. Se utilizaron tocilizumab, corticosteroides y tocilizumab en combinación con corticosteroides para tratar el SLC en el 39 %, el 5 % y el 3,5 % de los acontecimientos de SLC, respectivamente. Los signos y síntomas clínicos del SLC fueron, entre otros, pirexia (76 %), hipotensión (15 %), escalofríos (12 %), hipoxia (7 %), cefalea (4,7 %), taquicardia (5 %) y elevación de las transaminasas (aspartato aminotransferasa [1,5 %] y alanina aminotransferasa [0,9 %]). La tarjeta del paciente, junto con las recomendaciones de FT, se incluye como una medida adicional de minimización de riesgos de SLC, al aumentar la conciencia del paciente sobre los signos y síntomas que requieren atención médica.

- Toxicidades neurológicas: se notificaron acontecimientos de toxicidad neurológica en el 29 % de los pacientes tratados con talquetamab. Los acontecimientos de toxicidad neurológica fueron de grado 1 (17 %), de grado 2 (11 %), de grado 3 (2,3 %) o de grado 4 (0,3 %). El acontecimiento de toxicidad neurológica notificado con mayor frecuencia fue la cefalea (9 %).

- Disfunción motora (disgrafía, disfonía, alteración de la marcha, espasmos musculares, debilidad muscular y temblor): se notificó en 16 (4,7%) pacientes, y se consideraron relacionados con el tratamiento con talquetamab.
- Neuropatía sensorial (término agrupado incluye: disestesia, hipoestesia, hipoestesia oral, neuralgia, neuropatía sensorial periférica, ciática y neuronitis vestibular) fue notificada en el 10 % de los pacientes, y los mareos, en el 12 % de los pacientes (término agrupado incluye síncope y vértigo).
- Los ICANS solo se registraron en la fase II de *MonumenTAL-1*. De los 265 pacientes de la fase II, el ICANS se produjo en el 9,8 % (n = 26) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3 y 4 en el 2,3 % de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de ICANS fueron estado confusional (3,8 %), desorientación (1,9 %), somnolencia (1,9 %) y nivel de consciencia disminuido (1,9 %). El sesenta y ocho por ciento (68 %) se produjeron de forma concomitante con el SLC (durante el acontecimiento o dentro de los 7 días posteriores a su resolución). El tres por ciento (3 %) de los pacientes experimentaron más de un acontecimiento de ICANS. Además, en *MonumenTAL-1* se notificó un acontecimiento de ICANS mortal. La mayoría de los pacientes experimentaron ICANS durante la fase de escalada de dosis después de la dosis de 0,01 mg/kg, la dosis de 0,06 mg/kg o la dosis inicial de tratamiento (0,4 mg/kg y 0,8 mg/kg) (3 % cada una). La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del ICANS fue de 28 horas desde la última dosis, el 68 % de los acontecimientos se produjeron en las 48 horas siguientes a la última dosis, el 32 % de los acontecimientos se produjeron después de 48 horas, y la mediana de la duración del ICANS fue de 9 horas. La tarjeta del paciente, junto con las recomendaciones de FT, se incluye como una medida adicional de minimización de riesgos de ICANS. Además, con una alerta se indica que no existen datos del uso de talquetamab en pacientes con mieloma donde esté involucrado el SNC u otras patologías del SNC.

- Hipogammaglobulinemia: se han notificado valores de IgG posteriores a los valores basales inferiores a 500 mg/dl congruentes con hipogammaglobulinemia en el 64 % de los pacientes tratados con talquetamab con la pauta posológica semanal de 0,4 mg/kg, y en el 66 % de los pacientes con la pauta posológica quincenal de 0,8 mg/kg y en el 71 % de los pacientes con tratamiento previo redireccionador de linfocitos T.

- Neutropenia, neutropenia febril y trombocitopenia: la mayoría de las citopenias ocurrieron durante las primeras 8 a 10 semanas. Se deben controlar los recuentos sanguíneos completos al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Se debe brindar atención de apoyo según las pautas institucionales locales. Se debe controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección y seguir las recomendaciones de FT en lo referente a estos EA. En la pauta posológica de 0,4 mg/kg semanales, de 84 pacientes con una infección (de cualquier grado) durante el estudio, 11 (13,1%) tuvieron la infección al mismo tiempo que neutropenia de grado 3 o 4. Y en la dosis de 0,8 mg/kg quincenales, de 96 pacientes con una infección (de cualquier grado) durante el estudio, 3 (3,1%) tuvieron la infección al mismo tiempo que neutropenia de grado 3 o 4. Entre los 37 pacientes que habían recibido terapias previas redireccionadoras de células T y que habían presentado una infección (de cualquier grado) durante el estudio, 9 (24,3%) tuvieron la infección al mismo tiempo que neutropenia de grado 3 o 4.

- Infecciones graves, incluidas las mortales o potencialmente mortales: las infecciones más frecuentes (≥5%) fueron infección del tracto respiratorio superior, COVID-19, infección del tracto urinario, neumonía, bronquitis y nasofaringitis. La infección de grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia (≥ 2 %) fue la neumonía. Se observó neutropenia febril en el 1 % de los pacientes y el 1,2 % experimentó neutropenia febril grave. El inicio de la infección se distribuyó uniformemente a lo largo del tratamiento del estudio. En el estudio principal se produjeron infecciones de grado 3 o 4 en el 19 % de los pacientes, y se produjeron infecciones mortales en el 1,5 % de los pacientes (5 pacientes), incluidos 2 participantes con neumonía por COVID-19, y 1 paciente con sepsis por hongos, 1 con shock séptico y otro con

infección de etiología desconocida. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con talquetamab. Los antimicrobianos profilácticos deben administrarse según las directrices locales. Talquetamab no debe administrarse en pacientes con infección grave activa y debe suspenderse el tratamiento según se detalla en la FT.

- Síndrome de Lisis Tumoral (SLT): se notificó este EA en un paciente tratado con la pauta posológica de 0,8 mg/kg SC quincenal.

- Neoplasias malignas secundarias: en toda la población tratada, se diagnosticaron 16 casos (3,2%) de neoplasias secundarias malignas. Se consideró que ningún caso estaba relacionado con talquetamab.

- Toxicidad oral y pérdida de peso: el 78 % de los pacientes experimentaron EA de grado 1 o 2, y los de grado 3 se dieron en el 2 % de los pacientes. Se notificaron acontecimientos de toxicidad oral como disgeusia, sequedad de boca, disfagia, dolor orofaríngeo y estomatitis. Los eventos de disminución de peso ocurrieron en el ciclo 2 o después. Este EA provocó una reducción de la dosis (3,9 %) y omisión de dosis (3,9 %). La incidencia de interrupción del tratamiento fue baja (1,2%). A pesar del tratamiento con reducciones de dosis y modificaciones, solo se resolvieron unos pocos EA de disminución de peso (33 %). En algunos participantes, la disminución de peso se produjo simultáneamente con disgeusia, sequedad de boca y disminución del apetito. La advertencia sobre pérdida de peso se ha incluido en FT.

- Reacciones cutáneas y trastornos de las uñas: se informó de EA de reacciones cutáneas (eruptivas y no eruptivas) en el 34,8 % de los pacientes. La mayoría de los casos de erupción fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3 en el 3,5 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la erupción desde la primera dosis del tratamiento fue de 22 días. En la fecha de corte de datos, el 88 % y el 72,3 % de los episodios de erupción se habían resuelto, con una duración media de 28 y 26 días para los pacientes asignados a la dosis semanal y quincenal, respectivamente. Las toxicidades no eruptivas (exfoliación de la piel, piel seca, prurito o síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar) se informaron en el 65,1% de los pacientes. La mayoría de las toxicidades cutáneas no eruptivas fueron de grado 1 o 2, con prurito de grado 3 en el 0,3 % de los pacientes. La resolución de la toxicidad cutánea sin erupción se produjo en aproximadamente el 50% de los participantes que experimentaron estos EA. En FT se han incluido advertencias y precauciones relacionadas con las reacciones eruptivas (incluida la erupción maculopapular, el eritema y la erupción eritematosa) y las no eruptivas. Los trastornos de las uñas (uñas quebradizas, uñas agrietadas, uñas dolorosas, pérdida de uñas) se produjeron en el 56 % de los pacientes y fueron de grado 1 o 2. El 66,3 % y el 70,4 % de los eventos de trastornos de las uñas se informaron como no resueltos con 0,4 mg/kg SC semanal y 0,8 mg/kg SC quincenal, respectivamente. Se han incluido en FT.

- Trastornos trombóticos y cardíacos: produjeron con frecuencia aumentos de la ratio normalizada del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada y disminución del fibrinógeno. De los 12 eventos trombóticos (3,5%) en el conjunto total de análisis, 3 fueron concurrentes con el SLC. Se informaron trastornos cardíacos relacionados con el tratamiento en el 6,3 %, 10,3 % y 17,6 % en los participantes tratados con 0,4 mg/kg semanalmente, 0,8 mg/kg quincenal y en las cohortes previamente expuestas a la terapia de redirección de células T, respectivamente. Todos los EA fueron de grado 1 o 2, generalmente concomitantes con el SLC y todos se resolvieron.

Inmunogenicidad: 106 de 328 (32,3 %) pacientes presentaron ADA. En general, los pacientes ADA positivos presentaron mayores tasas de SLC, EA graves y reacciones sistémicas. La baja incidencia de ADA, limita la extracción de una conclusión definitiva sobre el impacto de los ADA en estos eventos. El TAC ha validado un nuevo ensayo para detectar Ac neutralizantes contra talquetamab, y todas las muestras positivas para ADA analizadas en el estudio *MMY1001* se volverán a evaluar utilizando este nuevo método.

Seguridad en subgrupos: el perfil de seguridad parece menos favorable para los pacientes con terapia CAR-T previa en comparación con los pacientes que han recibido terapia biespecífica previa. Sin embargo, los EA graves fueron mayores entre los pacientes que habían recibido terapia biespecífica previa que los pacientes con terapia CAR-T previa. No

obstante, dado el bajo número de sujetos en cada subgrupo (n= 51 pacientes que habían recibido previamente terapia redireccionadora), no se pudo sacar una conclusión clara. Se recopilará información adicional en pacientes previamente tratados con CAR-T a través del estudio en curso *MMY1001*.

Seguridad en poblaciones especiales: no hay datos disponibles sobre el uso de talquetamab en mujeres embarazadas y en período de lactancia. Se sabe que la IgG humana atraviesa la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, talquetamab tiene el potencial de transmitirse después del primer trimestre del embarazo de la madre al feto en desarrollo. Por lo tanto, no se recomienda el uso de talquetamab en mujeres embarazadas o en edad fértil que no utilicen anticonceptivos. No se sabe si talquetamab se excreta en la leche humana. Debido a que se desconoce el potencial de EA graves de talquetamab en lactantes, las pacientes no deben realizar lactancia durante el tratamiento con talquetamab y durante al menos 3 meses después de la última dosis.

Discusión

La autorización condicional de comercialización de talquetamab ha estado respaldada por los datos del estudio de fase I/II no controlado de un solo brazo *(MMY-1001*, *MonumenTAL-1*). Este estudio evalúo la eficacia y la seguridad de talquetamab para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que habían recibido con anterioridad al menos tres tratamientos previos contra el mieloma, incluyendo: un IMD, un IP, y un AcMo anti-CD38, y habían presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

Con respecto a los datos de eficacia, a fecha de corte de datos, (17 de enero de 2023), la mediana de seguimiento fue de 18,8 meses en el conjunto de análisis de pacientes que habían recibido 0,4 mg/kg SC semanal y de 12,7 meses en el análisis conjunto de pacientes que habían recibido 0,8 mg/kg SC quincenalmente (cohortes A y C, población diana según indicación). La TRG fue de 74,1 % (IC 95%: 66,1; 81,1) y 71,7 % (IC 95 %: 63,7; 78,9) respectivamente. La DR es esencial para demostrar el beneficio clínico. La mediana de DR para los pacientes asignados a talquetamab 0,4 mg/kg semanalmente por vía SC fue de 9,5 meses (IC 95 %: 6,7 a 13,3) y en los pacientes asignados a talquetamab 0,8 mg/kg cada dos semanas SC no se alcanzó.

Es cierto que los resultados en términos de tasas de respuesta han sido buenos, y se encuentran en línea con lo observado con otras terapias con AcBi y células CAR-T. No obstante, el MM es una enfermedad maligna crónica con un curso clínico progresivo, y aunque la TRG puede considerarse un criterio de valoración informativo para medir la actividad antimieloma en entornos de enfermedad avanzada (es decir, cuando la resistencia a la mayoría de los compuestos activos está generalizada), el beneficio clínico se capta mejor mediante ganancias significativas en puntos finales de tiempo hasta el evento (como son la SG y la SLP). No obstante, estas tasas de respuesta, en parte están respaldadas por la duración de la respuesta, en pacientes con una gran necesidad médica insatisfecha. En este sentido, la mediana de SLP fue de 7,5 meses (IC 95 %: 5,7; 9,4) para el conjunto de análisis de talquetamab 0,4 mg/kg SC semanalmente, y no se alcanzó (aunque los datos se consideran inmaduros) en el conjunto de análisis de pacientes que recibieron talquetamab 0,8 mg/kg SC cada dos semanas. Y la SG a los 12 meses fue del 76,4% (IC 95%: 68,3; 82,7) para el conjunto de análisis de talquetamab 0,4 mg/kg SC semanalmente y del 77,4% (IC 95%: 69,1; 83,7) con el régimen de talquetamab 0,8 mg/kg SC quincenalmente. Sin embargo, las variables de tiempo hasta el evento (en este caso SLP y SG) son difíciles de interpretar en el contexto de un EC de un solo brazo, sin comparador.

Los resultados sobre la EMR son comparables entre los dos regímenes de dosificación, con un 30,8 % de los pacientes (IC 95 %: 23,3; 39,0) y un 29,7 % de los pacientes (IC 95 %: 22,4; 37,8) que alcanzaron una negatividad de ERM de 10^{-5}, respectivamente. Estos datos de EMR sugieren que un porcentaje elevado de las RC fueron profundas, lo cual es importante, ya que en general las respuestas profundas se asocian a respuestas más duraderas y a un pronóstico más favorable, si bien es cierto que, de acuerdo con la guía de la EMA sobre el uso de EMR en MM, y artículos relacionados,

esta correspondencia no está confirmada de forma robusta y es necesario estudiarla para los diferentes estadios de la enfermedad ([12, 13, 14, 15, 16, 17, 44]).

Con respecto a la población tratada, los criterios de inclusión en el estudio *MMY-1001* pueden considerarse adecuados para definir una población heterogénea y muy pretratada, representativa de un entorno avanzado de enfermedad. Sin embargo, persisten dudas sobre la generalización de los resultados a la población diana identificada por la indicación reclamada, ya que en el análisis de eficacia conjunto hubo una elevada selección de pacientes. Teniendo en cuenta que la edad media en el momento del diagnóstico de MM es 70 años y que el 37 % de los pacientes tienen menos de 65 años, los pacientes tratados con talquetamab se consideran más jóvenes y en mejor forma que la población diana. Se incluyeron menos pacientes pretratados (estado ECOG ≥ 2 representaban un 2-9 % de los pacientes), pacientes de edad avanzada (8-22 % de la población en la población total) y pacientes con más carga de la enfermedad, que representan una fracción significativa de la población de MM. Entre los pacientes con mayor carga de la enfermedad, por ejemplo, los pacientes con anemia grave (es decir, <8 g/dl), insuficiencia renal grave (es decir, TFG <40 ml/min) y niveles elevados de calcio sérico (es decir, >14 mg/dl) fueron excluidos del ensayo. Dado que la anemia, la insuficiencia renal y la hipercalcemia son complicaciones bien conocidas del MM, la generalización de los resultados del estudio MMY-1001 a estos pacientes es limitada. Por otro lado, no existen datos de referencia en otras formas raras de mieloma, como la leucemia de células plasmáticas o el MM con afectación meníngea. Y finalmente, no existen datos citogenéticos sobre los reordenamientos más frecuentemente encontrados a nivel clonal, lo cual reduce la generalización de los resultados.

Respecto a las recaídas, en la población de las cohortes A y C, 28 (19,6 %) y 25 (17,2 %) de los pacientes que habían recibido talquetamab 0,4 mg/kg SC semanal o 0,8 mg/kg SC quincenal respectivamente, fallecieron debido a PE tras el tratamiento con talquetamab durante el estudio. Los factores que conducen a la falta de eficacia en algunos pacientes con MM aún no se conocen bien. El número de líneas de tratamiento previas (3 vs ≥ 4), edad, estratificación ISS inicial, tipo de enfermedad, grupo de riesgo citogénico, o la presencia de enfermedad extramedular son características que pueden afectar a los resultados, sin embargo, no se han podido confirmar con el análisis de subgrupos realizado con talquetamab debido al reducido tamaño muestral de muchos de estos subgrupos. El desarrollo de ADA podría ser un mecanismo de recaída. En el caso de talquetamab, al igual que con las terapias CAR-T (ide-cel y cilta-cel) se desarrollaron ADA. Sin embargo, no se han podido medir en el caso de talquetamab, cuántos de ellos eran neutralizantes. En comparación con teclistamab, solo un paciente desarrolló Ac neutralizantes, sin considerarse cuantitativamente importante. Por otro lado, la presencia de enfermedad extramedular (que en este ensayo fue notificada en el 23,1 % y 26,9 % % de los pacientes que recibieron 0,4 mg/kg semanales o 0,8 mg/kg quincenales de talquetamab, respectivamente) podría ser otro factor. En el MMRR, existen clones de células muy heterogéneos, donde se pueden generar mutaciones de escape a distintos antígenos, incluido GPRC5D, y estos subclones pueden crecer fuera de la MO, dando lugar a un microambiente más "hostil" donde talquetamab podría no ejercer tan "fácilmente" su efecto ([45]). Estos mecanismos de acción, o bien la combinación de varios de ellos, podrían estar involucrados en un posible efecto negativo sobre la eficacia y/o seguridad de talquetamab, dando lugar a las recaídas observadas en algunos de estos pacientes.

Los datos proporcionados de la cohorte B, a pesar de su carácter preliminar y exploratorio, son indicativos de la eficacia de talquetamab en una población más gravemente afectada y más pretratada (el 64,7 % de estos pacientes recibió más de 5 terapias previas (frente al 33,2 % y el 42,2 % en las otras poblaciones)). Las TRG y DR fueron más bajas que las observadas en el estudio principal en particular en las cohortes A y C. La TRG y la mediana de DR en los pacientes que habían recibido terapia previa redireccionadora de células T que fueron asignados a talquetamab 0,4 mg/kg SC semanal o 0,8 mg/kg SC quincenal fueron 64,7 % (IC 95 %: 50,1; 77,6 %) y 11,9 meses (IC 95 %: 4,8; NE) respectivamente. La mediana de SLP fue de 5,1 meses (IC 95 %: 3,4; 13,8) en general y la tasa de SLP a los 12 meses fue del 59,6 % (IC 95 %: 41,7; 73,7). Sin embargo, los datos de SLP y SG aún son inmaduros. Por otro lado, el 17,6% de los participantes (IC 95%: 8,4; 30,9) lograron negatividad de EMR en 10^{-5}.

Los datos de seguridad disponibles de talquetamab proceden principalmente del estudio *Monumental-1* en curso, en el que un total de 339 sujetos han sido expuestos a monoterapia con talquetamab. Rara vez fue necesaria la interrupción permanente de talquetamab (6,7%). Los EA más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron ICANS (1,1%), disminución de peso (0,9%) y disgeusia (0,7%). La incidencia de EA que provocaron retrasos en el ciclo o modificación de la dosis fue alta; 71,3 % para los pacientes asignados a 0,4 mg/kg SC semanal y 57,2 % para los pacientes asignados a 0,8 mg/kg SC quincenal. La incidencia de EA de grado 5 durante el estudio fue similar para los participantes tratados asignados a 0,4 mg/kg SC semanal o 0,8 mg/kg SC quincenal. Ningún participante con exposición previa a terapias de células T experimentó una EA de grado 5.

Los principales problemas de seguridad observados del tratamiento con talquetamab están en línea con lo observado con las recientemente autorizadas terapias CAR-T (ide-cel y cilta-cel) y AcBi (teclistamab y elranatamab). En particular, SLC, toxicidad neurológica, ICANS, citopenias, infecciones, neoplasias malignas y fallecimientos. Además de estos EA previsibles del tratamiento con este tipo de terapia, se han detectado otros EA que requerirán una monitorización estrecha, entre los que se encuentran disfunción motora, toxicidades en la piel y las uñas, y toxicidad oral y pérdida de peso. Otros EA de interés son la hipogammaglobulinemia, el SLT, y los trastornos trombóticos y cardíacos.

La fuerte y rápida activación de las células T, que genera un aumento exagerado de su proliferación; genera un aumento de la producción de citocinas como: INF-γ, IL-2, IL-6 e IL-1, síndrome conocido como SLC. Durante el tratamiento con talquetamab, el 77 % de los pacientes comunicó SLC. En *Monumental-1*, el uso de la premedicación era obligatorio según el esquema específico previsto en el protocolo con el objetivo de disminuir los SLC, el bloqueo del receptor de IL-6 con tocilizumab sigue siendo la terapia farmacológica principal para el SLC ([46]). En general, la naturaleza y las características del SLC notificado con talquetamab es de un perfil que parece menos grave que el notificado, por ejemplo, con las terapias CAR-T y muy similar al notificado con teclistamab y elranatamab. Los macrófagos ocupan un lugar muy importante en la patogenia del SLC, cuando se activan secretan cantidades excesivas de las citoquinas mencionadas previamente. Con ide-cel, y cilta-cel se han reportado síndromes raros relacionados con la activación excesiva de macrófagos, como el Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM), o el síndrome hemofagocítico, que presenta un cuadro clínico similar; sin embargo, con talquetamab o teclistamab o elranatamab no se han reportado ningún síndrome de características similares. A veces, las citocinas también pueden afectar al cerebro, lo que provoca un síntoma llamado síndrome de neurotoxicidad o encefalopatía relacionada con las CAR-T (ICANS) con distintos síntomas, que incluyen confusión de leve a grave, temblores o, más raramente, convulsiones. También puede causar pérdida de memoria. Este síndrome casi siempre se asocia con el SLC y normalmente se produce más tarde que el SLC. Es reversible, aunque algunos síntomas pueden tardar más tiempo en resolverse. Con talquetamab, se notificó un 10 % de ICANS, de los cuales, el 68 % ocurrió de manera concomitante al SLC (esto mismo se observó con teclistamab y elranatamab, aunque con incidencias menores de alrededor un 3 %). La fisiopatología y mecanismo de acción detrás del desarrollo de ICANS es muy variada ([47]). En lo respecta a las disfunciones motoras observadas tras el tratamiento con talquetamab, aún no está claro si los anticuerpos biespecíficos pueden cruzar la barrera hematoencefálica, pero la expresión de GPRC5D en el cerebelo puede ser una explicación plausible para la disfunción motora observada como una posible toxicidad off-target. Los EA hematológicos, como la neutropenia, y la trombopenia, así como las infecciones, en particular las respiratorias, también se notificaron con frecuencia y están en línea con lo reportado tras el uso de otros AcBi ([30¡Error! Marcador no definido., 48, 49]) y con la propia PE, aunque se han notificado menos neutropenias e infecciones (en particular graves) con talquetamab que con los AcBi anti-BCMA, teclistamab o elranatamab. Las neoplasias malignas secundarias son un riesgo bien conocido en pacientes con MM ([50]), y con talquetamab, se reportaron en 16 pacientes (también se reportaron con teclistamab y elranatamab). Los pacientes con MM con supervivencia a largo plazo pueden desarrollar cualquier tipo de neoplasia secundaria, siendo los más frecuentes la LMA y los Síndromes Mielodisplásicos (SMD). La mayoría de los pacientes habían estado expuestos al menos a 5 tratamientos (72,1 % en la cohorte A y 70,6 % en la cohorte C), y la adición de cada uno de estas líneas un riesgo potencial de neoplasias secundarias. Por otro lado, solo se comunicó un caso de SLT (como con teclistamab), debido entre otras cosas a un

posible aumento de la libración de productos derivados de muerte celular, pero se resolvió favorablemente. La hipogammaglobulinemia o inmunoparesia es una característica frecuente de los pacientes con MM cuando se elimina la policlonalidad de las Ig, y es uno de los procesos que puede estar detrás de los cambios en el microambiente tumoral ([51]). Sin embargo, la evaluación de un posible papel contributivo de talquetamab en el desarrollo de hipogammaglobulinemia, más allá de los mecanismos intrínsecos de la enfermedad, es complicada debido a la ausencia de un grupo de control. Con teclistamab y elranatamab se produjo una reducción del número de células B, lo que puede dar lugar a la aparición de una nueva hipogammaglobulinemia o a un empeoramiento de la misma ([30, 32]). Esto mismo podría haber ocurrido con talquetamab, sin embargo, en el estudio *MonumenTAL-1* no se produjeron descensos en los niveles de células B o IgG policlonales (un indicador representativo de la función normal de las células B) a lo largo del tiempo, lo que sugiere la preservación de las células B normales en los pacientes que recibieron talquetamab. Esto podría ser porque, la diana GPRC5D, se expresa de forma predominante de forma selectiva y específica en los linfocitos B maduros cancerígenos y no en linfocitos B sanos (a diferencia de otras dianas como BCMA que se expresa en mayor medida en ambos tipos de células). Las reacciones en el lugar de la inyección, tras la administración SC son comunes (con talquetamab, de la orden del 34,8 %), y cabe mencionar que entre los sujetos que experimentaron este tipo de reacciones, hubo reacciones cutáneas que cursaron erupción y otras que no, y fueron en todos los casos bastantes frecuentes. Las toxicidades ungueales tras el tratamiento con talquetamab fueron frecuentes (56 %), pero de bajo grado. No obstante, muchas de ellas no se consideraron resueltas (66,3 -70,4 %), cosa que no ocurrió con las toxicidades dermatológicas. En comparación con otros tratamientos disponibles para esta indicación, con talquetamab, las erupciones cutáneas y trastornos ungueales reportados han sido bastante frecuentes, y en particular, en el caso de estos últimos, es el único tratamiento con el que se ha reportado este EA. Si bien es cierto, que con otros agentes antineoplásicos (no usados en particular para esta indicación) también se han reportado trastornos ungueales ([52]). En este caso, aunque la patogénesis del proceso no es muy bien conocida, GPRC5D, la diana terapéutica de talquetamab, está expresado positivamente en las células del MM y se expresa en niveles normales por las células que producen queratina dura ([53]). Talquetamab puede dirigirse a células muy proliferativas, entre las que se encuentran las de la matriz ungueal provocando como consecuencia lesiones en las uñas ([54]). Otro EA que se ha notificado con talquetamab en comparación con otros tratamientos en esta indicación es la toxicidad oral (disgeusia, disfagia y sequedad de boca, dolor orofaríngeo y estomatitis). En general se clasificaron como EA de grado 1 o 2, pero estos EA tienen un elevado impacto en la calidad de vida de los pacientes, y en algunos casos, son responsables de frecuentes interrupciones y reducciones de dosis, como la disgeusia. Se ha sugerido, que estas toxicidades, podrían reducirse, con modificaciones de dosis, que no afectasen de manera significativa a la eficacia. Por el momento, en FT se indican recomendaciones para controlar estos EA específicos de talquetamab ([55]), que podrían estar relacionados con su distinta diana farmacológica. En baja frecuencia se notificaron eventos trombóticos, 12 eventos trombóticos (3,5%) en el conjunto total de análisis, y de ellos 3, fueron concurrentes con SLC. No han tenido consecuencias como el fallo cardiaco, sin embargo, las implicaciones del desarrollo de SLC y las toxicidades cardiacas requiere consideraciones adicionales, ya que podrían estar relacionadas ya que el aumento de citoquinas podría conllevar a modificaciones de los niveles de calcio y potasio de los canales iónicos de los miocitos ([56]). Estas toxicidades también se han observado con otras terapias que inducen el SLC como son las CAR-T ([57]) y otros AcBi ([55]). Para finalizar, el número de muertes reportadas en el estudio fue elevado, siendo la PE la causa de muerte más comúnmente reportada en todos los casos. En el grupo de pacientes que habían recibido previamente terapia redireccionadora de células T, la mortalidad fue más elevada, esto puede atribuirse a diferencias en el estado de la enfermedad al inicio del estudio.

Queda por determinar y caracterizar la eficacia y seguridad de talquetamab a largo plazo tras la evaluación de los resultados del estudio *Monumental-1* que aún está en curso, con al menos dos años de seguimiento. Además, se proporcionarán datos del estudio comparativo de fase III *MMY3002*. Los resultados de estos EC permitirán determinar y contextualizar los EA más probablemente relacionados con el tratamiento, y los EA raros o poco frecuentes.

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

Belantamab mafodotina fue el primer AcMo humanizado conjugado anti-BCMA IgG1. Su uso se autorizó en Europa en pacientes adultos con MM que habían recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad era refractaria a un IP, un IMD, y un AcMo anti-CD38, y que habían demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia, por lo que la indicación no es exactamente la misma que para teclistamab. En el EC multicéntrico de fase II, aleatorizado (con dos grupos de dosis de belantamab mafodotina) y abierto (*DREAMM-2*) se probó la eficacia y seguridad en 196 pacientes con MMRR al menos 3 o más líneas previas (MMRR como cuarta línea de tratamiento). Los pacientes del ensayo presentaron una edad mediana de 65 años, la mayoría estado funcional ECOG 0-1 (33-55 %), 43 % en estadio ISS III, 42 % con citogenética de alto riesgo y con una mediana de líneas previas de 7. Un análisis actualizado con una mediana de seguimiento de 13 meses reportó una TRG del 32 % (IC 97,5 %: 21,7 % a 43,6 %) en el brazo de 2,5 mg/kg, que es la dosis autorizada. La RCe se alcanzó en el 2 % de la población, la RC en el 1 %, la MBRP en el 11 % y la RP en el 13 % de la población. Las medianas de DR, SLP y SG fueron de 11 meses, 2,8 meses y 13,7 meses, respectivamente ([58]). Entre los EA reportados, se informó de anemia, trombocitopenia y eventos corneales (queratopatía y microquistes) y otros EA oculares, y se reportó una baja incidencia de infecciones respiratorias de grado 3. Debido a los EA oculares reportados, la agencia americana reguladora de evaluación de medicamentos, FDA (por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) aprobó belantamab madofotina dentro de un programa de evaluación y mitigación de riesgo ([59]). No obstante, la FDA retiró la autorización de comercialización de belantamab mafodotina en EE. UU., en base a los resultados del ensayo *DREAMM-3* confirmatorio de fase III, aleatorizado y abierto ([60, 61, 62]). La EMA también recomendó la no renovación de la autorización condicional, y la Comisión ha confirmado recientemente la revocación de la autorización ([63]). El ensayo confirmatorio *DREAMM-3* comparaba la eficacia en monoterapia de belantamab mafodotina en comparación con pomalidomida en combinación con dexametasona, en pacientes con MMRR que fueron tratados con al menos 2 líneas previas de tratamiento, incluido un IP y un IMD. La SLP (variable primaria) entre las dos cohortes fue más prolongada en el grupo de monoterapia, 11,2 meses en comparación con los 7 meses en la cohorte de combinación (HR = 1,03; IC del 95 %, 0,72 a 1,47). Sin embargo, belantamab mafodotina no demostró la superioridad frente a la combinación de pomalidomida con dexametasona. La TRG también fue más alta en el grupo de belantamab mafodotina con un 41 % frente a un 36 % para los pacientes del tratamiento combinado. La mediana de DR no se alcanzó en el grupo de belantamab mafodotina en comparación con los 8,5 meses en el grupo de pomalidomida con dexametasona, pero a los 12 meses las tasas de DR favorecieron a los pacientes con belantamab mafodotina en 76,8 % frente al 48,4 % en el brazo con tratamiento combinado. La SG solo había alcanzado una madurez general del 37,5 %, siendo la mediana de SG prácticamente idéntica entre los 2 brazos con una mediana de SG de 21,2 meses en el brazo de belantamab mafodotina y 21,1 meses en el brazo de pomalidomida con dexametasona (HR = 1,14; IC 95 %: 0,77; 1,68). Un análisis de eficacia descriptivo (no fue preespecificado a nivel estadístico) con tiempo de seguimiento adicional de 10 meses posteriores al análisis primario ([64]), fue consistente con respecto a los resultados obtenidos, a favor de belantamab mafodotina, en particular para la SLP (HR = 0,90; IC 95 %: 0,65–1,24) y DR (25.6 meses; IC 95 %: 20, 7 meses–no alcanzada), y se observó una mayor madurez con respecto a los datos de SG (HR = 1,03; IC 95 %: 0,74; 1,43), con un 48,6 % de los datos analizados. Los datos de seguridad no mostraron ningún problema de seguridad adicional.

Selinexor es el primer inhibidor oral de exportina-1 (XPO-1), con un mecanismo de acción distinto a los fármacos actualmente disponibles. Su uso está autorizado en combinación con dexametasona en pacientes adultos con MM que

han recibido al menos cuatro tratamientos, y cuya enfermedad es refractaria al menos a dos IP, dos agentes IMD y un AcMo anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento (también dispone de una autorización en líneas previas). La mediana de edad fue de 65 años. El estadio de la enfermedad R-ISS al inicio del estudio fue del 89 % en estadio II, una mayoría de la población (89 %) presentaba estado ECOG 0-1. La mediana de líneas previas fue de 8. Es un medicamento reservado para pacientes penta-refractarios, por lo que la indicación no es exactamente la misma que la de talquetamab. El estudio multicéntrico de fase IIb, de un solo grupo y abierto *STORM-II* ([38]), que evaluó selinexor + D en 122 pacientes con MMRR triple-refractarios, demostró una eficacia en base a una TRG del 26 %. Además, la mediana de la DR fue de 4,4 meses (IC 95 %: 3,7 a 10,8), la mediana de la SLP fue de 3,7 meses, y la de SG fue de 8,6 meses ([38]). En los 83 pacientes con RRMM refractario dos IP, dos IMD y un AcMo anti-CD38, la TRG fue del 25,3 % (IC 95 %: 16,4; 36) y la mediana de DR de 3,8 meses (IC 95 %: 2,3; 10,8). En cuanto a su toxicidad, presenta un tropismo por las plaquetas, siendo la trombocitopenia el principal EA hematológico (principal causa de modificación de dosis en los ensayos clínicos). Los EA graves más frecuentes que se han notificado han sido fueron neumonía (7,5 %), sepsis (6,1 %), trombocitopenia (4,7 %), lesión renal aguda (3,7 %) y anemia (3,3 %). Además, se presentaron problemas gastrointestinales con elevada frecuencia. Una de las limitaciones del ensayo principal es que el diseño del ensayo no aislaba el efecto del tratamiento de selinexor en monoterapia. Desde julio de 2022, selinexor también está indicado en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo, en combinación con bortezomib y dexametasona ([39]).

Melflufen (melfalán flufenamida) en combinación con dexametasona fue autorizado en Europa en agosto de 2022 ([36]) para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos tres líneas de terapia previas, cuya enfermedad es refractaria al menos a un IP, un agente IMD y un AcMo dirigido a CD38, y que han presentado progresión durante o después del último tratamiento. La evidencia de melflufen proviene del estudio *HORIZON* de fase II ([65]), multicéntrico y de un solo brazo. La mediana de edad fue de 70 años. El estadio de la enfermedad ISS al inicio del estudio fue del 66 % en estadio II-III, una mayoría de la población (82 %) presentaba estado ECOG 0-1. La mediana de líneas previas fue de 5. Según la evaluación realizada por el investigador, y con los datos más actualizados de la FT, la TRG fue del 28,8 % (IC 95 %: 17,1; 43,1), y la DR fue de 7,6 meses (IC 95 %: 3,0; 12,3). Además, melflufen + D demostró actividad de manera exploratoria en un subgrupo de pacientes con enfermedad extramedular (41 %), enfermedad bastante agresiva y resistente que se asocia a un mal pronóstico. El perfil de seguridad lo constituyen 491 pacientes con MM, incluidos 147 pacientes con enfermedad triple refractarios que han recibido al menos tres líneas previas de tratamientos. Los EA graves más frecuentes fueron neumonía (11 %), trombocitopenia (5 %) e infección de las vías respiratorias (4 %) ([37]).

En agosto de 2021 fue autorizado condicionalmente ide-cel ([¡Error! Marcador no definido.]). La eficacia del ide-cel se sustentaba en el ensayo principal de fase II, BB2121-MM-001 (*MM-001*, *KarMMa-1*), un estudio abierto, multicéntrico y de un solo brazo (no controlado), en pacientes adultos con MMRR que habían recibido al menos tres líneas previas de tratamiento, incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38, y que habían presentado progresión a la última línea de tratamiento. La mediana de tratamientos previos fue de 6 terapias previas. Con una mediana de seguimiento de 19,9 meses, la TRG (variable principal) fue del 73,4 % (IC 95 %: 65,8; 81,1), con una RC del 32,8 % (IC 95 %: 24,7; 40,9) en los pacientes tratados con ide-cel, y en los pacientes ITT, la TRG fue del 67,1 % (IC 95 %: 59,4; 74,9), con una RC del 30 % (IC 95 %: 22,4; 37,6). La DR presentó una mediana de 21,5 meses. Los resultados del EC principal inicial fueron contextualizados y confirmados con datos de 196 pacientes del mundo real tratados con ide-cel ([66]). De ellos, 120 pacientes, el 75 %, no habrían podido participar en el estudio *KarMMa-1* debido a la presencia comorbilidades (disfunción orgánica, exposición previa a anti-BCMA, citopenias, y un ECOG elevado). Las TRG fueron del 84 %, y las RC del 42 % (si bien es cierto en este caso que la determinación de las respuestas no fue por un CRI sino por el investigador, sin ser necesaria la confirmación del resultado). La DR fue de 8,6 meses. Posteriormente, se publicaron los resultados del EC en fase III, *KarMMa-3*, *MM-003* ([67]) que permitió realizar una extensión de la autorización. Se trataba de un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado, donde se comparaba el tratamiento con ide-cel (n = 254) frente a distintos esquemas de referencia (n = 132), entre los que se incluye daratamumab, pomalidomida, dexametasona (DPd); daratumumab, bortezomib, dexametasona (DVd), ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IRd), carfilzomib, dexametasoan (Kd) o elotuzumab,

pomalidomia, dexametasona (EPd). La autorización completa se obtuvo tras la presentación de estos resultados. Y la indicación de tratamiento finalmente se ha autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluido un IMD, un IP y un AcMo dirigido frente a CD38, y que han presentado refractariedad al esquema más reciente contra el mieloma. Los pacientes incluidos presentaban un estado funcional según ECOG de 0 o 1. La mediana de edad de los pacientes era de 63 años, y un 65,5 % de los pacientes eran triple-refractarios y habían recibido de dos a cuatro esquemas previos contra el mieloma. Entre el 59,1-62 %, presentaban un riesgo II del sistema R-ISS. Con una mediana del tiempo de seguimiento de 30,9 meses, la SLP fue 13,8 meses (IC 95 %: 11,8; 16,1) para el brazo de tratamiento con ide-cel y de 4,4 meses (IC 95 % 3,4; 5,8) en el brazo de esquemas de referencia, con un cociente del riesgo o *Hazard Ratio* (HR, por sus siglas en inglés) de 0,49 (IC 95 %: 0,38; 0,63). Con respecto a la TRG fue del 71,3 % (IC 95 %: 65,7; 76,8), siendo las RC o mejor (RCestricta + RC) del 43,7 % (IC 95 %: 65,7; 76,8) en el brazo de ide-cel frente al 5,3 % (IC 95 %: 34,0; 50,9) en el brazo de los esquemas de referencia. La mediana de DR evaluada según un CRI fue de 13,9 meses (IC 95 %: 11,2; 17,8) con ide-cel en comparación con el brazo de esquemas de referencia, donde fue de 9,2 meses (IC 95 %: 4,9; 15,7)). Los datos actualizados (fecha corte de datos 28 de abril de 2023) mostraron una mediana de DR de 16,5 meses (IC 95 %: 12,0; 19,4) para el grupo de ide-cel frente a 9,7 meses (IC 95 %: 5,4; 15,5) para el brazo de esquemas de referencia (estas evaluaciones se realizaron según las reglas de censura de la EMA). La mediana de DR en el estudio *KarMMa-1* fue ligeramente más corta que en el presente estudio *KarMMa-3*. En el momento del análisis final de la SLP, se había alcanzado el 74 % de los acontecimientos previstos de SG. A los pacientes que recibieron esquemas de referencia se les permitió recibir ide-cel una vez confirmada la PE, por lo que los datos de SG se vieron afectados por los datos de 74 (56,1 %) pacientes del grupo de esquemas de referencia que recibieron ide-cel como tratamiento posterior. La mediana de la SG para ide-cel fue de 41,4 meses (IC 95 %: 30,9; NE) frente a los esquemas de referencia de 37,9 meses (IC 95 %: 23,4; NE); HR = 1,01 (IC 95 %: 0,73; 1,40). En comparación con el grupo de esquemas de referencia (9/132; 6,8 %), en el grupo de ide-cel hubo una mayor proporción de pacientes que murieron en los 6 meses siguientes a la aleatorización (30/254; 11,8 %). De los 30 pacientes con un evento de muerte temprana en el grupo de ide-cel, 17 nunca recibieron tratamiento con ide-cel, y 13 de estos 17 murieron por PE. La rápida PE se asocia a distintos factores. Los datos de seguridad reflejan la exposición a ide-cel en los ensayos *KarMMa*, *CRB-401* y *KarMMa-3*, en los que 409 pacientes con MMRR recibieron ide-cel. En *KarMMa* (n = 128) y *CRB-401* (n = 56), la mediana de la duración del seguimiento (desde la perfusión de ide-cel hasta la fecha de corte de los datos) fue de 20,8 meses. En *KarMMa-3* (n = 225), la mediana de la duración del seguimiento fue de 29,3 meses. Ide-cel está asociado a EA consistentes con el mecanismo de acción de las terapias CAR-T. Los EA graves más frecuentes (≥5 %) fueron SLC (10,3 %) y neumonía (7,1 %); otras reacciones adversas graves que se produjeron con menor frecuencia y se consideraron clínicamente importantes fueron neutropenia febril (4,2 %), pirexia (3,7 %), neutropenia (2,7 %), sepsis (2,7 %), estado confusional (2,4 %), linfohistiocitosis hemofagocítica (1,7 %), trombocitopenia (1,5 %), encefalopatía (1,5 %), disnea (1,5 %), convulsiones (1,0 %), cambios en el estado mental (1,0 %), hipoxia (0,7 %) y coagulación intravascular diseminada (0,5 %). La mortalidad debido a cualquier causa fue elevada aunque similar en ambos brazos de tratamiento ([27, 67]).

En este sentido, otra terapia relevante es cilta-cel. La autorización condicional inicial procede de los datos del estudio *CARTITUDE-1* ([¡Error! Marcador no definido., ¡Error! Marcador no definido., 68]), fase Ib-II, abierto, multicéntrico y de un solo grupo con 113 pacientes incluidos, de los cuales 97 recibieron cilta-cel. Al igual que los pacientes incluidos en el EC con ide-cel, se trataba de pacientes muy pre-tratados (con una mediana de 5 tratamientos previos en la población sometida a leucaféresis). Con una mediana de tiempo de seguimiento de 27,7 meses, la TRG (revisada por CRI) fue del 97,9 % en la población tratada (n = 95 de 97) (mITT) y del 84,1 % en la población sometida a leucaféresis (n = 95 de 113) (ITT). En particular, en la población mITT, el 82,5 % de los pacientes presentó RCe, el 12,4 % MBRP y el 3,1 % RP. Se observaron respuestas muy duraderas, sin alcanzar la mediana de DR (IC 95 %: 23,3 meses, NE). La autorización completa se obtuvo tras la presentación de los resultados del EC en fase 3, *CARTITUDE-4*, *MMY3002* ([69]), EC en fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico, y que han permitido obtener una indicación en el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma, han

presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bien cilta-cel (n = 208) o bien un estándar de tratamiento que incluía daratumumab, pomalidomida y dexametasona o bortezomib, pomalidomida y dexametasona (n = 211). La mediana de edad de los pacientes era de 61 años (intervalo: 28 a 80 años). Los pacientes habían recibido una mediana de 2 (intervalo: 1 a 3) líneas de tratamiento previas. El 48 % de los pacientes eran refractarios a un IP y el 100 % eran refractarios a un agente IMD. El 15 % de los pacientes eran triple-refractarios (a un IP, un IMD y un Ac anti-CD38). Tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de SLP fue de 11,8 meses (IC 95 %: 9,7; 13,8) para el grupo de estándar de tratamiento y NE (IC 95 %: 22,8; NE) para el grupo de cilta-cel (HR: 0,26, IC 95 %: 0,18; 0,38). En el grupo de cilta-cel, no se ha alcanzado la mediana de DR estimada y en el grupo de estándar de tratamiento, la mediana de DR estimada fue de 16,6 meses (IC del 95 %: 12,9; NE). Tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de SG fue NE (IC 95 %: NE; NE) para el brazo de cilta-cel y de 26,7 meses (IC 95 %: 22,5; NE) para el grupo de estándar de tratamiento (HR: 0,78 [IC del 95 %: 0,50; 1,20]; valor de p = 0,2551). La TRG fue de 67,3 % en el brazo de tratamiento estándar (IC 95 %: 60,5; 73,6) frente al 84,6% con cilta-cel (IC 95 %: 79,0; 89,2). La seguridad de cilta-cel se ha evaluado en 396 pacientes adultos con MM a los que se perfundió cilta-cel en tres EC abiertos: estudio *MMY2001* (n = 106), que incluyó pacientes de la cohorte principal de la fase Ib/II (Estados Unidos; n = 97) y una cohorte adicional (Japón; n = 9), el estudio fase II *MMY2003* (n = 94) y el estudio fase III *MMY3002* (n = 196). Los EA reportados están en consonancia con lo notificado con ide-cel. Los EA graves notificados en ≥ 2 % de los pacientes fueron SLC (11 %), neumonía (7 %), sepsis (5 %), infección vírica (4 %), neutropenia (4 %), parálisis de los pares craneales (4 %), ICANS (4 %), encefalopatía (3 %), infecciones bacterianas (2 %), infección del tracto respiratorio superior (2 %), gastroenteritis (2 %), neutropenia febril (2 %), trombocitopenia (2 %), linfohistiocitosis hemofagocítica (2 %), disfunción motora (2 %), disnea (2 %), diarrea (2 %) e insuficiencia renal (2 %) ([29]).

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 ([70, 71]). Estas consideraciones habrán de tenerse en cuenta por el médico prescriptor a la hora de seleccionar estos tratamientos.

La eficacia de teclistamab procede de los resultados de fase I/II, de un solo grupo, abierto y multicéntrico (*MajesTEC-1,* [72]). El ensayo incluía pacientes con MMRR que habían recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IP, un agente IMD y un AcMo anti-CD38. La población de eficacia constaba de 165 pacientes. La mediana de la edad era de 64 años, con un 52 % de los pacientes en estadio I y un 35 % en estadio II según ISS. La mediana del número de tratamientos previos fue de 5 (intervalo: 2-14), con un 23 % de pacientes que habían recibido 3 tratamientos anteriores. El 78 % de los pacientes eran triple-refractarios (refractarios a un IP, a un IMD, y a un AcMo anti-CD38). Con una mediana de seguimiento de 22,8 meses, la TRG fue del 63 % (RC 45,5 %) y presentaron una mediana de DR de 21,6 meses. En cuanto a la seguridad de teclistamab se encuentra en línea con lo observado con las terapias CAR-T y AcBi. Los datos de seguridad de teclistamab se proceden del estudio principal. La mediana de la duración del tratamiento fue de 8,5 (intervalo: 0,2 a 24,4) meses. Los EA graves más frecuentes fueron: neumonía (16 %), COVID-19 (15 %), SLC (8 %), sepsis (7 %), fiebre (5 %), dolor musculoesquelético (5 %), lesión renal aguda (4,8 %), diarrea (3,0 %), celulitis (2,4 %), hipoxia (2,4 %), neutropenia febril (2,4 %) y encefalopatía (2,4 %) ([30, 31]). El tratamiento combinado de teclistamab junto con talquetamab en pacientes con MMRR se está estudiando. El objetivo de este tratamiento combinado podría ser el de reducir el desarrollo de resistencias a cada tratamiento en monoterapia, con el fin último de mejorar las tasas de respuesta y duración de las mismas.

Otra opción de tratamiento de reciente autorización condicional es elranatamab, que está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente IMD, un IP y un AcMo anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. La

eficacia se evaluó en un estudio de fase II, abierto, no aleatorizado y multicéntrico (*MagnetisMM-3*) ([73]). El estudio *MagnetisMM-3* basa sus datos de eficacia en los resultados procedentes de 123 pacientes que no habían recibido tratamiento previo dirigido contra el BCMA (cohorte principal A). Entre los 123 pacientes tratados en la cohorte principal A, la mediana de edad fue de 68 años. El estadio de la enfermedad (R-ISS, por sus siglas en inglés) al inicio del estudio fue del 55,3 % en estadio II, y la mayoría (94,3 %) presentaba estado ECOG 0-1. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas de tratamiento previas (intervalo: 2 a 22), con un 96,0 % que había recibido ≥ 3 líneas de tratamiento previas, con un 21,2 % que habían recibido 2 o 3 línea anteriores. El 96,7 % eran triple-refractarios y el 95,9 % eran refractarios a la última línea de tratamiento. La mediana (intervalo) de seguimiento desde la dosis inicial para los pacientes que respondieron fue de 15,2 (2,4; 24,2) meses. La TRG (RCe+RC+MBRP+RP) fue del 61,0 %; IC 95 %: 51,8; 69,6; y la TRC (RCe+RC) fue del 35,8 %; IC 95 %: 27,3; 44. La mediana de la DR no se alcanzó. Los datos de seguridad proceden del estudio principal con 183 pacientes, lo que incluye a 64 pacientes que habían recibido tratamiento previo dirigido contra el BCMA (con conjugados de Ac o CAR-T lo que corresponde con la cohorte B). En el conjunto formado por la población de ambas cohortes, la mediana de duración del tratamiento fue de 4,1 (intervalo: 0,03 a 20,3) meses. Los EA graves notificados fueron neumonía (30,6 %), sepsis (15,3 %), SLC (12,6 %), anemia (5,5 %), infección del tracto respiratorio superior (4,9 %), infección del tracto urinario (3,3 %), neutropenia febril (2,7 %), disnea (2,2 %) y pirexia (2,2 %).

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

A pesar de las limitaciones de las comparaciones indirectas, especialmente si no están ajustadas, la TRG con talquetamab, en el estudio principal *MonumenTAL-1,* en función de la dosis y pauta de administración variaba de 74,1-71,7 %. Esta TRG es superior a la observada con selinexor en combinación con dexametasona (TRG 26 %), belantamab mafodotina (TRG 32 %), y melflufen con dexametasona (TRG 28,8 %). Está en línea con las observadas con teclistamab (TRG 63 %) y elranatamab para el tratamiento de MMRR (TRG 61 %). Con respecto a ide-cel y cilta-cel, en los estudios iniciales abiertos, de fase II, en poblaciones más comparables con la que es objeto de interés en este IPT, se alcanzaron TRGs del 67,1 % con ide-cel y del 84, 1 % con cilta-cel. A día de hoy, estos medicamentos están indicados en una población de pacientes menos pre-tratada, y refractaria, en particular, en lo referente a cilta-cel, por lo que es esperable que se utilicen en líneas previas de tratamiento, si bien es cierto, que, en algunos casos, también podrían considerarte opciones de tratamiento. Con ide-cel, en el estudio de fase III, un 65,5 % de los pacientes eran triple-refractarios y con cilta-cel, un 15 % de los pacientes eran triple-refractarios, por lo que un porcentaje importante de las poblaciones de ambos ensayos eran triple-refractarios. En esta población, la variable secundaria TRG fue del 71,3 % para el caso de ide-cel, y de 84,6 % con cilta-cel.

Además, en cuanto a la DR se refiere, de mayor mediana a menor mediana de duración, cilta-cel es el que ha proporcionado respuestas más duraderas (mediana no alcanzada en ninguna de las dos poblaciones estudiadas, más y menos refractaria), seguido por idel-cel (mediana de 21,5 meses en la población que había recibido una mediana de 6 líneas, y de 24,1 meses en los pacientes con RC de la población que había recibido entre 2-4 líneas), por teclistamab (mediana con los datos actualizados ha sido de 21,6 meses), y posteriormente por belantamab mafodotina (mediana de 11 meses), melflufen en combinación con dexametasona (mediana de 7,6 meses) y selinexor en combinación con dexametasona (mediana de 3,8 meses). Con talquetamab, en función del grupo de tratamiento, la mediana de la DR ha sido de 9,5 meses o no se ha alcanzado. Con elranatamab la mediana de la DR no se ha alcanzado. De las opciones disponibles, los resultados más esperanzadores se han obtenido con linfocitos CAR-T anti-BCMA, ide-cel, cilta-cel, así como con los otro AcBi anti-BCMA, teclistamab y elranatamab ([74]). Selinexor, está indicado en para pacientes penta-refractarios, es decir pacientes que han demostrado falta de respuesta a más tratamientos (una población más refractaria que la población objeto de indicación con talquetamab, sería la comparativa de interés de la cohorte B del estudio principal), y la población tratada con belantamab mafodotina había recibido una mediana de 7 líneas previas, y demostró peores resultados en términos de TRG y DR que lo observado con ide-cel a través de un estudio de

comparaciones indirectas proporcionado por el TAC de ide-cel. Además, a día de hoy, ya no es una opción disponible (¡Error! Marcador no definido.).

Por otro lado, apoyando las observaciones de la comparación previa, pero en este caso frente a cilta-cel, un estudio de comparaciones indirectas ajustadas reflejó que belantamab mafodotina (*DREAMM-2*), selinexor en combinación con dexametasona (*STORM-II*), y melflufen con dexametasona (*HORIZON*) en MMRR tenían peores resultados en términos de TRG, ≥ RC (TRG de 26-32 %, ≥ RC del 0-7,2 %). Además, con cilta-cel se observaron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones ajustadas y sin ajustar en términos de supervivencia tanto en la SLP como en la SG (Cociente del riesgo o Hazard Ratio, (HR, por sus siglas en inglés) < 1, valor de p ≤ 0,001) (¡Error! Marcador no definido.). Debido a las limitaciones intrínsecas de las comparaciones indirectas, en este estudio no se pudieron analizar los resultados en la DR.

Un análisis (realizado tanto con datos en el momento de la autorización de cilta-cel, y con los datos más actualizados de seguimiento) de comparaciones indirectas ajustadas (por co-variables según factores de pronóstico, en la población incluida y en la tratada), entre cilta-cel y ide-cel proporcionado por el TAC de cilta-cel ([75, 76]) en el contexto de su designación de medicamento huérfano ([77]), sugirió mejores resultados para cilta-cel en términos de TRG, ≥ RC y DR, de forma estadísticamente significativa (valor de p ≤ 0,0001)). En este estudio no se evaluaron parámetros de calidad de vida, aunque ambos tratamientos han notificado mejoría. Esta comparación se realizó en el momento de autorización en pacientes que habían recibido una mediana de líneas de tratamientos previas de 6 y 5 para ide-cel y cilta-cel respectivamente.

Actualmente existen 2 comparaciones indirectas del uso de teclistamab frente al resto de opciones terapéuticas (¡Error! Marcador no definido., [78]). En la primera de ellas (¡Error! Marcador no definido.) se ha estudiado el efecto de teclistamab frente al resto de medicamentos utilizados en la práctica clínica habitual en los estudios *LocoMMotion* y *MoMMent* en pacientes triple-refractarios. Se ha llevado a cabo una comparación indirecta ajustada por factores de pronósticos, y los datos de ambos estudios observacionales se han utilizado como control externo del estudio principal *MajesTEC-1*. Previo a este estudio ya se realizó un análisis comparativo de los resultados de *MajesTEC-1* y *LocoMMotion*, donde se observó la eficacia de teclistamab frente a los tratamientos en la práctica clínica habitual en ese momento ([79]). Los pacientes de *LocoMMotion* fueron reclutados desde agosto de 2019 a octubre de 2020, mientras que los pacientes de *MoMMent* desde noviembre 2021 hasta julio 2022. La adición de la cohorte de *MoMMent* a la comparación incorporó pacientes que habían recibido tratamientos más innovadores, como belantamab mafodotina (ya no está disponible porque la autorización ha sido revocada), selinexor (autorizado en pacientes penta-refractarios), y 4 pacientes que recibieron las CAR-T de ide-cel (así, 19 pacientes del total de 302 habían recibido terapia anti-BCMA previa). Los resultados de la comparación indirecta después del ajuste en la población ITT han demostrado diferencias estadísticamente significativas a favor de teclistamab frente a los datos agrupados de las cohortes *LocoMMotion* y *MoMMent* tanto en términos de TRG (RR = 2,41; IC 95 %: 1,80; 3,23) y DR (RR = 0,43; IC 95 %: 0,37; 0,66), como en términos de SLP (HR = 0,49; IC 95 %: 0,37;0,66) y de SG (HR = 0,69; IC 95 %: 0,50; 0,95), lo cual se traduce en una mejor respuesta al tratamiento y menos riesgo de progresión o muerte.

La segunda comparación indirecta publicada ([78]) consistió en una comparación de los tratamientos recibidos en la práctica clínica en pacientes de MM triple-refractarios frente a teclistamab. Se compararon los datos individuales de *MajesTEC-1* frente un control externo de pacientes que habían estado en seguimiento a largo plazo tras haber recibido distintas terapias de manera posterior a haber sido tratados con daratumumab (AcMo anti-CD38) en 4 EC (*CASTOR*, *POLLUX*, *APOLLO* y *EQUULEUS*). Tras recibir daratumumab (AcMo anti-CD38), en la recaída, estos pacientes se convertían en triple expuestos y, por tanto, el tratamiento de rescate eran distintas opciones. Tras el ajuste realizado frente a 14 factores pronósticos, en términos de SLP, el HR fue de 0,60 (IC 95 %: 0,45; 0,79), y la SG fue de 0,51 (IC 95 %: 0,37; 0,70) a favor de teclistamab. Con respecto a los datos de TRG, mientras que con teclistamab las respuestas fueron del 63 % (siendo el 39,4 % al menos ≥ RC), con el control externo ajustado fueron del 24,3 % (siendo el 7,1 % al menos ≥ RC).

Con elranatamab también se han llevado a cabo comparaciones indirectas de eficacia relativa entre los resultados de los estudios *MAGNETISMM-3* (elranatamab) y *MajesTEC-1* (teclistamab) ([80]); *MAGNETISMM-3* y *LocoMMotion y MAMMOTH* ([81]), *MAGNETISMM-3* y *STORM* (selinexor) y *MAGNETISMM-3* y *DREAMM-2* (belantamab mafodotina) ([32]). Todas las comparaciones estuvieron a favor de elranatamab ([82]). En lo relativo a los dos primeros, tomando los datos de los pacientes individuales de *MagnetisMM-3* (Cohorte A [BCMA-naïve] n = 123, 14,7 meses de seguimiento) se evaluaron las cohortes A del *MagnetisMM-3* (elranatamab) y *MajesTEC-1* (teclistamab). Para hacer comparables los dos ensayos, se ponderaron las características basales de los pacientes incluidos en el *MagnetisMM-3* mediante una regresión logística de tipo *propensity score* a través del método de los momentos. Con los datos del *MagnetisMM-3* ponderados en base a la población del *MajesTEC-1*, se llevó a cabo una comparación con la metodología MAIC para TRG, DR, SLP y SG. Elranatamab mostró una TRG (OR = 1,79; IC 95 %: 1,01; 3,19) y SLP (HR = 0,59; IC 95 %: 0,39; 0,89, valor de p = 0,01) significativamente mayores que teclistamab. En cuanto a los datos de los dos estudios de vida real que recogieron el tratamiento recibido por pacientes con MM, según la elección del médico (*LocoMMotion* y *MAMMOTH*), se realizó la comparación por medio de un análisis de regresión logística de tipo puntuación de propensión. En comparación con el tratamiento de elección dentro del estudio *LocoMMotion*, elranatamab se asoció con una tasa significativamente mayor TRG (diferencia de tasas TRG: 37,52; IC 95 %: 26,20; 48,83; OR = 4,85; IC 95 %: 2,85; 8,23) y tasa de RC o respuesta completa estricta (RCs) (diferencia de tasas de RC: 42,29; IC 95 %: 31,84; 52,74; OR = 184,01; IC 95 %: 24,66; 1372,86), y SLP más prolongada (HR = 0,32; IC 95 %: 0,20; 0,49) y SG (HR = 0,62; IC 95 %: 0,40; 0,94).

Por último, se ha publicado los resultados de una comparación indirecta de los datos del estudio principal *MonumenTAL-1* frente a los resultados de los estudios observacionales *LocoMMotion* y *MoMMent* ([83]). Se realizó un ajuste ponderado de propensión para controlar el sesgo de confusión basado en factores pronósticos identificados a través de la revisión de la literatura y el conocimiento clínico y ajustar las características clínicas entre las cohortes. En el análisis ajustado, los pacientes tratados con talquetamab semanal (n = 143) tuvieron resultados significativamente mejores en comparación con las cohortes de la vida real (n = 176). El Riesgo Relativo (RR) calculado para la TRG fue de 2,67; valor de p < 0,0001; y los HR para la SLP de 0,52; valor de p < 0,0001; y SG 0,36; valor de p < 0,0001. Los pacientes tratados con talquetamab cada dos semanas (n = 145) también tuvieron resultados significativamente mejores en comparación con las cohortes de pacientes de la vida real. El RR para la TRG fue del 2,62; valor de p < 0,0001; y los HR de SLP de 0,40; valor de p < 0,0001; y la SG 0,37; valor de p < 0,0001. Estas comparaciones indirectas permiten contextualizar los resultados, sin embargo, es difícil extraer conclusiones definitivas debido a la heterogeneidad clínica, biológica y de tratamientos recibidos entre las poblaciones a comparar.

En términos de seguridad, no existen comparaciones que valoren en términos absolutos los EA, no obstante, en una revisión reciente, se han presentado los distintos perfiles de toxicidad, así como recomendaciones prácticas de varios agentes utilizados en el MM, entre los que se encuentran los medicamentos considerados principales opciones de tratamiento en MMRR con respecto a talquetamab, los AcBi y las CAR-T ([84]). Las tasas de SLC, así como de ICANS han sido menores con los AcBi que con las células CAR-T. Sin embargo, las infecciones graves, así como las toxicidades hematológicas se consideran comparables.

La secuenciación óptima de las terapias disponibles en pacientes con MMRR que han recibido al menos 3 tratamientos previos no se ha estudiado con el suficiente detalle. Teóricamente, cuanto antes se lleve a cabo el tratamiento de pacientes con CAR-T o AcBi mejor, ya que el paciente se podría beneficiar de tener unas células T menos agotadas y con un mayor rendimiento, porque el microambiente tumoral es más adecuado, y las células tumorales han adquirido menos mutaciones. En este sentido, a la hora de secuenciar distintos tipos de medicamentos, hay que tener en cuenta el efecto que puede tener el tratamiento previo en el tratamiento actual, esto resuelta relevante a la hora de priorizar el uso de CAR-T o AcBi. En varios estudios, se ha observado que, por lo general, en pacientes más refractarios, y que además habían recibido terapias previas con células T o anti-BCMA, la eficacia del tratamiento, ya sea con CAR-T como con AcBi disminuye con respecto al estudio principal con pacientes menos tratados y sin tratamiento anti-BCMA previo. En el

estudio llevado a cabo con cilta-cel, *CARTITUDE-2*, donde distintas poblaciones fueron tratadas con cilta-cel, la cohorte C, que incorporó a pacientes tetraexpuestos que habían recibido agentes anti-BCMA, presentó una TRG del 60 %, tras una mediana de seguimiento de 11,3 meses y una DR de 11,5 meses ([85]). Resultados similares se han notificado en un estudio observacional, tras el tratamiento de pacientes de la vida real, de los cuales, 33 (21 %) habían recibido un tratamiento previo anti-BCMA en MM, antes de recibir ide-cel. En estos pacientes, con una mediana de seguimiento desde la infusión de 6,1 meses, la TRG fue del 73 % (en la población sin tratamiento previo anti-BCMA fue del 87 %) ([66]). Con una mediana de seguimiento de 11,8 meses, con teclistamab, en la cohorte C (todos los pacientes habían estado expuestos a terapia anti-BCMA con CAR-T, un ADC o ambos), se ha demostrado una TRG de 52,5 % y la mediana de DR en los respondedores no se alcanzó ([72]¡Error! Marcador no definido.). En la cohorte B del estudio con elranatamab, con una mediana de seguimiento de 13,42 meses, la TRG fue del 34,4 % y la mediana de DR no se había alcanzado ([73]). Y en la cohorte B del estudio con talquetamab ([42]¡Error! Marcador no definido.), que incluía pacientes que habían recibido otras terapias con células T, la TRG fue del 64,7 % y la mediana de la DR de 11,9 meses. Por otro lado, los pacientes de las cohortes A y C de *MonumenTAL-1* con talquetamab, a diferencia de la población de *MajesTEC-1* (teclistamab) y *MAGNETISMM-3* (elranatamab), podían haber recibido previamente terapia anti-BCMA con belantamab mafodotina, es decir un ADC anti-BCMA, pero no CAR-T o AcBi. En la cohorte A y la cohorte C, las TRG fueron del 74,1 % y del 71,7 %, respectivamente, y la mediana de la DR, de 9,5 meses y NE, respectivamente. En términos absolutos, la tasa de respuesta y DR comparadas no disminuyen tanto entre la cohorte B, y las cohortes A y C tratadas con talquetamab, sin embargo, si se observan ligeras diferencias indicando que en esa población de pacientes más pre-tratada las tasas de respuesta son menores.

En estos estudios, los pacientes que recibieron de manera posterior otra terapia anti-BCMA distinta a la recibida anteriormente, y después de la recaída a la misma presentaron respuesta, aunque los valores absolutos tanto en término de respuesta como de duración de la misma fueron más bajos. Entre las causas más pausibles, está la propia progresión de la enfermedad. Sin embargo, otra explicación putativa de la disminución de la eficacia en estos pacientes, podría deberse a que la preexposición a un anti-BCMA desencadene deleciones en *TNFRSF17*, gen que codifica para BCMA, así como tipo de mutaciones ([86]). Esto podría indicar que la expresión a BCMA se podría mantener en la mayoría de los pacientes, aunque de manera más baja, si bien es cierto que se desconoce si la expresión de BCMA varía en función del tratamiento anti-BCMA recibido. Así con todo, desconocemos si la terapia celular anti-BCMA sería mejor utilizarla tras haber recibido un AcBi previamente, o de manera posterior, y también si el uso de talquetamab (anti-GPRCD5) sería mejor proyectarlo para paciente que han desarrollado resistencias o demuestran pérdida de eficacia frente anti-BCMA.

El uso de AcBi como talquetamab frente a otras opciones de tratamiento, presenta determinadas ventajas ([87]), estos Ac contienen la región Fc de la Ig y son estructuralmente similares a la IgG, confiriéndoles una vida larga ([88, 89]); esto permite una administración por vía SC en pautas separadas (semanales, o quincenales), sin requerimiento de administración IV. La administración de manera quincenal supone un beneficio para los pacientes, espaciando las dosis, manteniendo la eficacia y mejorando la tolerabilidad al tratamiento. Por ejemplo, con teclistamab, se observó una reducción tanto en el tiempo de la aparición del número de infecciones graves como del número de visitas al hospital ([90]), y con elranatamab supuso una disminución de un 10 % en la incidencia de EA grado 3-4. Además, el hecho de que no se necesite tiempo para la fabricación del tratamiento (en comparación con las terapias basadas en CAR-T), permite que se pueda administrar de forma inmediata al paciente, y, además, no es necesario ningún tratamiento puente ni estancia hospitalaria en centros especializados. Esto permite tratar a los pacientes con una rápida progresión de la enfermedad, porque el tiempo de fabricación no es un impedimento. No obstante, es importante destacar que la administración de las terapias CAR-T supone una única administración frente a otras opciones terapéuticas que implican tratamientos hasta la progresión del paciente, con posibles implicaciones en la mejoría de calidad de vida ([91, 92]). Para finalizar, el manejo de los EA con los AcBi puede suponer una ventaja, ya que el tratamiento con estos medicamentos se puede interrumpir o pausar en base a los EA, no obstante, tanto los AcBi como las CAR-T están asociados a EA graves e incluso mortales, y es por ello que en ambos casos, el tratamiento debe de llevarse a cabo en un centro hospitalario ([93]).

Talquetamab ha demostrado ser una terapia efectiva que mejora significativamente el pronóstico de una población de pacientes muy pretratada y relativamente joven con MMRR, pacientes que han recibido al menos tres tratamientos previos y que han progresado tras el último tratamiento. Además, se han proporcionado datos de eficacia en una cohorte de pacientes que había recibido terapia redireccionadora de linfocitos T, y la eficacia en esta cohorte de pacientes a pesar de que es más baja, se considera clínicamente relevante, aunque de soporte para la indicación solicitada, teniendo en cuenta el contexto de pacientes altamente refractarios. Los EA observados con talquetamab son similares a los observados con las terapias CAR-T y con otros AcBi, pero en general el perfil de seguridad es más favorable que con las CAR-T, con eventos de neurotoxicidad y SLC menos frecuentes. Además, conviene mencionar que se ha observado una menor frecuencia de infecciones y citopenias de grado 3 o superior con talquetamab, con respecto a los AcBi anti-BCMA, teclistamab o elranatamab. Por otro lado, es destacable la toxicidad cutánea y ungueal así como la toxicidad oral y de pérdida de peso, que se ha notificado de manera específica con talquetamab a diferencia del resto de opciones terapéuticas.

Así con todo, el lugar terapéutico exacto que ocupa talquetamab en la práctica clínica, frente a teclistamab y elranatamab en particular, y frente a ide-cel, cilta-cel, deberá de ser convenientemente evaluado en estudios de comparación directos. Talquetamab supone una opción de tratamiento frente a teclistamab y elranatamab, en pacientes con MMRR que han recibido al menos tres tratamientos previos y que han progresado tras la última línea de tratamiento. Como ide-cel y cilta-cel tienen una indicación en líneas previas de tratamiento (en particular cilta-cel), podría darse que se utilizasen anteriormente a estos AcBi, no obstante, dado que un porcentaje de los pacientes de los EC de fase III eran triple-refractarios, en este tipo de población se consideran una opción al tratamiento a talquetamab. Con estas CAR-T anti-BCMA se dispone de mayor evidencia con respecto a los datos de eficacia y seguridad, ya que proceden de EC aleatorizados y controlados de fase III. El médico prescriptor deberá tener en cuenta no solo los datos de eficacia, sino también el perfil de seguridad específico de cada medicamento.

Conclusión

Talquetamab está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

La eficacia de talquetamab se ha demostrado principalmente a través del estudio principal *MonumenTAL-1,* estudio de fase I/II, abierto, de un solo grupo, de escalada de dosis, y multicéntrico. Con una mediana de seguimiento de 18,8 meses en el conjunto de análisis de pacientes que habían recibido 0,4 mg/kg SC semanal y de 12,7 meses en el análisis conjunto de pacientes que habían recibido 0,8 mg/kg SC quincenalmente para todos los tratados en los pacientes que no habían recibido previamente terapia redireccionadora de células T (población diana según indicación), la TRO fue de 74,1 % (IC 95%: 66,1; 81,1) y 71,7 % (IC 95 %: 63,7; 78,9) respectivamente. La mediana de DR para los pacientes asignados a talquetamab 0,4 mg/kg semanalmente por vía SC fue de 9,5 meses (IC 95 %: 6,7 a 13,3) y en los pacientes asignados a talquetamab 0,8 mg/kg cada dos semanas SC no se alcanzó. Otras variables secundarias como la SLP, la SG, son difíciles de interpretar en el contexto de un estudio no controlado.

El estudio principal está asociado a limitaciones importantes, específicamente el diseño de un solo brazo y la falta de un control, lo cual contribuye a una incertidumbre considerable en los resultados observados. Los pacientes incluidos en los EC difieren en cierta medida de los pacientes que se pueden encontrar en la vida real, ya que eran pacientes especialmente jóvenes y en mejor forma que los de la población diana, y hubo menor representación de pacientes con mayor carga de la enfermedad.

En cuanto a la seguridad de talquetamab se encuentra en línea con lo observado con las terapias CAR-T y AcBi, y también se han notificado EA graves o incluso potencialmente mortales (entre los que se encuentra citopenias,

hipogammagobulinemia, e infecciones) y en menor medida, los eventos de SLC y de neurotoxicidad. Sin embargo, se ha notificado una menor tasa de neutropenias e infecciones graves con respecto a los AcBi anti-BCMA. En cualquier caso, estos eventos requieren de una monitorización estrecha. Por otro lado, hay que destacar la toxicidad cutánea y ungueal así como la oral y de pérdida de peso, que se ha notificado de manera específica con talquetamab por lo que se intuye que estos EA sean debidos al mecanismo de acción diferencial.

Hasta que existan más datos disponibles de su eficacia y seguridad a largo plazo y comparada con otras opciones terapéuticas relevantes como son otros AcBi anti-BCMA (como teclistamab y elranatamab), y las CAR-T anti-BCMA (ide-cel y cilta-cel), talquetamab se presenta como una opción de tratamiento, en pacientes con MMRR, que han recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 y han demostrado una progresión de la enfermedad con la última terapia. No se dispone de datos o resultados suficientes que indiquen cuál es la mejor secuenciación entre tratamientos, si bien es cierto que las terapias con células CAR-T han recibido una autorización de indicación para pacientes que han recibido menos tratamientos previos, por lo que es esperable que, en algunos casos, estas opciones ya se hayan aplicado anteriormente y no estén disponibles como comparadores. En igualdad de línea y pacientes candidatos, se deberá de considerar que, por el momento, las CAR-T anti-BCMA son de las que más evidencia en forma de EC de fase III controlados se dispone.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

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

Anexo

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

Nombre	Idecabtagén vicleucel (¡Error! Marcador no definido., ¡Error! Marcador no definido.)	Ciltacabtagén autoleucel (¡Error! Marcador no definido., ¡Error! Marcador no definido.)	Talquetamab (¡Error! Marcador no definido., ¡Error! Marcador no definido.)	Elranatamab (32,33)	Teclistamab (¡Error! Marcador no definido., ¡Error! Marcador no definido.)
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.	Solución inyectable con 2 o 40 mg/ml de talquetamab.	Solución inyectable por vía SC, 40 mg/ml.	Solución inyectable por vía SC, 10 y 90 mg/ml.
Posología	Dosis única objetivo de 420 × 10^6 linfocitos CAR-T+ viables dentro de un intervalo de 260 a 500 × 10^6. La quimioterapia de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/m^2 por vía IV y fludarabina 30 mg/m^2 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.	Dosis única objetivo de 0,75 × 10^6 linfocitos CAR-T+ viables/kg de peso corporal (sin superar las 1 × 10^8 células CAR-T+). Pacientes de ≤ 100 kg: 0,5-1× 10^6 células/kg. Pacientes > 100 kg: 0,5-1 × 10^8 células CAR-T+ (no basado en peso). La quimioterapia de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/m^2 por vía IV y fludarabina 30 mg/m^2 IV	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 (¡Error! Marcador no definido.) (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	Elranatamab debe ser administrado por vía SC en una pauta posológica normal de 76 mg a la semana. Se deben administrar dos primeras dosis de escalado 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 76 mg a la semana de la pauta posológica normal. Para los pacientes que hayan recibido al menos 24 semanas de tratamiento y hayan	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.

	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.	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) o un antihistamínico (difenhidramina oral o IV de 25 a 50 mg o equivalente) aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la infusión de cilta-cel.	al menos dos evaluaciones consecutivas de la enfermedad pueden ser considerados 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	logrado una respuesta, el intervalo de administración debe pasar a ser cada dos semanas. No se requiere ajuste por peso. 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 IV (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 escalado, debido a retrasos en la administración, o pacientes que han experimentado SLC.	Los pacientes deben recibir un tratamiento previo a la administración del tratamiento para reducir el riesgo de SLC de 1 a 3 horas antes de cada dosis de la pauta de escalada de dosis: corticosteroides (dexametasona 16 mg por vía oral o IV); antihistamínicos (difenhidramina 50 mg o equivalente por vía oral o IV); antipiréticos (paracetamol 650 a 1 000 mg o equivalente por vía oral o IV). También puede ser necesaria la administración de medicamentos previos al tratamiento antes de la administración de dosis posteriores en pacientes que repiten dosis en pauta de escalado, o pacientes que experimentaron SLC. No se recomienda reducir las dosis de teclistamab. Puede que sea necesario retrasar la dosis o suspender el tratamiento en función de los EA.

			conforme a las guías locales del centro.		
Indicación autorizada en FT	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, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida.	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 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.
Eventos adversos	Los EA más frecuentes fueron neutropenia (91,3 %), SLC (81,0 %), anemia (70,7 %), trombocitopenia (66,8 %), infecciones-patógeno no especificado (53,8 %), leucopenia (48,4 %), fatiga (39,1 %), diarrea (36,4 %), hipopotasemia (34,2 %), hipofosfatemia (32,6 %), náuseas (32,6 %), linfopenia (31,5 %), pirexia (28,8 %), tos (27,2 %), hipocalcemia (26,6 %), infecciones víricas (26,1 %), cefalea (23,9 %), hipomagnesemia (22,3 %), infección de las vías respiratorias altas (21,7 %), artralgia (20,7 %), edema periférico (20,1 %), anorexia	Los EA más frecuentes fueron neutropenia (91 %), SLC (88 %), pirexia (88 %), trombocitopenia (73 %), anemia (72 %), leucopenia (54 %), linfopenia (45 %), dolor musculoesquelético (43 %), hipotensión (41 %), fatiga (40 %), aumento de transaminasas (37 %), infección del tracto respiratorio superior (32 %), diarrea (28 %), hipocalcemia (27 %), hipofosfatemia (26 %), náuseas (26 %), cefalea (25 %), tos (25 %), taquicardia (23 %), escalofríos (23 %), encefalopatía (22 %), disminución del apetito (22 %), edema (22 %) e hipocalemia	Los EA 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	Los EA más frecuentes fueron SLC (57,9 %), anemia (54,1 %), neutropenia (44,8 %), fatiga (44,3 %), infección del tracto respiratorio superior (38,8 %), reacción en la zona de inyección (38,3 %), diarrea (37,7%), neumonía (37,2 %), trombocitopenia (36,1 %), linfopenia (30,1%), apetito disminuido (26,8 %), pirexia (27,3 %), erupción (26,2 %), artralgia (25,1 %), hipopotasemia (23,0 %), náuseas (21,3 %) y piel seca (21,3 %). Los EA graves fueron neumonía (30,6 %), sepsis (15,3 %), SLC (12,6 %), anemia (5,5 %),	Los EA 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 EA graves en el 65 % de los pacientes tratados con teclistamab, incluyendo neumonía (16 %), COVID-19

	(19,6 %), hipogammaglobulinemia (19,6 %) y neutropenia febril (16,3 %); otras EA 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 %). Los EA 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 %).	(20 %). Se produjeron EA graves en el 46 % 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 (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 %).	(22 %), apetito disminuido (22 %) y cefalea (20 %). Los EA graves notificados más frecuentemente en los pacientes incluyeron SLC (13 %), pirexia (5 %), ICANS (3,8 %), sepsis (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), infección bacteriana (2,4 %), neumonía (2,4 %), infección vírica (2,4 %), neutropenia (2,1 %) y dolor (2,1 %).	infección del tracto respiratorio superior (4,9 %), infección del tracto urinario (3,3 %), neutropenia febril (2,7 %), disnea (2,2 %) y pirexia (2,2 %).	(15 %), SLC (8 %), sepsis (7 %), fiebre (5 %), dolor musculoesquelético (5 %), lesión renal aguda (4,8 %), diarrea (3,0 %), celulitis (2,4 %), hipoxia (2,4 %), neutropenia febril (2,4 %) y encefalopatía (2,4 %).
Utilización de recursos*	Administración intravenosa.	Administración intravenosa.	Administración subcutánea.	Administración subcutánea. Los viales se suministran como solución lista para su uso que no	Administración subcutánea.

				necesita dilución antes de la administración.	
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	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,	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	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	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 teclistamab. En los EC, 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

	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 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	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 anticonceptivos y se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia de los posibles riesgos para los recién nacidos lactantes. La influencia de cilta-cel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. 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	utilizando métodos anticonceptivos. Si se toma durante el embarazo, es previsible una respuesta inmunitaria reducida a las vacunas en los recién nacidos. En consecuencia, las vacunaciones de recién nacidos con vacunas elaboradas con organismos vivos, como la vacuna de BCG, deben posponerse hasta las 4 semanas. Debido a que el potencial de reacciones adversas graves de talquetamab se desconoce en los lactantes, las pacientes no deben dar el pecho durante el tratamiento ni durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis. La influencia de talquetamab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.	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 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.	de teclistamab. En lactantes debe de evaluarse si el beneficio de la lactancia es mayor que el riesgo para su bebé. Si se decide dejar de utilizar teclistamab, la lactancia debe de interrumpirse durante los 5 meses siguientes a la interrupción del tratamiento. 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 un peligro durante al menos 48 horas después de recibir la tercera dosis o cuando lo indique un médico.

	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.	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 2. Resultados de eficacia basados en el estudio principal *MonumenTAL-1*, fase I/II (donde se incluyen las cohortes A y C, respectivamente) (fecha de corte de datos 17 de enero de 2023).

Programa de desarrollo de Talquetamab (*MonumenTAL-1*)		
Variable primaria [a] y secundarias [b]	**Todos los pacientes tratados fase I/II (20 pacientes fase I y 118 fase II, Cohorte A) (N = 138)**	**Todos los pacientes tratados fase I/II (34 pacientes fase I y 107 fase II, Cohorte C) (N = 141)**
Tasa de Respuesta Global (TRG = RCe + RC + MBRP + RP) [a], n	74,1 %, 106	71,7 %, 104
IC 95 % (%)	(66,1; 81,1)	(63,7; 78,9)
Respuesta Completa estricta (RCe) [b]	23,8 %	29,7
Respuesta Completa (RC) [b]	9,8 %	9,0 %
Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP) [b]	25,9 %	22,1 %
Respuesta Parcial (RP) [b]	14,7 %	11,0 %
Duración de la Respuesta (DR) [b]		
Número de pacientes que respondieron al tratamiento	106	104
DR (meses); Mediana (IC 95 %)	9,5 (6,7; 13,3)	NE (13,0, NE)
Tiempo hasta la Primera Respuesta (TPR) [b]		
Número de pacientes que respondieron al tratamiento	106	104

Mediana (intervalo)	1,2 (0,2; 10,9)	1,3 (0,2; 9,2)
Tasa de negatividad de la EMR en todos los pacientes tratados [b) c)]		
n (%)	44 (30,8 %)	43 (29,7 %)
IC 95 % (%)	(23,3; 39,0)	(22,4; 37,8)
Tasa de negatividad de la EMR en pacientes que logran la RC o RCe [b) c)]		
n (%)	26 (54,2 %)	24 (42,9 %)
IC 95 % (%)	(39,2; 68,6)	(29,7; 56,8)

TRG= Tasa de Respuesta Global; RCe = Respuesta Completa estricta; RC = Respuesta Completa; MBRP = Muy Buena Respuesta Parcial; RP = Respuesta Parcial; IC = Intervalo de Confianza; DR = Duración de la Respuesta; TPR= Tiempo hasta la Primera Respuesta; EMR = Enfermedad Mínima Residual; NE = No Estimable.

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

Referencias

1 Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. N Engl J Med, 2011; 364 (11):1046-60.

2 ECIS- European Cancer Information System. Estimates of cáncer incidence and mortality in 2020. Disponible en: https://ecis.jrc.ec.europa.eu

3 Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España, 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: 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 gammapathies, multiple mieloma 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 Stating System for multiple myeloma: a report from International Working Group. J Clin Oncol, 2015. 33.2863-2869.

12 Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Procedure No. EMA/CHMP/459559/2018.

13 Duarte P. Importancia clínica de la evaluación de la enfermedad mínima residual en mieloma múltiple. Hematología, 2017. 21 (extraordinario):152-157.

14 Russel SJ, Rajkumar SV. Multiple Myeloma and the road to personalised medicine. Lancet Oncol. 2011. 12(7):617-619.

15 Mickhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of multiple myeloma and risk-adapted therapy consensus guidelines 2013. Mayo Clin Proc. 2013. 88 (4):360-376.

16 Munshi NC, Avet-Loisea H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv. 2020. 4 (23): 5988-99.

17 Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple mieloma studies. Adopted by CHMP 4 October 2021. EMA/49401/2022.

18 Koehne G, Giralt S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: curative but not the standard of care. Curr Opin Oncol. 2012. 24(6):720-6. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021. 32(3):309–22.

19 Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO

20 Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Leukemia. 2022 May;36(5):1371-1376.

21 Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, et Usma SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. Leukemia. 2020. 34:985–1005.

22 Kleber M, Ntanasis-Stathopoulos I, et Terpos E. BCMA in Multiple Myeloma—A Promising Key to Therapy. J. Clin. Med. 2021. 10, 4088.

23 Guo R, Lu W, Zhang Y, Cao X, Jin X et Zhao M. Targeting BCMA to Treat Multiple Myeloma: Updates From the 2021 ASH Annual Meeting. Front. Immunol. 2022. 13:839097.

24 Madry C, Laabi Y, Callebaut I, Roussel J, Hatzoglou A, Le Coniat M, et al. The Characterization of Murine BCMA Gene Defines It as a New Member of the Tumornecrosis Factor Receptor Superfamily. Int Immunol. 1998. 10: 1693-702.

25 Guía de Mieloma Múltiple, 2021. Grupo Español de Mieloma. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

26 EPAR. Variation. Abecma ®. International non-proprietary name: idecabtagene vicleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004662/II/0031.

27 Ficha técnica de Abecma ®, células en perfusión para dispersión. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/abecma-epar-product-information_es.pdf.

28 EPAR. Variación. Carvykti ®. International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel. Procedure No. EMEA/H/C/005095/II/0021.

29 Ficha técnica de Carvikty ®, células en perfusión para dispersión. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_es.pdf.

30 EPAR. Tecvayli ®. International non-propietary 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. Elrexfio ®. International non-proprietary name: elranatamab. Procedure No. EMEA/H/C/005908/0000.

33 Ficha técnica de Elrexfio ®, solución inyectable. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/elrexfio-epar-product-information_es.pdf.

34 EPAR. Talvey ®. International non-propietary name: talquetamab. Procedure No. EMEA/H/C/005864/0000

35 Ficha técnica de Talvey ®, solución inyectable. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information_es.pdf.

36 EPAR. Pepaxti ®. International non-proprietary name: melphalan flufenamide. Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000.

37 Ficha técnica de Pepaxti ®, solución inyectable. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/pepaxti-epar-product-information_es.pdf.

38 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.

39 EPAR. Nexpovio®. International non-proprietary name: selinexor. Procedure No. EMEA/H/C/005127/0000.

40 Orphan Maintenance Assessment Report. Talvey ® (talquetamab). Treatment of multiple myeloma. EU/3/21/2486. Sponsor: Janssen - Cilag International N.V.

41 Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D.

Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Dec 15;387(24):2232-2244.

42 Schinke CD, Touzeau C, Minnema MC, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Mateos MV, et al. Pivotal phase 2 MonumenTAL-1 results of talquetamab (tal), a GPRC5DxCD3 bispecific antibody (BsAb), for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Journal of Clinical Oncology 2023 41:16_suppl, 8036.

43 MonumenTAL Results for Talquetamab in Myeloma. Cancer Discov. 2023 Feb 6;13(2):250-2.

44 Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv. 2020. 4 (23):5988-5999.

45 Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, Voorhees PM, Usmani SZ. Extramedullary Multiple Myeloma. Leukemia. 2020. 34(1):1–20.

46 Jennifer N. Brudno, James N. Kochenderfer; Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. Blood. 2016. 127 (26): 3321–3330.

47 Garcia Borrega J, Gödel P, Rüger MA, Onur ÖA, Shimabukuro-Vornhagen A, Kochanek M, et al. In the Eye of the Storm: Immune-mediated Toxicities Associated With CAR-T Cell Therapy. Hemasphere. 2019. 3(2): e191.

48 Lancman G, Parsa K, Rodriguez C, Richter J, Cho HJ, Parekh S, et al. Infections and Severe Hypogammaglobulinemia in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. Blood. 2022. 140 (Supplement 1): 10073–10074.

49 Longhitano AP, Slavin MA, Harrison SJ, Teh BW. Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: Bridging the knowledge gap. Blood Rev. 2021. 49:100810.

50 Musto P, Anderson KC, Attal M, Richardson PG, Badros A, Hou J et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. Annals of Oncology. 2017. 28: 228–245.

51 Chahin M, Branham Z, Fox A, Leurinda C, Keruakous AR. Clinical Considerations for Immunoparesis in Multiple Myeloma. Cancers. 2022. 14(9):2278.

52 Mittal S, Khunger N, et Kataria SP. Nail Changes With Chemotherapeutic Agents and Targeted Therapies. Indian Dermatol Online J. 2022 Jan 24;13(1):13-22.

53 Inoue S, Nambu T, et Shimomura T. The RAIG family member, GPRC5D, is associated with hard-keratinized structures. J Invest Dermatol. 2004 Mar;122(3):565-73.

54 Narayan N, Williams B, Lipe B, et De Benedetto A. Onychomadesis and palmoplantar keratoderma associated with talquetamab therapy for relapsed and refractory multiple myeloma. JAAD Case Rep. 2022 Nov 17;31:66-68.

55 Liu L, et Krishnan A. Talquetamab in multiple myeloma. Haematologica. 2024 Mar 1;109(3):718-724.

56 El-Cheikh J, Moukalled N, Malard F, Bazarbachi A, Mohty M. Cardiac toxicities in multiple myeloma: an updated and a deeper look into the effect of different medications and novel therapies. Blood Cancer J. 2023 May 19;13(1):83.

57 Lee DH, Kumar A, Mohammed T, Peres LC, Alsina M, Bachmeier C, et al. Cardiac events after standard of care idecabtagene vicleucel for relapsed and refractory multiple myeloma. Blood Adv. 2023 Aug 22;7(16):4247-4257.

58 Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) refractory to proteasome inhibitors (PIs), immunomodulatory agents, and refractory and/or intolerant to anti-CD38 monoclonal antibodies (mAbs). J. Clin. Oncol. 2020. 38, 8536.

59 Highlights of prescribing information for Blenrep. Initial FDA US Approval 2020. Información disponible en: accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761158s000lbl.pdf

60 GSK provides an update on Blenrep (belantamab mafodotin-blmf) US marketing authorization. News Release. GlaxoSmithKline plc.

2022.

61 GSK provides update on DREAMM-3 phase III trial for Blenrep in relapsed/refractory multiple myeloma. News release. GlaxoSmithKline plc. 2022.

62 Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, Delimpasi S, Mikala G, Masszi T, et al. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. Lancet Haematol. 2023 Oct;10(10): e801-e812.

63 Decisión de Ejecución de la Comisión de 23.2.2024 por la que se deniega la renovación de la autorización condicional de comercialización del medicamento huérfano de uso humano «BLENREP - belantamab mafodotin», concedida por la Decisión C(2020)5929(final).

64 Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, Delimpasi S, Mikala G, Masszi T, et al. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. Lancet Haematol. 2023 Oct;10(10): e801-e812. Supplementary Appendix.

65 Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodriguez-Otero P et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2021. 39:7, 757-767

66 Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, et al. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. J Clin Oncol. 2023 Apr 10;41(11):2087-2097.

67 Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023. 388 (11):1002-1014.

68 Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigendirected chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet. 2021. 398: 314-24.

69 San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023 Jul 27;389(4):335-347.

70 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.

71 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.

72 Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):495-505.

73 Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. Nat Med. 2023 Sep;29(9):2259-2267.

74 Strohl WR, et Naso M. Bispecific T-Cell Redirection versus Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cells as Approaches to Kill Cancer Cells. Antibodies (Basel). 2019 Jul 3;8(3):41.

75 Martin T, Usmani SZ, Schecter JM, Vogel M, Jackson CC, Deraedt W, et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Curr Med Res Opin. 2021. 37(10):1779-1788.

76 Martin T, Usmani SZ, Schecter JM, Roccia T, Jackson CC, Deraedt W, et al. Updated results from a matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Curr Med Res Opin. 2023. 39 (1): 81-89.

77 Orphan Maintenance Assessment Report for Carvykti (ciltacabtagene autoleucel, autologous human T-cells genetically modified exvivo with a lentiviral vector encoding a chimeric antigen receptor for B-cell maturation antigen), ENA/OD/0000060914. EMADOC-1700519818-823866.

78 Mateos MV, Chari A, Usmani SZ, Goldschmidt H, Weisel K, Qi K, et al. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023 May;23(5):385-393.

79 Moreau P, van de Donk NWCJ, Delforge M, Einsele H, De Stefano V, Perrot A, et al. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. Adv Ther. 2023 May;40(5):2412-2425.

80 Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, Cappelleri JC, Chu H, Nador G, et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus teclistamab in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2024 May;65(5):660-668.

81 Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, Cappelleri JC, Chu H, Nador G, 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 Feb;40(2):199-207.

82 IPT de elranatamab (Elrexfio ®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma, y un anticuerpo anti-CD38, y que han presentado progresión del a enfermedad al último tratamiento.

83 Einsele H, Moreau P, Bahlis N, Bhutani M, Vincent L, Karlin L, et al. Comparative Efficacy of Talquetamab vs. Current Treatments in the LocoMMotion and MoMMent Studies in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Adv Ther. 2024 Apr;41(4):1576-1593.

84 Steinbach M, Julian K, McClune B, et Sborov DW. Toxicity management strategies for next-generation novel therapeutics in multiple myeloma. Ther Adv Hematol. 2022 Jul 15;13:20406207221100659.

85 Cohen AD, Mateos MV, Cohen YC, Rodriguez-Otero P, Paiva B, van de Donk NWCJ, M, et al. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. Blood. 2023 Jan 19;141(3):219-230.

86 Lee H, Ahn S, Maity R, Leblay N, Ziccheddu B, Truger M, et al. Mechanisms of antigen escape from BCMA- or GPRC5D-targeted immunotherapies in multiple myeloma. Nat Med. 2023 Sep;29(9):2295-2306.

87 Informe de Posición de la SEHH: Teclistamab para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario. 2022.

88 Lakshman A, Kumar SK. Chimeric antigen receptor T-cells, bispecific antibodies, and antibody-drug conjugates for multiple myeloma: An update. Am J Hematol. 2022. 97(1): 99-118.

89 Brinkmann U, Kontermann RE. The making of bispecific antibodies. MAbs. 2017. 9 (2):182-212.

90 Nooka AK, Rodriguez C, Mateos MV, Manier S, Chastain K, Banerjee A, et al. Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study. Cancer. 2023 Nov 14.

91 Delforge M, Shah N, Miguel JSF, Braverman J, Dhanda DS, Shi L, et al. Health-related quality of life with idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. Blood Adv. 2022 Feb 22;6(4):1309-1318.

92 Martin T, Lin Y, Agha M, Cohen AD, Htut M, Stewart AK, et al. Health-related quality of life in patients given ciltacabtagene autoleucel for relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b-2, open-label study. Lancet Haematol. 2022 Dec;9(12):e897-e905.

93 Markouli M, Ullah F, Unlu S, Omar N, Lopetegui-Lia N, Duco M, et al. Toxicity Profile of Chimeric Antigen Receptor T-Cell and Bispecific Antibody Therapies in Multiple Myeloma: Pathogenesis, Prevention and Management. Curr Oncol. 2023 Jul 1;30(7):6330-6352.