

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-469/V1/27072026

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

Fecha de publicación: 27 de julio de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción	1
Linvoseltamab (LYNOZYFIC®)	2
Farmacología	3
Eficacia	4
Estudio LINKER-MM1 (12)	4
Seguridad	6
Estudio LINKER-MM1 (12)	6
Discusión	8
Conclusión	10
Grupo de expertos	12
Anexo	13
Referencias	16

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, que conduce a una producción excesiva de inmunoglobulinas monoclonales (completas o de cadenas ligeras) y a una interferencia progresiva de la hematopoyesis normal. La acumulación de células plasmáticas anómalas y la producción de proteínas monoclonales pueden generar manifestaciones clínicas típicas como

hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas líticas, recogidas bajo el acrónimo CRAB (del inglés *Calcium elevation, Renal dysfunction, Anemia, Bone lesions*) (1,2).

El MM representa aproximadamente el 10 % de las neoplasias hematológicas. En España, la incidencia anual estimada se sitúa entre 3 y 6 casos por 100 000 habitantes y la prevalencia ha aumentado de forma significativa en los últimos años, en parte debido a la mejora de la supervivencia asociada a la introducción de nuevas terapias más eficaces (3-6).

El abordaje terapéutico del MM depende de múltiples factores clínicos, incluidos la edad, el estado funcional, la presencia de comorbilidades y el riesgo citogenético. Tras el diagnóstico, en pacientes candidatos a trasplante, el tratamiento estándar incluye regímenes de inducción basados en tripletes o terapias cuádruples que combinan anticuerpo monoclonal anti-CD38 (anti-CD38), inhibidor de proteasoma (IP), inmunomodulador (IMiD) y corticoides, seguidos de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos seguido de tratamiento de consolidación y mantenimiento. En pacientes no candidatos a trasplante, se emplean esquemas de combinación igualmente basados en IP, IMiD y/o anticuerpos monoclonales como primera elección (7,8).

En líneas posteriores, un aspecto clave del manejo terapéutico es establecer el grado de sensibilidad o resistencia a los tratamientos previamente administrados(8). Mieloma múltiple en recaída o refractario (MMRR) se define en función de la respuesta a terapias previas, considerándose refractario cuando no se alcanza al menos una respuesta mínima o existe progresión durante el tratamiento o en los 60 días posteriores a su suspensión, y en recaída cuando la progresión ocurre tras una respuesta previa sostenida (9). La elección del tratamiento en este contexto depende fundamentalmente del perfil de sensibilidad o refractariedad a terapias previas, especialmente a agentes inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma y anticuerpos monoclonales anti-CD38, priorizándose el uso de fármacos no previamente utilizados o frente a los que no exista refractariedad demostrada. En este sentido, el pronóstico de los pacientes cuya enfermedad se hace refractaria a estas tres clases principales de fármacos es desfavorable, con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y de supervivencia global (SG) inferior a 5 y 12 meses, respectivamente (10,11). No obstante, este pronóstico procede de series históricas previas a la inmunoterapia dirigida; la reciente incorporación de anticuerpos biespecíficos y terapias CAR-T está prolongando de forma significativa la supervivencia real de estos pacientes.

En este escenario, las opciones terapéuticas disponibles son limitadas, aunque en los últimos años se han incorporado nuevas alternativas dirigidas frente a dianas específicas (tabla 1 del anexo). En pacientes con MMRR tras al menos tres líneas de tratamiento, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, las principales opciones terapéuticas actualmente disponibles corresponden a los anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a BCMA (teclistamab, elranatamab y linvoseltamab) y frente a GPRC5D (talquetamab), así como al conjugado peptídico melfalán flufenamida.

No obstante, pese a la disponibilidad de estas opciones, el manejo de los pacientes triple expuestos o triple refractarios continúa representando una situación de alta necesidad médica no cubierta, lo que justifica el desarrollo y evaluación de nuevas estrategias terapéuticas.

Linvoseltamab (Lynozyfic®), es un anticuerpo biespecífico dirigido frente a BCMA y CD3, que recibió autorización condicional de comercialización por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en abril 2025, como una nueva opción terapéutica en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos tres líneas previas de tratamiento, incluyendo un inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 (12)

Linvoseltamab (Lynozyfic®)

LYNOZYFIC está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluidos un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento (12,13).

Esta indicación cuenta con una autorización de comercialización condicional por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), concedida en abril 2025 (12). Linvoseltamab se presenta en forma de concentrado para solución para perfusión intravenosa (IV), disponible en viales de 200 mg/10 mL (concentración de 20 mg/mL) y 5 mg/2.5 mL (concentración de 2 mg/mL).

La dosis recomendada de linvoseltamab es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa, tras una pauta inicial de escalada de dosis, seguida de una fase de administración semanal y, posteriormente, de administración quincenal o mensual en función de la respuesta (13):

- Pauta de escalada de dosis:
 - Semana 1 (día 1): 5 mg (dosis terapéutica escalonada 1)
 - Semana 2 (día 1): 25 mg (dosis terapéutica escalonada 2)
 - Semana 3 (día 1): 200 mg (primera dosis terapéutica completa)
- Pauta de administración semanal (Las dosis semanales deben espaciarse al menos 5 días entre administraciones):
 - Semanas 4 a 13: 200 mg, administrados por intravenosa, una vez por semana (10 dosis terapéuticas completas)
- Pauta de administración cada 2 semanas:
 - A partir de la semana 14: 200 mg cada 2 semanas.
- Pauta de administración cada 4 semanas: En pacientes que hayan recibido al menos 17 dosis de 200 mg (12 dosis de 200 mg IV semanales, hasta la semana 14 incluida, seguidas de 5 dosis de 200 mg IV administradas cada 2 semanas) y hayan alcanzado una respuesta parcial muy buena o mejor en la semana 24 o posteriormente se podrá administrar 200 mg cada 4 semanas. Los pacientes que no hayan alcanzado una respuesta parcial muy buena (VGPR) o mejor según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (*International Myeloma Working Group, IMWG*, por sus siglas en inglés) en la semana 24 deberán continuar con la administración cada 2 semanas.

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La administración de linvoseltamab se asocia a un riesgo de aparición de síndrome de liberación de citocinas (SLC), reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) y toxicidad neurológica, incluyendo ICANS (*Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, por sus siglas en inglés), por lo que debe ser administrado por un profesional sanitario con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado. Para reducir el riesgo de estas reacciones, se debe administrar premedicación previa a la perfusión, incluyendo corticoides, antipiréticos y antihistamínicos, así como la monitorización estrecha de los pacientes durante el tratamiento, especialmente en las fases iniciales. La premedicación recomendada y su forma de administración se encuentran descritas en la ficha técnica del medicamento.

Farmacología

Linvoseltamab es un anticuerpo humano biespecífico de tipo IgG4 que se une al grupo de diferenciación 3 (CD3), un antígeno de los linfocitos T asociado con el complejo receptor de linfocitos T, y al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA, por sus siglas en inglés), el cual se expresa en la superficie de las células malignas del linaje B del mieloma múltiple, así como en los linfocitos B en la última etapa de maduración y en las células plasmáticas. La interacción simultánea con ambas ramas de linvoseltamab da lugar a la formación de una sinapsis entre el linfocito T y la célula que expresa BCMA, que a su vez produce la activación de los linfocitos T y la generación de la respuesta de linfocitos T citotóxicos policlonales, que da como resultado la lisis redirigida de las células diana, incluidas las células malignas del

linaje B del mieloma múltiple. Este efecto se produce al margen de la especificidad con el receptor de linfocitos T y de la dependencia de las moléculas de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC, por sus siglas en inglés) en la superficie de las células presentadoras de antígenos (13).

Eficacia

Estudio LINKER-MM1 (12)

Los datos de eficacia de linvoseltamab en la indicación evaluada proceden del estudio R5458-ONC-1826 (LINKER-MM1), un ensayo clínico fase I/II, abierto, multicohorte y sin comparador. La fase I del estudio tuvo como objetivo la evaluación de la seguridad, tolerabilidad y la determinación de la dosis recomendada. Sobre la base de estos resultados, se seleccionó la dosis de 200 mg como la más adecuada en términos de balance beneficio-riesgo. La fase II del estudio se llevó a cabo utilizando este régimen posológico (5/25/200 mg), siendo esta cohorte la que constituye la principal fuente de evidencia de eficacia clínica para la indicación evaluada.

En la fase II, la hipótesis del estudio fue que linvoseltamab demostraría una tasa de respuesta global (ORR) >31% en pacientes con MM RR tratados a la dosis recomendada de fase II. La variable principal fue la ORR según criterios IMWG evaluada por un comité revisor independiente ciego (IRC). Entre las variables secundarias se incluyeron la duración de respuesta (DoR), la tasa de respuesta completa (CRR), la SLP, la SG y la tasa de negatividad de enfermedad mínima residual (EMR).

La población principal de análisis de eficacia fue el *full analysis set* (FAS), definido como todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento. El EPAR señala que, aunque formalmente no es una población ITT estricta, en la práctica todos los pacientes incluidos en las cohortes fase II llegaron a recibir tratamiento, por lo que el FAS reflejó adecuadamente la población ITT(12).

En total, en el estudio LINKER-MM1 fueron cribados 349 pacientes y 282 fueron finalmente incluidos y tratados. La principal causa de fallo de cribado fue el incumplimiento de criterios de inclusión/exclusión (76% de los fallos de inclusión), mientras que la muerte representó el 3% de los pacientes no incluidos.

Para la indicación objeto de evaluación, el análisis principal se realizó sobre la cohorte fase II con dosis de 200 mg (N=105). De forma complementaria, el EPAR recoge también un análisis agrupado (cohorte "All 200 mg") de todos los pacientes tratados con el esquema 5/25/200 mg, incluyendo los 105 pacientes de fase II más 12 pacientes tratados a 200 mg en fase I, para un total de 117 pacientes.

En fase II fueron elegibles pacientes con MM con enfermedad que hubiese progresado tras al menos 3 líneas previas de tratamiento, incluyendo un inhibidor del proteasoma (PI), un inmunomodulador (IMiD) y un anticuerpo anti-CD38, o bien pacientes triple-refractarios, definidos como refractarios al menos a un PI, un IMiD y un anti-CD38. La enfermedad refractaria se definió como progresión durante el tratamiento o en los 60 días posteriores a su finalización, o respuesta inferior al 25% al tratamiento. Además, se exigía función hematológica adecuada (plaquetas $>50 \times 10^9/L$, neutrófilos $>1,0 \times 10^9/L$, hemoglobina $>8 \text{ g/dL}$), función hepática adecuada y aclaramiento de creatinina $>30 \text{ mL/min}$.

Entre los criterios de exclusión más relevantes figuraban: leucemia de células plasmáticas, amiloidosis de cadenas ligeras sistémica primaria, macroglobulinemia de Waldenström o síndrome POEMS; afectación cerebral o meníngea por mieloma, antecedentes de enfermedad neurodegenerativa, trastorno del movimiento del SNC o crisis epilépticas en los 12 meses previos; fracción de eyección $<40\%$; tratamiento sistémico continuado con corticoides a dosis $>10 \text{ mg/día}$ de prednisona o equivalente en las 72 horas previas; tratamiento previo con inmunoterapias dirigidas a BCMA (anticuerpos biespecíficos anti-BCMA o CAR-T anti-BCMA), aunque sí se permitía tratamiento previo con conjugados anticuerpo-fármaco anti-BCMA; también se excluyeron pacientes con trasplante alogénico previo o trasplante autólogo en las 12 semanas previas al inicio del estudio, así como enfermedades concomitantes relevantes que pudieran interferir

con la conducción del estudio o aumentar significativamente el riesgo, incluyendo patología cardiovascular o pulmonar grave.

La cohorte de interés, recibió linvoseltamab con pauta escalonada 5 mg en semana 1, 25 mg en semana 2 y 200 mg a partir de la semana 3, seguido de administración semanal y posteriormente quincenal; en fase II se permitía pasar a pauta cada 4 semanas a partir de la semana 24 en pacientes con VGPR o mejor. El análisis primario se realizó con fecha de corte de datos 6 de enero de 2024. La mediana de seguimiento fue de 14,06 meses en la cohorte fase II 200 mg (n=105) y de 14,26 meses en el conjunto agrupado All 200 mg (n=117). No obstante, los datos definitivos de eficacia se han actualizado con un seguimiento a largo plazo correspondiente a una mediana de 21,3 meses para el conjunto agrupado de 200 mg (N=117) (14).

Todos los pacientes (100%) de las cohortes fase II 200 mg y All 200 mg habían sido expuestos al menos a un PI, un IMiD y un anti-CD38, es decir, eran triple-expuestos. Además, la mayoría (77%) eran penta-expuestos. La refractariedad también era muy elevada: aproximadamente el 80% eran triple-refractarios, alrededor del 27% eran penta-refractarios y aproximadamente el 84% eran refractarios a la última línea de tratamiento. En cuanto a la carga biológica de la enfermedad, aproximadamente el 16% de los pacientes de la cohorte fase II 200 mg presentaban ISS (*International Staging System*) III, y el 13,3% R-ISS (*Revised International Staging System*) III. Las citogenéticas de alto riesgo estaban presentes en aproximadamente el 40%, siendo las alteraciones más frecuentes del(17p) (alrededor del 30%) y t(4;14) (alrededor del 9%). Asimismo, alrededor del 30% presentaban al menos un plasmocitoma basal valorado por IRC, con enfermedad extramedular detectable en 17%.

Objetivo principal

En el análisis principal por IRC, la ORR en la cohorte fase II 200 mg fue de 69,5% (73/105 pacientes; IC95%: 59,8-78,1). En el conjunto agrupado All 200 mg, la ORR fue de 70,9% (83/117 pacientes; IC95%: 61,8-79,0), datos que se mantienen estables en el 71% tras un seguimiento a largo plazo de 21,3 meses (14). Respecto al perfil terapéutico de los pacientes incluidos en este ensayo clínico, la población reflejaba un escenario de enfermedad avanzada, con una mediana de 5 líneas previas de tratamiento sistémico (rango de 2 a 16 líneas), destacando que el 97% de los pacientes del estudio acumulaba tres o más líneas previas. El 100% de la cohorte estaba triple expuesta a los tratamientos estándar, registrándose un 77% de pacientes penta-expuestos. Como se ha mencionado previamente, las tasas de resistencia basal eran muy elevadas, siendo el 80% de los sujetos triple-refractarios y el 27% estrictamente pentarrefractarios, estando el 84% de ellos en progresión activa a su última línea de tratamiento recibida.

Objetivos secundarios

La tasa de respuesta completa (CRR) por IRC fue de 48,6% (51/105) en la cohorte fase II 200 mg y de 49,6% (58/117) en el conjunto All 200 mg. En el análisis global, la proporción de respuestas profundas fue elevada, con una tasa de $\geq$ VGPR del 63,2% y $\geq$ CR del 49,6% (12). (Alcanzando formalmente el 52,1% de respuestas completas o mejores en la actualización publicada en 2026) (14)

Las respuestas fueron rápidas. La mediana de tiempo a respuesta (TTR) por IRC en la cohorte fase II 200 mg fue de 0,95 meses (rango 0,5-6,3), mientras que la mediana de tiempo hasta respuesta completa o mejor fue de 8,38 meses (rango 1,6-14,1). Asimismo, se observó una profundización progresiva de la respuesta con el tiempo, de forma que una proporción relevante de pacientes mejoró su categoría de respuesta durante el seguimiento.

En cuanto a la duración de la respuesta (DoR), en la cohorte fase II 200 mg la mediana no se había alcanzado en el corte actualizado, con un IC95% 16,6 meses a no estimable, mientras que en el conjunto All 200 mg la mediana fue de 29,4 meses (IC95%: 19,2-no estimable), los datos publicados en 2026 consolidan esta mediana de DoR en 29,4 meses (IC95%: 20,0-No estimable)(14). El EPAR señala que solo el 27,4% de la población había presentado un evento en el momento

del análisis, lo que limita la madurez de esta estimación. La probabilidad estimada por Kaplan-Meier de mantener la respuesta a 12 meses fue del 80,9%, manteniéndose superior al 75% a los 18 meses y al 60% a los 24 meses.

En pacientes que alcanzaron VGPR o mejor y pasaron a pauta de administración mensual, la respuesta se mantuvo en la mayoría de los casos, con una duración prolongada del tratamiento y una mediana de exposición de 12,8 meses en esta fase.

Respecto a la SLP por IRC, la mediana en la cohorte fase II 200 mg fue de 19,8 meses (IC95%: 16,2-no estimable), mientras que en el conjunto All 200 mg la mediana no se había alcanzado (IC95%: 17,3-no estimable). A los 18 meses, la probabilidad de SLP fue del 60,4% y a los 24 meses del 56,3%. Con la última actualización de datos con 21,3 meses de seguimiento medio, la mediana de SLP para el total de la población tratada a dosis de 200 mg sigue sin alcanzarse (14).

La SG seguía siendo inmadura en el momento del corte actualizado. En la cohorte fase II 200 mg, la mediana de SG no era estimable, y en el conjunto All 200 mg fue de 31,4 meses (IC95%: 21,6-no estimable). Tras el seguimiento a largo plazo de la publicación de 2026, la mediana de SG global se confirma y madura formalmente en los 31,4 meses (IC95%: 23,8–No Evaluable)(14). Más del 70% de los pacientes permanecían vivos en el momento del análisis, con una probabilidad estimada de supervivencia a 12 meses del 75,3%. En pacientes que alcanzaron $\geq$ CR, tanto la mediana de SLP como de SG no se habían alcanzado, con probabilidades estimadas de SLP a 18 meses del 85% y de SG a 18 y 24 meses del 94,9% y 84,9%, respectivamente (12).

En cuanto a la EMR negativa, entre los pacientes de la cohorte fase II 200 mg que alcanzaron $\geq$ CR, 19 de 51 (37,3%) alcanzaron negatividad de EMR por NGS o citometría. En el conjunto de pacientes evaluables con $\geq$ CR, la tasa de negatividad de EMR alcanzó el 94,1%, equivalente al 27,4% de la población total tratada. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela debido a la elevada proporción de pacientes no evaluables para EMR y a las limitaciones técnicas observadas en la determinación, incluyendo fallos de calibración del ensayo clonoSEQ y ausencia de muestras evaluables en una proporción relevante de pacientes con respuesta completa o mejor. El EPAR señala además que la inmadurez de los datos y el reducido número de pacientes evaluables limitan la robustez de este análisis como variable de profundidad de respuesta.

La eficacia se mantuvo en subgrupos clínicamente relevantes de peor pronóstico, incluyendo pacientes con citogenética de alto riesgo (ORR 67,4%), ISS estadio III (ORR 61,9%) y enfermedad penta-refractaria (ORR 67,6%). En pacientes con mayor carga tumoral basal se observó una reducción de la ORR, aunque manteniéndose en niveles clínicamente relevantes (BMPC (células plasmáticas en médula ósea) $\geq$ 50%: 50%; sBCMA (antígeno de maduración de células B soluble) $\geq$ 400 ng/mL: 56,6%). En pacientes con enfermedad extramedular, la ORR fue del 52,6%, con una mediana de SLP de 6,4 meses y SG de 13 meses, lo que refleja el peor pronóstico de este subgrupo pese a la actividad observada. En pacientes con exposición previa a conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos a BCMA, la ORR fue del 70% (n=10), se observó una ORR del 70% (con tasas de $>$ CR del 50%), cifra cuantitativamente comparable al 71% de la población general del estudio. Estos datos sugieren que linvoseltamab podría mantener una actividad clínica relevante tras el fallo de terapias dirigidas previamente a la misma diana molecular (BCMA), si bien el tamaño muestral limitado obliga a mantener la cautela al definir la secuencia terapéutica óptima en los algoritmos de pacientes triple-clase refractarios.

Seguridad

Estudio LINKER-MM1 (12)

La caracterización del perfil de seguridad de linvoseltamab se basa en el estudio R5458-ONC-1826 (LINKER-MM1)(12), ensayo fase I/II, abierto, multicohorte y sin comparador, que constituye la base del programa clínico en la indicación evaluada. En total, 282 pacientes recibieron linvoseltamab en monoterapia. La población más relevante corresponde a

117 pacientes (cohorte "All 200 mg ") tratados con la pauta posológica propuesta (5/25/200 mg), incluyendo pacientes de fase I (n=12) y fase II (n=105). El tratamiento se administró semanalmente durante las primeras 12 dosis, posteriormente cada 2 semanas y, en pacientes con respuesta parcial muy buena o mejor, cada 4 semanas a partir de la semana 24. El seguimiento disponible es limitado y la mediana de exposición no se encuentra homogéneamente descrita en todas las poblaciones, por lo que la caracterización del perfil de seguridad a largo plazo se considera aún inmadura.

En la cohorte tratada con 200 mg (n=105), los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento motivaron interrupciones o retrasos de dosis en el 73,4% de los pacientes (73,5% en el conjunto All 200 mg); si bien aquellos acontecimientos considerados específicamente como relacionados con el tratamiento (TRAЕ) dieron lugar a modificaciones o retrasos de dosis en el 50,4% de los sujetos. La discontinuación definitiva por acontecimientos adversos se produjo en 19 pacientes (16,2%), considerándose estos eventos relacionados con el tratamiento en 8 pacientes (6,8%). Los acontecimientos que con mayor frecuencia motivaron la discontinuación incluyeron infecciones graves, como neumonía (incluyendo COVID-19), neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y sepsis por *Pseudomonas*.

Todos los pacientes tratados experimentaron al menos un acontecimiento adverso. Los eventos de grado 3-4 se observaron en el 72,6% de los pacientes, alcanzando el 88% en algunos análisis, mientras que los eventos de grado 5 ocurrieron en el 12,0%. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se notificaron en el 86,3% de los pacientes, siendo de grado ≥ 3 en el 59,8% y graves en el 55,6%. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron infecciones (75%), síndrome de liberación de citocinas (46%), neutropenia (44%), diarrea (42%), anemia (40%) y tos (40%).

Desde el punto de vista cualitativo, el perfil de seguridad está dominado por toxicidades derivadas del mecanismo de acción inmunológico del fármaco, incluyendo síndrome de liberación de citocinas, toxicidad neurológica incluyendo ICANS, reacciones relacionadas con la perfusión, infecciones (incluyendo infecciones graves y oportunistas) y citopenias, especialmente neutropenia y anemia. Se produjeron reacciones adversas graves en el 75 % de los pacientes tratados con linvoseltamab. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron síndrome de liberación de citocinas (27 %), neumonía (13 %), COVID-19 (7 %) y lesión renal aguda (5 %). Entre los eventos de grado 3-4 más frecuentes se incluyen alteraciones hematológicas, infecciones (incluyendo neumonía), COVID-19 e insuficiencia renal aguda.

El síndrome de liberación de citocinas fue el acontecimiento adverso más frecuente (46%), predominantemente de grado 1 (35%) y grado 2 (10,3%), con un único caso de grado 3 (0,9%). La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 11 horas desde la infusión y la duración mediana de 14,7 horas. La mayoría de los episodios ocurrieron durante la fase de escalada de dosis y no se observaron nuevos eventos con el seguimiento prolongado. El ICANS se notificó en el 8% de los pacientes, siendo de grado 3 en el 3%, con una duración mediana de los síntomas de 2 días.

Las infecciones constituyen un evento adverso relevante, registrándose en el 75% de los pacientes, con un 48% de infecciones de grado ≥ 3 . Se describieron infecciones oportunistas en el 11% de los pacientes (grado ≥ 3 en el 9%) y reactivación de citomegalovirus en 6 pacientes, incluyendo un caso de neumonía por CMV. La incidencia de infecciones graves disminuyó tras los primeros 6 meses de tratamiento, coincidiendo con el espaciamiento del tratamiento en pacientes respondedores. La neutropenia fue frecuente (44% cualquier grado; 43% grado ≥ 3).

El uso de linvoseltamab requiere premedicación, profilaxis y monitorización estrecha, especialmente durante la fase inicial de escalada de dosis. De acuerdo con las especificaciones técnicas del medicamento, se requiere una supervisión de 24 horas cerca del centro hospitalario tras la administración de la primera dosis (5 mg), siendo obligatoria la hospitalización durante un mínimo de 24 horas en aquellos pacientes que hayan presentado un cuadro previo de SLC o ICANS de grado ≥ 3 . Asimismo, cabe señalar que la incidencia descrita de SLC es del 46% (grado 3: 0,9%) y la de ICANS del 8% (grado 3: 3%), estimándose un riesgo asociado de requerimiento de cuidados intensivos del 4%. En relación con el SLC, el manejo incluye monitorización clínica, medidas de soporte, interrupción temporal del tratamiento y, en caso necesario, administración de inhibidores de citocinas y/o corticosteroides. Las reacciones relacionadas con la perfusión, se manejan mediante medidas similares de soporte y vigilancia estrecha. Respecto al ICANS, puede requerir suspensión

temporal del tratamiento, corticoterapia y monitorización neurológica. Asimismo, debido al elevado riesgo de infecciones e hipogammaglobulinemia, pueden requerirse medidas de profilaxis antiinfecciosa y tratamiento de soporte. En el caso de las citopenias, particularmente la neutropenia, puede ser necesaria la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF). s(13).

Se notificaron acontecimientos adversos que resultaron en muerte durante el tratamiento, incluyendo infecciones graves (sepsis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva. En la población tratada con la pauta de 200 mg, los eventos de grado 5 representaron el 12,0% de los pacientes.

No se dispone de datos en mujeres embarazadas ni en población pediátrica. Se recomienda evitar el uso durante el embarazo y la lactancia, así como el empleo de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 5 meses tras su finalización. No se dispone de información suficiente en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

En resumen, el perfil de seguridad de linvoseltamab se caracteriza por una elevada incidencia de acontecimientos adversos, incluyendo una proporción relevante de eventos graves y de grado elevado. Las toxicidades observadas son consistentes con el mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos dirigidos a células T, destacando el SLC, la neurotoxicidad y el riesgo infeccioso. El uso seguro del medicamento requiere premedicación, profilaxis antiinfecciosa, monitorización estrecha y disponibilidad de medidas de soporte, especialmente durante las fases iniciales del tratamiento. Dada la naturaleza del estudio (fase I/II, sin comparador) y la limitada madurez de los datos, la caracterización del perfil de seguridad se considera aún incompleta, siendo necesario disponer de mayor experiencia clínica y seguimiento a largo plazo.

Discusión

La evidencia de eficacia de linvoseltamab procede del estudio R5458-ONC-1826 (LINKER-MM1), ensayo fase I/II, abierto y sin comparador, realizado en pacientes con MMRR intensamente pretratados. En la población tratada con 200 mg (All 200 mg), con una mediana de 5 líneas previas, un 97% de pacientes con ≥ 3 líneas, un 77% penta-expuestos y aproximadamente un 80% triple-refractarios, se observó una ORR del 70,9% (IC95% 61,8-79,0), con respuestas profundas ($\geq$ VGPR 63,2%; $\geq$ CR 49%). La mediana de duración de la respuesta fue de 29,4 meses (IC95%: 19,2-no estimable), con una probabilidad de mantenimiento de respuesta del 80,9% a 12 meses, superior al 75% a 18 meses y al 60% a 24 meses. La mediana de SLP no se había alcanzado, con una probabilidad estimada del 60,4% a 18 meses y del 56,3% a 24 meses, mientras que la mediana de supervivencia global fue de 31,4 meses (IC95%: 21,6-no estimable), si bien estos resultados presentan un grado relevante de inmadurez.

El tratamiento del MMRR tras exposición a un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38 continúa representando un escenario de alta necesidad médica no cubierta, caracterizado por bajas tasas de respuesta y supervivencias limitadas. En este contexto han emergido los anticuerpos biespecíficos como una nueva estrategia terapéutica. Los agentes dirigidos frente a BCMA (teclistamab, elranatamab y linvoseltamab) y frente a GPRC5D (talquetamab) actúan mediante la unión simultánea al antígeno tumoral y al receptor CD3 de los linfocitos T, promoviendo su activación y la lisis de la célula plasmática maligna. Asimismo, melfalán flufenamida representa otra alternativa con un mecanismo de acción diferente, se trata de un conjugado peptídico derivado de mostaza nitrogenada, ejerce su efecto mediante la liberación intracelular de agentes alquilantes tras su activación por aminopeptidasas, induciendo daño en el ADN y apoptosis celular. Todos ellos son alternativas terapéuticas disponibles ya que cuentan con autorización por la EMA para el tratamiento en pacientes con MMRR tras 3 líneas de tratamiento de los cuales señalar que linvoseltamab y melfalán flufenamida se administran mediante perfusión IV, a diferencia de otras opciones disponibles en este mismo ámbito (teclistamab, elranatamab y talquetamab), que cuentan con formulación por vía subcutánea. (Tabla 1 del anexo).

En ausencia de comparaciones directas, la eficacia relativa entre las alternativas disponibles mencionadas no puede establecerse de forma robusta, dado que la evidencia disponible procede de estudios de un solo brazo, abiertos y sin comparador, lo que impide la realización de comparaciones indirectas ajustadas válidas.

En términos descriptivos, la eficacia de los anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a BCMA ha sido evaluada en estudios fase I/II o fase II en poblaciones altamente pretratadas. En el ensayo fase I/II MajesTEC-1, que incluyó 165 pacientes con una mediana de 5 líneas previas y un 78% de pacientes triple refractarios, teclistamab mostró una ORR del 63,0%, con tasas de $\geq$ CR del 46,1% (con una mediana de tiempo hasta $\geq$ CR de 4,6 meses) y una mediana de duración de la respuesta de 24 meses, así como una mediana de SLP de 11,4 meses y de SG de 22,2 meses(15). Con un seguimiento actualizado de 30,4 meses, la discontinuación definitiva por eventos adversos se reportó en el 4,8% de los pacientes (8/165). Por su parte, elranatamab, evaluado en el estudio fase II MagnetisMM-3 en 123 pacientes con características similares (mediana de 5 líneas previas y 96,7% triple refractarios), alcanzó una ORR del 61,0%, con tasas de $\geq$ CR del 37,4% (con una mediana de tiempo hasta $\geq$ CR de 6,1 meses), una duración de respuesta no alcanzada, una mediana de SLP de 17,2 meses y una SG de 24,6 meses (16). Con un seguimiento de 14,7 meses, los eventos adversos motivaron la discontinuación definitiva del tratamiento en el 13,8% de los pacientes (17/123) Ver tabla 2 del anexo. Estos resultados deben interpretarse con cautela por las diferencias entre estudios en cuanto a características basales, exposición previa a tratamientos y madurez del seguimiento.

Más allá de los anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a BCMA, existen otras alternativas terapéuticas con mecanismos de acción diferenciados en este escenario. El anticuerpo biespecífico dirigido frente a GPRC5D talquetamab ha sido evaluado en el estudio fase II MonumenTAL-1(17), con 143 y 145 pacientes en las cohortes de dosis de 0,4 mg/kg semanal y 0,8 mg/kg quincenal, respectivamente, con una mediana de 5 líneas previas y aproximadamente un 70% de pacientes triple refractarios. Las tasas de respuesta global fueron del 74,1% y 71,7%, respectivamente, con tasas de $\geq$ CR del 33,6% y 40,2% y medianas de duración de la respuesta de 9,5 meses y no alcanzada, respectivamente, mostrando actividad clínica relevante en este escenario. Con un seguimiento maduro de 38,2 meses para la cohorte de dosis semanal y de 31,2 meses para la cohorte quincenal, la mediana de SG fue de 34 meses y no alcanzada, respectivamente, situándose la tasa de SG estimada a los 36 meses en el 60,8%. Ver tabla 2 del anexo.

Por otro lado, melfalán flufenamida en combinación con dexametasona, evaluado en el estudio fase II HORIZON en pacientes con enfermedad avanzada, mostró una ORR del 28,8% en la población diana con al menos tres líneas previas, sin alcanzar respuestas completas y con una mediana de duración de la respuesta de 7,6 meses, lo que parece reflejar una menor magnitud de beneficio en comparación con los anticuerpos biespecíficos (18). Ver tabla 2 del anexo. Por otro lado, el estudio confirmatorio de fase III OCEAN, que evaluó melfalán flufenamida frente a pomalidomida, el subgrupo de pacientes alineado con su indicación autorizada (pacientes sin trasplante autólogo previo o con progresión tardía) mostró una ORR del 42% frente al 26% con pomalidomida.

Pese a las limitaciones metodológicas señaladas, con el fin de aproximar la eficacia relativa entre las distintas alternativas, se han llevado a cabo algunos análisis indirectos. Se dispone únicamente de una comparación indirecta ajustada frente a teclistamab (19). Esta comparación mostró mayor tasa de respuesta global con linvoseltamab (71,9% frente a 63,0%; OR: 1,50; IC95%: 0,97–2,33; $p = 0,068$), así como una mejora estadísticamente significativa en SLP (HR: 0,53; IC95%: 0,34–0,81; $p = 0,004$) y SG (HR: 0,61; IC95%: 0,38–0,98; $p = 0,039$). No obstante, el carácter no anclado del análisis, la posible presencia de factores de confusión no medidos, la reducción del tamaño muestral efectivo y las diferencias metodológicas entre estudios limitan la validez de estos resultados. El EPAR recoge comparaciones indirectas no ajustadas que sitúan la eficacia de linvoseltamab al menos en línea con la de los otros biespecíficos disponibles, si bien subraya la elevada incertidumbre asociada a este tipo de análisis.

Asimismo, se dispone de otra comparación indirecta ajustada (MAIC) publicada entre elranatamab y teclistamab (20). En el análisis del caso base de dicho estudio, elranatamab se asoció de forma estadísticamente significativa con una

SLP más prolongada (HR 0,55; IC 95%: 0,37–0,81), una mayor supervivencia global (HR 0,60; IC 95%: 0,40–0,91) y una mayor duración de la respuesta (HR 0,56; IC 95%: 0,31–0,99) en comparación con teclistamab. No obstante, en los análisis de sensibilidad realizados, las diferencias observadas en la SG no alcanzaron significación estadística. Desde una perspectiva metodológica, y en línea con el resto de evaluaciones de este informe, estos resultados deben interpretarse con extrema cautela debido a las limitaciones intrínsecas de los análisis MAIC no anclados, derivados de la heterogeneidad de las poblaciones basales de los estudios de origen, lo que impide establecer conclusiones definitivas de superioridad o equivalencia clínica entre ambos esquemas.

Por tanto, interpretación global de la evidencia está condicionada por el diseño del estudio pivotal, fase I/II, abierto y sin comparador, lo que impide establecer de forma directa la eficacia relativa frente a las alternativas disponibles y limita la evaluación del impacto en variables de mayor relevancia clínica. Asimismo, la heterogeneidad entre estudios y la ausencia de comparaciones directas dificultan la comparabilidad entre las diferentes alternativas terapéuticas disponibles (linvoseltamab, teclistamab, elranatamab, talquetamab y melfalan fludenamida). En consecuencia, aunque linvoseltamab muestra una actividad relevante en una población con alta necesidad médica no cubierta, no es posible establecer conclusiones firmes sobre su superioridad frente a otras opciones terapéuticas disponibles en este escenario. La confirmación del beneficio clínico y su posicionamiento relativo requerirán los resultados de estudios comparativos en curso. No obstante, la interpretación de estos resultados está condicionada por limitaciones metodológicas relevantes.

La principal limitación es que la autorización se sustenta en un estudio fase I/II, abierto y sin comparador activo, por lo que no permite establecer una comparación directa frente a las alternativas terapéuticas disponibles. El estudio tuvo también varias modificaciones de protocolo y, en la cohorte fase II 200 mg, se notificaron desviaciones importantes del protocolo en 41/105 pacientes. Además, a elección de la ORR como variable principal, aunque aceptada en este contexto, constituye una variable subrogada y no permite por sí sola establecer el impacto en variables de mayor relevancia clínica como la SG. Adicionalmente, la ausencia de aleatorización impide controlar factores de confusión, lo que introduce incertidumbre sobre la magnitud real del beneficio clínico. Por último, la madurez de los datos sigue siendo limitada para variables de tiempo, especialmente SG y, en parte, DoR. Desde una perspectiva metodológica, resulta clínicamente llamativo constatar la obtención de una mediana de SG cuantitativa (31,4 meses) en coexistencia con una mediana de SLP estadísticamente no alcanzada. Este hallazgo se explica analíticamente por el doble patrón de eficacia y seguridad de linvoseltamab. Por un lado, las remisiones profundas obtenidas en los pacientes respondedores (con una mediana de duración de la DoR de 29,4 meses) estabilizan de forma prolongada la curva de SLP por encima del percentil 50, impidiendo el cálculo de su mediana. Por otro lado, la curva de SG se ve afectada de forma competitiva por la mortalidad por cualquier causa, incluyendo los eventos infecciosos graves descritos en el perfil de seguridad, lo que acelera el descenso de la supervivencia global y permite la estimación matemática de su mediana con el seguimiento actual. Precisamente por ello, en el contexto de la autorización condicional, el titular se ha comprometido a presentar el informe final del estudio 1826 y los resultados confirmatorios del estudio fase III aleatorizado R5458-ONC-2245 (LINKER-MM3).

El EPAR reconoce expresamente que las comparaciones indirectas no ajustadas con otras terapias aprobadas están limitadas por diferencias importantes entre poblaciones.

Conclusión

Linvoseltamab ha sido aprobado de forma condicional en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que hayan recibido al menos tres líneas previas de tratamiento, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, y que hayan presentado progresión de la enfermedad con el último tratamiento.

La evidencia de eficacia procede del estudio LINKER-MM1, ensayo fase I/II, abierto y sin comparador, en el que se observó, para el conjunto agrupado AII 200 mg (n=117), una tasa de respuesta global del 70,9%, con respuestas profundas ($\geq$ CR

49,6%) y una mediana de duración de la respuesta de 29,4 meses. La mediana de SLP no se había alcanzado y la mediana de SG fue de 31,4 meses, si bien estos resultados presentan un grado relevante de inmadurez, como se ha mencionado en la discusión, este patrón sugiere que el control prolongado de la enfermedad en los respondedores mantiene la SLP, mientras que la SG queda condicionada por la mortalidad global, incluyendo eventos infecciosos graves. El perfil de seguridad se caracteriza por una elevada incidencia de acontecimientos adversos, incluyendo eventos graves, destacando el síndrome de liberación de citocinas, la neurotoxicidad y el riesgo infeccioso.

No se dispone de datos comparativos directos con las opciones terapéuticas disponibles. Las comparaciones indirectas disponibles presentan importantes limitaciones metodológicas, derivadas de su carácter no anclado y de la heterogeneidad entre estudios, por lo que no permiten establecer la superioridad ni la equivalencia frente a otros anticuerpos biespecíficos u otras opciones terapéuticas en este escenario.

Los resultados de los estudios realizados hasta el momento no permiten establecer una diferencia clínicamente relevante entre linvoseltamab y otras opciones disponibles con la misma indicación. La evidencia disponible presenta limitaciones importantes derivadas del diseño del estudio, la utilización de variables subrogadas como variable principal y la inmadurez de los datos de supervivencia.

En consecuencia, y avalado por el hecho de que el 97% de la población evaluada en el ensayo clínico basal presentaba un historial de tres o más líneas de tratamiento previas con una alta carga de refractariedad, linvoseltamab constituye una opción terapéutica adicional en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que hayan recibido al menos tres líneas previas de tratamiento, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, y que hayan presentado progresión de la enfermedad con el último tratamiento. En este contexto, la selección entre las distintas opciones terapéuticas (anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a BCMA como teclistamab, elranatamab y linvoseltamab, el anticuerpo biespecífico dirigido frente a GPRC5D talquetamab o el conjugado peptídico melfalán flufenamida) en la práctica clínica puede estar condicionada por factores como el perfil de seguridad, las características clínicas y comorbilidades del paciente, así como aspectos organizativos y logísticos.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Blanca Vicente González. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

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), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple (CEMMp) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento en la indicación evaluada.

Nombre	Linvoseltamab(13)	Teclistamab (21)	Elranatamab(22)	Talquetamab (23)	Melfalán flufenamida(24)
Presentación	5 mg y 200 mg concentrado para solución para perfusión.	10mg/mL y 90 mg/mL solución inyectable.	40 mg/mL solución inyectable.	2 mg/mL y 40 mg/mL solución inyectable	20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
Posología	- <u>Escalada de dosis:</u> Semana 1 (día 1): linvoseltamab 5 mg de perfusión intravenosa. Semana 2 (día 1): linvoseltamab 25 mg de perfusión intravenosa. Semana 3 (día 1): linvoseltamab 200 mg perfusión intravenosa. - <u>Pauta de administración semanal:</u> Semanas 4 a 13: linvoseltamab 200 mg administrados por intravenosa, una vez por semana (10 dosis terapéuticas completas). - <u>Pauta de administración cada dos semanas:</u> A partir de la semana 14: linvoseltamab 200 mg cada 2 semanas. (Con posibilidad de espaciar a 200 mg cada 4 semanas en pacientes que hayan alcanzado una respuesta parcial muy buena o mejor en la semana 24 o posteriormente.	- <u>Escalada de dosis:</u> Día 1: teclistamab 0,06 mg/kg subcutáneo. Día 3: teclistamab 0,3 mg/kg subcutáneo. Día 5: teclistamab 1,5 mg/kg subcutáneo (primera dosis de mantenimiento) - <u>Pauta de administración semanal.</u> Una semana después de la primera dosis de mantenimiento y semanalmente en lo sucesivo: Teclistamab 1,5 mg/Kg de subcutáneo una vez a la semana. -<u>Pauta de administración cada dos semanas:</u> En pacientes que presentan RC o mejor durante un mínimo de 6 meses, se puede considerar una reducción en la frecuencia de dosis a 1,5 mg/kg cada 2 semanas.	- <u>Escalada de dosis:</u> Semana 1 (día 1): elranatamab 12 mg subcutáneo. Semana 1 (día 4) elranatamab 32 mg subcutáneo. Semana 2, (día 1): elranatamab 76 mg subcutáneo (primera dosis completa, mínimo de 3 días entre la dosis de escalada 2 de 32 mg y la primera dosis completa de tratamiento). - <u>Pauta de administración semanal.</u> A partir del día la primera dosis completa administrada en semana 2: elranatamab 76 mg subcutáneo una vez por semana. -<u>Pauta de administración cada dos semanas:</u> En paciente que hayan logrado una respuesta de la semana 25 a la semana 48 (día 1): elranatamab 76 mg cada 2 semanas. A partir de la semana 49 y para pacientes que hayan recibido al	- <u>Escalada de dosis:</u> Semana 1 (día 1): talquetamab 0,01mg/kg subcutáneo. Semana 1 (día 3): talquetamab 0,06 mg/kg subcutáneo. Semana 1 (día 5): talquetamab 0,4 mg/kg subcutáneo. (o hasta el día 7 de la semana 1, 0,8 mg/kg subcutáneo. si posteriormente se realizará administración cada dos semanas) - <u>Pauta de administración semanal.</u> Talquetamab 0,4 mg/kg -<u>Pauta de administración cada dos semanas:</u> Talquetamab 0,8 mg/kg subcutáneo cada 2 semanas.	Melfalán flufenamida 40 mg el día 1 de cada ciclo de 28 días, junto con 40 mg de dexametasona los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días (1 vez a la semana).

			menos 24 semanas de tratamiento en la pauta de administración cada dos semanas, podría espaciarse a 76 ng cada 4 semanas.		
Indicación aprobada en FT o no	SI. En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluidos un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.	SI. En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento	SI. En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.	SI. En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.	SI. En combinación con dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas de tratamientos anteriores, cuya enfermedad sea resistente a al menos un inhibidor del proteasoma, un fármaco inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han demostrado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento.
Efectos adversos	Reacciones adversas más frecuentes: Dolor musculoesquelético (52 %), síndrome de liberación de citocinas (46 %), neutropenia (43 %), tos (42 %), diarrea (39 %), anemia (38 %), fatiga (36 %), neumonía (32 %) e infección del tracto respiratorio alto (30 %)	Reacciones adversas más frecuentes: Hipogammaglobulinemia (75 %), síndrome de liberación de citocinas (72 %), neutropenia (71 %), anemia (55 %), dolor musculoesquelético (52 %), fatiga (41 %), trombocitopenia (40 %), reacción en la zona de inyección (38 %), infección de las vías respiratorias altas (37 %), linfopenia (35 %), diarrea (28 %), neumonía (28 %), náuseas (27 %), fiebre (27 %), cefalea (24 %), tos	Reacciones adversas más frecuentes: Síndrome de liberación de citocinas (57,9 %), anemia (54,1 %), neutropenia (45,9 %), fatiga (44,8 %), infección del tracto respiratorio superior (43,2 %), reacción en el lugar de inyección (38,3 %), diarrea (42,1 %), neumonía (38,3 %), trombocitopenia (36,6 %), linfopenia (30,1%), apetito disminuido (27,3 %), pirexia (29,0 %), erupción (27,9 %), artralgia (26,8 %), hipopotasemia (23,5 %), náuseas (21,9 %), piel seca	Reacciones adversas más frecuentes: Síndrome de liberación de citocinas (77 %), disgeusia (72 %), hipogammaglobulinemia (67 %), trastorno de las uñas (56 %), dolor musculoesquelético (48 %), anemia (47 %), trastorno de la piel (43 %), fatiga (43 %), pérdida de peso (40 %), erupción (39 %), boca seca (36 %), neutropenia (35 %), pirexia (33 %), xerosis (32 %), trombocitopenia (30 %), infección del tracto respiratorio superior (29 %),	Reacciones adversas más frecuentes: Trombocitopenia (83 %), neutropenia (72 %), anemia (66 %), náuseas (21 %), diarrea (19 %) y pirexia (19 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes son neumonía (11 %), trombocitopenia (5 %) e infección de las vías respiratorias (4 %).

		(24 %), estreñimiento (21 %) y dolor (21 %)	(21,9 %) y disnea (20,8 %)	linfopenia (27 %), disfagia (24 %), diarrea (25 %), prurito (23 %), tos (23 %), dolor (22 %), apetito disminuido (22 %) y cefalea (20 %) .	
Conveniencia*	Administración perfusión intravenosa; posibilidad de espaciar a mensual en respondedores	Administración subcutánea; pauta semanal prolongada, con posibilidad de espaciar a cada 2 semanas en respondedores	Administración subcutánea; pauta semanal inicial con posibilidad de espaciar a cada 2 semanas y hasta cada 4 semanas en respondedores.	Administración subcutánea; pauta semanal o cada 2 semanas, según dosis	Perfusión intravenosa cada 28 días.

Tabla A2. Tabla con resultados de eficacia de los estudios pivotaes de las principales opciones de tratamiento.

	LINVOSELTAMAB	TECLISTAMAB	ELRANATAMAB	TALQUETAMAB	MELFALAN FLUFENAMIDA
Estudio pivotal	LINKER-MM1 (fase I/II) (n=117)	MajesTEC-1 (fase I/II) (n=165)	MagnetisMM-3 (fase II) (n=123)	MonumenTAL-1 (fase II)	HORIZON (fase II) (n=52, resistentes a triple clase)*
ORR (Tasa de Respuesta Global)	70,9%	63% (55,2-70,4)	61% (51,8-69,6)	Dosis 0,4 mg/kg: 74,1 (66,1-81,1) Dosis 0,8 mg/kg: 71,7 (63,7-78,9)	28,8 % (17,1 - 43,1)
≥CR (Respuesta Completa o Mejor)	49,6%	46,1%	37,4%	0,4 mg/kg: 33,6 % 0,8 mg/kg: 40,2%	0%
Mediana DoR (duración de respuesta)	29,4 meses	24 meses	NR	0,4 mg/kg: 9,5 (6,7-13,3) 0,8 mg/kg: no alcanzada	7,6 (3,0-12,3) meses
Mediana Supervivencia Global	31,4 meses	22,2 meses	24,6 meses	-	11,24 meses

* que han recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas y que no han recibido Trasplante autólogo de células madre (TACM) o habían presentado progresión más de 36 meses después de un TACM.

Referencias

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;23(1):3. doi: 10.1038/leu.2008.291
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
3. National Cancer Institute. Myeloma — Cancer stat facts [consultado 9 sep 2025]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
4. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple (CEMMP). Calidad de vida y necesidades en personas con diagnóstico de cáncer de mieloma múltiple: informe conjunto; 2025 [consultado 25 ago 2025].
5. European Cancer Information System (ECIS). Data explorer | ECIS [consultado 9 sep 2025]. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php>
6. Huang J, Chan SC, Lok V, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Lancet Haematol*. 2022;9(9):e670–7. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00165-X
7. Fundación Pethema. Guías clínicas y guías de fármacos | Fundación Pethema [consultado 24 mar 2026]. Disponible en: <https://www.fundacionpethema.es/guias-clinicas-y-guias-de-farmacos>
8. Grupo Español de Mieloma. Guía de mieloma múltiple grupo español de mieloma [consultado 24 mar 2026]. Disponible en: <http://www.luzan5.es>
9. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691–5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487
10. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36(5):1371–6. doi: 10.1038/s41375-022-01531-2
11. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33(9):2266–75. doi: 10.1038/s41375-019-0435-7
12. European Medicines Agency (EMA). Lynozyfic: European Medicines Agency (EMA) EPAR [consultado 25 mar 2026]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynozyfic>
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Lynozyfic 200 mg concentrado para solución para perfusión [consultado 26 mar 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1251917002/FT_1251917002.html
14. Lee HC, Zonder JA, Dhodapkar MV, et al. Linvoseltamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the LINKER-MM1 study: longer follow-up and subgroup analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;26(2). doi: 10.1016/j.clml.2025.11.004
15. European Medicines Agency (EMA). Tecvayli: European Medicines Agency (EMA) EPAR [consultado 27 mar 2026]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecvayli>
16. European Medicines Agency (EMA). Elrexio: European Medicines Agency (EMA) EPAR [consultado 27 mar 2026]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elrexio>
17. European Medicines Agency (EMA). Talvey: European Medicines Agency (EMA) EPAR [consultado 12 abr 2026]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talvey>
18. European Medicines Agency (EMA). Pepaxti: European Medicines Agency (EMA) EPAR [consultado 12 abr 2026]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pepaxti>
19. Lee HC, Bumma N, Richter J, et al. Indirect comparison of linvoseltamab versus teclistamab for the treatment of triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;25(12):897–909.e8. doi: 10.1016/j.clml.2025.06.014
20. Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, et al. Matching-adjusted indirect comparison of elranatamab versus teclistamab in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma: updated results. *J Blood Med*. 2025;16:233–9. doi: 10.2147/JBM.S507550
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Tecvayli 90 mg/ml solución inyectable [consultado 12 abr 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221675002/FT_1221675002.html

22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Elrexfio 40 mg/ml solución inyectable [consultado 12 abr 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231770001/FT_1231770001.html
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Talvey 2 mg/ml solución inyectable [consultado 12 abr 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231748001/FT_1231748001.html
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Pepaxti 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [consultado 12 abr 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221669001/FT_1221669001.html