

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-339/V1/29012025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ciltacabtagén Autoleucel (Carvykti®) para el 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

Fecha de publicación: 29 de enero de 2025

Índice

Introducción	1
Ciltacabtagén autoleucel (Carvykti ®)	4
Farmacología	5
Eficacia	5
Seguridad	10
Datos de soporte de un entorno post-comercialización	13
Discusión	14
Conclusión	25
Grupo de expertos	27
Anexo	28
Referencias	37

Introducción

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

El MM constituye el 1-1,8 % de todos los cánceres y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (10-18 %) 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, 3}), la prevalencia calculada según el informe de mantenimiento de la designación de medicamento

huérfano de ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel) ha sido de 4,39 por cada 10 000 personas en la Unión Europea (U.E.) ⁽³⁾. Según el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) del año 2024, la prevalencia total de MM en el año 2020 fue de 8 925 en hombres y de 7 382 en mujeres ⁽⁴⁾. 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 ^(5, 6). Se ha notificado una mayor incidencia en hombres que en mujeres, con una ratio 3:2. La etiología es desconocida.

Los criterios utilizados en el diagnóstico de MM sintomático, definidos por el Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés, *International Myeloma Working Group*) son: presencia de ≥ 10 % de CP, plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia, y uno o más de los siguientes criterios de daño orgánico atribuible al mieloma: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, conocidos conjuntamente como clínica CRAB (por sus siglas en inglés en base a los síntomas: C: *hyperCalcemia*; R: *Renal impairment*; A: *Anemia*; B: *Bone lesions*) ^(7, 8). Existe una entidad de mieloma no sintomático que requiere tratamiento por su alto riesgo de progresión, cuyo diagnóstico requiere la presencia de los siguientes parámetros o marcadores de malignidad, porque indican un riesgo inminente de progresión: células plasmáticas clonales en MO ≥ 60 %, ratio de cadenas ligeras libres clonales (*involved*)/policlonales (*uninvolved*) ≥ 100 , y ≥ 1 lesión focal ≥ 5 mm detectada por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^(9, 10). Otra entidad de MM, en este caso sin necesidad terapéutica, es el MM indolente, asintomático o quiescente (MMq) ^(7, 8).

El pronóstico del MM depende de muchos factores, entre ellos edad, estadio al diagnóstico, perfil citogenético de las células tumorales, presencia de comorbilidades, y carga tumoral. Entre los factores pronósticos más importantes están la $\beta 2$ -microglobulina sérica y la albúmina, recogidos en el Sistema Internacional de Estratificación (ISS, por sus siglas en inglés, *International Staging System*) y que permiten clasificar a los pacientes en ISS I, II o III ⁽¹¹⁾. El ISS revisado (R-ISS) incluye además la Lactato-Deshidrogenasa (LDH) y alteraciones citogenéticas asociadas a un peor pronóstico, detectadas mediante la técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés, *Fluorescent In Situ Hybridization*), [t (4; 14), t (14; 16), del (17p13)] ^(7, 12).

A pesar de los grandes avances en el tratamiento y manejo de la enfermedad, el MM se sigue considerando incurable en la mayoría de los pacientes. El objetivo principal del tratamiento del MM es frenar la progresión de la enfermedad (PE), reducir los síntomas asociados y con ello mejorar la supervivencia. La medición de la Enfermedad Residual Medible o Enfermedad Mínima Residual (EMR) (por citometría de flujo o secuenciación molecular de alta sensibilidad) ^(13, 14), y la utilización de técnicas de imagen (como la tomografía por emisión de positrones o la tomografía computarizada) son técnicas que pueden predecir los resultados y evaluar la respuesta al tratamiento ^(15, 16, 17, 18). El Trasplante autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (autoTPH) ha demostrado que prolonga la supervivencia en el MM de nuevo diagnóstico en los pacientes que pueden recibirlo, aunque prácticamente todos los pacientes finalmente recaen, y necesitan de otras líneas de tratamiento, con distintas combinaciones de medicamentos antitumorales.

En los pacientes candidatos a un autoTPH, el tratamiento de inducción (1ª línea) está basado en poliquimioterapia seguida de autoTPH, y puede consistir en una en una combinación de un Inhibidor del Proteosoma (IP) (como bortezomib), un medicamento inmunomodulador (IMD) (como lenalidomida) y un esteroide (como dexametasona), o la combinación cuádruple con un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD38 (como daratumumab). Una vez los pacientes han recibido autoTPH y obtienen respuesta, se beneficiarán de un tratamiento continuado de mantenimiento; el único medicamento autorizado en España como tratamiento de mantenimiento post autoTPH es la lenalidomida en monoterapia ⁽⁹⁾. Por otro lado, en pacientes no candidatos a un autoTPH existen otras combinaciones ⁽¹⁹⁾.

Los factores que influyen en la elección del esquema terapéutico en el contexto de MM en recaída y refractario (MMRR) incluyen la edad, el estado funcional, las comorbilidades, el tipo, la eficacia y la tolerancia al tratamiento previo, el número de líneas de tratamiento previas, las opciones terapéuticas restantes disponibles, el intervalo desde la última

línea de tratamiento recibida, y el tipo de recaída ⁽²⁰⁾. 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 ⁽²¹⁾, reduciéndose gradualmente el número de pacientes que pueden continuar con cada nueva línea de tratamiento. Por lo tanto, es esencial aplicar la estrategia de tratamiento más eficaz lo antes posible para ofrecer a cada paciente una mayor oportunidad de control duradero de la enfermedad y aumentar con ello su tiempo de supervivencia ⁽²²⁾. En la actualidad, la variabilidad de escenarios para los pacientes con MMRR es mayor, y están basados preferiblemente en combinaciones de 3-4 medicamentos (IP, IMD y AcMo anti-CD38) no usados anteriormente o frente a los que no se presenta resistencia o sensibilidad.

En pacientes con MMRR, el escenario terapéutico ha cambiado con la disponibilidad de tratamientos dirigidos contra el Antígeno de Maduración de Células B (BCMA, por sus siglas en inglés, *B-Cell Maturation Antigen*). El antígeno BCMA (CD269) ⁽²³⁾, se expresa de forma altamente selectiva en la superficie de las células plasmáticas de MM, y ha resultado ser una diana idónea para el desarrollo de tratamientos dirigidos a diana en MM ^(24, 25, 26). Hoy en día, los tratamientos dirigidos frente a BCMA incluyen conjugados de anticuerpo y fármaco (ADC), anticuerpos biespecíficos de células T (AcBi), y también, el grupo de medicamentos objeto de análisis en este informe, basados en terapia celular adoptiva con células T con un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptor*).

En la actualidad, según la guía de práctica clínica de la Asociación Europea de Hematología y la Sociedad Europea de Oncología Médica (EHA-ESMO, por sus siglas en inglés, *European Hematology Association-European Society for Medical Oncology*) ⁽¹⁹⁾, la Hematoguía de mieloma de la Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia ⁽²⁷⁾, la guía de Mieloma Múltiple del Grupo Español de Mieloma ⁽²⁸⁾ y la guía de Mieloma Múltiple del NCCN para pacientes y clínicos ^(29, 30), existen múltiples combinaciones posibles en función de los esquemas de medicamentos previos a los que el paciente ha estado expuesto o ha mostrado ser refractario (por lo general, las guías lo dividen en bloques en función de los pacientes que son o no refractarios y/o sensibles a lenalidomida y a un IP). Para pacientes con MMRR que son refractarios a lenalidomida en el contexto de segunda línea en adelante, es decir tras una primera recaída, se encuentran autorizadas las siguientes combinaciones: pomalidomida (dispone de genéricos) en combinación con bortezomib y dexametasona (PVD) para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida ^(31, 32); daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona (DPd) para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo formado por IP y lenalidomida y son refractarios a lenalidomida ^(33, 34); daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo (DVd) ^(33, 35); carfilzomib (KDd) en combinación con daratumumab y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido como mínimo un tratamiento previo ^(36, 37); isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona (IsaKd) para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo ^(38, 39); selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona (SVd) para el tratamiento del MM en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo ^(40, 41). También carfilzomib con dexametasona (Kd) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido como mínimo un tratamiento previo ^(36, 37). Según las guías de la EHA-ESMO y la Hematoguía de 2024 estaría recomendado en pacientes previamente expuestos a daratumumab (o refractarios). Cilta-cel ^(42, 43), el medicamento objeto de evaluación, está indicado en pacientes que han recibido un tratamiento previo, incluyendo un IMD y un IP, y han demostrado progresión de la enfermedad frente al último tratamiento, y son refractarios a lenalidomida. Ver Tabla 1 del Anexo sobre características diferenciales comparadas con otros tratamientos autorizados.

Se dispone, además, de otras alternativas terapéuticas con indicación en pacientes que han recibido al menos 2 tratamiento previos (de 3ª o 4ª línea en adelante): panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona, elotuzumab en combinación con pomalidomida y dexametasona, isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona, idecabtagene vicleucel (ide-cel), teclistamab, talquetamab, elranatamab, y melfalan flufenamida. Estos medicamentos se han estudiado en una población de pacientes más pretratada ya que en muchos casos una mayoría

de los pacientes eran triple-clase expuestos o triple-refractarios (a un IP, un IMD y un AcMo anti-CD38). Cilta-cel, incluye a una población más amplia, que no está cubierta por estas otras indicaciones y por lo tanto, no se consideran comparadores directos del medicamento objeto de evaluación.

Ciltacabtagén autoleucel (Carvykti®)

Ciltacabtagén autoleucel (Carvykti®) es un medicamento autorizado para tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un IMD y un IP, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida ^(42, 43).

Se trata de linfocitos CAR-T positivos (+) viables para perfusión intravenosa (IV), en forma de una dispersión celular que contiene de $3,2 \times 10^6$ a 1×10^8 linfocitos CAR-T+. La composición celular y el número de células final dependen del peso corporal del paciente y varían entre lotes de pacientes individuales. Además de los linfocitos T, puede haber presentes células citotóxicas naturales (NK, del inglés *Natural Killer*). Cada dosis contiene 0,05 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) y karnamicina residual. Cilta-cel está indicado para uso autólogo, con una dosis única. La dosis recomendada es de $0,75 \times 10^6$ linfocitos CAR-T+ viables/kg de peso corporal, sin superar 1×10^8 linfocitos CAR-T+ viables. Para pacientes de 100 kg o menos, la dosis varía entre $0,5 - 1 \times 10^6$ linfocitos CAR-T+ viables/kg, mientras que, para aquellos de más de 100 kg, la dosis es de $0,5 - 1 \times 10^8$ linfocitos CAR-T+ viables, dosis no basada en el peso.

Cilta-cel debe administrarse en un centro de tratamiento cualificado, y bajo la dirección y supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación para la administración y el control de pacientes tratados con cilta-cel. Antes de la infusión, el centro de tratamiento cualificado debe tener disponible al menos 1 dosis de tocilizumab para poder usarla en caso de síndrome de liberación de citocinas (SLC) y acceso a otra dosis en un plazo de 8 horas tras la dosis anterior. Antes de la infusión se deben tener medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab. Debe estar disponible un equipo de emergencia antes de la infusión y durante el período de recuperación. La infusión se debe retrasar si el paciente presenta alguna de las siguientes situaciones: infección activa clínicamente significativa o trastornos inflamatorios; toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 a causa del régimen de linfodeplección (se retrasa hasta que se resuelvan a grado ≤ 1); y Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) activa.

Tratamiento puente: a elección del facultativo antes de la infusión de cilta-cel para reducir la carga tumoral o estabilizar la enfermedad. Se debe valorar el impacto de la enfermedad de rápida progresión en la capacidad del paciente para recibir cilta-cel. Algunos pacientes pueden no beneficiarse del tratamiento debido a un aumento del riesgo potencial de muerte temprana si la enfermedad progresa rápidamente durante el tratamiento puente.

Régimen de linfodeplección: antes de la infusión se debe tratar a los pacientes con ciclofosfamida 300 mg/m² IV y fludarabina 30 mg/m² IV, todos los días, durante 3 días. La infusión de cilta-cel debe realizarse de 5 a 7 días después de iniciar este régimen.

Premedicación: antes de la infusión se debe administrar a todos los pacientes un antipirético (paracetamol oral o IV de 650 a 1000 mg) y un antihistamínico (difenhidramina oral o IV de 25 a 50 mg o equivalente) administrados 30 a 60 minutos antes de la infusión. Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos, ya que pueden interferir con la actividad de cilta-cel. La infusión debe completarse en las 2,5 horas posteriores a la descongelación del medicamento.

Se debe monitorizar a los pacientes diariamente durante 14 días después de la infusión de cilta-cel, y luego periódicamente durante otras 2 semanas adicionales después de la infusión para detectar signos y síntomas de SLC, acontecimientos neurológicos y otras toxicidades.

Se debe advertir a los pacientes que deben permanecer cerca de un centro cualificado durante al menos 4 semanas después de la infusión.

Los pacientes con historia previa o patologías activas significativas del Sistema Nervioso Central (SNC) o una función renal, hepática, pulmonar o cardíaca inadecuada probablemente sean más vulnerables a los EA del tratamiento. No hay experiencia previa en pacientes con afectación del SNC por mieloma u otras patologías preexistentes clínicamente relevantes. No hay datos concluyentes sobre la eficacia de cilta-cel en pacientes previamente expuestos a otros tratamientos dirigidos contra BCMA y la evidencia sobre repetir el tratamiento es limitada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años, y no hay datos disponibles en la población pediátrica o en pacientes seropositivos para VHB, VHC o VIH.

Farmacología

Cilta-cel es un medicamento de terapia génica, una inmunoterapia basada en linfocitos T autólogos modificados genéticamente para dirigirse específicamente contra BCMA. El mecanismo de acción de cilta-cel implica la reprogramación de los linfocitos T del paciente mediante la inserción de un transgén que codifica un CAR, un receptor quimérico que identifica y elimina las células que expresan BCMA, un antígeno presente principalmente en células malignas de MM, linfocitos B y células plasmáticas en fase tardía. El CAR de cilta-cel incorpora dos anticuerpos de dominio único que se dirigen al BCMA, proporcionando una alta avidéz por el BCMA humano. Además, contiene un dominio coestimulador 4-1BB y un dominio citoplásmico de señalización CD3-zeta (CD3ζ), estos dominios juntos promueven la activación y expansión de los linfocitos T, promoviendo la eliminación de las células que expresan BCMA^(42, 43).

Eficacia

La eficacia de cilta-cel en esta indicación procede principalmente del estudio principal *CARTITUDE-4* (MMY3002). Se han tenido en cuenta los resultados del estudio inicial, considerado de soporte, *CARTITUDE-1* (MMY2003)^(42,43).

Estudio principal *CARTITUDE-4*

Diseño

CARTITUDE-4 (MMY3002)⁽⁴⁴⁾ fue un ensayo clínico (EC) de fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para a recibir una secuencia de aféresis, tratamiento puente, tratamiento de linfodepleción y cilta-cel (n = 208) o un tratamiento estándar a elección del investigador (pomalidomida, bortezomib y dexametasona Pvd; o daratumumab, pomalidomida y dexametasona, DPd) (n = 211).

Los criterios de inclusión fueron presentar un diagnóstico documentado de MM según los criterios del IMWG, presentar enfermedad medible, con cuantificación de CM en sangre u orina, o ratio anormal de cadenas ligeras libres kappa/lambda en suero. Debían haber recibido de 1 a 3 líneas previas de tratamiento, incluyendo un IMD y un IP. Los pacientes debían haber completado un ciclo completo de tratamiento de cada línea, salvo si presentaban Progresión de la Enfermedad (PE) sin haber llegado a alcanzar una respuesta mejor (la inducción con poliquimioterapia seguida de un autoTPH, y la consolidación posterior al autoTPH seguida del mantenimiento se consideran líneas de tratamiento). Los pacientes incluidos debían presentar PE según IMWG. Los pacientes que habían recibido solo una línea de tratamiento previa, debían haber progresado dentro de los 36 meses posteriores a un trasplante de células madre o, si no se trasplantaron, dentro de los 42 meses posteriores al inicio del tratamiento inicial. Los pacientes incluidos además debían ser refractarios a la lenalidomida según las pautas de consenso del IMWG⁽⁴⁵⁾. La progresión en o dentro de los 60 días posteriores a la última dosis de lenalidomida administrada como mantenimiento cumplía con este criterio. Para los sujetos con más de una línea de terapia previa, no existió el requisito de ser refractario a la lenalidomida en la línea de terapia previa más reciente. Sin embargo, los sujetos debían ser refractarios a la lenalidomida en al menos una línea previa.

Se excluyeron del EC los pacientes que habían recibido un tratamiento previo con terapia CAR-T dirigida o terapia dirigida a BCMA. También se excluyeron del EC a los pacientes que habían recibido un autoTPH ≤ 12 semanas antes de la aféresis o un aloTPH en los 6 meses anteriores a la aféresis (los sujetos que hubieran recibido un aloTPH debían haber suspendido todos los medicamentos inmunosupresores durante 6 semanas sin presentar signos de EICH, ya que si no eran excluidos). Además, los pacientes con antecedentes conocidos activos o previos de afectación del SNC, signos clínicos de afectación meníngea de MM, o antecedentes de enfermedad de Parkinson u otro trastorno neurodegenerativo fueron excluidos.

La variable principal fue la Supervivencia Libre de Progresión (SLP). Si la variable principal era estadísticamente significativa, se evaluaron variables secundarias clave de forma jerarquizada para controlar el error de tipo 1 en el siguiente orden: tasa de Respuesta Completa (RC) + Respuesta Completa estricta (RCe), Tasa Global de Respuesta (TGR) (medida como la tasa de RCe + RC + Muy Buenas Respuestas Parciales, MBRP+ Respuestas Parciales, RP), tasa de EMR, Supervivencia Global (SG) y tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas (medido a través del índice *MySLm-Q total symptom score*). De forma exploratoria se tuvieron en cuenta otras variables como la tasa de negatividad en los pacientes con RC + RCe a los 12 meses, la tasa de negatividad EMR sostenida, la SLP hasta la siguiente terapia (SLP2), la Duración de la Respuesta (DR), el tiempo hasta la siguiente terapia anti-mieloma, tiempo hasta la progresión de la enfermedad, y otras variables relacionadas con la calidad de vida.

A efectos de evaluación de la eficacia, esta se analizó en la población de pacientes incluidos en el EC (inscrita, ITT, por sus siglas en inglés, *Intention To Treat*). Los análisis de subgrupos se realizaron con fin meramente descriptivo. Entre los subgrupos analizados se encuentran sexo, edad (< 65 y de 65-75 años), raza, región, estado ECOG basal (0, ≥ 1), tratamiento puente (PVd o DPd), número de líneas previas de tratamiento (1 o 2-3), estadio ISS (I, II, III), presencia de plasmocitomas, carga tumoral, tipo de MM, riesgo citogenético basal, porcentaje de células plasmáticas en MO, función renal, función hepática, refractarios a dos o tres tipos de medicamentos, y exposición previa. El último paciente infundido fue el 15 de marzo de 2022. La fecha de corte de datos fue el 1 de noviembre de 2022, con una mediana de período de seguimiento de 15,9 meses. En el caso de los pacientes que no habían progresado y estaban vivos en el momento del corte de datos, los datos fueron censurados. Para la SG, la última fecha de corte de datos fue el 13 diciembre 2023. Hubo otra fecha de corte de datos por motivos regulatorios de la agencia de evaluación americana, FDA, del inglés, *Food and Drug Administration*) el 17 de abril de 2023, y para algunas variables se presenta también este dato. Se espera que puedan ser publicados datos de una fecha de corte posterior, 1 de mayo 2024 (seguimiento de 33,6 meses), los cuales confirmarían los beneficios del tratamiento con ciltacel a largo plazo frente a los regímenes estándar de tratamiento del brazo control, tanto en términos de supervivencia como de tasas de respuesta.

Resultados

En los 419 pacientes que fueron aleatorizados, las características basales estaban bien equilibradas. El 57,3 % de los pacientes eran hombres, el 74,9 % eran caucásicos, el 3,1 % eran negros o afroamericanos y el 6,7 % eran hispanos o latinos. La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años (intervalo: 27 a 80 años). El 56,1 % de la población presentaba un estado funcional ECOG (del inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*) de grado 0 y el 43,4 % de grado 1. El 64 % de los pacientes presentaba un estadio ISS I, el 29,8 % un estadio II, y el 6,2 % restante un estadio III. La mediana desde el diagnóstico inicial de MM hasta la aleatorización era de 3,2 años (intervalo 0,3 a 22,1). Los pacientes habían recibido una mediana de 2 (intervalo: 1 a 3) líneas de tratamiento previas y el 85 % de los pacientes había recibido previamente un autoTPH. Un 32,5 % de los pacientes había recibido 1 línea de tratamiento previa, un 40,6 % había recibido 2 líneas de tratamiento previas, y un 27 % había recibido 3. El 98,6 % de los pacientes eran refractarios a su última línea de tratamiento previo. El 47,5 % de los pacientes eran refractarios a un IP, el 100 % eran refractarios a un IMD. El 15 % eran triple-refractarios (a un IP, un IMD y un anti-CD38). La expresión de BCMA tumoral fue ≥ 50 % en 142 (67,8 %) de los pacientes del brazo de ciltacel y en 138 (65,4 %) de los pacientes del brazo control respectivamente.

Las únicas diferencias identificadas entre ambos brazos de tratamiento fueron las siguientes:

- Régimen de tratamiento de PVd/DPd (utilizado como terapia puente en ambos brazos): las dosis de pomalidomida y bortezomib como terapia puente en el brazo de ciltacel fueron aproximadamente un 14 % más bajas en comparación con las de los regímenes del brazo de estándares de tratamiento.
- Desviaciones del protocolo: el número total de sujetos con desviaciones del protocolo en ambos brazos no se considera significativo (20/419; 4,8 %). Sin embargo, el número de desviaciones del protocolo importantes del protocolo fue mayor en el brazo de ciltacel (n = 12; 5,8 %) que en el brazo de estándares de tratamiento (n = 8; 3,8 %).

Los 208 pacientes aleatorizados al grupo de ciltacel se sometieron a la aféresis. Tras la aféresis, los 208 pacientes aleatorizados recibieron tratamiento puente (estándar de tratamiento) según lo previsto en el protocolo. De estos 208 pacientes, 12 no recibieron tratamiento con ciltacel debido a PE (n = 10) o muerte (n = 2), y 20 experimentaron PE antes de la infusión de ciltacel pero pudieron recibir ciltacel como tratamiento posterior.

De los 176 pacientes que recibieron ciltacel, la mediana de tiempo desde el día después de la recepción del material de aféresis en las instalaciones de fabricación hasta la liberación del producto para su infusión fue de 44 días (intervalo: 25 a 127 días) y la mediana de tiempo desde la primera aféresis hasta la infusión de ciltacel fue de 79 días (intervalo: 45 a 246 días). En el EC, la mediana de dosis utilizada fue de $0,71 \times 10^6$ linfocitos CAR-T+ viables/kg (intervalo: 0,39 a $1,07 \times 10^6$ linfocitos/kg).

En la población ITT, tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de SLP fue de 11,8 meses (IC del 95 %: 9,7; 13,8) para el brazo de tratamiento estándar y no se alcanzó (No Estimada, NE) (IC del 95 %: 22,8; NE) para el brazo de ciltacel (Cociente del riesgo, *Hazard ratio*, HR = 0,26; IC del 95 %: 0,18; 0,38; valor de $p < 0,0001$). Con una mediana de seguimiento de 15,9 y 16,0 meses respectivamente, se notificó PE en el 31,3 % de los pacientes del brazo de ciltacel frente a un 57,8 % del brazo control I. Ver Tabla 2 del Anexo. Entre la fecha de corte inicial y la siguiente, el 17 de abril de 2023, hubo otros 19 eventos adicionales de SLP, 10 en el brazo de tratamiento estándar y 9 en el brazo de ciltacel. En la población por protocolo, PP, en 176 pacientes que recibieron ciltacel, no se pudo estimar la mediana de SLP.

Las curvas de Kaplan-Meier (KM) de SLP de ambos brazos de tratamiento se cruzaron alrededor de los 3 meses después de la aleatorización (Ver Figura 1 del Anexo), momento en el que se habían producido 27 y 31 eventos de SLP en el brazo de los estándares de referencia frente al brazo de ciltacel, respectivamente. El tiempo que pasó desde la primera aféresis hasta la infusión de ciltacel fue de una mediana de 79 días. En las primeras 8 semanas, se observaron 22 eventos de SLP en el brazo de ciltacel en comparación con 8 en el brazo control. Durante este período, ambos brazos recibieron el mismo tratamiento puente (PVd/DPd). Los 22 eventos que ocurrieron en el brazo de ciltacel ocurrieron antes de la infusión de ciltacel, todos los pacientes tenían PE.

El efecto del tratamiento del brazo de ciltacel sobre el brazo de estándares de tratamiento fue consistente en todos los subgrupos preespecificados. Se presentan los resultados de los siguientes subgrupos clave: participantes con 1 línea de tratamiento previa (HR = 0,35; IC del 95 %: 0,19; 0,66); estadio ISS III (HR = 0,33; IC del 95 %: 0,11; 0,95); alta carga tumoral (HR = 0,27; IC del 95 %: 0,13; 0,56) y citogenética de alto riesgo (HR = 0,25; IC del 95 %: 0,16; 0,38). En este análisis por subgrupos no se identificó ningún subgrupo en particular, que pudiera tener un riesgo adicional como para obtener peores resultados de supervivencia si los pacientes eran asignados al brazo de ciltacel. Se analizó si determinadas características basales o covariables de los pacientes podrían haber tenido un efecto en el cruce de las curvas de supervivencia. Entre las estudiadas, se analizó la intensidad de dosis recibida de pomalidomida y de bortezomib y el número de lesiones líticas óseas. En el primer caso, la posible diferencia en la dosis recibida de pomalidomida y de bortezomib no explicó los resultados, y en el segundo caso, es poco probable que este aspecto podría haber tenido un efecto en el número de eventos de SLP. Por otro lado, todos los pacientes del EC expresaron BCMA en el EC, y no se pudo identificar ningún paciente con baja expresión y con un resultado inferior en términos de eficacia.

La tasa de RC o mejor (RCe + RC) por algoritmo computarizado fue del 21,8 % (IC del 95 %: 16,4; 28,0) para el brazo control, y del 73,1 % (IC del 95 %: 66,5; 79,0) para el brazo de tratamiento con cilta-cel; la razón de probabilidades estimada (*Odds Ratio*, OR) fue de 10,3 (IC del 95 %: 6,5; 16,4; valor de $p < 0,0001$). En el análisis de la población PP de los 176 participantes que recibieron la infusión de cilta-cel, la tasa de RC o mejor fue del 86,4 % (IC del 95 %: 80,4; 91,1). En el análisis de subgrupos de la población ITT, estos resultados fueron consistentes: pacientes que habían recibido una línea de tratamiento previo (OR = 4,4; IC del 95 %: 2,1; 9,1), estadio III de la ISS (OR = 26,0; IC del 95 %: 2,5; 275,8), alta carga tumoral (OR = 9,0; IC del 95 %: 2,2; 36,2) y citogenética de alto riesgo (OR = 11,1; IC del 95 %: 6,2; 20,0). La tasa de RC o mejor fue mayor en el brazo de cilta-cel que en el brazo control en todos los subgrupos en base al número de líneas de tratamiento previas: 1 (brazo control: 35,3 %; brazo cilta-cel: 70,6 %), con 2 (brazo control: 17,2 %; brazo cilta-cel: 74,7 %) y con 3 (brazo control: 12,5 %; brazo cilta-cel: 73,7 %).

La TGR (RCe + CR + MBRP + RP) por algoritmo computarizado fue del 67,3 % (IC del 95 %: 60,5; 73,6) en el brazo control y del 84,6 % (IC del 95 %: 79,0; 89,2) en el brazo con cilta-cel; la estimación de la OR fue de 3,0 (IC del 95 %: 1,8; 5,0; valor de $p < 0,0001$). En el análisis PP, en los pacientes que recibieron una infusión de cilta-cel, la TGR fue del 99,4 % (IC del 95 %: 96,9; 100,0).

La tasa de negatividad de EMR (10^{-5}) analizada por secuenciación fue aproximadamente 4 veces mayor para los pacientes del brazo de cilta-cel en comparación con los pacientes del brazo control (15,6 % en el brazo control frente a 60,6 % en el brazo de cilta-cel; OR = 8,7; IC del 95 %: 5,42; 13,90; valor de $p < 0,0001$). En los pacientes del conjunto de análisis ITT, la tasa de negatividad de EMR en la MO a los 3 meses de lograr RC + RCe según un algoritmo computarizado fue del 10,4 % en el brazo de estándares de tratamiento, frente al 51,4 % para el brazo de tratamiento con cilta-cel; OR = 9,5; IC del 95 %: 5,6; 16,1; valor de $p < 0,0001$).

Tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de SG fue NE (IC del 95 %: NE; NE) para el brazo de tratamiento con cilta-cel y de 26,7 meses (IC del 95 %: 22,5; NE) para el brazo de estándares de tratamiento (HR = 0,78; IC del 95 %: 0,50; 1,20; valor de $p = 0,2551$). No obstante, las curvas de KM para la SG también se cruzaban. Ver Figura 2 del Anexo. No hay diferencia entre las curvas hasta aproximadamente 1,5 meses después del inicio del período de estudio, luego se observaron mejores resultados en el brazo control hasta aproximadamente los meses 11-12, y a partir de ese momento hay una ventaja en la SG para los pacientes del brazo de cilta-cel. Si bien es cierto que algunos de los fallecimientos ocurridos fueron debidos a COVID-19 (1 en el brazo control y 7 en el brazo de cilta-cel por neumonía debida a COVID-19), se observó que la censura debida a muertes por COVID-19 no influyó en el cruce de curvas. Los resultados actualizados de SG con una mediana de seguimiento de 28,7 meses (fecha de corte de datos 13 diciembre 2023) dieron lugar a 13 muertes adicionales (10 en el brazo control y 3 en el brazo de tratamiento con cilta-cel). El número de eventos fue de 77 (36,5 %) en el brazo control, y 48 (23,1 %) en el brazo de cilta-cel. Los datos finales del estudio principal *CARTITUDE-4* permitirán reducir las incertidumbres en lo que respecta a los datos de SG. Además, en forma de resultados observacionales, es esperable que los resultados de terapias puente optimizadas permitan reducir el riesgo de muertes tempranas en los pacientes con un elevado riesgo de progresión.

La puntuación total de síntomas de *MySIm-Q* mide la gravedad del dolor, la neuropatía, la fatiga, los síntomas digestivos y los síntomas cognitivos. La mayoría de los pacientes (brazo control: 78,2 %; brazo cilta-cel: 85,6 %) fueron censurados en el momento de la fecha de corte de datos. La mediana de tiempo hasta un empeoramiento sostenido de los síntomas del MM fue de una mediana de 18,9 meses (IC del 95 %: 16,8; NE) en el brazo control frente a 23,7 meses (IC del 95 %: 22,1; NE) en el brazo de cilta-cel (HR = 0,42; IC del 95 %: 0,26; 0,68; valor de $p = 0,0003$).

De otras variables evaluadas de forma exploratoria, cabe mencionar los resultados en la tasa de negatividad EMR sostenida, con una mediana de 15,9 meses de seguimiento, 2 pacientes (0,9 %) del brazo control y 10 pacientes (4,8 %) del brazo con cilta-cel alcanzaron una negatividad sostenida de la EMR (≥ 12 meses) de 10^{-5} en la MO, aunque los datos se consideran inmaduros. Utilizando la definición de ≥ 6 meses, 8 pacientes (3,8 %) del brazo control y 48 pacientes (23,1 %) del brazo de cilta-cel alcanzaron una negatividad sostenida (OR = 7,6; IC del 95 %: 3,5; 16,6).

Los datos correspondientes a la DR en los pacientes con RP o mejores eran inmaduros, ya que presentaron censura en la mayoría de los pacientes (56,3 % de los pacientes del brazo control y 81,3 % de los participantes del brazo de cilta-cel). En el brazo de cilta-cel, no se alcanzó la mediana de DR (IC del 95 %: 26,6 meses; NE). En el brazo de los estándares de tratamiento, la mediana de DR estimada fue de 16,6 meses (IC del 95 %: 12,9; NE). En la fecha de corte de datos 17 abril de 2023, la mediana de la DR fue de 19,2 meses en el brazo de estándares de tratamiento (IC del 95 %: 12,9; NE) y NE en el brazo de cilta-cel (IC del 95 %: 26,6; NE).

Además, otros criterios de valoración como el tiempo hasta el tratamiento posterior contra el mieloma y tiempo hasta la PE fueron todos favorables al brazo de tratamiento con cilta-cel, si bien es cierto que un elevado porcentaje de los pacientes de ambos brazos estaban censurados.

De los pacientes del brazo de tratamiento con cilta-cel, 97 pacientes recibieron cilta-cel fabricado con CCHMC LV (incluidos 90 que recibieron cilta-cel como tratamiento del estudio y 7 que recibieron cilta-cel como terapia posterior) y 99 pacientes recibieron cilta-cel fabricado con Bern LV (incluidos 86 pacientes que recibieron cilta-cel como tratamiento del estudio y 13 pacientes que recibieron cilta-cel como terapia posterior). Se observó una eficacia comparable independientemente del vector lentiviral utilizado (Bern frente a CCHMC) para fabricar el producto cilta-cel, eficacia valorada en términos de SLP, tasas de RC o mejores, TGR, negatividad EMR, y SG.

Estudio de soporte *CARTITUDE-1*

La eficacia y seguridad de cilta-cel fue inicialmente estudiada en el EC *CARTITUDE-1* (*MMY2001*), un estudio de fase 1b/2, multicéntrico, de un solo brazo, abierto, para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que habían recibido con anterioridad al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IP, un agente IMD y un AcMo anti-CD38, y cuya enfermedad había progresado durante o en un plazo de 12 meses después de la última línea de tratamiento.

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

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

El tratamiento de estos sujetos con cilta-cel resultó en una TGR del 97,9 % con 95 de 97 sujetos tratados (población mITT), en los dos análisis realizados en las distintas fechas de corte. En lo que respecta a la RCe, fue del 82,5 % con los datos actualizados a dos años de tratamiento en la población tratada (mITT). La TGR en los 113 sujetos sometidos a leucaféresis (población ITT), que computa a todos los pacientes incluidos (contando 16 sujetos que no recibieron una infusión de cilta-cel) fue del 84,1 %, con una tasa de RCe del 69,0 % (no hubo cambios en los resultados de los datos de seguimiento actualizados evaluados por un Comité de Revisión Independiente (CRI) tanto en la variable TGR como en las RCe en la

población ITT). En particular, los datos de seguimiento actualizados determinan que el 82,5 % de los pacientes tratados (población mITT) presentó RCe, el 12,4 % MBRP y el 3,1 % RP.

La DR se calculó entre los respondedores (con una RP o mejor) desde la fecha de la documentación inicial de una respuesta (RP o mejor) hasta la fecha de la primera evidencia documentada de PE. No se alcanzó la mediana de la DR basada en la evaluación del CRI (IC del 95 %: 23,3 meses; NE) en el análisis más actualizado. La mediana de DR informada anteriormente fue de 21,8 meses (IC del 95 %: 21,8 meses; NE).

Cuarenta y tres sujetos (44,3 %) experimentaron eventos de SLP en el análisis actualizado en comparación con 32 sujetos (33,0 %) del análisis anterior. La mediana de SLP basada en la evaluación del CRI no se alcanzó (95 % IC: 24,54; NE meses) después de una mediana de seguimiento de 27,7 meses (en el análisis previo tampoco se alcanzó). La mediana de SG después de una mediana de seguimiento de 27,7 meses tampoco se alcanzó. La tasa de SG a los 27,7 meses fue del 76,2 % (n = 96).

La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud, con parámetros vinculados a los síntomas, el estado funcional y el bienestar general se evaluó con cinco índices (EORTC QLQ-C30, sub-puntuaciones del índice EORTC QLQ-MY20 (*Questionnaire of Multiple Myeloma*), EQ-5D-DL, PGIC (del inglés, *Patient Global Impression of Change*), y el PGIS; y se revelaron mejoras significativas para todos los parámetros analizados. Las mejoras aparecían a partir del día 28 y continuaban a partir de ese momento.

Seguridad

La seguridad de cilta-cel procede de distintos EC, en particular de un total de 396 pacientes adultos con MM a los que se les infundió cilta-cel en tres EC. Los datos de seguridad principales proceden del estudio fase 3, *CARTITUDE-4* (MMY3002) (N = 196). Además, se dispone de los datos de soporte del estudio *CARTITUDE-1* (MMY2001) (N = 106), que incluyó pacientes de una cohorte principal de fase 1b/2 (Estados Unidos; n = 97) y una cohorte adicional (Japón; n = 9), y del estudio de fase 2, *CARTITUDE-2* (MMY2003) (N = 94). Estos dos estudios junto con *CARTITUDE-4* forman parte del conjunto de seguridad de datos agrupados.

En el EC *CARTITUDE-4*, se ha observado que todos los pacientes de ambos brazos de tratamiento experimentaron al menos un evento adverso (EA) de cualquier grado, y la mayoría de los EA que ocurrieron se informaron como relacionados con cualquier componente del régimen de tratamiento de ambos brazos. Los EA más importantes informados con frecuencia de cualquier grado incluyeron SLC, pancitopenia (neutropenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia), hipogammaglobulinemia, trastorno gastrointestinal, dolor de cabeza, fatiga e infección por COVID-19. En el brazo de regímenes estándar, el 38,9 % de los participantes experimentaron EA graves, y en el brazo de cilta-cel, el 44,2 %. Se informaron EA de grado 3 o 4 en el 91,3 % y el 90,4 % de los pacientes, respectivamente, y se notificaron 6 muertes (2,9 %) y 13 (6,3 %), respectivamente.

Para la evaluación de los EA, el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) proporcionó un análisis del conjunto de los estudios anteriormente mencionados. Los EA más frecuentemente notificados con cilta-cel (≥ 20 %) a lo largo de los distintos EC han sido neutropenia (89 %), pirexia (84 %), SLC (83 %), trombocitopenia (60 %), anemia (60 %), dolor musculoesquelético (38 %), fatiga (35 %), linfopenia (34 %), leucopenia (33 %), hipotensión (33 %), diarrea (31 %), infección del tracto respiratorio superior (30 %), hipogammaglobulinemia (29 %), aumento de transaminasas (25 %), cefalea (24 %), náuseas (23 %) y tos (21 %).

Con cilta-cel, se produjeron EA graves (EAG) en el 41 % de los pacientes; 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 %).

Con cilta-cel, los EA no hematológicos de grado ≥ 3 más frecuentes (≥ 5 %) fueron aumento de transaminasas (11 %), neumonía (9 %), neutropenia febril (8 %), sepsis (7 %), aumento de la gammaglutamiltransferasa (6 %), hipotensión (6 %), pirexia (6 %), infección bacteriana (5 %) e hipogammaglobulinemia (5 %). Las anomalías hematológicas de grado ≥ 3 más frecuentes (≥ 20 %) fueron neutropenia (88 %), trombocitopenia (44 %), anemia (44 %), linfopenia (33 %) y leucopenia (32 %).

Del análisis conjunto se obtuvieron los siguientes EA nuevos debidos al tratamiento con cilta-cel: trastornos del sueño (10,1 %), gastroenteritis (5,6 %), infección del tracto urinario (5,1 %), infección por hongos (3 %), linfocitosis (2,8 %) y “síndrome de fuga capilar” (0,5 %). Además, los EA relacionados con parálisis de pares craneales (6,8 %) se separaron del término “paresia” (0,8 %).

- **Fallecimientos:** en el EC *CARTITUDE-4*, a fecha de corte de datos, 1 de noviembre de 2022, se notificaron 85 muertes, 46 (22,1 %) en el brazo de estándares de referencia y 39 (18,8 %) en el brazo de cilta-cel, donde se incluyeron a 11 pacientes que no llegaron a recibir cilta-cel. En fecha de corte posterior, 17 de abril de 2023, el número de fallecimientos ascendió a 111 en total, con 63 (31,7 %) en el brazo de estándares de referencia y 45 (21,6 %) en el brazo de cilta-cel. De los pacientes que fallecieron en la primera fecha de corte de datos, de las 39 muertes notificadas en el brazo de cilta-cel, 2 (1,0 %) fallecieron en los primeros 30 días, 12 (5,8 %) entre los 3 y 6 meses tras la infusión, 6 (2,9 %) pacientes entre los 6 y 9 meses, 7 (3,4 %) pacientes entre los 9 y 12 meses, y 6 (2,9 %) entre los 12 y 24 meses post-infusión. Se notificaron 10 muertes durante el tratamiento, y las causas de la muerte en este brazo fueron debidas, en 1 caso a una insuficiencia respiratoria antes de la infusión de cilta-cel, en 7 casos debido a neumonía por COVID-19, en 1 caso debido a neumonía y en otro caso debido a sepsis neutropénica. En 14 pacientes, el EA causante de la muerte fue la progresión de la enfermedad. Además, otros 15 pacientes (7,2 %) notificaron casos de muerte que se consideraron como no emergentes del tratamiento.

- **EA de especial interés:**

- **SLC:** en *CARTITUDE-4*, en el brazo de cilta-cel, 134 (76,1 %) pacientes experimentaron SLC: 93 (52,8 %) de grado 1; 39 (22,2 %) de grado 2 y 2 (1,1 %) de grado 3. Ninguno de grado 4 o 5. En el conjunto de seguridad de EC agrupados, el 83 % de los pacientes (n = 330) notificó SLC; el 79 % (n = 314) de los pacientes tuvieron episodios de SLC que fueron de grado 1 o grado 2, el 4 % (n = 15) de los pacientes tuvieron episodios de SLC grado 3 o grado 4 y < 1 % (n = 1) de los pacientes tuvieron un episodio de SLC de grado 5. El 98 % de los pacientes (n = 323) se recuperó del SLC. La duración del SLC fue de ≤ 18 días para todos los pacientes excepto uno, que tuvo una duración del SLC de 97 días, complicado por una linfohistiocitosis hemofagocítica secundario con posterior desenlace mortal.

- **Neurotoxicidad:** en *CARTITUDE-4*, 36 (20,5 %) pacientes experimentaron neurotoxicidad, incluidos 5 (2,8 %) pacientes con EA de grado 3 o 4. Ningún paciente experimentó neurotoxicidad de grado 5. En el conjunto de seguridad de EC agrupados, se produjo toxicidad neurológica en el 23 % de los pacientes (n = 89); el 5 % (n = 21) de los pacientes tuvieron toxicidad neurológica de grado 3 o grado 4 y el 1 % (n = 3) de los pacientes tuvieron toxicidad neurológica de grado 5 (uno debido a neurotoxicidad asociadas a células efectoras inmunitarias, uno debido a la toxicidad neurológica con parkinsonismo en curso y uno debido a encefalopatía). Además, once pacientes tuvieron desenlaces mortales con toxicidad neurológica en curso en el momento de la muerte; 8 muertes se debieron a infección y 1 muerte de cada tipo se debió a una insuficiencia respiratoria, parada cardiorrespiratoria y hemorragia intraparenquimatosa.

1. **Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS, del inglés, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*):** en *CARTITUDE-4*, en el brazo de cilta-cel, se notificaron eventos ICANS en 8 sujetos (4,5 %), y eran eventos o de grado 1 o de grado 2. El tiempo medio transcurrido desde la infusión inicial de cilta-cel hasta la primera aparición de ICANS fue de 9,5 días (intervalo: de 6 a 15 días) y la duración media de ICANS fue de 2,0 días (intervalo: de 1 a 6 días). Todos los eventos de ICANS se resolvieron. Seis pacientes (3,4 %) presentaron ICANS concurrente con SLC. En los estudios agrupados (n = 396), se produjo ICANS en el 11 % de los

pacientes (n = 45) con un 2 % (n = 7) presentando ICANS de grado 3 o 4 y < 1 % (n = 1) ICANS de grado 5. La mediana de tiempo desde la infusión de ciltacabrutina hasta la primera aparición de ICANS fue de 8 días (intervalo: 2 a 15 días, excepto 1 paciente con aparición a los 26 días) y la mediana de duración fue de 3 días (intervalo: 1 a 29 días, excepto 1 paciente que tuvo un desenlace mortal posterior a los 40 días).

2. Otras neurotoxicidades:

- *Trastornos del movimiento y parkinsonismo:* en *CARTITUDE-4*, de los 176 pacientes que recibieron ciltacabrutina, 1 paciente experimentó EA de movimiento y neurocognitivos de grado 1, entre los que se encuentran trastorno del equilibrio, bradicinesia, trastorno extrapiramidal, alteración de la marcha, micrografía, parkinsonismo, retraso psicomotor y expresión facial reducida. Todos los eventos se informaron como no resueltos en el momento del corte clínico. De los 89 pacientes en los estudios agrupados (n = 396) que experimentaron alguna neurotoxicidad, nueve pacientes varones experimentaron toxicidad neurológica con varios signos y síntomas de parkinsonismo distinto del ICANS. Los grados máximos de toxicidad del parkinsonismo fueron: grado 1 (n = 1), grado 2 (n = 2), grado 3 (n = 6). La mediana de aparición del parkinsonismo fue de 38,0 días (intervalo: 14 a 914 días) desde la infusión. Un paciente (grado 3) falleció por toxicidad neurológica con parkinsonismo en curso 247 días después de la administración y dos pacientes (grado 2 y grado 3) con parkinsonismo en curso fallecieron a causa de infección 162 y 119 días después. Un paciente se recuperó (grado 3). En los 5 pacientes restantes, los síntomas de parkinsonismo continuaron hasta 996 días después de la administración de ciltacabrutina. Los 9 pacientes tenían antecedentes de SLC previo, y 6 de los 9 pacientes tenían ICANS previo.

Con respecto al riesgo de desarrollo de parkinsonismo después de ciltacabrutina, las medidas de detección temprana introducidas y las recomendaciones de tratamiento conducen a una reducción en la aparición de parkinsonismo. Hubo sin embargo varios casos de parkinsonismo sin resolver con los medicamentos para la enfermedad de Parkinson.

- *Síndrome de Guillain-Barré:* en los estudios agrupados (n = 396), hubo un paciente que lo desarrolló después del tratamiento con ciltacabrutina. Los síntomas mejoraron después de recibir tratamiento, pero el paciente murió 139 días después de la administración debido a una encefalopatía posterior a una gastroenteritis con síntomas en curso.

- *Parálisis de los nervios craneales:* en *CARTITUDE-4*, entre los 176 pacientes del brazo de ciltacabrutina, 16 (9,1 %) tuvieron un evento de parálisis de los nervios craneales, incluidos 14 participantes (8,0 %) con eventos de grado 2 y 2 participantes (1,1 %) con eventos de grado 3. En los estudios agrupados (n = 396), 27 pacientes experimentaron parálisis de los pares craneales. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 22 días (intervalo: 17 a 101 días) después de la infusión y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 56 días (intervalo: 1 a 209 días).

- *Neuropatía periférica:* en *CARTITUDE-4*, entre los 176 pacientes del brazo de ciltacabrutina, 13 (7,4 %) tuvieron un evento de neuropatía periférica, incluidos 6 (3,4 %) con eventos de grado 1, 6 (3,4 %) con eventos de grado 2 y 1 (0,6 %) paciente con eventos de grado 3. En los estudios agrupados (n = 396), 27 pacientes desarrollaron neuropatía periférica, que se presentó como neuropatía sensitiva, motora o sensitivomotora. La mediana de tiempo de aparición de los síntomas fue de 57 días (intervalo: 1 a 914 días), la mediana de duración de las neuropatías periféricas fue de 140 días (intervalo: 1 a 766 días), incluyendo los pacientes con neuropatía en curso. De estos 27 pacientes, 5 experimentaron neuropatía periférica de grado 3 o 4 (en 1 caso se resolvió y continuó en los otros). De los 22 restantes con neuropatía periférica ≤ grado 2, ésta se resolvió sin tratamiento notificado en 6 pacientes y después del tratamiento en 2 pacientes y continuó en los otros 10 pacientes.

- **Neoplasias secundarias:** en *CARTITUDE-4*, en el brazo control, se notificaron 14 (6,7 %) casos, 10 en la categoría de cutánea/no invasiva y no hubo ningún caso de neoplasias hematológicas. En el brazo de ciltacabrutina, se notificaron 9 (4,3 %) casos, 5 casos en la categoría cutáneo/no invasivo; 3 casos de neoplasias hematológicas o 1 caso de Leucemia Mieloide Aguda (LMA). El TAC proporcionó una evaluación de un caso de linfoma periférico de células T no especificado. Se están

llevando los análisis apropiados de todos los casos reportados, y el TAC se ha comprometido a proporcionar los resultados disponibles en el próximo informe periódico de seguridad (PSUR, del inglés, *Periodic Safety Update Reports*). También se están llevando análisis para determinar si este tipo de riesgos está asociado a un producto determinado como son las CAR-T. Al final del estudio se determinará a nivel regulatorio como se han de indicar estas señales.

- **Citopenias prolongadas y recurrentes:** en los estudios agrupados, las citopenias de grado 3 o 4 en el día 1 después de la administración que no se resolvieron a grado 2 o menor el día 30 después de la infusión, incluyeron trombocitopenia (33 %), neutropenia (29 %), linfopenia (25 %) y anemia (3 %). Un 23 %, 21 %, 7 % y 4 % de los pacientes presentaron linfopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia de grado 3 o 4, respectivamente, en el día 60 tras la administración de cilta-cel.
- **Infecciones graves:** en *CARTITUDE-4*, se produjeron infecciones en el 24,5 % y en el 24,0 % de los pacientes del brazo de estándares de referencia y brazo cilta-cel, respectivamente (n = 208 en ambos brazos). De estos, el 22,6 % y el 19,2 % de los pacientes presentó infecciones de grado 3 o 4. Las infecciones de grado 3 o superiores notificadas con más frecuencia (≥ 2 %) fueron neumonía, neumonía por COVID-19 y sepsis. Del conjunto de pacientes (n = 396), se produjeron 17 infecciones mortales (4 %) (neumonía por COVID-19, neumonía, sepsis, colitis por *Clostridium difficile*, shock séptico, aspergilosis broncopulmonar, sepsis por *Pseudomonas*, sepsis neutropénica y absceso pulmonar). Se observó neutropenia febril en el 2,4 % de los pacientes de ambos brazos (n = 5 para cada brazo).
- **Hipogammaglobulinemia:** en los estudios agrupados (n = 396), en el 30 % de los pacientes se produjo hipogammaglobulinemia, con el 5 % de los pacientes presentando hipogammaglobulinemia de grado 3. Los niveles de laboratorio de IgG cayeron por debajo de 500 mg/dl después de la infusión en el 91 % (359/396) de los pacientes tratados con cilta-cel. El 53 % de los pacientes recibieron IgIV después de la administración a causa de una reacción adversa o como profilaxis.
- **Inmunogenicidad:** se evaluó la inmunogenicidad mediante un ensayo validado para la detección de anticuerpos de unión contra cilta-cel antes de administrar la dosis y en diferentes momentos después de la infusión. En los estudios agrupados (n = 363), el 23 % (83/363) de los pacientes con muestras adecuadas resultaron positivos a los anticuerpos anti-CAR surgidos durante el tratamiento. No hubo ninguna prueba clara de que los anticuerpos anti-CAR observados afectaran a la cinética de expansión inicial y persistencia, eficacia o seguridad de cilta-cel. Se precisan datos de seguimiento más prolongado para determinar el impacto clínico a largo plazo de la inmunogenicidad.

Datos de soporte de un entorno post-comercialización

El TAC proporcionó un informe de seguridad exhaustivo y completo de cilta-cel procedente de datos post-comercialización (de la base de datos *GMS Global Safety Database*, con resultados desde el 28 de febrero 2022 hasta el 31 de enero 2023), que incluía datos de un análisis estratificado por datos demográficos del paciente (sexo y edad) y características de los pacientes (como gravedad, indicación, eventos de interés y resultados), donde se incluía un resumen de los casos mortales. La exposición acumulada estimada en el entorno post-comercialización de cilta-cel fue de n = 475 pacientes. Se informó de n = 290 eventos en n = 141 casos. Entre los 141 casos/eventos post-comercialización, n = 14 fueron mortales (10 %), correspondiendo con los siguientes términos de MedDRA: síndrome de disfunción orgánica múltiple y shock séptico; infección por adenovirus; paro cardíaco y hemorragia cerebral; COVID-19; SLC; linfohistiocitosis hemofagocítica; ICANS; insuficiencia respiratoria; septicemia y embolia séptica. El resto de los eventos, cuando se conocieron (56 %; 162/290) se resolvieron (21 %; 61/290), otros no se resolvieron (19 %; 55/290) y otros estaban en proceso de resolución (9 %; 27/290).

Discusión

La eficacia y seguridad de cilta-cel se evaluó en un conjunto de pacientes que había recibido de uno a tres tratamientos previos, incluidos un agente IMD y un IP, y que habían presentado PE al último tratamiento y eran refractarios a lenalidomida. Los resultados proceden principalmente del estudio de fase 3, *CARTITUDE-4*, EC aleatorizado, abierto, y multicéntrico. Los datos obtenidos en este EC proporcionan un mayor nivel de certidumbre en comparación con los resultados del estudio inicial de fase 1b/2 de un solo brazo, *CARTITUDE-1*, cuyos resultados se han tenido en cuenta como datos de soporte. Los datos de este estudio de fase 3 permitieron obtener la autorización completa de comercialización de cilta-cel.

En cuanto a la elección del grupo de control y la terapia puente, en general, la elección del esquema de tratamiento para el MM depende de la exposición previa a los medicamentos disponibles y de la respuesta alcanzada. Las opciones para tratar a los pacientes refractarios a la lenalidomida incluyen DPd y PVd, según el estado de refractariedad a bortezomib o daratumumab, por lo tanto, la elección de las dos combinaciones refleja el estándar actual de tratamiento para la población de pacientes seleccionada, y su uso como comparadores y terapia puente se ha considerado apropiado, ya que se usaron como terapia puente en ambos brazos. Existen otros comparadores en la práctica clínica habitual (como es el caso de IsaKd, como régimen preferente en nuestro entorno) cuyos resultados de eficacia y seguridad serán discutidos posteriormente. Las dos combinaciones seleccionadas en el brazo control se consideran apropiadas, por presentar cierta similitud de población con respecto a la del estudio *CARTITUDE-4*, en particular en lo que respecta a la proporción de pacientes refractarios a lenalidomida en sus estudios pivotaes.

CARTITUDE-4 es un ensayo multicéntrico y multinacional, realizado en 81 hospitales y en 16 países, donde la población europea y española han estado bien representadas. La población de pacientes estaba muy seleccionada, tenían una mediana de edad de 61 años, con buen estado funcional (grado funcional 0-1), y era selectiva con respecto a comorbilidades y disfunción orgánica, y la mayoría de los pacientes había sido sometida previamente a un autoTPH. La mediana de líneas previas fue de 2, con un pequeño porcentaje (15 %) de pacientes triple-refractarios, donde un 32,5 % de los pacientes había recibido 1 línea de tratamiento previa. Los datos sobre pacientes ≥ 75 años, y con comorbilidades son limitados en el ensayo principal y faltan datos comparativos sólidos sobre el beneficio en estas poblaciones. Los pacientes previamente tratados con otras terapias dirigidas contra BCMA fueron excluidos del ensayo principal. Con respecto a esto, cabe mencionar que además, existen datos limitados publicados de la eficacia de secuenciar tratamientos con un mismo mecanismo anti-BCMA (^{46, 47}), por lo que hay incertidumbre a la hora de valorar la secuencia de tratamientos que contengan un mecanismo de acción similar.

La dosis de cilta-cel, 75×10^6 linfocitos CAR-T+ viables/kg de peso corporal, sin superar 1×10^8 linfocitos CAR-T+ viables es la misma dosis que la de la autorización inicial.

La variable de eficacia elegida como variable principal, SLP se considera aceptable, mientras que la SG fue considerada como variable secundaria clave. Los criterios de valoración clave fueron las tasas de RC + RCe, TGR, EMR, SG y tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas, variables que fueron evaluadas en este orden según un algoritmo jerárquico con el objetivo de controlar el error de tipo I. Este diseño proporciona mayor validez a los resultados. Además, de forma exploratoria, se evaluaron otras variables, entre las que se incluyen índices de calidad de vida.

El seguimiento de los pacientes en *CARTITUDE-4* fue de una mediana de 15,9 meses, lo cual es un tiempo de seguimiento muy corto, aunque es esperable que pueda disponerse de datos publicados a largo plazo en un futuro próximo. En particular, con respecto a la variable principal, se demostró un aumento de forma estadísticamente significativo de la SLP (valor de $p < 0,0001$) en el brazo que recibió cilta-cel frente a los regímenes estándar (HR = 0,26, IC del 95 %: 0,18; 0,38) en la población ITT, con unas medianas de SLP no alcanzadas en el caso de cilta-cel frente 11,8 meses en el brazo de regímenes estándar. Se observó un cruce temprano en las curvas de supervivencia. Las muertes en el brazo de cilta-cel ocurrieron antes de haber recibido el tratamiento. Este cruce de curvas podría deberse al impacto

de la terapia puente, la agresividad de la enfermedad, el beneficio a largo plazo de cilta-cel o bien a un sesgo de selección de la población. En cualquier caso, estos resultados en la variable SLP, teniendo en cuenta el mal pronóstico que presentan estos pacientes se consideran de una magnitud clínicamente relevante. Además, el efecto sobre la SLP fue consistente en los distintos subgrupos pre-especificados, como los pacientes que habían recibido una línea previa de tratamiento, y los pacientes con mayor carga tumoral, alto riesgo citogenético y estadio ISS-III.

Por otro lado, durante la evaluación de los resultados no se identificaron posibles características que permitiesen identificar el subgrupo de pacientes que progresaba rápidamente hacia la muerte. Las consultas a expertos realizadas durante la evaluación de la autorización de comercialización indicaron que no se debía excluir a los pacientes con alto riesgo de forma sistemática para su tratamiento, pero en la medida de lo posible controlar la progresión de la enfermedad con tratamientos puente óptimos. Por ello, ante la posibilidad de que exista un subgrupo de pacientes de alto riesgo de progresión y muerte en el brazo experimental (cilta-cel), se ha emitido una advertencia sobre posibles pacientes que podrían no obtener beneficio de este tratamiento, con la que se pretende abordar la incertidumbre surgida ante el cruce de las curvas de supervivencia. Además, se añade la recomendación de optimizar la elección del tratamiento puente en beneficio del paciente.

El cruce de las curvas de supervivencia no es un evento exclusivamente observado con cilta-cel. En el EC principal para la autorización de ide-cel en 3ª línea (*KarMMa-3*) también se observó un cruce de curvas, que pudiera haber sido debido al paso de pacientes del brazo control al brazo experimental (ide-cel) tras haber presentado PE. Las características basales de los pacientes que experimentaron una muerte temprana indicaron que pudiera deberse a que un grupo de especial mal pronóstico habría sido asignado al azar a la rama experimental de ide-cel. En este subgrupo se encontraban especialmente los pacientes con presencia de anomalías citogenéticas de alto riesgo, pero posiblemente también los pacientes con estadio R-ISS III, presencia de plasmocitoma extramedular o alta carga tumoral. No obstante, al igual que con cilta-cel, no resultó claro qué características pronósticas podrían estar detrás de esta rápida progresión, por lo que también se indicó que, si los pacientes tienen una enfermedad rápidamente progresiva, la enfermedad debe ser controlada con una terapia puente óptima con el fin de que los pacientes puedan acceder a terapia con CAR-T en la mejor situación clínica.

Con respecto al estudio de las variables secundarias clave, en todas se observaron resultados a favor del tratamiento con cilta-cel, por lo que sustentan el beneficio observado en la variable principal. Tanto en la tasa de RC o mejor (RC + RCe), como en la TGR, el OR estratificado estimado fue estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$) y favorable al tratamiento con cilta-cel (OR = 10,3; IC del 95 %: 6,5; 16,4, para las tasas de RC o mejores; y OR = 3,0; IC del 95 %: 1,8; 5,0; para la TGR). Los resultados también fueron consistentes en los subgrupos mencionados anteriormente.

La EMR se considera un posible marcador pronóstico de supervivencia, superior a otros marcadores de la práctica clínica habitual, como la citogenética, la escala R-ISS o la respuesta convencional, aunque esta relación no está confirmada de forma robusta; y en el caso de terapias avanzadas, es esperable, que surjan nuevas técnicas de detección más específicas y con un mejor potencial de evaluar la respuesta. La tasa de EMR fue aproximadamente 4 veces más elevada en los pacientes que recibieron cilta-cel frente al brazo de regímenes de tratamiento estándar (OR = 8,7; IC del 95 %: 5,42; 13,90, valor de $p < 0,0001$), con unos porcentajes del 23,6 % en el brazo de cilta-cel frente al 7,1 % en el brazo de los regímenes de tratamiento estándar. Además, las tasas de respuesta se han visto respaldadas por los datos de EMR negativa mantenida en el tiempo, con una tasa más elevada de EMR negativa en el brazo de tratamiento con cilta-cel respecto al brazo control (4,9% vs 0,9%, respectivamente).

Con respecto a los datos de calidad de vida, en la puntuación total de síntomas de *MySym-Q*, los resultados fueron favorables al tratamiento con cilta-cel, ya que la mediana de tiempo hasta un empeoramiento sostenido de los síntomas del MM fue de 18,9 meses (IC del 95 %: 16,8; NE) en el brazo control frente a 23,7 meses (IC del 95 %: 22,1; NE) en el brazo de cilta-cel (HR = 0,42; IC del 95 %: 0,26; 0,68; valor de $p = 0,0003$). No obstante, el diseño abierto del estudio limita la interpretación, siendo en este caso complejo definir el beneficio real en calidad de vida de este tratamiento.

Por último, los datos iniciales de SG sugieren una mayor supervivencia en el brazo de ciltacel frente a los regímenes de tratamiento estándar (HR = 0,78; IC del 95 %: 0,50; 1,20; valor de $p = 0,2551$). Sin embargo, el gráfico KM para la SG indicó que las curvas se cruzaban, y la mejora de la supervivencia con ciltacel no se observó hasta el mes 11-12. Las muertes tempranas se observaron en el brazo de ciltacel (en lo que respecta a la SG pero también en la SLP) tras la aleatorización pero antes de recibir el tratamiento con ciltacel. Los datos actualizados de SG del 13 de diciembre de 2023 fueron consistentes en la SG alcanzada con ciltacel en el análisis primario (el número de eventos fue de 77 (36,5 %) en el brazo control y de 48 (23,1 %) en el brazo de ciltacel, respectivamente). Por lo tanto, aunque los datos del análisis primario en SG no se consideraron concluyentes, si se considera que respaldan los resultados de la variable principal y el resto de las variables secundarias clave. En este sentido, se espera que, una vez publicados, los datos de un seguimiento a largo plazo apoyen los resultados obtenidos y reduzcan en gran medida las incertidumbres existentes del análisis primario. Las características basales en base a un número determinado de subgrupos estaban bien equilibradas en los dos brazos; y a pesar de que se observaron diferencias en la dosis del tratamiento puente (pomalidomida y bortezomib) entre ambos brazos, estas diferencias no se han considerado suficientes.

Y con respecto a los datos de DR, éstos se consideraron inmaduros en el momento de corte de datos, con una mediana de DR en el brazo control de 16,6 meses (IC del 95 %: 12,9; NE) y NE en el brazo de ciltacel, por lo que no se puede concluir nada al respecto.

Por lo general, las células CAR-T requieren una expresión media de 2 000-3 000 moléculas diana/célula para lograr respuestas clínicas adecuadas. Existen estudios que indican que una baja expresión de antígenos y/o niveles heterogéneos de expresión podrían tener una influencia negativa en los resultados de eficacia con las CAR-T, al seleccionarse las células de mayor expresión frente a aquellas con expresión baja o nula de BCMA (^{48, 49}). Un análisis detallado de la intensidad de la expresión de BCMA en los pacientes del estudio *CARTITUDE-4* indicó que no hubo diferencias en la tasa de SLP a los 12 meses, la TGR o la tasa de RC o mejor según la intensidad de la expresión de BCMA en los pacientes, midiendo cuanto por encima o por debajo estaba la intensidad con respecto a unos valores medios. Todos los pacientes del EC expresaron BCMA con niveles similares. En el futuro, es esperable que tras el análisis de los resultados de múltiples estudios con CAR-T se pueda decidir si los niveles de BCMA pueden utilizarse como un biomarcador de la respuesta al tratamiento.

En cuanto a los pacientes en recaída, 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 (1 frente a 2 o 3), edad, o el hecho de tener enfermedad extramedular, en general, no parece que hayan afectado a los resultados de ciltacel frente a los resultados de los regímenes de tratamiento estándar, ya que los resultados de eficacia de ciltacel son consistentes con los resultados del análisis primario en la población total (⁴³). El desarrollo de anticuerpos anti-medicamento podría ser un mecanismo, que, como se acaba de indicar, no parece que haya tenido efecto. También podría ser que los fragmentos transgénicos y/o murinos de los CAR sean procesados y presentados por HLA (complejo de antígenos de reconocimiento del sistema inmune requerido para el reconocimiento por parte de células T naturales) y sirvan como objetivo citotóxico de las células T. También es posible que niveles muy altos de BCMA en pacientes con una carga tumoral alta puedan desempeñar un papel en el bloqueo e inactivación de los receptores de células CAR-T. La pérdida de antígeno tumoral parece que ha sido un mecanismo de escape poco común después del tratamiento con ciltacel, y con otras terapias dirigidas contra BCMA, y hasta el momento, se han identificado pocos casos de pérdida de BCMA (^{50, 51, 52}). En este sentido, se piensa que los pacientes que recayeron no fue tanto debido a la falta de expresión de BCMA en el tumor, sino más bien a una falta de persistencia de las células CAR-T+, por destrucción inmune o por agotamiento. Se desconoce si los pacientes que recayeron, y recibieron tratamientos anti-mieloma posteriores, pudieron responder a otros tratamientos dirigidos contra BCMA, ya que no se dispone de esos datos.

Con respecto a la seguridad, el tamaño de la base de datos de seguridad se considera adecuada (estudio principal, $n = 196$ y estudios agrupados $n = 502$) conociendo la rareza de la indicación. Sin embargo, algunos EA menos frecuentes

pueden no haber sido detectados. El perfil de seguridad de ciltacel es consistente con lo previamente descrito en pacientes más pretratados, así como lo observado con otras terapias CAR-T e inmunoterapias para el MM. El tiempo medio de seguimiento de la última fecha de corte de datos evaluada fue de 15,9 meses, por lo que podrían no haber sido detectadas algunas toxicidades a largo plazo, como son las citopenias y neurotoxicidad persistente, las neoplasias secundarias y las infecciones de inicio tardío.

El perfil de seguridad de las células CAR-T es conocido, con una elevada incidencia de citopenias, diarrea, fatiga, y trastornos del sistema inmunológico (entre los que se incluyen SLC, ICANS e hipogammaglobulinemia) e infecciones. Además, se han notificado trastornos del movimiento/parkinsonismo relacionados con el tratamiento. También se ha observado parálisis de los nervios craneales con una incidencia elevada. En comparación con el brazo de los regímenes de referencia, los EA son más graves, y en muchos casos se alcanzaron los EA de grado 4 tras el tratamiento con ciltacel. Las neoplasias malignas fueron notificadas en ambos brazos de tratamiento con una frecuencia similar. En general, estos EA son potencialmente mortales, por lo que requieren un diagnóstico y tratamiento precoz. No obstante, son tratables siguiendo las recomendaciones indicadas en FT. A pesar de algunas diferencias en términos de porcentaje entre las incidencias de algunos EA en los estudios agrupados con respecto a las del estudio *CARTITUDE-4*, el perfil de seguridad y clases de EA notificados son consistentes entre ambos conjuntos de seguridad. Por lo general, las incidencias son más elevadas en los estudios agrupados, lo cual es indicativo de la evolución y gravedad de la enfermedad y el tratamiento previo con distintos regímenes antimieloma.

Con esta terapia, el 83 % de los pacientes de los estudios agrupados comunicó SLC. La mediana de duración fue ≤ 18 días. Durante el tratamiento con linfocitos CAR-T, también puede aparecer síndrome de neurotoxicidad o encefalopatía relacionada con las CAR-T (ICANS) con distintos síntomas, que incluyen confusión de leve a grave, temblores o, más raramente, convulsiones. También puede causar pérdida de memoria. Este síndrome casi siempre se asocia con el SLC y normalmente se produce más tarde que el SLC (entre 1 y 4 semanas después de la infusión de linfocitos CAR-T). Es reversible, aunque algunos síntomas pueden tardar más tiempo en resolverse. La neurotoxicidad reportada en los diferentes estudios con ciltacel (23 %) es comparable a la reportada con otras terapias CAR-T como idecel, siendo del 11 % la correspondiente a ICANS. La mediana de tiempo desde la infusión de ciltacel hasta la primera aparición de ICANS fue de 8 días y la mediana de duración fue de 3 días, por lo que a excepción de un paciente donde la duración fue de 26 días, las toxicidades no fueron tardías. Con respecto a los trastornos del movimiento y parkinsonismo, estos eventos fueron más frecuentes en los pacientes de los estudios agrupados ($n = 9$), y solo se reportó en uno de los pacientes del estudio *CARTITUDE-4*. El parkinsonismo fue un EA prolongado en el tiempo y en alguno de los casos notificados no se resolvió. Estos pacientes con casos de parkinsonismo no respondieron a agonistas de la dopamina, y esto podría ser indicativo que, estos desordenes del movimiento no reflejan la misma fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Otras neurotoxicidades observadas tras el tratamiento con ciltacel fueron las parálisis de los nervios craneales, tanto en los estudios agrupados ($n = 27$) como en el estudio principal *CARTITUDE-4* ($n = 16$). El TAC informó que podría haber una asociación entre la neurotoxicidad dopaminérgica relacionada con las células T, y el número de células T CD8+ y CD4+, por lo que sería importante la proporción de células CD4+-CAR-T+ /CD8+-CAR-T+, asociación que ha sido estudiada en modelos preclínicos. Por lo que, en la actualidad, no se puede descartar la posible contribución de ciltacel (y de las células CAR-T dirigidas a BCMA en general) a las vías y procesos proinflamatorios relacionados con la EP, que conducen a la muerte de células neuronales. Las neoplasias malignas secundarias son un riesgo bien conocido en pacientes con MM⁽⁵³⁾. Los pacientes con MM con supervivencia a largo plazo pueden desarrollar cualquier tipo de neoplasia secundaria, siendo unas de las más frecuentes la LMA y los Síndromes Mielodisplásicos (SMD). Se debe tener en cuenta que los pacientes tratados en *CARTITUDE-4* han estado expuestos a una mediana de 2 (intervalo: 1 a 3) líneas de tratamiento previas, y cada una de ellas conlleva un riesgo potencial de neoplasias secundarias. La tasa de incidencia de neoplasias fue similar entre ambos brazos. En lo que respecta a las neoplasias hematológicas, en el brazo control no se notificó ninguna neoplasia hematológica, y en el brazo de ciltacel hubo 5 casos de neoplasias hematológicas, incluido un linfoma periférico de células T no especificado. Este último tipo de neoplasia sería la más plausible y

potencialmente relacionada con el tratamiento con cilta-cel por inserción génica del vector lentiviral que podría conducir a oncogénesis. El TAC propuso que pudiera haber un clon preexistente previo que sería el responsable del desarrollo del linfoma de células CAR-T+. Se espera más investigación sobre la posibilidad de integración del lentivirus en la región no traducida 3' (3' UTR) del gen PBX2. Esta investigación se utilizará para la generación de señales de farmacovigilancia. También se está evaluando si este riesgo está relacionado con el tipo de producto. Por lo que, a día de hoy, no se puede descartar que el tratamiento con cilta-cel pueda ser generador de neoplasias malignas secundarias. La EMA está llevando a cabo una evaluación exhaustiva de los casos de neoplasias malignas de varias terapias CAR-T autorizadas en Europa, entre las que se encuentran ide-cel y cilta-cel que tienen esta indicación, y una vez finalicen los EC se implementarán las medidas reguladoras oportunas. En FT se advierte de la posibilidad de que se generen neoplasias secundarias. En lo que respecta a los EA graves ≥ 3 , la mayor tasa de incidencia en el brazo de cilta-cel puede explicarse por los EA de neurotoxicidad y SLC, atribuidos a cilta-cel en monoterapia. Las infecciones reportadas están en consonancia con otros datos previos de terapia con células CAR-T anti CD19 (⁵⁴). La elevada frecuencia de citopenias es esperada dado que la quimioterapia de linfodepleción es una parte fundamental del tratamiento y se da solo unos días antes del tratamiento con cilta-cel, no obstante, se trata de un EA frecuentemente reportado tras la terapia con CAR-T (^{55, 56}). En lo que respecta a las citopenias $\geq$ grado 3 fueron más elevadas en el brazo de cilta-cel frente al brazo control (93,8 % y 86,1 % respectivamente) y lo mismo ocurrió con la hipogammaglobulinemia $\geq$ grado 3 (90,9 % frente a 71,6 %).

Con respecto a la experiencia post-comercialización, en términos de seguridad, la mayoría de los acontecimientos notificados (incluidos los casos mortales) pueden considerarse coherentes con el perfil de seguridad conocido de cilta-cel y las posibles complicaciones derivadas del mismo.

Para pacientes con MMRR que son refractarios a lenalidomida en el contexto de segunda línea en adelante, es decir tras una primera recaída, se encuentran autorizadas las combinaciones previamente mencionadas en la introducción.

Los brazos control y terapia puente se consideran tratamientos estándar de referencia en la población objeto de tratamiento con cilta-cel, además las poblaciones incluidas en los estudios pivotaes de estos medicamentos presentan cierta similitud con la del estudio *CARTITUDE-4*, en particular en lo referente a la refractariedad a lenalidomida. Como se ha comentado previamente, el EC comparativo muestra diferencias clínicamente relevantes y significativas en la variable principal, SLP tras el tratamiento con cilta-cel frente a las otras dos combinaciones, beneficio que se ha visto respaldado en otras variables secundarias clave, como son las tasas de respuesta y la tasa de EMR negativa. Los datos del análisis primario de los resultados en SG no han sido concluyentes, pero el último análisis realizado apoya el resultado en la variable principal. Además de los datos agrupados del brazo control, se dispone de los datos de subgrupos en función del régimen de tratamiento. En la variable principal, el HR fue de 0,26 (IC del 95 %: 0,18; 0,39) y de 0,31 (IC del 95 %: 0,13; 0,72) para el subgrupo de pacientes que recibieron DPd y el PVd, como terapia puente previa a cilta-cel, respectivamente, frente a los que recibieron únicamente el tratamiento con DPd y PVd, respectivamente. La tasa de RC o mejor fue 75,3 % o 57,7 % en los pacientes que recibieron DPd o PVd como terapia puente seguida de cilta-cel frente a tasas de 24,0 % o 7,1 % en los pacientes que recibieron DPd o PVd como tratamiento de estudio, con unas OR de 9,6 (IC del 95 %: 6,0; 15,5) o 17,7 (IC del 95 %: 3,5; 91,0), respectivamente. La TGR también fue mayor en el brazo que recibió posteriormente cilta-cel frente a la del brazo que recibió únicamente DPd o PVd, 86,8 % (IC del 95 %: 81,0; 91,4) o 69,2 % (IC del 95 %: 48,2; 85,7) frente a 69,4 % (IC del 95 %: 62,2; 76,0) o 53,6 % (IC del 95 %: 33,9; 72,5), respectivamente. Para esta variable, las OR fueron de 2,9 (IC del 95 %: 1,7; 4,9) o de 2,0 (IC del 95 %: 0,6; 6,0), respectivamente. Estos resultados están en consonancia con lo observado en los estudios que dieron lugar a la autorización de PVd y DPd.

Los resultados de la autorización de la combinación PVd proceden del estudio *CC-4047-MM-007* (⁵⁶). El 54 % de los pacientes eran varones, con una mediana de edad de 68 años, el 94,1 % de los pacientes presentó un estadio ECOG 0-I; el 82,6 % presentó un estadio ISS I-II; y el 19,7 % de los pacientes presentaban un alto riesgo citogenético. La mediana del número de líneas previas fue de 2 (intervalo 1; 4). Aproximadamente un 70 % de los pacientes eran refractarios a

lenalidomida, alrededor de un 40 % de los pacientes se encontraban en su primera recaída y aproximadamente un 73 % de los pacientes había recibido bortezomib como tratamiento previo. Tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de la SLP fue de 11,20 meses (IC del 95 %: 9,66; 13,73) en el brazo de PVd, y en el brazo de Vd la mediana de la SLP fue de 7,1 meses (IC del 95 %: 5,88; 8,48). En los pacientes que habían recibido una línea antimieloma previa, la mediana de la SLP fue de 20,73 meses (IC del 95 %: 15,11; 27,99) en el brazo de PVd y de 11,63 meses (IC del 95 %: 7,52; 15,74) en el brazo Vd (HR = 0,54; IC del 95 %: 0,36; 0,82). Los EA notificados con mayor frecuencia fueron neutropenia (54,0 %), trombocitopenia (39,9 %) y anemia (32,0 %). Otros EA notificados con mayor frecuencia incluyeron neuropatía sensitiva periférica (48,2 %), fatiga (38,8 %), diarrea (38,1 %), estreñimiento (38,1 %) y edema periférico (36,3 %).

El estudio *APOLLO*, *MMY3013*^(57, 58) dió lugar a la autorización de daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona a dosis bajas (DPd) en pacientes con MM que habían recibido al menos una línea de tratamiento previa con lenalidomida y un IP. El 53 % de los pacientes eran varones, y la mediana de edad de los pacientes fue de 67 años, el 91,8 % de los pacientes presentó un estadio ECOG 0-1, el 65,85 % de los pacientes presentaban un estadio II del sistema R-ISS, y el 35,07 % de los pacientes presentaban un alto riesgo citogenético. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento previas (intervalo: 1; 5). Todos los pacientes habían recibido un tratamiento previo con un IP y lenalidomida y el 56 % de los pacientes había recibido un autoTPH. El 96 % de los pacientes había recibido un tratamiento previo con bortezomib. La mayoría de los pacientes eran refractarios a lenalidomida (el 80 %), a un IP (el 48 %), o tanto a un IMD como un IP (el 42 %). Solo un 11 % de los pacientes había recibido 1 línea de tratamiento previa; en este caso, todos eran refractarios a lenalidomida y el 32,4 % tanto a lenalidomida como a un IP. Con una mediana de seguimiento de 16,9 meses, la mediana de la SLP en el brazo DPd en comparación con el brazo Pd fue de 12,4 meses frente a 6,9 meses respectivamente (HR = 0,63; IC del 95 %: 0,47; 0,85; valor de p = 0,0018). Los EA más frecuentes de cualquier grado (≥ 20 % de pacientes) con daratumumab (tanto con la formulación IV como con la subcutánea, SC) administrado tanto en monoterapia como en combinación fueron reacciones en el sitio de la perfusión (disminuyeron en la formulación SC), fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, fiebre, tos, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, neuropatía periférica sensitiva e infección del tracto respiratorio superior.

Se dispone también de un análisis de la SLP y la TGR en función del tipo de terapia recibida previamente y estado refractario en la población ITT. En concreto se dispone de los datos de 208 pacientes del brazo de cilta-cel que habían fallado a un tratamiento previo con daratumumab, bortezomib y carfilzomib, y que el TAC proporcionó como información de soporte para justificar los mejores resultados obtenidos con cilta-cel en los pacientes que habían progresado o eran refractarios a tratamientos previos que incluían estos medicamentos (DVd, KDd e IsaKd). El subgrupo de pacientes que eran refractarios a isatuximab no tuvo suficiente tamaño muestral como para extraer conclusiones. La mediana de la SLP fue de 19,3 meses (IC del 95 %: 13,2; NE) en los pacientes refractarios a bortezomib (n = 55), NE (IC del 95 %: 15,5; NE) en los pacientes refractarios a carfilzomib (n = 51), y de 18,0 meses (IC del 95 %: 9,3; 22,8) en los pacientes refractarios a daratumumab (n = 48), respectivamente. En términos de tasa de respuesta, estas fueron del 74,6 % (IC del 95 %: 61,0; 85,3), del 80,4 % (IC del 95 %: 66,9; 90,2) y del 68,8 % (IC del 95 %: 53,8; 81,3), respectivamente.

En el estudio *CASTOR*, *MMY3004*⁽⁵⁹⁾, un estudio de fase 3, controlado, abierto, aleatorizado, se comparó el efecto del tratamiento con daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona (DVd) frente al tratamiento con Vd en pacientes con MMRR que habían recibido al menos un tratamiento previo. Se aleatorizó a un total de 498 pacientes, 59,2 % eran varones, tenían una mediana de edad de 64 años, el 95,4 % presentaron un estadio ECOG 0-1; el 80,2 % presentaba estadio ISS I-II, siendo el 6,9 % de los pacientes de alto riesgo citogenético. La mediana de líneas previas fue de 1 (intervalo: 1; 11). El 69 % de los pacientes había recibido un IP previo (el 66 % había recibido bortezomib) y el 76 % de los pacientes había recibido un IMD (el 42 % había recibido lenalidomida). Al inicio, el 32 % de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento. El 33 % de los pacientes eran refractarios sólo a un IMD, y el 28 % eran refractarios a lenalidomida. Los resultados de un análisis actualizado de la SLP realizado tras una mediana de seguimiento de 50 meses continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del brazo de DVd en comparación con el brazo de Vd. La mediana de la SLP fue de 16,7 meses en el brazo de DVd y de 7,1 meses en el brazo

de Vd (HR = 0,31; IC del 95 %: 0,24; 0,39; valor de $p < 0,0001$). Tras una mediana de seguimiento de 73 meses, el brazo de DVd demostró una ventaja en la SG sobre el brazo de Vd (HR = 0,74; IC del 95 %: 0,59; 0,92; valor de $p = 0,0075$). La mediana de la SG fue de 49,6 meses en el brazo de DVd y de 38,5 meses en el brazo de Vd. Por último, en relación con las tasas de respuesta, la TGR obtenida fue del 82,9 % frente al 63,2 % en el brazo DVd frente al Vd, respectivamente. En este sentido, la mediana de la DR no se alcanzó en el brazo DVd y fue de 7,9 meses en el brazo Vd. Los EA más frecuentes de cualquier grado (≥ 20 % de los pacientes) de los pacientes que han sido tratados en las distintas combinaciones de daratumumab a lo largo de los EC han sido reacciones en el lugar de perfusión, fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, fiebre, disnea, tos, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, astenia, neuropatía periférica sensitiva e infección del tracto respiratorio superior.

La seguridad y la eficacia de la combinación formada KDd frente a Kd, se evaluó en el ensayo *CANDOR*, 20160275^(60, 61, 62), un ensayo de fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico. Fueron incluidos y aleatorizados en una relación de 2:1 un total de 466 pacientes con MMRR que habían recibido previamente de 1 a 3 líneas de tratamiento. El 57,5 % de los pacientes eran varones, con una mediana de 64 años, el 94,8 % de los pacientes presentó estadio ECOG 0-1, el 81,3 % estadio ISS I-II, y un 15,9 % de los pacientes presentó un alto riesgo citogenético. La mediana de líneas de tratamiento previas de los sujetos fue de 2,0 (intervalo de 1 a 4) en el brazo KDd y de 1,5 en el brazo Kd; con el 45,9 % de los pacientes que habían recibido una línea y el 31,1 % de los pacientes que habían recibido 2. El 90 % de los pacientes había recibido un tratamiento previo con bortezomib y el 29 % era refractario a bortezomib. En el grupo de KDd, la proporción de sujetos que había recibido un trasplante (62,5 %) era superior a la del grupo de Kd (48,7 %). En el momento del análisis de la SLP (a los 17 meses) se demostró una mejora en la SLP en el brazo de KDd en comparación con el brazo de Kd (HR = 0,63; IC del 95 %: 0,46; 0,85; valor de $p = 0,0014$), con una mediana de SLP que no fue estimable en el brazo de KDd y fue de 15,8 meses en el brazo de Kd. En esta población de pacientes, la TGR fue del 84,3 % frente a 74,7 %, respectivamente (OR = 1,92; IC del 95 %: 1,84; 3,13). La mediana de la DR fue NE para el brazo de KDd y para el brazo de Kd fue de 16,6 meses (13,9; NE). En pacientes que habían recibido previamente lenalidomida (42,3 %), la mediana de SLP fue NE en el brazo de KDd, frente a 12,1 meses en el brazo de Kd (HR = 0,52; IC del 95 %: 0,34; 0,80), la TGR fue 78,9 % frente a 74,3 % (OR = 1,29; IC del 95 %: 0,65; 2,54). En pacientes refractarios a lenalidomida (33 %), la mediana de SLP fue NE en el grupo de KDd frente a 11,1 meses en el grupo de Kd (HR = 0,45; IC del 95 %: 0,28; 0,74), la TGR fue 79,8 % frente a 72,7 % (OR = 1,48; IC del 95 %: 0,69; 3,20). En un análisis actualizado^(61, 62), la mediana de SLP alcanzada con KDd fue de 28,4 meses frente a 15,2 meses con Kd (HR = 0,64; IC del 95 %: 0,49; 0,83), tras una mediana de seguimiento de 39 meses en el grupo KDd, con una TGR del 84 %. En el subgrupo de pacientes refractarios a lenalidomida, la mediana de SLP fue de 28,1 meses con KDd frente a 11,1 meses con Kd (HR = 0,46; IC95% 0,28; 0,73). En el momento del análisis final, 148 sujetos (47,4 %) en el brazo de KDd y 80 sujetos (51,9 %) en el brazo de Kd habían fallecido. La mediana de la SG (IC del 95 %) fue de 50,8 (44,7; NE) meses para el brazo de KDd y de 43,6 (35,3; NE) meses para el grupo de Kd, con un HR = 0,78 (IC del 95 %: 0,60; 1,03; valor p unilateral = 0,0417). Este valor p unilateral no cumplió el nivel de significación estadística de 0,021 en este análisis final. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 50,6 meses en el brazo de KDd y de 50,1 meses en el brazo de Kd.

En este sentido, aunque como se ha indicado, la combinación KDd es superior al régimen formado por Kd, Kd podría ser una opción para pacientes refractarios a lenalidomida y que han recibido previamente daratumumab en primera línea. El EC en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de Kd en comparación con bortezomib y dexametasona (Vd) fue el estudio *ENDEAVOR*⁽⁶³⁾ de fase 3 aleatorizado, abierto, multicéntrico incluyó un total de 929 pacientes con MMRR que habían recibido previamente de 1 a 3 líneas de tratamiento. Los datos demográficos y las características basales del estudio estuvieron equilibradas entre los dos brazos. Aproximadamente la mitad de los pacientes había recibido 1 línea previa de tratamiento y la otra mitad ≥ 2 . De los pacientes aleatorizados, el 54 % de ellos había recibido un tratamiento previo con bortezomib, el 38 % un tratamiento previo con lenalidomida, y el 25 % era refractario a lenalidomida. El resto de características también estuvieron equilibradas: la edad (65 años, rango 30-89 años), el sexo (51% de varones), el estado funcional ECOG (45 % con estado funcional 1), las mutaciones genéticas de alto riesgo, consistiendo en subtipos

genéticos t(4;14) o t(14;16) en el 10 % o más de las células plasmáticas cribadas, o delección 17p en ≥ 20 % de células plasmáticas (23 %), y enfermedad en estadio III del ISS basal (24 %). El estudio mostró una mejora significativa en la SLP en pacientes del grupo Kd, respecto a los pacientes del grupo Vd, de 18,7 meses frente a 9,4 meses (HR = 0,53; IC del 95%: 0,44; 0,65; valor $p < 0,0001$). En pacientes refractarios a lenalidomida (25 %), la mediana de SLP fue 8,6 meses en el grupo de Kd frente a 6,6 meses en el grupo Vd (HR = 0,80; IC del 95 %: 0,57; 1,11). La mediana de la SG fue de 47,6 frente a 40,0 meses respectivamente (HR = 0,79, IC del 95 %: 0,65; 0,96, valor de $p = 0,010$). Con una mediana de seguimiento de 37 meses, en un análisis intermedio preespecificado (después de 189 muertes en el grupo Kd y 209 muertes en el grupo Vd, 80 % de los eventos especificados), se observó una ventaja estadísticamente significativa en la SG en pacientes del grupo Kd en comparación con los pacientes del grupo Vd (HR = 0,791; IC del 95%: 0,65; 0,96; valor de $p = 0,010$).

Los EA más frecuentes (que aparecieron en > 20 % de los sujetos) notificados en los EC con carfilzomib incluyen anemia, fatiga, trombocitopenia, náuseas, diarrea, pirexia, disnea, infección del tracto respiratorio, tos y neutropenia. En el estudio *CANDOR* en el que se comparó la administración de KDd frente al tratamiento Kd, los casos de fallecimiento por EA ocurridos en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis del tratamiento del estudio representaron un 10 % de los pacientes del grupo de KDd frente al 5 % de los pacientes del grupo de Kd. La causa de muerte más común entre los pacientes de los dos grupos (KDd frente a Kd) fueron las infecciones (5 % frente al 3 %). El riesgo de presentar EA con desenlace mortal durante el tratamiento fue mayor entre los sujetos de ≥ 65 años. Se han notificado EAG en un 56 % de los pacientes en el brazo de KDd y en un 46 % de los pacientes en el brazo de Kd. Los EAG más frecuentes notificados en el brazo de KDd en comparación con el brazo de Kd fueron anemia (2 % frente al 1 %), diarrea (2 % frente a 0 %), pirexia (4 % frente a 2 %), neumonía (12 % frente al 9 %), gripe (4 % frente al 1 %), sepsis (4 % frente al 1 %) y bronquitis (2 % frente al 0 %).

La combinación formada por IsaKd fue evaluada en el estudio *IKEMA, EFC15246*⁽⁶⁴⁾, un estudio aleatorizado, abierto, en paralelo, y de fase 3. Los pacientes ($n = 302$) fueron aleatorizados para recibir IsaKd o el brazo control (Kd). Había un 56 % de varones, y la mediana de edad de los pacientes fue de 64 años, todos los pacientes presentaban un estadio ECOG 0-1, el 53,0 % y el 31,1 % de los pacientes presentaba un estadio ISS I y II respectivamente, el 25,8 % y el 59,6 % de los pacientes un R-ISS I y II respectivamente, y el 24,2 % de los pacientes presentaba anomalías cromosómicas de alto riesgo. La mediana del número de líneas de terapia previas fue 2 (intervalo: 1; 4) con un 44,4 % de los pacientes que recibieron 1 línea de terapia previa. En general, el 89,7 % de los pacientes habían recibido un IP antes, el 78,1 % un IMD (incluido el 43,4 % que recibieron lenalidomida previamente) y el 61,3 % recibió un trasplante de células madre antes. En general, el 33,1 % de los pacientes era refractarios a IP, el 45,0 % era refractarios a IMD (incluido un 32,8 % que era refractario a lenalidomida) y el 20,5 % era refractarios a ambos. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 43,96 meses, el análisis final de SLP mostró una mediana de SLP de 35,65 meses para el brazo IsaKd en comparación con 19,15 meses para el brazo Kd, con un HR de 0,58 (IC del 95,4 %: 0,42; 0,79). La TGR final fue del 86,6 % en el brazo IsaKd en comparación con el 82,9 % en el brazo Kd, con un valor de p de 0,3859. La mediana de la DR no se alcanzó en ningún brazo, siendo el HR = 0,43; IC del 95 %: 0,27; 0,67 a favor de IsaKd. Con una mediana de seguimiento de 56,61 meses, no se alcanzó la mediana de SG en el brazo IsaKd (IC del 95 %: 52,17; NE) y fue de 50,60 meses en el brazo Kd (IC del 95 %: 38,93; NE) (HR = 0,86; IC del 95 %: 0,60; 1,20). Los EA más frecuentes (≥ 20 %) notificados tras el tratamiento con isatuximab han sido reacciones a la perfusión (45,8 %), hipertensión (36,7 %), diarrea (36,2 %), infección del tracto respiratorio superior (36,2 %), neumonía (28,8 %), fatiga (28,2 %), disnea (27,7 %), insomnio (23,7 %), bronquitis (22,6 %) y dolor de espalda (22,0 %).

La eficacia y seguridad de la combinación SVd se evaluó en el estudio *KCP-330-02, BOSTON*⁶⁵, un estudio de fase 3, internacional, aleatorizado, abierto, controlado (frente a Vd), en pacientes con MM que habían recibido al menos un tratamiento previo. Se aleatorizaron 402 pacientes, que tenían una mediana de edad de 66 (SVd) y 67 (Vd) años, el 56 % (SVd) o el 59 % (Vd) eran hombres, el 90 % (SVd) o el 92 % (Vd) de los pacientes presentaban un estadio ECOG 0-1, el 60 % presentaba un estadio R-ISS II, la mitad de los pacientes presentaba una citogenética de alto riesgo (46 % SVd o 50 % Vd), respectivamente. La mediana de tratamientos previos en la población fue de 1,7 (intervalo: 1; 3). Con respecto a los tratamientos previos, el 76-77 % de los pacientes había recibido previamente IP en cualquier combinación (en su

mayoría bortezomib), el 39 % o 37 % había recibido lenalidomida en cualquier combinación y el 39 % o 30 % había recibido un trasplante de células madre, respectivamente. El 26,4 % de los pacientes era refractario a lenalidomida (27,2 % SVd y 25,6 % Vd). En un análisis descriptivo actualizado (⁶⁶), con una mediana de seguimiento de 28,7 meses en el brazo SVd y de 28,6 meses en el de Vd, 21 (11 %) de los pacientes del brazo SVd y 16 (8 %) del brazo Vd continuaban con el tratamiento. La mediana de la SLP fue de 13,2 meses (IC del 95 %: 11,7; 23,4) en el brazo de SVd frente a 9,5 meses (8,1; 10,8) en el brazo Vd, siendo el HR = 0,71 (IC del 95 %: 0,54; 0,93). La TGR fue del 76,9 % y 63,3 % en los brazos SVd y Vd respectivamente, presentando unas medianas de DR de 20,3 meses (IC del 95 %: 12,5; NE) y 12,9 meses (IC del 95 %: 9,3; 15,89), respectivamente. Por último, en lo que se refiere a la SG, en el análisis actualizado, la mediana de la SG fue de 36,7 meses en el brazo SVd, y de 32,8 meses en el brazo control, siendo el HR de 0,84 (IC del 95 %: 0,60; 1,17) a favor de SVd. La seguridad de SVd se ha evaluado en 195 pacientes, y los EA más frecuentes tras el tratamiento (≥ 30 %) han sido trombocitopenia (62 %), náuseas (50 %), fatiga (42 %), anemia (37 %), apetito disminuido (35 %), diarrea (33 %) y neuropatía periférica (33 %).

En el EC principal de fase 3, en el brazo de cilta-cel había un porcentaje pequeño de pacientes que eran triple-refractarios (15 %), por lo que para esta población de pacientes también habría otros comparadores posibles, que el clínico deberá de tener en cuenta caso por caso a la hora de elegir el tratamiento. Como la indicación de cilta-cel es mucho más extensa que la de estos medicamentos, donde la mayoría de los pacientes fueron más pretratados, y habían recibido más líneas previas que en el estudio *CARTITUDE-4*, no se hace una discusión detallada de la eficacia de estos medicamentos. De 3ª línea en adelante otras opciones autorizadas son: panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona; elotuzumab en combinación con pomalidomida y dexametasona; isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona, idecabtagene vicleucel (ide-cel), teclistamab, talquetamab, elranatamab, y melfalan flufenamida. 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, no se sabe bien como responderán los pacientes que han estado previamente expuestos a terapias CAR-T o a AcBi anti-BCMA o anti-GPRC5D (del inglés, *G protein-coupled receptor class C group 5 member D*). La indicación de uso para cilta-cel está autorizada en pacientes menos refractarios, además teóricamente cuanto antes se lleve a cabo el tratamiento de pacientes con CAR-T 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, por lo que, *a priori* la terapia CAR-T con cilta-cel se usaría antes que los otros tratamientos (^{48, 49, 67}). 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 tratamiento de pacientes menos tratados y sin tratamiento anti-BCMA previo.

A continuación, se presentan algunas comparaciones indirectas que evalúan los resultados de cilta-cel en *CARTITUDE-4* frente a otros tratamientos de la práctica clínica en esta línea de tratamiento.

El TAC proporcionó una comparación indirecta ajustada sin anclar de los resultados de eficacia de los datos del estudio *CARTITUDE-4* (n = 208 tratados con cilta-cel) frente al régimen SVd (estudio *BOSTON*, n = 195). El ajuste realizado por el TAC (³) se realizó con los pacientes del estudio *CARTITUDE-4*, como si hubieran incorporado pacientes similares a los del estudio *BOSTON*. Al estudio *CARTITUDE-4* se le aplicó el criterio de exclusión más restricto de *BOSTON*, excluyendo a los pacientes que hubieran recibido más de 3 líneas de terapia, lo cual no modificó el tamaño muestral de *CARTITUDE-4*. Los factores pronósticos a considerar en los análisis fueron identificados *a priori*: estado refractario (no informado en *BOSTON*), riesgo citogenético, estadio de la enfermedad ISS/R-ISS, presencia de plasmocitomas/enfermedad extramedular (no informado en *BOSTON*). Estos factores fueron utilizados para el análisis de caso por caso. Como análisis de sensibilidad, se incluyeron adicionalmente los siguientes factores: número de líneas anteriores, tiempo desde el diagnóstico, edad, trasplante previo de células madre, puntuación ECOG, raza, sexo y aclaramiento de creatinina. Se obtuvieron los datos individuales del EC *BOSTON* reconstruyendo las gráficas Kaplan Meier y las tasas de respuesta. Se compararon los datos individuales estimados frente a los disponibles de *CARTITUDE-4*, y se observaron mejores

resultados en términos de SLP tras el tratamiento con cilta-cel frente a SVd, tanto con los datos ajustados como sin ajustar (HR = 0,61; IC del 95 %: 0,43; 0,87; y HR = 0,54; IC del 95 %: 0,39; 0,74; respectivamente). Las tasas de respuesta fueron mejores con cilta-cel que con SVd, 84,60 % frente a 76,90 %, siendo el 73,10 % y el 16,90 % $\geq$ RC, respectivamente. No obstante, aún y cuando se trata de una comparación indirecta ajustada con los análisis de sensibilidad pertinentes, no se puede olvidar que las comparaciones indirectas no están exentas de sesgos en las asunciones realizadas y la heterogeneidad de poblaciones incluidas en los ensayos iniciales, por lo que estos datos se consideran de soporte y han de interpretarse con cautela.

Frente a otros tratamientos disponibles (DVd, Vd, DKd, Kd, Pd) se dispone de una comparación indirecta ⁽⁶⁸⁾. Y se consideran de especial interés, los resultados de la comparación realizada frente a DVd, DKd y Kd, ya que se consideran opciones de tratamiento en la práctica clínica. Se recopilaron datos individuales de pacientes de los ensayos aleatorizados controlados *CARTITUDE-4* (brazo cilta-cel), *CASTOR* (brazos DVd y Vd), *CANDOR* (brazos DKd y Kd) y *APOLLO* (brazo Pd). Se identificaron pacientes que cumplieran con los criterios de elegibilidad de *CARTITUDE-4* de los EC mencionados. Las covariables pronósticas clave del inicio, incluyendo el estado de refractariedad, el ISS, la presencia de enfermedad extramedular y el tiempo hasta la progresión en la línea previa, se ajustaron utilizando la ponderación inversa de la probabilidad de tratamiento (IPTW). Se compararon la SLP, TGR, y las tasas de respuesta entre los pacientes en el brazo de cilta-cel y los regímenes comparadores. Tras la exclusión de 53 pacientes con exposición previa a una terapia anti-CD38, quedaron 155 pacientes en el brazo cilta-cel. En los ensayos comparativos, 44 pacientes tratados con DVd, 46 pacientes tratados con Vd, 98 pacientes tratados con DKd, 46 pacientes tratados con Kd, y 92 pacientes tratados con Pd cumplieron con los criterios de inclusión de *CARTITUDE-4*. Las covariables iniciales fueron similares en las cohortes tras IPTW. Los pacientes aleatorizados al brazo cilta-cel mostraron mejoras significativas en SLP (HR ajustado que variaba de 0,11 frente a Vd y de 0,51 frente a DKd, con especial interés, cabe mencionar el HR ajustado de 0,25 frente a DVd, y de 0,51 frente a DKd con valores de p de <0,001 y de 0,015. También se observaron mejoras en la TRG frente a todos los regímenes comparadores (RR ajustado que variaba de 1,22 vs. DKd a 1,90 vs Pd), aunque fueron marginalmente no estadísticamente significativas frente a DVd y Kd. Los resultados del beneficio de cilta-cel fueron consistentes en los análisis de sensibilidad, arrojando HR ajustados por debajo de 1,00 y RR por encima de 1,00 en todos los casos frente a otros regímenes comparadores.

Existe también una comparación indirecta de los resultados de los EC de cilta-cel frente a ide-cel en pacientes con MMRR previamente tratados con de 2 a 4 tratamientos previos ⁽⁶⁹⁾. Ide-cel es otra terapia celular de CAR-T, donde tras la evaluación de los resultados del estudio *KarMMa-3* ⁽⁷⁰⁾ se le dio una autorización de comercialización para una línea de tratamiento posterior a la de cilta-cel, para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR, que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluidos un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento ^(71, 72); por lo que la indicación no es exactamente la misma, aunque a partir de un momento podría haber solapamiento de poblaciones. El ensayo *KarMMa-3* fue un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado para evaluar la eficacia y la seguridad de ide-cel, en comparación con esquemas de referencia, en pacientes adultos con MMRR que habían recibido de dos a cuatro esquemas previos contra el mieloma, incluido un IMD, un IP y daratumumab (un AcMo anti-CD38), y que habían presentado refractariedad al esquema más reciente contra el mieloma. Se asignó un esquema de referencia a cada paciente antes de la aleatorización, en función del tratamiento más reciente contra el mieloma. Los esquemas de referencia consistieron en DPd; DVd; ixazomib con lenalidomida y dexametasona (IRd); carfilzomib con dexametasona (Kd); o elotuzumab con pomalidomida y dexametasona (EPd). En los pacientes aleatorizados al grupo de ide-cel, el esquema de referencia asignado debía utilizarse como tratamiento puente o tratamiento transitorio si estaba clínicamente indicado. En particular, con respecto a las características basales de los pacientes del estudio, la mediana de edad de los pacientes fue de 63 años, el 61,4 % y el 59,8 % de los pacientes del brazo con ide-cel y del brazo comparador eran hombres, respectivamente, con respecto al estado ECOG 0-1 el 99,6 % de los pacientes del brazo de ide-cel y 97 % en el brazo de referencia presentaban este estadio, y un 42,1 % y un 46,2 %, respectivamente presentaba anomalías citogenéticas de alto riesgo. Según la escala R-ISS, el 19,7 % de los pacientes

presentaban un estadio I, 59,1-62,1 % estadio II, y 12,2-10,6 % estadio III. El 84,3 % y el 86,4 %, del brazo de ide-cel y del brazo de referencia, respectivamente habían recibido un trasplante previo de células madre. La mediana del número de regímenes anteriores fue de 3 (intervalo: 2-4) en ambos brazos. Un total de 64,6-67,4 % de los pacientes (164 pacientes en el brazo de ide-cel y 89 en el brazo del régimen de tratamiento estándar) tenían enfermedad refractaria a tres terapias previas. Y más de un 72 % de los pacientes eran refractarios a las tres clases, IMD, IP, y AcMo anti-C38. El 94,6 % tenía enfermedad refractaria a daratumumab, de los cuales, 69,9 % eran refractarios a daratumumab como parte de su última terapia antimieloma y el 24,6 % era refractario como parte de una terapia anterior. La terapia inmediatamente anterior que había recibido una mayoría de los pacientes incluía daratumumab (72,3 %) o pomalidomida (38,1 %). En la comparación indirecta, se seleccionaron pacientes del EC con cilta-cel que cumplieron con los criterios de inclusión de *KarMMa-3* y se compararon los resultados ajustando las características de los pacientes. La eficacia comparada se estimó para los resultados de la TGR utilizando un análisis de regresión logística ponderada y un modelo de riesgos proporcionales de Cox ponderado para la SLP. Los pacientes tratados con cilta-cel tuvieron 1,2 veces más probabilidades de lograr una TGR (cociente del Riesgo Relativo, RR = 1,18; IC 95 %: 1,03; 1,34; valor de p = 0,04) en comparación con los pacientes tratados con ide-cel del estudio *KarMMa-3*. También el tratamiento con cilta-cel se asoció con un menor riesgo de PE o muerte en comparación con ide-cel (HR = 0,51; IC 95 %: 0,31; 0,84; valor de p = 0,0078). Estos resultados hay que tenerlos en cuenta con cautela porque se trata de comparaciones indirectas no exentas de sesgos de selección y de análisis, además, en este caso se utilizó una comparativa indirecta sin ajustar por el brazo control y, además, dado el bajo número de pacientes del *CARTITUDE-4* que podían emparejarse con la población del *KarMMa-3*, hubieron de incluirse pacientes del estudio *CARTITUDE-1* lo que contribuye a aumentar los factores de confusión de la comparativa. En cualquier caso, cilta-cel dispone ya de una autorización de comercialización para una población de pacientes en una línea previa y se considera que su uso se realizará en pacientes menos pretratados.

Se ha realizado un análisis descriptivo, sin ajustar de los resultados de los EC pivotaes de los tratamientos autorizados que pueden considerarse comparadores de cilta-cel. Se conoce que este tipo de comparaciones no está exenta de sesgos, entre otras razones debido a la heterogeneidad de poblaciones y otras diferencias del diseño de los estudios, como el tiempo de seguimiento, por lo que la interpretación de esta debe realizarse con cautela. Cabe mencionar, que salvo en el caso de los comparadores que se utilizaron en la comparación directa de *CARTITUDE-4*, DPd y PVd (estudio donde toda la población era refractaria a lenalidomida) y donde en sus estudios pivotaes *APOLLO* y *OPTIMISM*, la población refractaria a lenalidomida fue de aproximadamente un 70 % u 80 %, en el resto de comparadores, el porcentaje de la población de los EC pivotaes que era refractaria a lenalidomida fue más bajo, variaba de un 25 a 33 %, por lo que las poblaciones del resto de combinaciones no son exactamente similares, aunque compartan indicación. Además, aunque por lo general, la mediana de líneas previas en los pacientes de los EC de los comparadores fue de 2 o cercano al 2 al igual que en el EC de cilta-cel, en el caso de DVd fue de 1 pero con una variación muy amplia en el intervalo de líneas previas recibidas (intervalo: 1; 11). En *CARTITUDE-4*, con cilta-cel, tras un seguimiento de 15,9 meses, la SLP no se alcanzó, la TGR fue de 84,6 % y la DR no pudo estimarse. En el EC pivotal *CC-4047-MM-007* con PVd, tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de la SLP fue de 11,20 meses, el 82,2 % de los pacientes obtuvo respuesta y la mediana de la DR fue de 13,7 meses. En el EC *MMY3013* de DPd, con una mediana de seguimiento de 16,9 meses, la mediana de la SLP fue de 12,4 meses, la TGR fue del 68,9 % y la mediana de la DR no se había alcanzado. Sin embargo, estas comparaciones son descriptivas, y por los datos de la comparación directa, hemos obtenido que la terapia con cilta-cel promueve mejores resultados tanto en términos de SLP como de tasas de respuesta, basándonos tanto en el análisis global de los datos agrupados, como en los resultados del análisis por subgrupos, por lo que, en comparación con las terapias PVd y DPd no hay incertidumbre con respecto al beneficio y superioridad de cilta-cel. Con respecto a los otros comparadores, se presentan los datos absolutos, pero no se pueden extraer conclusiones definitivas. En *CASTOR*, con DVd, tras una mediana de seguimiento de 50 meses, la mediana de la SLP fue de 16,7 meses en el brazo de DVd, la TGR obtenida fue del 82,9 % y la mediana de la DR no se alcanzó en el brazo DVd. En *CANDOR*, en pacientes refractarios a lenalidomida (33 %), en el análisis actualizado, la mediana de SLP fue de 28,1 meses con KDd y la TGR en la población global fue del 84 %. En *IKEMA*, con IsaKd con una mediana de tiempo de seguimiento de 43,96 meses, la

mediana de SLP fue de 35,65 meses para el brazo IsaKd, la TGR final fue del 86,6 % y la DR no se alcanzó. En *BOSTON*, con SVd, la SLP fue de 13,2 meses, la TGR fue del 76,9 %, y la mediana de la DR fue de 20,3 meses.

El tratamiento con CAR-T frente a otras terapias disponibles en esta situación clínica, presenta entre sus ventajas, su aplicación de forma individualizada para cada paciente. Además, se trata de un tratamiento de una única administración, al contrario de lo que ocurre con otros medicamentos que son de administración hasta progresión o toxicidad inaceptable. Sin embargo, entre las desventajas de las células CAR-T, se incluye el elevado tiempo y cantidad de recursos para su fabricación, la necesidad de un tratamiento puente (óptimo) en la mayoría de los casos, el tiempo desde la leucaféresis hasta tener disponibles las células modificadas para administrar, así como la necesidad de un ingreso hospitalario programado en centros especializados con infraestructura adecuada para el manejo de potenciales EAG.

Con todo esto, podemos decir que cilta-cel ha demostrado que prolonga la SLP y mejora las tasas de respuesta en una población de pacientes con MMRR tratados con una mediana de 2 líneas previas de tratamiento frente a pacientes tratados con el brazo control DPd o PVd, lo cual se considera un beneficio clínico relevante. Frente al resto de tratamientos usados en la práctica clínica, al no disponer de datos comparativos directos es más complejo identificar el lugar que ocupa en la práctica clínica, no obstante, es esperable que el comportamiento frente al resto de regímenes estándar pudiera ser semejante al observado con respecto a DPd o PVd. Además, los resultados frente al resto de comparadores han sido en términos absolutos numéricamente superiores, por lo que se considera una opción preferente frente al resto de tratamientos. La interpretación de los resultados de las curvas de KM ha resultado incierta y compleja, por lo que el beneficio en términos de SG presenta ciertas incertidumbres, si bien es cierto que los resultados de la última fecha de corte de datos se consideran de soporte y confirmación de los resultados de la SLP y las tasas de respuesta. Una vez se publiquen los datos de seguimiento a largo plazo, se podrán despejar y clarificar algunas de estas incertidumbres procedentes de los resultados de los análisis iniciales. Es esperable que con terapias puente optimizadas se pueda reducir el riesgo de muertes tempranas en aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión durante el período previo al tratamiento con cilta-cel. El perfil de seguridad de cilta-cel está en consonancia con lo observado con otras terapias CAR-T, como es ide-cel.

Conclusión

Ciltacabtagén autoleucel es un medicamento de terapia avanzada (terapia génica) que está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un IMD y un IP, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida.

En la evaluación del EC *CARTITUDE-4*, el tratamiento con cilta-cel durante una mediana de 15,9 meses mejora la SLP frente a los regímenes de tratamiento estándar PVd y DPd, no habiendo aún alcanzado la mediana, frente a una mediana observada de 11,8 meses, respectivamente (HR = 0,26; IC del 95 %: 0,18; 0,38). Las curvas de SLP presentaron un cruzamiento cuyo motivo aún no ha sido aclarado. Por este motivo se ha incluido en FT una advertencia sobre posibles subgrupos de pacientes que no se beneficiarían del tratamiento con cilta-cel por PE más rápidamente. Además, se recomienda que el tratamiento puente sea el más óptimo posible.

Por otro lado, el tratamiento con cilta-cel ha demostrado una mejor tasa de respuesta antitumoral, tanto en la tasa de RC o mejor (RC + RCe), como en la TGR, el OR estratificado estimado fue estadísticamente significativo y favorable al tratamiento con cilta-cel (OR = 10,3; IC del 95 %: 6,5; 16,4, para la tasa de RC o mejor; y OR = 3,0; IC del 95 %: 1,8; 5,0; para la TGR). Además, las respuestas fueron en muchos casos profundas, con una mayor tasa de EMR negativa y estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron cilta-cel frente al brazo de regímenes de tratamiento estándar (OR = 8,7; IC del 95 %: 5,42; 13,90). Los datos correspondientes a la DR (variable exploratoria) en los pacientes con RP o mejores eran inmaduros en ambos brazos de tratamiento, si bien parece que en la fecha de corte de datos eran favorables al tratamiento con cilta-cel. Los resultados en otras variables clave como la SG sugirieron una mayor

supervivencia de forma estadísticamente significativa en el brazo de cilta-cel frente a los regímenes de tratamiento estándar (HR = 0,78; IC del 95 %: 0,50; 1,20), y aún y a pesar de que en este caso también hubo cruce de curvas, los resultados respaldan el beneficio observado en la variable principal. Este beneficio, también se observa en la variable de calidad de vida de tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas (según la variable *MyS/m-Q*) donde el HR = 0,42; IC del 95 %: 0,26; 0,68; para el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas, fue a favor de cilta-cel. Además, podría considerarse una ventaja la posología de la administración, ya que el tratamiento requiere una única administración.

El perfil de seguridad de cilta-cel es coherente con su mecanismo de acción, y con el ya conocido de su indicación previa, en pacientes más pretratados. El tratamiento con cilta-cel está asociado a EA específicos graves o incluso potencialmente mortales (entre los que se encuentra el SLC, la neurotoxicidad, las citopenias, las neoplasias malignas, las infecciones y la hipogammaglobulinemia) pero un manejo adecuado de los mismos permite su reversión en muchos casos.

Cilta-cel se considera un tratamiento que, en monoterapia, ha demostrado sus beneficios (en términos de SLP y tasas de respuesta) en un estudio de fase 3, en pacientes con MMRR en primeras recaídas, que habían recibido una mediana de 2 tratamientos previos, en una población relativamente joven y con buen estado funcional, frente a dos de los estándares de tratamiento autorizados en esa línea. En particular, cilta-cel se presenta como un tratamiento que ha demostrado una mejora terapéutica importante con respecto a DPd y PVd. Frente al resto de tratamientos, no se dispone de datos comparativos directos, aunque se presume que pudiera funcionar de manera similar, por lo que es una opción de tratamiento preferente frente al resto de tratamientos autorizados en esa línea, como son las combinaciones DVd, KDd, IsaKd, SVd y Kd. Cabe resaltar que es la única terapia génica autorizada a partir de una segunda línea de tratamiento, y por lo tanto la única terapia CAR-T que podría estar disponible para los pacientes con MM en segunda línea en nuestro país. Además, como se ha señalado anteriormente, cuanto antes se trate a un paciente (candidato) a la terapia génica, mejores serán sus resultados frente al resto de opciones. Los pacientes candidatos para recibir cilta-cel deben haber recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un IMD y un IP, y haber presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, así como ser refractarios a lenalidomida.

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 titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS) y la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple (CEMMp) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otros tratamientos autorizados.

Nombre	Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel) ^(42, 43)	Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona (PVD) ^(23, 32)	Daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona (DPD) ^(23, 35)	Daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona (DVD) ^(23, 35)	Carfilzomib (KDd) en combinación con daratumumab y dexametasona (KDd) ^(26, 37)	Carfilzomib (KDd) en combinación con dexametasona (Kd) ^(26, 37)	Isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona (IsaKd) ^(38, 39)	Selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona (SVD) ^(40, 41)
Presentación	Células en dispersión para infusión. El medicamento terminado está envasado en una o más bolsas de perfusión que contienen una dispersión celular de $3,2 \times 10^6$ a 1×10^8 linfocitos CAR-T+ viables.	Cápsulas duras con 1 mg, 2 mg, 3 mg o 4 mg de pomalidomida.	Concentrado de 20 mg/ml para solución para perfusión.	Concentrado de 20 mg/ml para solución para perfusión.	Polvo de 10 mg, 30 mg y 60 mg para solución para perfusión.	Polvo de 10 mg, 30 mg y 60 mg para solución para perfusión.	Concentrado de 20 mg/ml para solución para perfusión.	Comprimidos de 20 mg recubiertos con película.
Posología	Dosis única objetivo de $0,75 \times 10^6$ linfocitos CAR-T+ viables/kg de peso corporal (sin superar 1×10^8 linfocitos CAR-T+ viables). Pacientes de 100 kg o menos: $0,5 - 1 \times 10^6$ y pacientes de más de 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^6$. Para más información sobre la dosis, consulte la ficha de información del lote. Es necesario confirmar la disponibilidad de ciltacel antes de iniciar el régimen de linfodepleción. Se debe administrar un régimen de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/m² IV y fludarabina 30 mg/m² IV, todos los días, durante 3 días. La perfusión se debe administrar de 5 a 7 días después de iniciar el régimen de linfodepleción. Si la resolución de las toxicidades a causa del régimen de linfodepleción a grado 1 o inferior requiere más de 14 días, lo que ocasiona retrasos en la administración, el régimen de linfodepleción se debe volver a administrar tras un mínimo de 21 días después de la primera dosis del primer régimen de linfodepleción. Para modificación de la dosis de ciclofosfamida y fludarabina, consulte las correspondientes FT de ciclofosfamida y fludarabina. Se recomienda considerar la administración de un tratamiento puente a elección del facultativo antes de la perfusión con ciltacel para reducir la carga tumoral o estabilizar la enfermedad. Los siguientes medicamentos previos a la perfusión se deben administrar a todos los pacientes de 30 a 60 minutos antes de iniciar la perfusión de ciltacel: -Antipirético (paracetamol oral o IV de 650 a 1.000 mg). -Antihistamínico (difenhidramina oral o IV de 25 a 50 mg o equivalente).	La dosis inicial recomendada de pomalidomida es de 4 mg tomados una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 14 de ciclos repetidos de 21 días. Pomalidomida se administra en combinación con bortezomib y dexametasona, según se indica en FT. La dosis inicial recomendada de bortezomib es de 1,3 mg/m² una vez al día por vía IV o SC en los días indicados en FT. La dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg tomados una vez al día por vía oral en los días indicados. El tratamiento con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona se debe administrar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para iniciar un nuevo ciclo de pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser $\geq 1 \times 10^3$/l y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 50 \times 10^9$/l. Las instrucciones para la interrupción o reducción de la dosis por EA relacionados con pomalidomida se indican en FT. Si los EA son consecuencia del tratamiento con bortezomib o dexametasona debe interrumpirse o reanudar la dosis de acuerdo a sus respectivas FT. En pacientes de > 75 años de edad, la dosis inicial de dexametasona es de: -Para los ciclos 1 al 8: 10 mg una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo de 21 días. -Para los ciclos 9 en adelante: 10 mg una vez al día en los días 1, 2, 8 y 9 de cada ciclo de 21 días.	Daratumumab se administró a dosis de 1800 mg SC o 16 mg/kg en perfusión IV de forma semanal durante 8 semanas (ciclos 1 y 2), cada 15 días durante 16 semanas (ciclos 3-6) y posteriormente cada 4 semanas (ciclo 7 en adelante). Los pacientes recibieron pomalidomida a dosis de 4 mg vía oral días 1-21 (ciclos de 28 días) y dexametasona 40 mg a la semana (20 mg para mayores de 75 años). En los días de administración del daratumumab, la dexametasona se administró previamente al mismo como parte de la premedicación a dosis de 20mg, y el resto, el día posterior (salvo en >75 años) ⁽²⁴⁾. Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados ver sus correspondientes FT. Tras la dilución, la perfusión de daratumumab se debe administrar por vía IV a la velocidad de perfusión inicial indicada en FT. Los incrementos de la velocidad de perfusión se deben considerar sólo en ausencia de reacciones relacionadas con la perfusión. Si se omite una dosis prevista de daratumumab, la dosis se debe administrar lo antes posible y la pauta posológica se debe ajustar consecuentemente, manteniendo el intervalo de tratamiento. No se recomienda reducir la dosis de daratumumab. Puede ser necesario retrasar las dosis para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de toxicidad	Ciclos de tratamiento de 3 semanas. La dosis recomendada de daratumumab es de 16 mg/kg de peso administrada IV conforme a la pauta posológica indicada en FT. La dexametasona se debe administrar en dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de los 8 primeros ciclos de tratamiento con bortezomib o a una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes > 75 años, con peso insuficiente (IMC < 18,5), con diabetes mellitus mal controlada o con intolerancia previa al tratamiento con esteroides. Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados ver sus correspondientes FT. Tras la dilución, la perfusión de daratumumab se debe administrar por vía IV a la velocidad de perfusión inicial indicada en FT. Los incrementos de la velocidad de perfusión se deben considerar sólo en ausencia de reacciones relacionadas con la perfusión. Si se omite una dosis prevista de daratumumab, la dosis se debe administrar lo antes posible y la pauta posológica se debe ajustar consecuentemente, manteniendo el intervalo de tratamiento. No se recomienda reducir la dosis de daratumumab. Puede ser necesario retrasar las dosis para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de toxicidad hematológica. Para reducir el riesgo de reacciones en el sitio de la perfusión, se deben administrar a todos los pacientes	La dosis se calcula a partir del Área de Superficie Corporal (ASC) basal del paciente. Los pacientes con un ASC superior a 2,2 m² deben recibir una dosis basada en una superficie corporal de 2,2 m². No es necesario efectuar ajustes de la dosis para variaciones en el peso inferiores o equivalentes al 20 %. Cuando se combina con daratumumab y dexametasona, carfilzomib se administra por vía IV como perfusión durante 30 minutos, en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguidas de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28) tal y como se muestra en FT. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento. Cuando se combina con daratumumab y dexametasona, carfilzomib se administra por vía IV como perfusión durante 30 minutos, en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguidas de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28) tal y como se muestra en FT. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento. Carfilzomib se administra a una dosis inicial de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, en los días 1 y 2. Si se tolera, la dosis se debe aumentar el día 8 del ciclo 1 a 56 mg/m² (dosis máxima 123 mg). El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Cuando carfilzomib se combina con dexametasona sola, dexametasona se administra en una dosis de 20 mg por vía oral o IV en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos de 28 días. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que carfilzomib. Se debe modificar la dosis según la toxicidad de carfilzomib de acuerdo a FT. La función renal se debe valorar al inicio del tratamiento y controlar por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal (ClCr < 30 ml/min). Hay datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con aclaramiento de creatinina basal < 30 ml/min.	Cuando se combina con dexametasona, carfilzomib se administra por vía IV como perfusión durante 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguido de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28), tal y como se muestra en FT. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento. Carfilzomib se administra a una dosis inicial de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, en los días 1 y 2. Si se tolera, la dosis se debe aumentar el día 8 del ciclo 1 a 56 mg/m² (dosis máxima 123 mg). El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Cuando carfilzomib se combina con dexametasona sola, dexametasona se administra en una dosis de 20 mg por vía oral o IV en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos de 28 días. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que carfilzomib. Se debe modificar la dosis según la toxicidad de carfilzomib de acuerdo a FT. La función renal se debe valorar al inicio del tratamiento y controlar por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal (ClCr < 30 ml/min). Hay datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con aclaramiento de creatinina basal < 30 ml/min.	La dosis recomendada de isatuximab es 10 mg/kg de peso corporal administrado como perfusión IV en combinación con carfilzomib y dexametasona de acuerdo a la FT: en el ciclo 1: días 1, 8, 15 y 22 (semanalmente); y en el ciclo 2 y posteriores: días 1, 15 (cada 2 semanas). Cada ciclo de tratamiento consiste en un período de 28 días. El tratamiento se repite hasta la progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. Para otros medicamentos que se administran con isatuximab, ver sus respectivas FT. Si se omite una dosis planificada de isatuximab, administre la dosis lo antes posible y ajuste el programa de tratamiento en consecuencia, manteniendo el intervalo de tratamiento. No se recomienda la reducción de la dosis de isatuximab. Se deben realizar ajustes en la administración si los pacientes experimentan reacciones a la perfusión. La perfusión de isatuximab se debe administrar por vía IV con la velocidad de perfusión indicada en FT.	Las dosis recomendadas para selinexor, bortezomib y dexametasona en función de un ciclo de 35 días son las siguientes: -Selinexor 100 mg por vía oral una vez a la semana el día 1 de cada semana. La dosis de selinexor no debe superar los 70 mg/m² por dosis. -Bortezomib 1,3 mg/m² administrado por vía SC una vez a la semana el día 1 de cada semana durante 4 semanas seguido de 1 semana de descanso. -Dexametasona 20 mg por vía oral dos veces a la semana los días 1 y 2 de cada semana. El tratamiento con selinexor combinado con bortezomib y dexametasona se debe prolongar hasta que se produzca la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Si se omite o retrasa una dosis de selinexor o si un paciente vomita después de tomarla, no se debe repetir la dosis. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis el día en que esté programada la siguiente administración. Las modificaciones de la dosis de selinexor a causa de EA deben realizarse de acuerdo a FT. Para obtener información sobre la modificación de la dosis de medicamentos administrados con selinexor, consulte sus respectivas FT. SVD se debe tomar por vía oral a la misma hora aproximadamente una vez a la semana el día 1 de cada semana. No se cuenta con datos sobre pacientes con enfermedad renal

	Se debe evitar el uso profiláctico de corticoides sistémicos, ya que pueden interferir con la actividad de cilta-cel.	Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan EA y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario. No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida en los pacientes con insuficiencia renal. Los días de hemodiálisis, los pacientes deben tomar la dosis de pomalidomida después de la hemodiálisis.	hematológica.	medicamentos previos a la perfusión 1-3 horas antes de cada perfusión y también de manera posterior se indica en FT.	Daratumumab puede administrarse por vía IV o SC. Si la administración es por vía IV deberá administrarse a una dosis de 16 mg/kg de peso, con una dosis dividida de 8 mg/kg en el ciclo 1 en los días 1 y 2. A continuación, daratumumab se administra a una dosis de 16 mg/kg una vez a la semana en los días 8, 15 y 22 del ciclo 1 y los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2; después, cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos del 3 al 6) y, a continuación, cada 4 semanas en los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad. Como alternativa, daratumumab puede administrarse por vía SC a una dosis de 1800 mg en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 1 y en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2; después, cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos del 3 al 6) y, a continuación, cada 4 semanas en los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad. Consulte la FT de daratumumab para obtener información adicional sobre el uso de la formulación SC. En los días en los que se administran más de uno de estos medicamentos, se recomienda hacerlo en el siguiente orden: dexametasona, medicación previa a la perfusión de daratumumab, carfilzomib, daratumumab y medicación posterior a la perfusión de daratumumab. Consulte las FT de daratumumab y dexametasona para obtener más información sobre la administración. Se debe modificar la dosis según la toxicidad de carfilzomib de acuerdo a FT. La función renal se debe valorar al inicio del tratamiento y controlar por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal (ClCr < 30 ml/min). Hay datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con aclaramiento de creatinina basal < 30 ml/min. Se ha notificado una incidencia mayor de sujetos con anomalías en la función hepática, acontecimientos adversos ≥ grado 3 o graves en pacientes con insuficiencia hepática previa leve o moderada, comparado con	Se ha notificado una incidencia mayor de sujetos con anomalías en la función hepática, acontecimientos adversos ≥ grado 3 o graves en pacientes con insuficiencia hepática previa leve o moderada, comparado con pacientes con una función hepática normal. Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben evaluar al inicio del tratamiento y controlar mensualmente durante el tratamiento con carfilzomib, independientemente de los valores basales y se deben realizar modificaciones apropiadas en las dosis, basadas en la toxicidad. Se debe prestar una atención especial a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, en vista de los datos muy limitados de eficacia y seguridad en esta población.	en fase terminal o en hemodiálisis para avalar la recomendación de una dosis. No se cuenta con suficientes datos sobre pacientes con deterioro hepático moderado o grave para avalar la recomendación de una dosis. El uso de selinexor en niños menores de 18 años en el tratamiento del MM no es apropiado.
--	--	---	----------------------	---	--	--	--

					pacientes con una función hepática normal. Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben evaluar al inicio del tratamiento y controlar mensualmente durante el tratamiento con carfilzomib, independientemente de los valores basales y se deben realizar modificaciones apropiadas en las dosis, basadas en la toxicidad. Se debe prestar una atención especial a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, en vista de los datos muy limitados de eficacia y seguridad en esta población.			
Indicación aprobada en FT o no	Cilta-cel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un IMD y un IP, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida.	Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida.	Daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido una terapia previa que contiene un IP y lenalidomida y fueron refractarios a la lenalidomida (o que han recibido al menos dos terapias previas que incluyeron lenalidomida y un IP y tienen progresión demostrada de la enfermedad durante o después de la última terapia).	Daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.	Carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona, con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido como mínimo un tratamiento previo.	Carfilzomib en combinación con dexametasona sola está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo.	Isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.	Selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo.
Eventos adversos	Los EA más frecuentes de cilta-cel ($\geq 20\%$) fueron neutropenia, pirexia, SLC, trombocitopenia, anemia, dolor musculoesquelético, fatiga, linfopenia, leucopenia, hipotensión, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, hipogammaglobulinemia, aumento de transaminasas, cefalea, náuseas y tos. Se produjeron EAG en el 41 % de los pacientes; los EAG notificados en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron SLC, neumonía, sepsis, infección vírica, neutropenia, parálisis de los pares craneales, ICANS, encefalopatía, infecciones bacterianas, infección del tracto respiratorio superior, gastroenteritis, neutropenia febril, trombocitopenia, linfocitocitosis hemofagocítica, disfunción motora, disnea, diarrea e insuficiencia renal.	Los trastornos de la sangre y del sistema linfático notificados con mayor frecuencia fueron neutropenia, trombocitopenia y anemia. Otros EA notificados con mayor frecuencia incluyeron neuropatía sensitiva periférica, fatiga, diarrea, estreñimiento y edema periférico. Los EA de grado 3 o 4 más frecuentes fueron trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. El EAG notificado con mayor frecuencia fue la neumonía. Otros EAG notificados incluyeron pirexia, infección del tracto respiratorio inferior, gripe, embolia pulmonar, fibrilación auricular y lesión renal aguda.	Los EA más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los sujetos) fueron reacciones en el sitio de la perfusión, fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, fiebre, disnea, tos, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, astenia, neuropatía periférica sensitiva e infección del tracto respiratorio superior. Los EAG fueron sepsis, neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, edema pulmonar, gripe, fiebre, deshidratación, diarrea y fibrilación auricular.	Los EA más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los sujetos) fueron reacciones en el sitio de la perfusión, fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, fiebre, disnea, tos, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, astenia, neuropatía periférica sensitiva e infección del tracto respiratorio superior. Los EAG fueron sepsis, neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, edema pulmonar, gripe, fiebre, deshidratación, diarrea y fibrilación auricular.	Los EA más frecuentes (que aparecieron en $> 20\%$ de los sujetos) fueron: anemia, fatiga, trombocitopenia, náuseas, diarrea, pirexia, disnea, infección del tracto respiratorio, tos y neutropenia. Los EAG que pueden ocurrir durante el tratamiento son: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, parada cardíaca, isquemia de miocardio, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, disnea, hipertensión que incluye crisis hipertensivas, lesión renal aguda, síndrome de lisis tumoral, reacción asociada a una perfusión, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracranial, hemorragia pulmonar, trombocitopenia, insuficiencia hepática, reactivación del virus de la hepatitis B, síndrome de encefalopatía posterior reversible, microangiopatía trombótica y púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico. En ensayos clínicos con carfilzomib, la toxicidad cardíaca	Los EA más frecuentes (que aparecieron en $> 20\%$ de los sujetos) fueron: anemia, fatiga, trombocitopenia, náuseas, diarrea, pirexia, disnea, infección del tracto respiratorio, tos y neutropenia. Los EAG que pueden ocurrir durante el tratamiento son: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, parada cardíaca, isquemia de miocardio, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, disnea, hipertensión que incluye crisis hipertensivas, lesión renal aguda, síndrome de lisis tumoral, reacción asociada a una perfusión, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracranial, hemorragia pulmonar, trombocitopenia, insuficiencia hepática, reactivación del virus de la hepatitis B, síndrome de encefalopatía posterior reversible, microangiopatía trombótica y púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico. En ensayos clínicos con carfilzomib, la toxicidad cardíaca	En <i>IKEMA</i>, los EA más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la perfusión, hipertensión, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, fatiga, disnea, insomnio, bronquitis y dolor de espalda. Se produjeron EAG en el 59,3 % de los pacientes que recibieron IsaKd. El EAG más frecuente fue la neumonía.	Los EA de la combinación SvD ($\geq 30\%$) fueron trombocitopenia, náuseas, fatiga, anemia, apetito disminuido, diarrea y neuropatía periférica. Los EAG notificados con más frecuencia ($\geq 3\%$) fueron neumonía, cataratas, sepsis, diarrea, vómitos y anemia.

					y la disnea generalmente ocurrieron en una fase temprana en el transcurso del tratamiento.	y la disnea generalmente ocurrieron en una fase temprana en el transcurso del tratamiento.		
Utilización de recursos	Una única administración IV.	Vía oral.	Vía IV o SC semanalmente, quincenalmente, o cada 4 semanas.	Vía IV semanalmente o cada tres-cuatro semanas.	Vía IV semanalmente dos días consecutivos durante tres semanas.	Vía IV semanalmente dos días consecutivos durante tres semanas.	Vía IV semanalmente.	Vía oral.
Conveniencia	Se debe administrar en un centro cualificado y el tratamiento se debe iniciar bajo la dirección y supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas. Antes de la perfusión, el centro de tratamiento cualificado debe tener disponible al menos 1 dosis de tocilizumab para usarla en caso de SLC y acceso a otra dosis en un plazo de 8 horas tras la dosis anterior. En el caso excepcional de que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la EMA, antes de la perfusión se deben tener medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab. Debe estar disponible un equipo de emergencia antes de la perfusión y durante el período de recuperación. 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 de riesgo. Actualmente no hay experiencia en la fabricación de cilta-cel para pacientes que dan positivo para el VIH, el VHB activo o el VHC activo, tampoco se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años. No se recomienda el tratamiento durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos y se debe advertir a las mujeres embarazadas que puede haber riesgos para el feto. Las mujeres embarazadas que han recibido cilta-cel pueden tener hipogammaglobulinemia. En los recién nacidos de madres tratadas con cilta-cel se debe considerar la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas. Se debe advertir a las mujeres en período 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.	El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple. No hay un uso relevante de pomalidomida en niños de 0 a 17 años de edad para la indicación de MM. Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida se queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma pomalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 7 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo. Se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos. Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a los posibles EA en niños con lactancia asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. La influencia de pomalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.	Se debe administrar por un profesional sanitario en un entorno donde se disponga de equipamiento para la reanimación. Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la perfusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión con daratumumab. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con daratumumab y durante 3 meses después de finalizar el tratamiento. No se recomienda utilizar daratumumab durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se desconoce si daratumumab se excreta en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con daratumumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. No se dispone de datos para determinar los posibles efectos de daratumumab sobre la fertilidad en hombres y mujeres. La influencia de daratumumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.	Se debe administrar por un profesional sanitario en un entorno donde se disponga de equipamiento para la reanimación. Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la perfusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión con daratumumab. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con daratumumab y durante 3 meses después de finalizar el tratamiento. No se recomienda utilizar daratumumab durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se desconoce si daratumumab se excreta en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con daratumumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. No se dispone de datos para determinar los posibles efectos de daratumumab sobre la fertilidad en hombres y mujeres. La influencia de daratumumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.	El tratamiento con carfilzomib debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de quimioterapia. Las pacientes en edad fértil tratadas con carfilzomib (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta el mes posterior a finalizarlo. Si algún paciente actualmente está utilizando anticonceptivos orales o algún método de anticoncepción hormonal asociado con riesgo de trombosis, el paciente debe cambiar a un método alternativo de anticoncepción eficaz. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a su finalización, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos. No se debe usar carfilzomib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras utiliza este medicamento, se le debe advertir de los riesgos potenciales para el feto. Se desconoce si carfilzomib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Basándose en sus propiedades farmacológicas, no se puede excluir el riesgo en el lactante. Consecuentemente, como medida de precaución, la lactancia está contraindicada durante y por lo menos 2 días tras finalizar el tratamiento con carfilzomib. La influencia de carfilzomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.	El tratamiento con carfilzomib debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de quimioterapia. Las pacientes en edad fértil tratadas con carfilzomib (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta el mes posterior a finalizarlo. Si algún paciente actualmente está utilizando anticonceptivos orales o algún método de anticoncepción hormonal asociado con riesgo de trombosis, el paciente debe cambiar a un método alternativo de anticoncepción eficaz. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a su finalización, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos. No se debe usar carfilzomib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras utiliza este medicamento, se le debe advertir de los riesgos potenciales para el feto. Se desconoce si carfilzomib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Basándose en sus propiedades farmacológicas, no se puede excluir el riesgo en el lactante. Consecuentemente, como medida de precaución, la lactancia está contraindicada durante y por lo menos 2 días tras finalizar el tratamiento con carfilzomib. La influencia de carfilzomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.	El tratamiento con isatuximab se debe administrar por un profesional sanitario, en un entorno donde se disponga de instalaciones para la reanimación. Se debe administrar premedicación antes de la perfusión para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones relacionadas con perfusión con isatuximab. Se debe considerar el uso de factores estimulantes de colonias (por ejemplo, G-CSF) para mitigar el riesgo de neutropenia. Como medida para prevenir las infecciones, se puede considerar durante el tratamiento la profilaxis antibacteriana y antiviral (como la profilaxis del herpes zóster). Las mujeres en edad fértil tratadas con isatuximab deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después de la interrupción del tratamiento. Se recomienda el uso de isatuximab en mujeres embarazadas. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento, disminuyendo a bajas concentraciones poco después. Sin embargo, no se puede excluir un riesgo para el lactante durante este breve período justo después del nacimiento. Para este período específico, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia con isatuximab tras considerar el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer. Posteriormente, isatuximab se podrá usar durante la lactancia si fuera clínicamente necesario. La influencia de isatuximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o	El tratamiento se debe iniciar y vigilar bajo la supervisión de médicos con experiencia en el abordaje del MM. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas o se abstengan de mantener relaciones sexuales mientras reciben tratamiento con selinexor y durante un plazo mínimo de 1 semana tras la última dosis de selinexor. Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con selinexor. Se debe aconsejar a las mujeres varones con capacidad reproductora que utilicen medidas anticonceptivas eficaces o se abstengan de mantener relaciones sexuales para evitar el embarazo durante el tratamiento con selinexor y durante un plazo mínimo de 1 semana tras la última dosis de selinexor. No hay datos relativos al uso de selinexor en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han revelado que el selinexor puede causar daños en el feto. No se recomienda utilizar selinexor durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si la paciente se queda embarazada mientras toma selinexor, este se debe suspender inmediatamente y se debe informar a la paciente del posible peligro para el feto. Se desconoce si el selinexor o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en los niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con selinexor y durante 1 semana tras la última dosis. Teniendo en cuenta los hallazgos en animales, el selinexor puede reducir la fertilidad en las mujeres y los hombres. El selinexor puede influir de forma importante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

		conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.					insignificante.	
Otras características diferenciales	Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Con objeto de garantizar la trazabilidad, el nombre y el número de lote del medicamento, así como el nombre del paciente tratado, deben conservarse durante un periodo de 30 años después de 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. Resumen de resultados de eficacia del EC *CARTITUDE-4*. Análisis por ITT. Fecha de corte de datos: 1 de noviembre de 2022 y para SG, 13 diciembre 2023.

	Cilta-cel (N = 208)	Estándar de tratamiento (N = 211)
Supervivencia Libre de Progresión (SLP)		
Número de acontecimientos, n (%) ^a	65 (31,3)	122 (57,8)
Mediana, meses [IC del 95 %] ^b	NE [22,8; NE]	11,8[9,7; 13,8]
Hazard Ratio [IC del 95 %] ^c	0,26 [0,18; 0,38]	
Valor de p ^d	< 0,0001	
Tasa de Respuesta Completa (RC) o mejor		
% [IC del 95 %]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4;28,0]

Valor de p °	< 0,0001	
Tasa Global de Respuesta (TGR) º		
% [IC del 95 %]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
Valor de p °	< 0,0001	
Tasa de negatividad de EMR global		
% [IC del 95 %]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
Valor de p º	< 0,0001	
Supervivencia Global (SG)		
Número de acontecimientos, n (%)	48 (23,1)	77 (36,5)
Mediana, meses [IC del 95 %] º	NE [NE, NE]	NE [34,0; NE]
Hazard ratio [IC del 95] º	0,57 [0,40; 0,83]	

NE = No Estimable; IC = Intervalo de Confianza; EMR = Enfermedad Mínima Residual.

Notas: SLP, tasa de respuesta y tasa de negatividad de EMR basadas en una mediana de duración de seguimiento de 15,9 meses. SG basada en una mediana de duración de seguimiento de 28,7 meses.

^a Según el consenso del International Myeloma Working Group (IMWG), calculado mediante algoritmo informatizado.

^b Estimación de Kaplan-Meier.

^c Sobre la base de un modelo Cox de riesgos proporcionales estratificado, que incluye únicamente los acontecimientos de SLP que ocurrieron más de 8 semanas después de la aleatorización. Un hazard Ratio (HR) < 1 indica una ventaja en el brazo de tratamiento con cilta-cel. Para todos los análisis estratificados, la estratificación se basó en el tratamiento puente a elección del investigador (PVd o DPd), estadio ISS (I, II, III) y número de líneas de tratamiento previas (1 frente a 2 o 3) según la aleatorización.

^d Prueba de orden , ponderada estratificada (ponderación de 0 en la estadística del orden logarítmico para las primeras 8 semanas después de la aleatorización y de 1 a partir de ese momento).

e Prueba de χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

f Prueba exacta de Fisher.

g Sobre la base de un modelo Cox de riesgos proporcionales estratificado. Un HR < 1 indica una ventaja en el brazo de tratamiento con cilta-cel.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la de SLP del EC *CARTITUDE-4* (análisis por ITT). Fecha de corte de datos: 1 de noviembre de 2022.

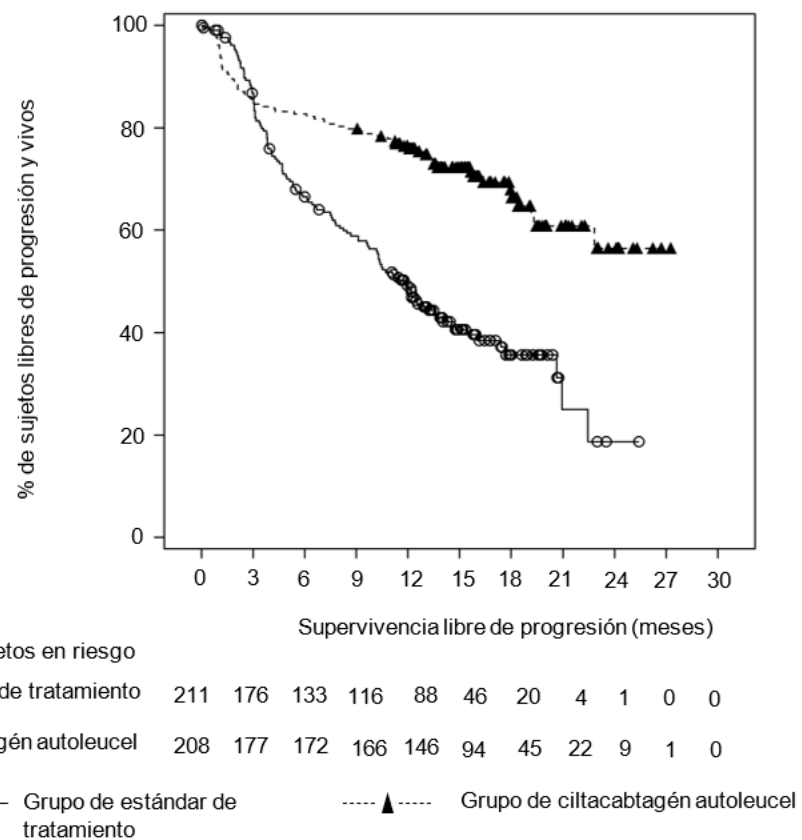
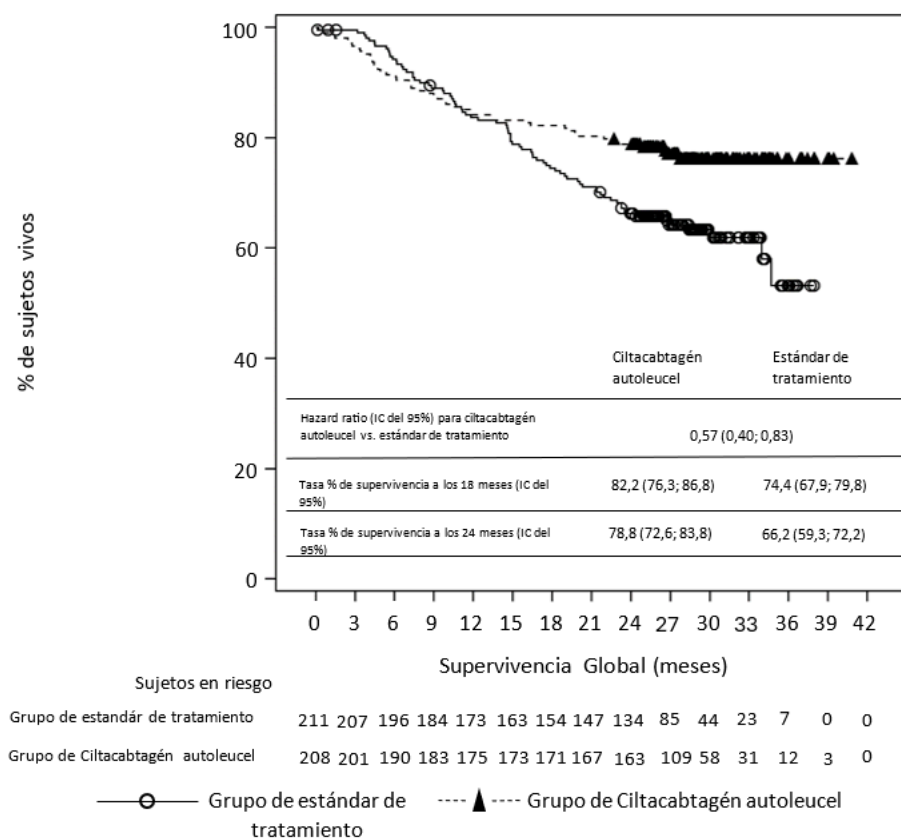


Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de la de SG del EC *CARTITUDE-4* (análisis por ITT). Fecha de corte de datos: 13 diciembre 2023. Mediana de seguimiento: 28,7 meses.



Referencias

- 1 Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011. 364 (11):1046-60.
- 2 ECIS- European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2020: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
- 3 Orphan Maintenance Assessment Report. Carvykti (ciltacabtagene autoleucel). Treatment of multiple myeloma. EU/3/20/2252. 27 February 2024.
- 4 Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2024. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2024.pdf
- 5 Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016. 91:101-19.
- 6 Asociación Española contra el Cáncer: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/mieloma-multiple>.
- 7 Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Vol. 121, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd.2003. P.749-57.
- 8 van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet*. 2021. 397: 410–27.
- 9 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.
- 10 Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016. 36, e418-e423.
- 11 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.
- 12 Palumbo A, Avet-Loisea H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Working Group. *J Clin Oncol*. 2015. 33: 2863-2869.
- 13 Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Procedure No. EMA/CHMP/459559/2018.
- 14 Duarte P. Importancia clínica de la evaluación de la enfermedad mínima residual en mieloma múltiple. *Hematología*. 2017. 21 (extraordinario):152-157.
- 15 Russel SJ, Rajkumar SV. Multiple Myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*. 2011. 12(7):617-619.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Adopted by CHMP 4 October 2021. EMA/49401/2022.
- 19 Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021. 32(3):309–22.
- 20 Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52-iv61.
- 21 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.
- 22 Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, Slavcev M, He J, Cote S, et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2020 Nov 10;20(1):1087.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Kleber M, Ntanasis-Stathopoulos I, et Terpos E. BCMA in Multiple Myeloma - A Promising Key to Therapy. *J. Clin. Med.*, 2021; 10, 4088.

- 26 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.
- 27 Hematología Mieloma. Grupo de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León. Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. 2024.
- 28 Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma. 2021. ISBN: 978-84-18420-91-7.
- 29 Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD Jr, Baljevic M, Baz R, et al. Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023 Dec;21(12):1281-1301..
- 30 Therapy for previously treated multiple myeloma. Relapsed/Refractory Disease After 1–3 Prior Therapies. NCCN Guidelines Version 4.2024. Multiple Myeloma. National Comprehensive Cancer Network.
- 31 Ficha Técnica Imnovid ®. International non-proprietary name: pomalidomide. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/innovid-epar-product-information_es.pdf.
- 32 European Public Assessment Report (EPAR). Pomalidomide Celgene ®. International non-proprietary name: pomalidomide. Procedure No. EMEA/H/C/002682.
- 33 Ficha Técnica Darzalex ®. International non-proprietary name: daratumumab. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_es.pdf
- 34 Variation EPAR. Darzalex ®. International non-proprietary name: daratumumab Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0044.
- 35 Variation EPAR. Darzalex ®. International non-proprietary name: daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0002.
- 36 Ficha técnica Kyprolis ®. International non-proprietary name: carfilzomib. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_es.pdf.
- 37 Variation EPAR. Kyprolis ®. International non-proprietary name: carfilzomib. Procedure No. EMEA/H/C/003790/II/0045.
- 38 Ficha Técnica Sarclisa®. International non-proprietary name: isatuximab. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_es.pdf.
- 39 Variation EPAR. Sarclisa ®. International non-proprietary name: isatuximab. Procedure No. EMEA/H/C/004977/II/0003.
- 40 Ficha técnica Nexpovio ®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_es.pdf.
- 41 Variation EPAR. Nexpovio ®. International non-proprietary name: selinexor. Procedure No. EMEA/H/C/005127/II/0001/G.
- 42 Ficha técnica Carvykti ®. International non-proprietary name: ciltacabtagén autoleucel. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_es.pdfhttps://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/abecma-epar-product-information_es.pdf.
- 43 Variation EPAR. Carvykti ®. International non-proprietary name: ciltacabtagén autoleucel. Procedure No. EMEA/H/C/005095/II/0021.
- 44 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.
- 45 Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood.* 2011 May 5;117(18):4691-5.
- 46 Gazeau N, Beauvais D, Yakoub-Agha I, Mitra S, Campbell TB, Facon T, et al. Effective anti-BCMA retreatment in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2021 Aug 10;5(15):3016-3020.
- 47 Ferreri CJ, Hildebrandt MAT, Hashmi H, Shune LO, McGuirk JP, Sborov DW, et al. Real-world experience of patients with multiple myeloma receiving ide-cel after a prior BCMA-targeted therapy. *Blood Cancer J.* 2023 Aug 9;13(1):117.
- 48 Spiegel JY, Patel S, Muffy L, Hossain NM, Oak J, Baird JH, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. *Nat Med.* 2021 Aug;27(8):1419-1431.
- 49 Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer J.* 2021 Apr 29;11(4):84.
- 50 Samur MK, Fulciniti M, Aktas Samur A et al. Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma. *Nat. Commun.* 2021. 12(1), 868.
- 51 Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2019. 16(6), 372–385.
- 52 Orlando EJ, Han X, Tribouley C, Wood PA, Leary RJ, Riester M et al. Genetic mechanisms of target antigen loss in CAR19 therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Med.* 2018. 24(10), 1504–1506.
- 53 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.

- 54 Stewart AG, Henden AS. Infectious complications of CAR T-cell therapy: a clinical update. *Ther Adv Infect Dis*. 2021. 8:20499361211036773.
- 55 Sharma N, Reagan PM, Liesveld JL. Cytopenia after CAR-T Cell Therapy—A Brief Review of a Complex Problem. *Cancers*. 2022. 14(6):1501.
- 56 Taneja A, Jain T. CAR-T-OPENIA: Chimeric antigen receptor T-cell therapy-associated cytopenias. *EJHaem*. 2021. 3 (Supl 1):32-38.
- 57 Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):801-812.
- 58 Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (APOLLO): extended follow up of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023 Oct;10(10):e813-e824.
- 59 Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754-66.
- 60 Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020 Jul 18;396(10245):186-197. Erratum in: *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):466.
- 61 Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):65-76.
- 62 Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. *Blood Adv*. 2023 Jul 25;7(14):3739-3748.
- 63 Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*. 2017 Jan;31(1):115-122.
- 64 Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2361-2371.
- 65 Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1563-1573.
- 66 Mateos MV, Engelhardt M, Leleu X, Mesa MG, Cavo M, Dimopoulos M, et al. Impact of prior treatment on selinexor, bortezomib, dexamethasone outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Extended follow-up subgroup analysis of the BOSTON trial. *Eur J Haematol*. 2024 Aug;113(2):242-252.
- 67 Anderson LD Jr, Dhakal B, Jain T, Oluwole OO, Shah GL, Sidana S, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Myeloma: Where Are We Now and What Is Needed to Move Chimeric Antigen Receptor T Cells Forward to Earlier Lines of Therapy? Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2024 Jan;30(1):17-37.
- 68 Als Dorf W, Diels J, Ghilotti F, Mendes J, Hernando T, Cost P, et al. Efficacy of CARVYKT1 in CARTITUDE-4 versus other conventional treatment regimens for lenalidomide-refractory multiple myeloma using inverse probability of treatment weighting. *J Comp Eff Res*. 2024 Sep;13(9):e240080.
- 69 Bar N, Diels J, van Sanden S, Mendes J, Hernando T, Burnett H, et al. Comparative efficacy of ciltacabtagene autoleucel versus idcabtagene vicleucel in the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with 2-4 prior lines of therapy: a matching-adjusted indirect comparison. *Curr Med Res Opin*. 2024 Sep;40(9):1597-1603.
- 70 Rodríguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2023. 388 (11):1002-1014
- 71 EPAR. Abecma ®. International non-proprietary name: Idecabtagene vicleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004662/II/0031.
- 72 Ficha técnica Abecma ®. International non-proprietary name: Idecabtagene vicleucel. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/abecma-epar-product-information_es.pdf.