

# HOT TOPICS

INMUNOTERAPIA EN

# MIELOMA MÚLTIPLE

COORDINADORA

**María Victoria Mateos Manteca**

Con el aval científico de:



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia



**PERMANYER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# HOT TOPICS

INMUNOTERAPIA EN

# MIELOMA MÚLTIPLE

COORDINADORA

■ **María Victoria Mateos Manteca**



**PERMANER**  
[www.permayer.com](http://www.permayer.com)



**PERMANYER**

[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

© 2023 P. Permanyer

Mallorca, 310  
08037 Barcelona, España  
Tel.: +34 93 207 59 20  
[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

**ISBN:** 978-84-10072-07-7

**Dep. Legal:** B-19.179-2023

**Ref.:** 7528AM221

#### **Reservados todos los derechos**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevarsen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

# Autores



## Rafael Alonso Fernández

*Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Madrid*

## Carlos Fernández de Larrea

*Servicio de Hematología  
Hospital Clínic  
Barcelona*

## Diego Conde Royo

*Departamento de Hematología  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Madrid*

## Joaquín Martínez López

*Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Madrid*

## Anna de Daniel Bisbe

*Servicio de Hematología  
Hospital Clínic  
Barcelona*

## Beatriz Rey Bua

*Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital Clínico Universitario de Salamanca  
Salamanca*

## Cristina Encinas Rodríguez

*Departamento de Hematología  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Madrid*

# Abreviaturas



<b>Ac</b>	anticuerpo	<b>LAG-3</b>	<i>lymphocyte activation gene 3</i>
<b>ADC</b>	anticuerpo conjugado a fármaco	<b>Len-R</b>	refractario a lenalidomida
<b>ASTCT</b>	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>	<b>MBRP</b>	muy buena respuesta parcial
<b>BCMA</b>	<i>B-cell maturation antigen</i>	<b>MDR</b>	mediana de duración de la respuesta
<b>Bela</b>	belantamab mafodotin	<b>MM</b>	mieloma múltiple
<b>BsAb</b>	<i>bispecific antibody</i> (Anticuerpo biespecífico)	<b>MMND</b>	mieloma múltiple de nuevo diagnóstico
<b>CAR</b>	chimeric antigen receptor	<b>MMRR</b>	mieloma múltiple recaído-refractario
<b>CAR-T</b>	<i>chimeric antigen receptor T</i>	<b>MSKCC</b>	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>
<b>cilta-cel</b>	ciltacabtagene autoleucl	<b>ND</b>	no disponible
<b>CMV</b>	citomegalovirus	<b>NE</b>	no estimada
<b>CR</b>	respuesta completa	<b>ORR</b>	<i>overall response rate</i>
<b>Dara</b>	daratumumab	<b>PD-1</b>	proteína de muerte celular programada 1
<b>DAV</b>	disminución de agudeza visual	<b>R</b>	lenalidomida
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	<b>RC</b>	respuesta completa
<b>EECC</b>	ensayos clínicos	<b>RCs</b>	respuesta completa estricta
<b>EMA</b>	Agencia Europea del Medicamento	<b>Rd</b>	lenalidomida-dexametasona
<b>EMD</b>	enfermedad extramedular	<b>RP</b>	respuesta parcial
<b>EMR</b>	enfermedad mínima residual	<b>SARS-CoV-2</b>	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
<b>EMR-ev.</b>	enfermedad mínima residual negativa endovenoso	<b>sBCMA</b>	BCMA soluble
<b>FcRH5</b>	Fc receptor-like 5	<b>scFv</b>	single chain variable fragment
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>	<b>SG</b>	supervivencia global
<b>GAH</b>	<i>Geriatric Assesement for Hematology</i>	<b>SLC</b>	síndrome de liberación de citocinas
<b>GPRC5D</b>	G-protein coupled receptor family C group 5 member D	<b>SLP</b>	supervivencia libre de progresión
<b>IC</b>	intervalo de confianza	<b>SNC</b>	sistema nervioso central
<b>ICANS</b>	<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>	<b>SOC</b>	<i>standard of care</i>
<b>ICE</b>	<i>immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i>	<b>TASPE</b>	trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
<b>ide-cel</b>	idecabtagene vicleucl	<b>TC</b>	tomografía computarizada
<b>Ig</b>	inmunoglobulina	<b>TE</b>	triple-expuesto
<b>IgG</b>	inmunoglobulina G	<b>Tec</b>	teclistamab
<b>IL</b>	interleucina	<b>TIM-3</b>	<i>T cell immunoglobulin mucin-3</i>
<b>IMiD</b>	inmunomodulador	<b>TR</b>	triple-refractario
<b>IMWG</b>	<i>International Myeloma Working Group</i>	<b>UCI</b>	unidad de cuidados intensivos
<b>IP</b>	inhibidor de proteasoma	<b>UCSF</b>	<i>University of California, San Francisco</i>
<b>ISS</b>	índice pronóstico internacional	<b>VEB</b>	virus de Epstein-Barr
<b>ISS-R</b>	índice pronóstico internacional revisado	<b>VHB</b>	virus de la hepatitis B
		<b>VHS</b>	virus del herpes simple
		<b>VHZ</b>	virus del herpes zóster
		<b>VRd</b>	bortezomib-lenalidomida-dexametasona

# Índice



<b>Prólogo</b>	<b>VI</b>
<i>M.V. Mateos Manteca</i>	
<i>Capítulo 1</i>	
<b>Revisión de datos de eficacia y seguridad; anticuerpos conjugados, CAR-T y biespecíficos</b>	<b>1</b>
<i>C. Encinas y D. Conde Royo</i>	
<i>Capítulo 2</i>	
<b>Administración en la práctica clínica y manejo de la seguridad/toxicidad</b>	<b>11</b>
<i>A. de Daniel y C. Fernández de Larrea</i>	
<i>Capítulo 3</i>	
<b>Selección de pacientes</b>	<b>19</b>
<i>B. Rey Búa</i>	
<i>Capítulo 4</i>	
<b>Posibilidades de secuenciación de inmunoterapias en mieloma múltiple</b>	<b>29</b>
<i>R. Alonso Fernández y J. Martínez López</i>	



El mieloma múltiple es una enfermedad caracterizada por la proliferación de células plasmáticas clonales en la médula ósea que liberan al suero/orina una proteína monoclonal y ocasionan sintomatología consistente, fundamentalmente, en anemia y lesiones óseas, y menos frecuentemente, en hipercalcemia o insuficiencia renal. Aunque la presentación es común para la mayoría de los pacientes, la evolución de las células plasmáticas no es lineal, lo que origina una gran heterogeneidad clonal e incluso subclonal a lo largo de las diferentes etapas de la enfermedad y como efecto del tratamiento recibido. El microambiente medular es también clave en la patogenia, y todos estos elementos hacen que sea una enfermedad compleja que resulte, hoy por hoy, todavía incurable para la mayoría de los pacientes.

Esta complejidad es uno de los motivos por los que la investigación en mieloma es clave y ha ido incorporándose innovación terapéutica que ha condicionado una prolongación muy significativa de la supervivencia global.

Inicialmente se desarrollaron tres clases principales de fármacos en mieloma –inhibidores de proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales anti-CD38–, que han sido clave para el tratamiento de los pacientes con mieloma desde la primera línea de tratamiento. Sin embargo, estos fármacos se combinan y usan cada vez más precozmente. Cuando los pacientes con mieloma ya han sido expuestos a las tres clases de fármacos antes mencionados y además son refractarios, no existe ningún estándar de tratamiento para rescatarlos, por lo que son una necesidad médica.

En el momento actual se han incorporado al arsenal terapéutico nuevas opciones de inmunoterapia basadas en utilizar las capacidades del sistema inmune, sobre todo linfocitos T, para atacar el tumor. Se han descubierto, además, dianas nuevas en la célula plasmática, como BCMA, GPRC5D..., y diferentes posibilidades para atacarlas, linfocitos T con receptor quimérico antigénico o anticuerpos biespecíficos. Los resultados de eficacia muestran que la necesidad médica previamente descrita está cubierta con estas estrategias.

En un capítulo de este manual se describen todos los datos de eficacia y seguridad con estas estrategias. En la evaluación del perfil de seguridad, los acontecimientos adversos relacionados con la inmunoterapia son diferentes a los que observamos con los tratamientos previos, por lo que el conocimiento de los nuevos acontecimientos adversos, cómo prevenirlos, detectarlos precozmente y manejarlos adecuadamente es crucial, por lo que se aborda en otro capítulo.

La llegada de la inmunoterapia nos permite la posibilidad de elegir diferentes dianas y estrategias, por lo que la selección de la terapia óptima para cada paciente es también muy importante. Hay que

considerar las características de la enfermedad, así como las del paciente, e incluso sus preferencias basadas en su estilo de vida... Cómo proceder a la selección se aborda en otro capítulo.

Por último, la secuenciación de estas estrategias es algo que va a ser de importancia relevante en el futuro próximo, por lo que, aunque todavía no hay datos muy consolidados y se necesitan más estudios para entender los mecanismos de resistencia, este tema se aborda en el último capítulo.

En resumen, en este manual se presentan las nuevas estrategias de inmunoterapia en mieloma, lo que es un *hot topic* en esta enfermedad, evaluando no solo los resultados de eficacia y seguridad, sino también cómo manejarlos adecuadamente, cómo seleccionar al paciente y nociones preliminares acerca de la secuenciación de las mismas.

**M.V. Mateos Manteca**

*Unidad de Mieloma*

*Hospital Universitario de Salamanca*

*Salamanca*





# Revisión de datos de eficacia y seguridad; anticuerpos conjugados, CAR-T y biespecíficos

C. Encinas y D. Conde Royo

## ¿SE CONOCE EL PORCENTAJE DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRIPLE-EXPUUESTOS?

Se estima que entre un 10 y 15% de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple (MM) han sido triple-expuestos, esto es, a un inhibidor de proteasoma (IP), un inmunomodulador (IMiD) y a un anticuerpo (Ac) monoclonal anti-CD38<sup>1-3</sup>. Dada la creciente incorporación de estas tres clases de fármacos a la primera línea, se espera un incremento en el porcentaje de pacientes triple-expuestos en los próximos años, siendo su aparición además en líneas de rescate cada vez más tempranas. A su vez, se estima que más del 80% de los pacientes con MM recaído-refractario (MMRR) son susceptibles de iniciar algún tipo de tratamiento activo<sup>1</sup>.

## ¿EXISTE UN ESTÁNDAR DE TRATAMIENTO DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES TRIPLE-EXPUUESTOS EN EL MOMENTO ACTUAL?

El estudio LocoMMotion<sup>4</sup> mostró que en la práctica clínica habitual no hay una terapia estándar para los pacientes con MMRR triple-expuestos. Fueron más de 80 regímenes diferentes los

utilizados por los investigadores en este estudio prospectivo, donde más del 70% de los pacientes eran también triple-refractarios, incluyendo múltiples combinaciones con corticoides, IP, IMiD, agentes alquilantes y Ac anti-CD38.

## ¿REALMENTE EXISTE UNA NECESIDAD TERAPÉUTICA NO CUBIERTA?

Con la actual terapia estándar<sup>4</sup> la tasa de respuesta global (TRG) es, aproximadamente, del 30% y la supervivencia global (SG) es de 12 meses, eficacia de referencia para poner en relieve lo que se puede conseguir en esta población de pacientes con la inmunoterapia y que confirma la necesidad de disponer de un mayor arsenal terapéutico en estos pacientes.

## ¿DE QUÉ ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO PODREMOS DISPONER?

En los últimos años han surgido nuevos fármacos inmunoterápicos para los pacientes con MMRR triple-expuestos y/o triple-refractarios<sup>5-7</sup> (Tabla 1). Algunos de estos fármacos ya tienen o están cerca de conseguir la aprobación de la Agencia Europea

**Tabla 1.** Fármacos dirigidos contra dianas BCMA y no BCMA

	Fármaco	Identificador de EEEC	Estructura	Indicación*
Anticuerpos monoclonales biespecíficos	Teclistamab <sup>9,10</sup>	MajesTEC-1 NCT03145181	BCMA-CD3	MMRR > 3 terapias previas expuestos a IP, IMID y anti-CD38
	Elranatamab <sup>11,12</sup>	MagnetisMM-3 NCT04649359 Cohorte A	BCMA-CD3	Aceptada por EMA la solicitud de autorización acelerada: posible indicación MMRR > 3 terapias previas expuestos a IP, IMID y anti-CD38
	Linvoseltamab (REGN5458) <sup>19</sup>	NCT03761108	BCMA-CD3	
	Abbv-383 <sup>20</sup>	NCT03933735	BCMA-CD3	
	Alnuctamab (CC-93269) <sup>21</sup>	NCT03486067	BCMA (doble unión)-CD3	
	Talquetamab <sup>17,18</sup>	MonumentAL-1 NCT03399799	GPRC5D-CD3	Aceptada por EMA solicitud de autorización acelerada: posible indicación MMRR > 3 terapias previas expuestos a IP, IMID y anti-CD38
	Forimtamig (RG6234) <sup>22</sup>	NCT04557150	GPRC5D-CD3	
	Cevostamab <sup>23</sup>	NCT03275103	FcRH5-CD3	
Anticuerpo monoclonal conjugado	Belantamab Mafodotin <sup>8</sup>	DREAMM-2 NCT03525678	Ac monoclonal contra BCMA conjugado con mafodotin	MMRR > 4 terapias previas y refractario a IP, IMID y anti-CD38
	Idecabtagene vicleuceel <sup>13,14</sup>	KarMMa NCT03361748	BCMA	MMRR > 3 terapias previas expuestos a IP, IMID y anti-CD38
	Ciltacabtagene autoleuceel <sup>15,16</sup>	CARTITUDE-1 NCT03548207	BCMA (doble unión)	MMRR > 3 terapias previas expuestos a IP, IMID y anti-CD38
CAR-T	Ari0002h <sup>24</sup>	CARTBCMA-HCB-01	BCMA	Posible indicación : MMRR > 2 líneas previas expuestos a IP, IMID y anti-CD38

\*Consultar el estado de financiación en el Ministerio de Sanidad y Consumo ([www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do](http://www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do)) y la situación de aprobación de la EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Adaptado de Ludwig, et al.<sup>5</sup>, Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia<sup>8</sup>, y Swan, et al.<sup>7</sup>.

del Medicamento (EMA), mientras que otros se encuentran en fases más tempranas de investigación, aunque ya disponemos de datos de eficacia y seguridad publicados en este grupo de pacientes triple-expuestos y/o triple-refractarios<sup>8-24</sup>.

Estos nuevos fármacos se pueden dividir en dos grupos, en función de la diana frente a la que van dirigidos. El primer grupo es el de los fármacos

dirigidos frente al antígeno de maduración de célula B (BCMA, de sus siglas en inglés *B-Cell Maturation Antigen*), que tienen un mayor desarrollo clínico y que incluirían belantamab mafodotin<sup>8</sup> (un anticuerpo conjugado a fármaco o ADC), teclistamab<sup>9,10</sup> y elranatamab<sup>11,12</sup> (Anticuerpo biespecífico). También estarían incluidos en este grupo idecabtagene vicleuceel<sup>13,14</sup> (ide-cel) y ciltacabtagene

autoleucel<sup>15,16</sup> (cilta-cel) como terapias con células T modificadas con receptor quimérico antígeno-específico (*chimeric antigen receptor* [CAR-T]). El segundo grupo es el de los fármacos dirigidos frente a dianas distintas a BCMA, como talquetamab<sup>17,18</sup>, anticuerpo biespecífico dirigido frente a GPRC5D-CD3.

### ¿LOS PACIENTES TRATADOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON LOS NUEVOS FÁRMACOS INMUNOTERÁPICOS REPRESENTAN LA POBLACIÓN REAL Y SON COMPARABLES ENTRE SÍ?

En la tabla 2 se muestran las características poblacionales de los ensayos clínicos (EECC) cuyos fármacos representan opciones accesibles actualmente o en un plazo razonable de tiempo. Estos EECC incluyen poblaciones de pacientes comparables con las del estudio LocoMMotion<sup>4</sup>, destacando la proporción de pacientes triple-refractarios incluidos, que supera el 70% en los pacientes tratados con Ac biespecíficos y el 80% en los que reciben terapia CAR-T<sup>8-18</sup>. Los pacientes con alto riesgo citogenético o con enfermedad extramedular (EMD) se encuentran representados también de forma comparable en el estudio LocoMMotion<sup>4</sup>.

### ¿CUÁL ES LA EFICACIA ESPERABLE CON ESTOS FÁRMACOS EN MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO-REFRACTARIO TRIPLE-EXPUERTO?

La llegada de la inmunoterapia amplía el arsenal terapéutico en esta población, aportando una mejoría significativa en cuanto a la eficacia con respecto a las otras opciones disponibles hasta el momento. En la tabla 3 se recoge la eficacia en términos de TRG, supervivencia libre de progresión (SLP), mediana de duración de la respuesta (MDR) y SG de alguno de los EECC con inmunoterapia anti-BCMA y anti-GPRC5D.

Belantamab mafodotin tiene una TRG inferior al resto de los fármacos inmunoterápicos, aunque

ofrece una MDR de 12 meses, siendo superior a la obtenida en el estudio LocoMMotion con los esquemas de rescate empleados. Es la única terapia contra BCMA financiada y disponible en la actualidad en España.

Los Ac biespecíficos son más eficaces que los esquemas del estudio LocoMMotion. Con respecto a la TRG, estos tratamientos la duplican (60-74%), destacando un incremento en las tasas de respuesta completa (RC)<sup>9-12,17,18</sup>. Con respecto a la SLP, teclistamab ofrece una mediana de SLP de 11 meses<sup>9,10</sup>, superior a la de la población del estudio LocoMMotion. Por su parte, en el estudio MagnetisMM-3 no se ha alcanzado la mediana de SLP, aunque a los 15 meses de seguimiento el 50,9% de los pacientes no han recaído con elrnatamab y permanecen vivos<sup>11,12</sup>.

La terapia CAR-T respecto a las opciones anteriores aporta la ventaja de un tratamiento finito en el tiempo sin perder eficacia<sup>13-16</sup> y, en el caso de algún constructo, la incrementa. Cabe destacar la eficacia de cilta-cel<sup>15,16</sup>, alcanzando en esta población de pacientes triple-expuestos y triple-refractarios una TRG del 98% (siendo más del 80% RC estricta [RCs]). La mediana de SLP alcanzada es de 35 meses y, aunque no se ha alcanzado la mediana de SG, el 63% de los pacientes continúan vivos a los tres años de tratamiento.

### ¿DISPONEMOS DE DATOS EN VIDA REAL CON ESTAS TERAPIAS?

Debido a que la terapia CAR-T se aprobó en primer lugar por las autoridades, hay más experiencia en vida real con esta terapia<sup>25,26</sup>. Hansen, et al. reportaron resultados del empleo de ide-cel y cilta-cel como *standard of care* (SOC) tras su aprobación por la FDA en EE.UU.<sup>25,26</sup>. Hasta el 75% de los pacientes infundidos con ide-cel y el 57% de los tratados con cilta-cel no cumplían criterios de inclusión dentro de los EECC respectivos<sup>13-16</sup>. Ambas series presentan una mayor mediana de edad, un mayor porcentaje de pacientes con EMD y, en el caso de cilta-cel, una mayor presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo. Además, el 21% de los pacientes tratados

**Tabla 2.** Características poblacionales de los principales EECC de terapias dirigidas contra dianas BCMA y no BCMA

	<b>Teclistamab</b> <b>MajesTEC-1</b> <sup>9,10</sup> (NCT03145181) (n = 165)	<b>Eirاناتاماب</b> <b>MagnetisMM-3</b> <sup>11,12</sup> (NCT04649359) (n = 123)	<b>Talquetamab</b> <b>MonumenTAL-1</b> <sup>17,18</sup> (NCT03399799/NCT04634552) 0,8 mg/kg cada 2 semanas (n = 145)	<b>Belantamab</b> <b>DREAMM-2</b> <sup>8</sup> (NCT03525678) 2,5 mg/kg (n = 97)	<b>Ide-cel</b> <b>KarMMa-1</b> <sup>13,14</sup> (NCT 03361748) (n = 128)	<b>Cilta-cel</b> <b>CARTITUDE-1</b> <sup>15,16</sup> (NCT03548207) (n = 97)
Mediana de edad (IQR)	64 (33-84)	68 (36-89)	67 (38-84)	65 (60-70)	61 (33-78)	61 (56-88)
Varón n (%)	96 (58)	68 (55)	83 (57)	51 (53)	76 (59)	57 (59)
Mujer n (%)	69 (42)	55 (45)	62 (43)	46 (47)	52 (41)	40 (41)
ECOG						
I n (%)	110 (67)	71 (58)	ND	ND	68 (53)	46 (37)
II n (%)	ND	7 (6)			3 (2)	4 (4)
ISS						
I n (%)	85/162 (52)	28 (23)	16/43 (37)	21 (22)	14 (11)	61 (63)
II n (%)	57/162 (35)	68 (55)	18/43 (42)	33 (34)	90 (70)	22 (23)
III n (%)	20/162 (13)	19 (15)	9/43 (21)	42 (43)	21 (16)	14 (14)
Afectación extramedular n (%)	28 (17)	39 (32)*	37 (25,5)	22 (23)	50 (39)*	13 (13)
Citogenética						
Alto riesgo	38/148 (26)	31 (25)	37 (29)	34 (35)	45 (35)	23 (24)
del17p n (%)	23/148 (15,5)	ND	ND	16 (17)	23 (18)	19 (20)
t(4;14) n (%)	16/148 (11)	ND	ND	11 (11)	23 (18)	3 (3)
t(14;16) n (%)	4/148 (3)	ND	ND	7 (7)	6 (5)	2 (2)
+1q n (%)	ND	ND	ND	25 (26)	45 (35)	ND
del1p n (%)	ND	ND	ND	ND	8 (6)	ND
Líneas previas						
Mediana (IQR)	5 (2-14)	5 (2-22)	5 (2-17)	7 (3-21)	6 (3-16)	6 (3-18)
TASPE previo n (%)	135 (82)	87 (71)	ND	73 (75)	120 (94)	87 (90)
Refractario a última línea n (%)	148 (90)	118 (96)	137 (94,5)	ND	128 (100)	96 (99)
Doble-refractario n (%)	ND	ND	ND	ND	114 (89)	ND
Triple-refractarios n (%)	128 (78)	119 (97)	100 (69)	ND	108 (84)	85 (88)
Penta-refractario n (%)	50 (30)	52 (42)	34 (23)	ND	33 (26)	41 (42)

\*Incluye afectación extramedular paraesquelética.

**Tabla 3.** Eficacia y supervivencia de los principales EECC de terapias dirigidas contra dianas BCMA y no BCMA

	<b>Teclistamab</b> MajesTEC-4 <sup>9,10</sup> (NCT03145181)	<b>Elranatamab</b> MagnetisMM-3 <sup>11,12</sup> (NCT04649359)	<b>Talquetamab</b> MonumentAL-1 <sup>17,18</sup> (NCT03399799/NCT04634552)	<b>Belantamab</b> DREAMM-2 <sup>8</sup> (NCT03525678)	<b>Ide-cel</b> KarMMa-1 <sup>13,14</sup> (NCT 03361748)	<b>Cilta-cel</b> CARTITUDE-1 <sup>15,16</sup> (NCT03548207)
Mediana de seguimiento meses (IQR)	23 (ND)	14,7 (0,2-25)	13 (ND)	14 (0,1-43)	25 (2-34)	33 (1,5-45)
TRC	63	61	72	32	73	98
RCs (%)	38	15	30	2	32	82,5
RC (%)	8	19,5	9	7	1	0
MBRP (%)	14	21	22	9	20	12
RP (%)	4	5	11	13	20	3
Enfermedad mínima residual Pacientes evaluados (n)	54	29	ND	14	42	61
Tasa de EMR- pacientes evaluados (%)	81,5	90	ND	36	79	92
Mediana de duración de respuesta meses (IC 95%)	22 (16-NE)	NE (NE-NE)	ND	12,5 (4-19)	11 (9-11)	34 (25,5-NE)
Mediana de SLP meses (IC 95%)	11 (9-16)	NE (10-NE)	14 (10-NE)	3 (1,5-4)	9 (6-12)	35 (25-NE)
≥ RC meses (IC 95%)	22 (23-NE)	NE (NE-NE)	ND	ND	20 (12-NE)	38 (35-NE)
Mediana de SG meses (IC 95%)	22 (15-NE)	NE (14-NE)	ND	15 (10-19)	25 (20-31)	NA (NE-NE)
≥ RC meses (IC 95%)	NA (NE-NE)	NE (NE-NE)	ND	ND	ND	NA (NE-NE)

con ide-cel y el 14% con cilta-cel habían recibido tratamientos previos con terapias anti-BCMA.

A pesar de estas diferencias poblacionales, se mantiene la eficacia reportada en los EECC en cuanto a la TRG<sup>25,26</sup>. Por lo tanto, a pesar de tratarse de una terapia que requiere de procedimientos diferentes (aféresis, terapia puente) con un perfil de seguridad peculiar (lo desarrollaremos posteriormente), estos estudios en vida real reflejan la posibilidad de que se beneficie una mayor población que la expuesta en los EECC.

### **¿SE MANTIENE LA EFICACIA DE ESTAS TERAPIAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO-REFRACTARIO CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ALTO RIESGO?**

Los distintos análisis por subgrupos realizados en los EECC comentados muestran TRG similares, independientemente del riesgo citogenético<sup>8-18</sup>. Sin embargo, en cuanto a la eficacia en MMRR con EMD se ha reportado menor TRG con ADC y Ac biespecíficos<sup>8-12,17,18</sup>. La terapia CAR-T parece eficaz en términos de TRG, aunque la SLP es menor que en la población global<sup>13-16</sup>. Es necesario tomar siempre precaución con estos análisis de subgrupos y disponer de EECC dirigidos a evaluar la eficacia de las distintas terapias en estas poblaciones de alto riesgo.

### **¿CUÁL ES LA EFICACIA REPORTADA EN PACIENTES QUE YA HAN SIDO TRATADOS PREVIAMENTE CON INMUNOTERAPIA?**

Los EECC referidos previamente no permitían la inclusión de pacientes tratados con inmunoterapia, excepto el MonumentAL-1, con talquetamab, donde se incluía una cohorte de pacientes tratados previamente con terapia anti-BCMA. Estos pacientes presentaban una TRG del 65%, con un 35% de RC<sup>17,18</sup>. En el mismo sentido, Manier, et al. han publicado recientemente un análisis combinado de diferentes estudios con

elranatamab en monoterapia en pacientes previamente tratados con terapia anti-BCMA (incluyendo ADC y terapia CAR-T). El uso de elranatamab en estos pacientes aporta unas TRG del 46%, con una MDR de 17 meses, siendo las medianas de SLP y SG de 5,5 y 12 meses, respectivamente<sup>27</sup>.

Sin embargo, sí disponemos de datos, aunque todavía inmaduros, en vida real. Con Ac biespecíficos se han reportado TRG del 56% en pacientes tratados con teclistamab previamente expuestos a terapia anti-BCMA (ADC y terapia CAR-T)<sup>28</sup>. Con la terapia CAR-T se han descrito datos dispares, menor SLP y SG respecto a la población anti-BCMA *naïve* con ide-cel (SOC)<sup>25</sup> y sin impacto en los resultados de supervivencia con cilta-cel en pacientes pretratados con terapia anti-BCMA<sup>26</sup>.

### **¿QUÉ EFECTOS SECUNDARIOS PODEMOS ESPERAR CUANDO UTILIZAMOS LA INMUNOTERAPIA EN MONOTERAPIA EN LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO-REFRACTARIO?**

Las infecciones, las citopenias o la hipogammaglobulinemia son efectos adversos comunes y frecuentes en los pacientes tratados con inmunoterapia<sup>5</sup>. Existen otros efectos adversos relacionados con la reacción inflamatoria inmune y son propios de la terapia celular dirigida, como el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y la neurotoxicidad, siendo más frecuentes con la terapia CAR-T que con los Ac biespecíficos<sup>5</sup>. El porcentaje de efectos adversos más relevantes se resumen en la tabla 4.

El SLC es una respuesta inflamatoria sistémica inmune con liberación de diversas citocinas. El síntoma principal es la fiebre, aunque también puede objetivarse cefalea, tiritona, hipotensión e hipoxia, pudiendo derivar en un fallo multiorgánico<sup>5</sup>. En el caso de los Ac biespecíficos, el SLC suele ocurrir al iniciar el fármaco y durante la escalada de dosis<sup>9-12,17,18</sup>; sin embargo, en la terapia CAR-T sucede dentro de la primera semana desde la infusión, en el primer día tras la infusión de ide-cel o en el séptimo tras la administración

**Tabla 4.** Efectos adversos reportados de interés de fármacos dirigidos contra dianas BCMA y no BCMA

Efecto adverso (%) Cualquier grado (≥ grado III)	Teclistamab <sup>9,10</sup> MajesTEC-1 (NCT03145181)	Efranatamab <sup>11,12</sup> MagnetisMM-3 (NCT04649359) Cohorte A	Talquetamab <sup>17,18</sup> MonumenTAL-1 (NCT03399799) 0,8 mg/kg cada 2 semanas	Belantamab <sup>8</sup> DREAMM-2 (NCT03525678)	Ide-cel <sup>13,14</sup> KarMMa (NCT03361748)	Cifta-cel <sup>15,16</sup> CARTITUDE-1 (NCT03548207)
SLC	72 (0,7)	56 (0)	80 (0)	-	96 (6)	95 (4)
ICANS*/Neurotoxicidad	3 (0)	3,4 (0)	5 (0)	-	20 (6)	21,6 (12) <sup>†</sup>
Infecciones	76 (45)	67 (35)	34 (7)	9 <sup>†</sup> (6)	70 (22)	58 (20)
Neutropenia	71 (64)	48 (48)	36 (32)	15 (11)	94	96 (95)
Trombopenia	40 (21)	30 (22)	23 (11)	38 (22)	65	79 (60)
Anemia	52 (37)	48 (37)	43 (23)	27 (21)	63	81 (68)
Hipogammaglobulinemia	74,5	-	71	-	21 (< 1 > grado III)	-
Otros específicos	-	-	Piel 70 (2) Uñas 27 (2)	Queratopatía 72 (46) DAV 54 (31)	-	-

\*ICANS: *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*.

<sup>†</sup>Reportadas % neumonías.

<sup>‡</sup>Incluye ambas, ICANS/otras neurotoxicidades.

Adaptado de Ludwig, et al.<sup>5</sup> y Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia<sup>6</sup>.

de cilta-cel<sup>13-16</sup>. Más del 90% de los pacientes tanto con ide-cel como con cilta-cel presentan SLC, la mayoría de los casos son leves (grados I-II) y dentro de los Ac biespecíficos se ha reportado algo menos de SLC con elranatamab<sup>11,12</sup> (56%) que con teclistamab<sup>9,10</sup> (70%), la mayoría también leves.

La neurotoxicidad incluye el síndrome de toxicidad neurológica asociado a la terapia con células inmunoefectoras (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* [ICANS]), la parálisis periférica de nervios craneales y la afectación neurológica tardías de tipo parkinsoniano. La incidencia es alrededor del 20% con ambas terapias CAR-T<sup>13-16</sup>, con un 6% con ide-cel<sup>13,14</sup> y un 12% con cilta-cel<sup>15,16</sup> de casos graves. También se ha descrito neurotoxicidad con los Ac biespecíficos (< 5%), aunque la mayoría de los casos son leves<sup>9-12,17,18</sup>. El ICANS es una afectación del SNC por células T activadas endógenas o infundidas y/u otras células efectoras inmunes<sup>29</sup> mediante un mecanismo no del todo claro, y es el efecto secundario no hematológico más frecuente con la terapia CAR-T. El espectro clínico es amplio y algunos síntomas son inespecíficos, siendo los más específicos la encefalopatía y la afasia, especialmente de expresión (incapacidad de nominar objetos, parafasia, mutismo), pudiendo acabar en estupor y coma<sup>5,29</sup>.

Las citopenias son un efecto adverso común<sup>5</sup>, > 90% de los pacientes que reciben terapia CAR-T<sup>13-16</sup> presentan neutropenia grave y entre un 30 y 60% de los pacientes tratados con Ac biespecíficos, siendo menos frecuente con talquetamab<sup>9,10</sup> y, dentro de los anti-BCMA, con elranatamab<sup>11,12</sup>.

La hipogammaglobulinemia es también muy frecuente<sup>5</sup>, especialmente con los fármacos anti-BCMA. El 20% de los pacientes tratados con ide-cel<sup>13,14</sup> tienen niveles de IgG < 500 mg/dl. Con respecto a los Ac biespecíficos anti-BCMA, el 75% de los pacientes tratados presentan hipogammaglobulinemia. Hasta el 70% de estos pacientes y que están en respuesta de su MM pueden tener niveles de IgG < 200 mg/dl y tienen un incremento de riesgo de infección grave<sup>30</sup>.

Por último, y en lo referente a las infecciones, la tasa de infección grave reportada en los EECC con la terapia CAR-T<sup>5,13-16</sup> es en torno al 20% y con los Ac biespecíficos anti-BCMA entre un 20 y 50%<sup>9-12</sup>. La tasa es menor con talquetamab (CD3-GPRC5D) (< 10%)<sup>17,18</sup> o belantamab mafodotin (6%)<sup>8,31</sup> (Tabla 4). Fuera de los EECC, en un metaanálisis de pacientes que reciben Ac biespecíficos se reportó una incidencia de infección grave del 26% (mayor con los fármacos anti-BCMA respecto a la terapia no BCMA)<sup>32</sup>, y cuando se comparaba el riesgo de infección en pacientes tratados con inmunoterapia, se demostró que este era mayor en los pacientes tratados con CAR-T frente a los Ac biespecíficos<sup>33</sup>.

## ¿EXISTE UN PATRÓN CLÍNICO DE INFECCIONES CON LA INMUNOTERAPIA QUE NOS AYUDE PARA EL MANEJO DE LA PREVENCIÓN?

En los pacientes tratados con Ac biespecíficos anti-BCMA el riesgo de infección grave se mantiene a lo largo del tratamiento incluso en pacientes con respuesta del MM. La mayoría de las infecciones son respiratorias (58%), con una distribución similar entre las infecciones bacterianas y las virales<sup>30</sup>. No obstante, el uso de inmunoglobulinas endovenosas en los pacientes con niveles de IgG < 400 mg/dl ha demostrado reducir significativamente las infecciones graves<sup>30</sup>. De la misma forma, el cambio en el esquema de administración que se plantea desde el principio en el ensayo MagnestiMM-3<sup>11,12</sup> y posteriormente en el ensayo MajesTEC-1<sup>9,10</sup> ha supuesto también una reducción significativa en la incidencia de infecciones graves<sup>34</sup>.

Con la terapia CAR-T en los primeros 30 días tras la infusión son más frecuentes las infecciones bacterianas, la mayoría graves, mientras que entre los días 30 y 100 de la infusión la distribución es similar entre bacterianas y virales, siendo la mayoría leves<sup>35</sup>. Una respuesta profunda del MM con la terapia CAR-T se asocia a una reducción del riesgo



de infecciones, salvo las virales, que siguen siendo frecuentes incluso en pacientes en RC<sup>5</sup>.

### ¿EXISTE ALGÚN EFECTO SECUNDARIO ESPECÍFICO EN ALGUNO DE LOS FÁRMACOS?

Talquetamab, por su unión con GPRC5D, que se expresa no solo en las células plasmáticas, sino también en los tejidos queratinizados, causa en muchos pacientes alteraciones en la piel (sequedad de piel, exfoliación, *rash* o prurito), las uñas (hipertrofia ungueal) o disgeusia<sup>17,18</sup>, aunque la mayoría son leves. Por su lado, belantamab mafodotin, también derivado de su mecanismo de acción, produce como efecto adverso más común la queratopatía y la disminución de la agudeza visual (DAV)<sup>8,31</sup>.

### ¿EXISTE EVIDENCIA DEL USO DE ESTAS TERAPIAS EN LÍNEAS MÁS PRECOCES O INCLUSO COMBINÁNDOLAS ENTRE ELLAS?

El desarrollo clínico de estos fármacos está siendo muy rápido y va dirigido a su utilización en líneas más tempranas tanto en MM en recaída, en líneas de rescate más precoces, así como en MM de nuevo diagnóstico, y no en monoterapia, sino en combinación con anti-CD38 y/o IMiD. Actualmente están en marcha estudios en este contexto con teclistamab (NCT04722146, NCT05243797, NCT05552222), elranatamab (NCT05623020, NCT05090566, NCT05317416), ide-cel (NCT03651128) y cilta-cel (NCT04181827, NCT04923893, NCT05257083).

En cuanto a la combinación entre los fármacos inmunoterápicos, son muy interesantes los datos de eficacia y seguridad reportados recientemente con la combinación de teclistamab con talquetamab en el MMRR TE (estudio RedirectT-1)<sup>36</sup>, que, aunque también es en línea de rescate avanzada, aporta datos muy interesantes en población con EMD (bien representada, con un 43% de los pacientes reclutados).

Los Ac biespecíficos frente a BCMA y GPRC5D ofrecen la posibilidad de combinarse también con los Ac monoclonales anti-CD38, así como los fármacos IMiD, y la investigación clínica es muy extensa en este ámbito. Se necesita, sin embargo, seguimiento adecuado para evaluar la eficacia y la seguridad de las combinaciones.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Costa L, LeBlanc T, Tesch H, Sonneveld P, Kyle R, Sinyavskaya L, et al. An Indirect Comparison of Elranatamab's (ELRA) Objective Response Rate (ORR) From MagnetisMM-3 (MM-3) vs Real-World External Control Arms in Triple-Class Refractory (TCR) Multiple Myeloma (MM). Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); Chicago, IL, EE.UU.; 2023.
2. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: [https://seom.org/images/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
3. Mhera M, Vogel M, Valluri S, Nair S, Schecter J, Slowik R, et al. Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes in Patients with Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *EHA*; 2020.
4. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36:1371-6.
5. Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, Mateos M-V, Moreau P, Dimopoulos M-A, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2023;24:e255-69.
6. Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Hematología Mieloma 2023.
7. Swan D, Murphy P, Glavey S, Quinn J. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Opportunities to Enhance Efficacy and Improve Safety. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6):1819.
8. Nooka AK, Cohen AD, Lee HC, Badros A, et al., Single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Final analysis of the DREAMM-2 trial. *Cancer*. 2023 Aug 25.
9. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387:495-505.
10. Van de Donk NWCJ, Moreau P, Garfall AL, Bhutani M, Oriol A, Nooka AK, et al. Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol*. 2023;41(16\_suppl):8011.
11. Mohty M, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Prince HM, Niesvizky R, et al. Elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Extended follow up and biweekly administration from the MagnetisMM-3 study. *J Clin Oncol*. 2023;41(16\_suppl):8039.
12. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med*. 2023;29(9):2259-67.
13. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-16.

14. Anderson LD, Munshi NC, Shah N, Jagannath S, Berdeja JG, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa results. IMW. 2021 [presentation #OAB27].
15. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1265-74.
16. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, Berdeja JG, Jakubowiak AJ, Agha ME, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2023;41(16\_suppl):8009.
17. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-cell redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387:2232-44.
18. Schinke CD, Touzeau C, Minnema MC, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Mateos M-V, et al. Pivotal phase 2 MonumenTAL-1 results of talquetamab (tal), a GPRC5DxCD3 bispecific antibody (BsAb), for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 2023;41(16\_suppl):8036.
19. Bumma N, Richter J, Brayer J, Zonder JA, Dhodapkar M, Shah MR, et al. Updated safety and efficacy of REGN5458, a BCMAxCD3 bispecific antibody, treatment for relapsed/refractory multiple myeloma: a phase 1/2 first-in-human study. *Blood.* 2022;140(suppl 1):10140-1.
20. D'Souza A, Shah N, Rodriguez C, Voorhees PM, Weisel K, Bueno OF, et al. A phase I first-in-human study of ABBV-383, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific T-cell redirecting antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2022;40:3576-86.
21. Wong SW, Bar N, Paris L, Hofmeister CC, Hansson M, Santoro A, et al. Alnuctamab (ALNUC; BMS-986349; CC-93269), a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 T-cell engager (TCE), in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): results from a phase 1 first-in-human clinical study. *Blood.* 2022;140(suppl 1):400-2.
22. Carlo-Stella C, Mazza R, Manier S, Facon T, Yoon S-S, Koh Y, et al. RG6234, a GPRC5DxCD3 T-cell engaging bispecific antibody, is highly active in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated intravenous (IV) and first subcutaneous (SC) results from a phase I dose-escalation study. *Blood.* 2022;140(suppl 1):397-9.
23. Trudel S, Cohen AD, Krishnan AY, Fonseca R, Spencer A, Berdeja JG, et al. Cevostamab monotherapy continues to show clinically meaningful activity and manageable safety in patients with heavily pre-treated relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated results from an ongoing phase I study. *Blood.* 2021; 138(suppl 1):157.
24. Oliver-Caldés A, González-Calle V, Cabañas V, Español-Rego M, Rodríguez-Otero P, Reguera JL, et al. Fractionated initial infusion and booster dose of ARI0002h, a humanised, BCMA-directed CAR T-cell therapy, for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTBCMA-HCB-01): a single-arm, multicentre, academic pilot study. *Lancet Oncol.* 2023;24(8):913-24.
25. Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, et al. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):2087-97.
26. Hansen DK, Patel KK, Peres LC, Kocoglu MH, Shune L, Simmons G, et al. Safety and efficacy of standard of care (SOC) ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel) for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 2023;41(16\_suppl):8012.
27. Manier S, Lesokhin AM, Mothy M, Niesvizky R, Maisel C, Arnulf B, et al. Efficacy and Safety of Elranatamab in patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Prior B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Directed Therapies: A Pooled Analysis From MagnetisMM Studies. *Hemasphere.* 2023;7(Suppl):e26808c7.
28. Firestone R, Shekarkhand T, Patel D, Co Tan CR, Hultcrantz M, Lesokhin AM, et al. Evaluating the efficacy of commercial teclistamab in relapsed refractory multiple myeloma patients with prior exposure to anti-BCMA therapies. *J Clin Oncol.* 2023; 41(16\_suppl):8049.
29. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:625-38.
30. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, Avery L, Lurie A, Lieberman-Cribbin A, et al. IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discov.* 2023: OF1-12.
31. De la Rubia J, Alonso R, Clavero ME, Askari E, García A, Antón C, et al. Belantamab Mafodotin in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Results of the Compassionate Use or the Expanded Access Program in Spain. *Cancers.* 2023;15:2964.
32. Mazahreh F, Mazahreh L, Schinke C, Thanendarajan S, Zangari M, Shaughnessy JD, et al. Risk of infections associated with the use of bispecific antibodies in multiple myeloma: a pooled analysis. *Blood.* 2022;140(suppl 1):4378.
33. Hoeynck B, Hwang W-T, Garfall AL, Susanibar-Adaniya SP, Vogl DT, Waxman A, et al. Infectious complications of B-cell maturation antigen (BCMA)-targeted therapies for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2022;140(suppl 1):10081-3.
34. Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, Nahi H, San-Miguel J, Trancucci D, et al. Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the majesTEC-1 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(16\_suppl):8034.
35. LogueJM, Peres LC, Hashmi H, Colin-Leitzinger CM, Shrewsbury AM, Hosoya H, et al. Early cytopenias and infections after standard of care idecabtagene vicleucel in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2022;6(24):6109-19.
36. Mateos MV, Morillo D, Gatt M, Sebag M, Kim K, Min C-K, et al. First results from the REDIRECT-1 study with teclistamab (tec) + talquetamab (tal) simultaneously targeting BCMA and GPRC5D in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Abstract S190. Presentado en EHA 2023 Congress; 10 de junio de 2023; Frankfurt, Alemania.



# Administración en la práctica clínica y manejo de la seguridad/toxicidad

A. de Daniel y C. Fernández de Larrea

## ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS DE INMUNOTERAPIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA PARA LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE?

En la práctica clínica, diversas estrategias de inmunoterapia han revolucionado el tratamiento del mieloma múltiple (MM). La estrategia inmunológica más usada hasta el momento era el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que permite la administración de altas dosis de quimioterapia gracias a la infusión posterior de células hematopoyéticas del propio paciente, siendo aún parte del tratamiento de primera línea<sup>1</sup>. De manera testimonial, y cada vez más en desuso, también se dispone del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, que, aunque puede ser una opción curativa en algunos pacientes seleccionados, tiene una alta morbimortalidad y muchos pacientes aún recaen<sup>2</sup>. En los últimos años se han introducido en la práctica clínica fármacos inmunomoduladores como la talidomida, la lenalidomida y la pomalidomida, que mejoran la respuesta inmunitaria y ejercen actividad antitumoral regulando células inmunológicas y del mieloma<sup>3</sup>. Más recientemente se han incorporado con gran eficacia los anticuerpos monoclonales

anti-CD38, como daratumumab e isatuximab, que se unen a la proteína CD38 en células plasmáticas, desencadenando su destrucción y mediando también la respuesta inmunitaria<sup>4</sup>. Los anticuerpos conjugados, como belantamab mafodotin, combinan un anticuerpo específico contra BCMA con un agente citotóxico para liberarlo en células malignas de manera selectiva<sup>5</sup>. Recientemente se ha aprobado el primer fármaco en forma de anticuerpo biespecífico, el teclistamab, un anticuerpo que reconoce BCMA y CD3 (dos antígenos), para estimular la acción de los linfocitos T (CD3) contra las células plasmáticas (BCMA)<sup>6</sup>. Finalmente, también se cuenta con la terapia *chimeric antigen receptor T-cell* (CAR-T) en el MM, en concreto los productos idecabtagene vicleucel (ide-cel) y ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel). Se trata de linfocitos T del paciente modificados genéticamente *ex vivo* con un vector viral para dirigirlos contra el antígeno BCMA de las células tumorales<sup>7</sup>. El número de opciones de tratamiento en el MM crece cada año a buen ritmo, sobre todo en el campo de la inmunoterapia, pasando a formar parte de los regímenes de uso habitual, por lo que es importante conocer el perfil de toxicidades de cada uno de estos productos y cómo manejarlos en nuestra práctica clínica.

## **¿QUÉ CONSIDERACIONES HAY QUE TENER EN CUENTA EN EL MANEJO DE LOS ANTICUERPOS CONJUGADOS?**

Entre los diferentes anticuerpos conjugados, el único usado en la práctica clínica en Europa es el belantamab mafodotin, mientras que en EE.UU. se ha retirado por no demostrar beneficio en términos de supervivencia libre de progresión respecto al tratamiento estándar (pomalidomida y dexametasona) en el ensayo de fase III DREAMM-3<sup>8</sup>.

Antes de administrar este fármaco, es importante tener en cuenta ciertas consideraciones: se debe realizar una evaluación integral del paciente que incluya una exploración oftalmológica con agudeza visual y lámpara de hendidura, solicitar una analítica que incluya la función renal, hepática y hematológica, así como otros factores relevantes para determinar la idoneidad del paciente para recibir el tratamiento.

Para la administración del fármaco hay que tener en cuenta que es por vía endovenosa (ev.) una vez cada tres semanas y, por tanto, debe administrarse en un centro médico especializado<sup>9</sup>. Durante la administración pueden aparecer reacciones infusionales (aunque son poco frecuentes y en general de poca gravedad), por lo que debe administrarse premedicación y se debe mantener monitorizado al paciente. En caso de producirse una reacción infusional, debe enlentecerse la infusión, y si es grave, interrumpirla y administrar la medicación correspondiente.

Tras la administración se deben realizar estudios regulares para evaluar la respuesta al tratamiento y detectar la progresión de la enfermedad, así como la exploración oftalmológica.

## **¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS A TENER EN CUENTA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LOS ANTICUERPOS CONJUGADOS Y CÓMO SE MANEJAN?**

El belantamab mafodotin puede causar toxicidad ocular, como cambios en la córnea, que

pueden afectar a la agudeza visual<sup>10</sup>. Por lo tanto, se debe realizar un seguimiento periódico oftalmológico del paciente, como mínimo tras cada uno de los tres primeros ciclos y luego según clínicamente indicado. Está contraindicado el uso de lentes de contacto durante el tratamiento. Si se detectan cambios en la visión o síntomas oculares, se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis del fármaco. Es primordial informar debidamente al paciente y mantener una estrecha comunicación durante todo el tratamiento<sup>11</sup>.

Las alteraciones hematológicas son otro efecto adverso frecuente, especialmente la trombocitopenia, por lo que hay que realizar hemogramas de control antes de cada administración y considerar retrasar y/o reducir la dosis si esta se presenta.

## **¿QUÉ CONSIDERACIONES HAY QUE TENER EN CUENTA ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS (ANTICUERPOS) BIESPECÍFICOS?**

Antes de la administración hay que solicitar una analítica que incluya bioquímica (función renal y hepática) y hemograma para descartar contraindicaciones al tratamiento, incluidas serologías del virus de la hepatitis B (VHB) y C por riesgo de reactivación<sup>12</sup>. También es recomendable realizar serología del citomegalovirus (CMV).

Debe ser administrado en un centro hospitalario con personal sanitario adecuadamente formado en el uso de estos fármacos y con el equipamiento médico apropiado para manejar reacciones graves, incluida una unidad de cuidados intensivos (UCI) y la posibilidad de consulta por neurología. Previo a la administración se debe premedicar con corticoesteroides, un antihistamínico H<sub>1</sub> y un anti-pirético, a valorar repetir la dosis en caso de reacción infusional.

Se debe iniciar el tratamiento siguiendo la pauta de escalada de dosis conforme a la ficha técnica de cada producto para disminuir el riesgo de síndrome de liberación de citocinas (SLC). En caso de suspensión del fármaco más de 28 días,

se recomienda repetir la escalada de dosis. Se puede administrar en régimen de hospitalización o de manera ambulatoria siempre que el paciente pueda acudir al centro en un periodo corto de tiempo, en caso de efectos adversos y en función del protocolo de cada centro. Se deben monitorizar diariamente los signos y síntomas durante las 48 h posteriores a la administración de todas las dosis de la pauta de escalada de dosis.

### **¿QUÉ CONSIDERACIONES HAY QUE TENER EN LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO CON CÉLULAS CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T?**

No todos los centros disponen de la certificación para tratamiento con células CAR-T, por lo que, en caso de no estar habilitado para su uso, es importante derivar al paciente a otro centro con el certificado correspondiente de manera precoz. Para estar certificado hay múltiples requisitos, entre ellos la presencia de un equipo multidisciplinario dedicado a este procedimiento y una UCI. Hay que tener en cuenta que habitualmente el número de franjas disponibles para la producción de células CAR-T puede ser más limitado que en el caso de los biespecíficos (de hecho, estos últimos estarían disponibles inmediatamente en la farmacia), lo que supone una dificultad añadida a la hora de priorizar este tratamiento para nuestros pacientes. Además, antes de administrar el tratamiento con células CAR-T es importante seleccionar adecuadamente a los pacientes. Es frecuente que exista una lista de espera, por lo que los pacientes con una enfermedad con cinética desfavorable podrían no llegar a recibir el tratamiento (entre la valoración inicial y la infusión pueden pasar varias semanas en función del producto a infundir), con el riesgo de progresión y complicaciones que eso supone.

Una vez se ha valorado al paciente como candidato y hay una fecha disponible para la producción, se realiza un procedimiento de aféresis para obtener linfocitos T autólogos para generar las células CAR-T. La administración o no de terapia puente dependerá del paciente, los esquemas de

tratamiento previos, la cinética y características de la enfermedad y el tiempo previsto para la infusión. Previo a la administración de CAR-T se realiza un tratamiento de linfodepleción con ciclofosfamida 30 mg/m<sup>2</sup> y fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> durante tres días. En función de las características del paciente (carga tumoral, comorbilidades, entorno social...) se puede realizar ingresado o de manera ambulatoria. En caso de insuficiencia renal, hay que ajustar las dosis de fludarabina.

Previo a la infusión hay que realizar una analítica que descarte insuficiencia renal y hepática grave. Además, hay que descartar infecciones activas y solicitar serologías para VHB, hepatitis C y VIH, para evitar reactivaciones con las profilaxis en el caso de VHB. Se recomienda administrar el producto entre los días dos y siete tras la linfodepleción, hasta un máximo de 28 días. El día de la infusión se debe premedicar 30-60 min antes con paracetamol y un antihistamínico H<sub>1</sub>.

### **¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS A TENER EN CUENTA EN LA ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS (ANTICUERPOS) BIESPECÍFICOS Y CÉLULAS CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T, Y CÓMO SE MANEJAN?**

Uno de los efectos adversos principales a tener en cuenta es el SLC, que se produce por la aparición de una respuesta inflamatoria sistémica con gran producción de citocinas, tales como IL-6. Los signos y síntomas clínicos del SLC incluyen fiebre, hipoxia, hipotensión, taquicardia y elevación de los parámetros inflamatorios y de las enzimas hepáticas, entre otros. Puede progresar a *shock*, distrés respiratorio grave, fallo renal y hepático. La monitorización de SLC con fármacos biespecíficos es de 48 h, mientras que en el tratamiento con CAR-T es más tardío, con inicio habitualmente entre uno y siete días tras la infusión. El SLC puede ser de mayor gravedad en pacientes con elevada carga tumoral.

En el caso de aparecer sintomatología sugestiva de SLC, se debe estudiar y descartar

**Tabla 1.** Manejo del SLC en CAR-T y biespecíficos

SLC	Definición	Medidas generales	Manejo específico	Si persistencia
Grado I	– Fiebre (> 38 °C)	– Fluidoterapia ev. – Antipiréticos – Estudio de infecciones – Considerar antibióticos – UCI o vasopresores si es necesario		– Considerar una dosis de tocilizumab 8 mg/kg ev. en caso de fiebre persistente > 3 días o resistente a antipiréticos – En caso de persistencia, mantener cada 8 h hasta un máximo de 4 dosis
Grado II	– Hipotensión que responde a fluidoterapia o a un solo vasopresor a dosis bajas – Hipoxia que corrige con oxigenoterapia de bajo flujo		– Tocilizumab 8 mg/kg ev. En caso de persistencia, mantener cada 8 h hasta un máximo de 4 dosis	– Considerar dexametasona 10 mg ev. cada 12-24 h
Grado III	– Hipotensión que requiere de un vasopresor – Hipoxia que requiere oxigenoterapia de alto flujo		– Tocilizumab 8 mg/kg ev. En caso de persistencia, mantener cada 8 h hasta un máximo de 4 dosis – Dexametasona 10 mg/6 h ev. Si deterioro en 24 h, aumentar a 20 mg/6 h	– Si no hay mejoría o deterioro a pesar de las medidas instauradas, considerar otro agente anticitocinas como anakinra 2 mg/kg al día
Grado IV	– Hipotensión que requiere de más de un vasopresor (excluyendo vasopresina) – Ventilación mecánica		– Tocilizumab 8 mg/kg ev. En caso de persistencia, mantener cada 8 h hasta un máximo de 4 dosis – Iniciar metilprednisolona ev. 1 g/día	– Si no hay mejoría o deterioro a pesar de las medidas instauradas, considerar otro agente anticitocinas como anakinra 2 mg/kg al día

infección u otras complicaciones e iniciar anti-bioterapia. Se debe administrar tratamiento de soporte para el SLC (sueroterapia ev., agentes antipiréticos, oxigenoterapia, soporte vasoactivo) según corresponda. Se recomienda el uso de la escala de la *American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)* para su gradación<sup>13</sup>. El tratamiento puede ser desde observación (grado I), anticuerpo contra el receptor de IL-6 tocilizumab (a partir de grado II) hasta

corticoesteroides a altas dosis en caso de ausencia de respuesta o en los casos más graves. En caso de refractariedad se recomienda iniciar el fármaco contra IL-1, anakinra. El manejo del SLC se expone de manera más extensa en la tabla 1, junto con la clasificación de la ASTCT y según las recomendaciones de la *European Myeloma Network*<sup>14</sup>.

Otro efecto adverso grave, aunque menos frecuente, es la neurotoxicidad aguda o *immune*

**Tabla 2.** Manejo del ICANS en CAR-T

ICANS	Definición	Medidas generales	Manejo específico	Si persistencia
Grado I	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Despierta espontáneamente</li> <li>– ICE 7-9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fluidoterapia ev.</li> <li>– Mantener en ayunas y cambio a medicación ev.</li> <li>– Tratamiento del SLC de manera concomitante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Monitorizar estrechamente</li> <li>– Valorar iniciar dexametasona 10 mg/24 h si es un paciente de alto riesgo</li> </ul>	
Grado II	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Somnolencia que despierta a la voz</li> <li>– ICE 3-6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Exploración por neurología</li> <li>– Resonancia magnética cerebral</li> <li>– Punción lumbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Iniciar dexametasona 10 mg/12 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Si no hay mejoría en 48 h, considerar aumentar a 20 mg/6 h</li> </ul>
Grado III	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Disminución del nivel de conciencia que responde al estímulo táctil</li> <li>– ICE 0-2 puntos</li> <li>– Edema local por imagen</li> <li>– Convulsiones que responden al tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Electroencefalograma</li> <li>– Considerar tratamiento profiláctico anticonvulsivante no sedante (levetiracetam)</li> <li>– UCI y soporte adecuado en caso de requerirlo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Iniciar dexametasona 10 mg/6 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Si ausencia de mejoría tras 24 h, considerar aumentar a 20 mg/6 h o metilprednisolona 1 g/día</li> <li>– Valorar iniciar tratamiento con anakinra 2 mg/kg al día</li> </ul>
Grado IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Coma</li> <li>– ICE 0</li> <li>– Edema cerebral difuso por imagen</li> <li>– Convulsiones persistentes &gt; 5 min</li> <li>– Alteraciones motoras</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Iniciar dexametasona 20 mg/6 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Si ausencia de mejoría, administrar metilprednisolona 2 g/día</li> <li>– Si empeoramiento, valorar tratamiento linfodeplectivo con ciclofosfamida</li> </ul>

effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). También se debe emplear la escala de la ASTCT para su valoración<sup>13</sup>. La clínica neurológica puede ser variable, incluyendo temblor, crisis convulsivas, desorientación y disminución del nivel de conciencia. La escala ICE comprende diferentes elementos que evalúan la orientación temporoespacial, matemática y nominal, con una puntuación máxima de 10. En caso de sospecha de ICANS se recomienda realizar una exploración neurológica completa, tomografía computarizada (TC) cerebral urgente, electroencefalograma y resonancia magnética cerebral. En caso de no presentar contraindicación, también una punción lumbar para descartar otras complicaciones vasculares, hemorrágicas o infecciosas. En caso de ICANS con SLC concomitante se recomienda

tratar de manera independiente con tocilizumab. Se recomienda considerar el tratamiento con anticonvulsivantes como levetiracetam como profilaxis. El tratamiento del SLC se basa en los corticoesteroides a altas dosis y las medidas de soporte adecuadas. En la tabla 2 se resume el manejo del ICANS basado en las recomendaciones de la *European Myeloma Network*<sup>14</sup>.

Adicionalmente a la neurotoxicidad precoz, en el caso de CAR-T contra BCMA, se han descrito casos de neurotoxicidad tardía, con clínica muy variada (parkinsonismo, alteraciones cognitivas y cambios en la personalidad), por lo que es importante mantener un seguimiento estrecho en estos pacientes<sup>15</sup>. El tratamiento para la neurotoxicidad tardía es muy variado en función de la sintomatología y no está debidamente establecido.



En el caso de los biespecíficos, si durante la escalada de dosis se presenta un SLC o un ICANS de grado IV, debe discontinuarse el tratamiento, mientras que puede valorarse en caso de que no superen el grado III en función de la gravedad y la duración de la clínica<sup>16</sup>.

La hipogammaglobulinemia es muy frecuente en los pacientes tratados con fármacos biespecíficos y con células CAR-T, con un aumento de la susceptibilidad a infecciones. Por este motivo se recomienda la reposición de inmunoglobulinas ev. a dosis altas (400 mg/kg). En el caso de los biespecíficos se recomienda reposición cada cuatro semanas a partir del segundo mes de tratamiento para evitar solapamiento con el SLC y continuar de manera indefinida o hasta mantener una IgG sérica > 400 mg/dl. En el caso de CAR-T se recomienda iniciar un mes tras la infusión y mantener durante un año o hasta que la IgG sérica supere los 400 mg/dl<sup>12</sup>.

También es frecuente la toxicidad hematológica en forma de citopenias, especialmente la presencia de neutropenia. Hay controversia sobre el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos en CAR-T con la hipótesis de que podría aumentar el SLC, pero no ha sido significativo en la vida real<sup>17</sup>. Así pues, se recomienda su uso en pacientes con neutropenia superior a grado III de manera persistente. Se debería evitar su administración durante la escalada de dosis en el caso de los biespecíficos y esperar 14 días tras la infusión de las células CAR-T. Hay experiencia limitada con el uso de los análogos de trombopoyetina (por ejemplo, eltrombopag) en pacientes con trombocitopenia grave, pero podría ser de beneficio clínico<sup>18</sup>. También se encuentra en estudio el uso de una dosis ev. de células hematopoyéticas CD34+ en caso de citopenias profundas y prolongadas tras la administración de células CAR-T, sin asociar más toxicidad<sup>19</sup>. En ese caso, se tiene que disponer de material criopreservado previamente.

Talquetamab es un anticuerpo biespecífico que se une al antígeno GPRC5D, presente no solo en las células plasmáticas, sino también en la piel y mucosas, por lo que puede provocar mucositis, eritrodermia, disgeusia y alteraciones ungueales<sup>20</sup>.

Para mejorar la sintomatología se recomienda el uso de cremas emolientes, corticoterapia tópica u oral en casos graves, enjuagues bucales y saliva artificial, además de espaciar y/o reducir las dosis.

## ¿CÓMO SE MANEJAN LAS INFECCIONES ASOCIADAS A LA INMUNOTERAPIA?

Las infecciones son frecuentes tras la inmunoterapia y potencialmente graves. En el caso de los biespecíficos, la administración continuada en el tiempo de manera indefinida facilita la aparición reiterada de infecciones, que en algunos casos van a requerir de ingreso y dificultar el manejo del fármaco, obligando a reducir y espaciar las dosis. Se recomienda profilaxis antibiótica en pacientes con neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup> tras la administración de CAR-T durante todo el periodo en el que se mantenga la neutropenia. En el caso de los biespecíficos, se recomienda iniciar a la vez que el fármaco y durante el primer mes, especialmente en los pacientes con alto riesgo de desarrollar infecciones; posteriormente se debe mantener durante todos los periodos en los que los neutrófilos caigan por debajo de los 500/mm<sup>3</sup>. Se recomienda también la vacunación para neumococo, así como las estacionales si procede.

La elección del antibiótico dependerá de las resistencias detectadas en la zona y el protocolo institucional respectivo.

Las infecciones víricas y reactivaciones también son frecuentes tanto en CAR-T como en biespecíficos. Se recomienda la profilaxis prolongada con aciclovir o valaciclovir para profilaxis de virus del herpes zóster (VHZ) y virus del herpes simple (VHS). Pese al riesgo de reactivación de CMV, por el momento no hay evidencia para recomendar la monitorización por *polymerase chain reaction* de forma sistemática, excepto en los casos de sospecha clínica. Se recomienda la vacunación por SARS-CoV-2 en todos los pacientes. Los pacientes portadores de VHB o con antecedente de infección deben recibir profilaxis con entecavir o tenofovir hasta 6-12 meses tras finalizar el tratamiento<sup>21</sup>.



**A. Profilaxis infecciosa tras el tratamiento con células CAR-T**

En todos los pacientes:

- Profilaxis VHZ, VHS: aciclovir 400-800 mg/12 h o valaciclovir 500 mg/12 h
- Profilaxis *P. jirovecii*: cotrimoxazol 800 mg/160 mg 3 veces a la semana hasta 6 meses del tratamiento con CAR-T o hasta CD4 > 200/mm<sup>3</sup>
- Actualizar vacunación (gripe, neumococo, herpes zóster, SARS-CoV-2)

Si neutropenia (< 500/mm<sup>3</sup>):

- Profilaxis antibacteriana: elección de antibiótico en función de las resistencias microbianas, en general levofloxacino 500 mg/24 h
- Profilaxis antifúngica: fluconazol 400mg/24 h en pacientes con neutropenia prolongada. Valorar azol con cobertura para hongos filamentosos en pacientes de alto riesgo

Si hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl) e infecciones frecuentes:  
Inmunoglobulinas ev. 400 mg/kg cada 4 semanas

Si es portador de VHB:  
Entecavir 0,5 mg/24 h o tenofovir 25 mg/24 h

Pruebas de cribado:

- Hepatitis B: serologías; si positivas, realizar estudio de ADN
- Hepatitis C: serologías; si positivas, realizar estudio de ARN
- VIH: serologías y antígeno
- CMV: copias de ADN\*
- VEB: copias ADN

**B. Profilaxis infecciosa durante el tratamiento con biespecíficos**

En todos los pacientes:

- Profilaxis VHZ, VHS: aciclovir 400-800 mg/12 h o valaciclovir 500 mg/12 h de manera indefinida
- Profilaxis *P. jirovecii*: cotrimoxazol 800 mg/160 mg 3 veces a la semana hasta CD4 > 200/mm<sup>3</sup> o indefinido si no se alcanza
- Actualizar vacunación (gripe, neumococo, herpes zóster, SARS-CoV-2)

En pacientes de alto riesgo (neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup> de manera prolongada, infecciones de repetición, hipogammaglobulinemia):

- Profilaxis antibacteriana: elección de antibiótico en función de las resistencias microbianas, en general levofloxacino 500 mg/24 h
- Profilaxis antifúngica: valorar azol con cobertura para hongos filamentosos en pacientes de alto riesgo

Si hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl):  
Inmunoglobulinas ev. 400 mg/kg cada 4 semanas

Si es portador de VHB:  
Entecavir 0,5 mg/24 h o tenofovir 25 mg/24 h

Pruebas de cribado:

- Hepatitis B: serologías; si positivas, realizar estudio de ADN
- Hepatitis C: serologías; si positivas, realizar estudio de ARN
- VIH: serologías y antígeno
- CMV: copias de ADN\*
- VEB: copias ADN

**Figura 1.** Profilaxis infecciosa recomendada tras el tratamiento con células CAR-T (A) y biespecíficos (B).

\*No se recomienda monitorizar de manera rutinaria la carga viral de CMV en caso de ausencia de sospecha clínica.

Se recomienda la profilaxis antifúngica en los pacientes que han recibido tratamiento con CAR-T y presentan neutropenia profunda (< 500/mm<sup>3</sup>) y persistente con fluconazol<sup>22</sup>. En caso de recibir altas dosis de corticoesteroides por SLC o ICANS, se recomienda profilaxis con alguno de los azoles activos para *Aspergillus*. Se recomienda también la

profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes que reciben tratamiento con CAR-T hasta seis meses tras el tratamiento con CAR-T o hasta CD4 > 200/mm<sup>3</sup><sup>22</sup>, y en todos los casos de anticuerpos biespecíficos. Las profilaxis recomendadas se resumen en la figura 1.

En cuanto al tratamiento de una infección probada, el tratamiento dependerá del microorganismo aislado. Se recomiendan antibióticos de espectro con cobertura amplia como piperacilina-tazobactam o meropenem en casos de neutropenia febril. Hay que mantener una alta sospecha para hongos filamentosos con estudio de galactomanano en sangre y TC de tórax en caso de fiebre persistente pese a antibioterapia<sup>14</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aggarwal M, Agrawal N, Yadav N, Verma P, Ahmed R, Mehta P, et al. Autologous stem cell transplantation in first remission is associated with better progression-free survival in multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2018;97(10):1869-77.
2. Greil C, Engelhardt M, Ihorst G, Schoeller K, Bertz H, Marks R, et al. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life. *Haematologica.* 2019;104(2):370-9.
3. Chacon A, Leleu X, Bobin A. 30 Years of Improved Survival in Non-Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Cancers (Basel).* 2023;15(7):1-12.
4. De Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DCH, et al. Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors. *J Immunol.* 2011;186(3):1840-8.
5. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):207-21.
6. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet.* 2021;398(10301):665-74.
7. Martin T, Jackson CC, Pacaud L, Madduri D, Jagannath S. Recent Advances in the Use of Chimeric Antigen Receptor-Expressing T-Cell Therapies for Treatment of Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23:22-7.
8. Ray U, Orlowski RZ. Antibody-Drug Conjugates for Multiple Myeloma: Just the Beginning, or the Beginning of the End? *Pharmaceuticals.* 2023;16(4):1-23.
9. Tzogani K, Penttilä K, Lähteenvujo J, Lapveteläinen T, Lopez Anglada L, Prieto C, et al. EMA Review of Belantamab Mafodotin (Blenrep) for the Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Oncologist.* 2021;26(1):70-6.
10. Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, Murphy CJ. Ocular Adverse Events Associated with Antibody-Drug Conjugates in Human Clinical Trials. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31:589-604.
11. Steinbach M, Julian K, McClune B, Sborov DW. Toxicity management strategies for next-generation novel therapeutics in multiple myeloma. *Ther Adv Hematol.* 2022;13:20406207221100659.
12. Mohan M, Chakraborty R, Bal S, Nellore A, Bajjevic M, D'Souza A, et al. Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2023. [Online ahead of print]
13. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:625-38.
14. Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, Mateos MV, Moreau P, Dimopoulos MA, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol.* 2023;24(6):e255-69.
15. Cohen AD, Parekh S, Santomasso BD, Pérez-Larraya JG, van de Donk NWCJ, Arnulf B, et al. Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies. *Blood Cancer J.* 2022;12(2):32.
16. Markouli M, Ullah F, Unlu S, Omar N, Lopetegui-lia N, Duco M, et al. Toxicity Profile of Chimeric Antigen Receptor T-Cell and Bispecific Antibody Therapies in Multiple Myeloma: Pathogenesis, Prevention and Management. *Curr Oncol.* 2023;30(7):6330-52.
17. Galli E, Allain V, Di Blasi R, Bernard S, Vercellino L, Morin F, et al. G-CSF does not worsen toxicities and efficacy of CAR-T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(12):2347-9.
18. Beyar-Katz O, Perry C, On YB, Amit O, Gutwein O, Wolach O, et al. Thrombopoietin receptor agonist for treating bone marrow aplasia following anti-CD19 CAR-T cells—single-center experience. *Ann Hematol.* 2022;101(8):1769-76.
19. Davis JA, Sborov DW, Wesson W, Julian K, Abdallah A-O, McGuirk JP, et al. Efficacy and Safety of CD34+ Stem Cell Boost for Delayed Hematopoietic Recovery After BCMA Directed CAR T-cell Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(9):567-71.
20. Mancia SS, Farrell A, Louw K, Florendo E, Aronson E, Purcell K, et al. Characterization and Management of Oral and Dermatological Toxicities in Patients Receiving the CD3 X GPRC5D Bispecific Antibody Talquetamab (JNJ-64407564) for the Treatment of Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):1658.
21. Strati P, Nastoupil LJ, Fayad LE, Samaniego F, Adkins S, Neelapu SS. Safety of CAR T-cell therapy in patients with B-cell lymphoma and chronic hepatitis B or C virus infection. *Blood.* 2019;133(26):2800-2.
22. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol.* 2022;9(2):e143-61.

# Selección de pacientes

B. Rey Búa

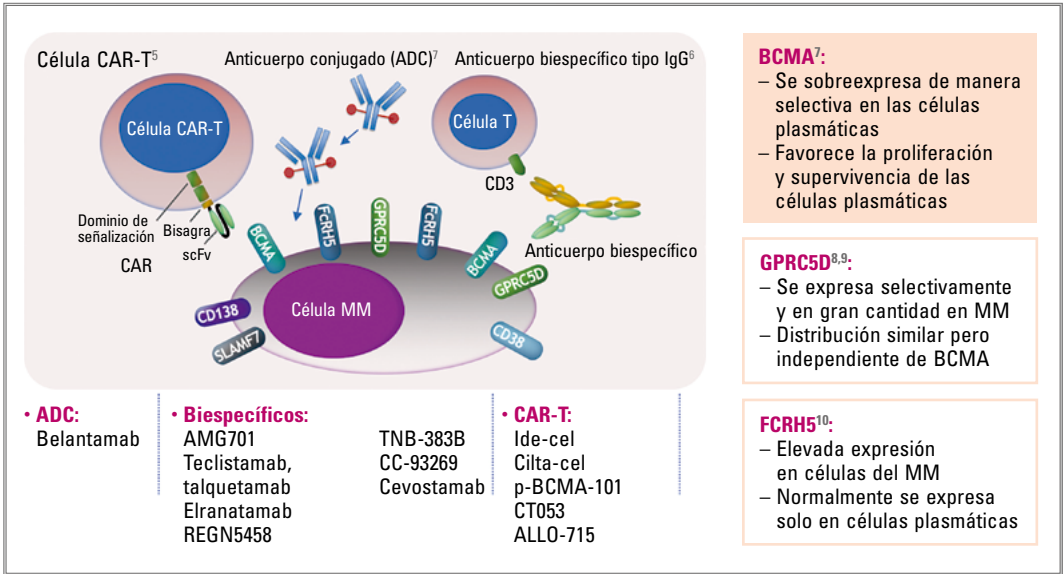
## ¿QUÉ FACTORES DETERMINAN SI UN PACIENTE ES APTO PARA RECIBIR TERAPIAS QUE REDIRIGEN LINFOCITOS T AL NICHOS TUMORAL O ANTICUERPOS CONJUGADOS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE?

Las terapias que redirigen linfocitos T al nicho tumoral o anticuerpos conjugados son terapias novedosas que surgen de la necesidad no cubierta en pacientes triple-expuestos/refractarios o incluso en penta-expuestos/refractarios<sup>1-3</sup>. Estos pacientes tienen pocas opciones terapéuticas, sin existir un consenso para la elección de la terapia y, además, con las opciones convencionales la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global son subóptimas. Para determinar si un paciente es apto o no para recibir estas nuevas estrategias de tratamiento es necesario una evaluación integral.

En el momento del diagnóstico de mieloma múltiple evaluamos, al menos, la edad, las comorbilidades y el estado funcional y de la enfermedad<sup>4</sup>, para poder decidir si el paciente es o no candidato a trasplante autólogo. Sin embargo, en momentos más tardíos de la enfermedad, como son la recaída o la progresión, esta evaluación nos permite concretar cuál es la mejor

opción terapéutica, incluyendo entre ellas las nuevas terapias. En este escenario, cualquier paciente en recaída o refractario que haya sido expuesto a las tres clases principales de fármacos (inhibidores de proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales anti-CD38) y que presente un buen estado funcional o ECOG, podría ser, *a priori*, candidato para recibir estas terapias. Además de las características relacionadas con el paciente, debemos evaluar también las características de la enfermedad. En este nuevo escenario terapéutico, debemos tener presentes algunas peculiaridades de cada tipo de tratamiento, como iremos desgranando en las sucesivas preguntas del capítulo.

Pero antes de iniciar con la evaluación del paciente, deben tenerse en cuenta las indicaciones aprobadas para cada una de estas estrategias terapéuticas que son: belantamab mafodotin (BLENREP), indicado en monoterapia en pacientes que han recibido al menos cuatro terapias previas y triple-refractario; ide-cel (Abecma), cilta-cel (CARVYKTI) y teclistamab (TECVAYLI), todos ellos indicados en pacientes que hayan recibido al menos tres líneas previas (incluyendo las tres clases principales de fármacos) y que hayan progresado a la última línea.



**Figura 1.** Distintos tipos de nuevas terapias: células CAR-T, anticuerpos conjugados y biespecíficos (adaptado de Verkleij, et al.<sup>11</sup>).

Además de las indicaciones aprobadas, y aunque no sea el tema del capítulo, la eficacia es un aspecto importante a considerar, y hemos de reconocer que la terapia CAR-T y los anticuerpos biespecíficos han demostrado una mayor eficacia que belantamab mafodotin en monoterapia; y este aspecto, en igualdad de condiciones, también debe tenerse en cuenta.

### ¿CÓMO SE EVALÚA EL ESTADO FUNCIONAL Y/O LA FRAGILIDAD DE LOS PACIENTES PREVIAMENTE A LA ELECCIÓN TERAPÉUTICA?

Como comentábamos en la pregunta anterior, previo al inicio de cualquier terapia es necesario realizar una evaluación del paciente. En cuanto a la evaluación del estado funcional y/o fragilidad vamos a tener varias estrategias para su valoración.

En la evaluación del estado funcional u orgánico, la terapia CAR-T requiere una evaluación más exhaustiva, ya que para considerar candidato a un paciente para este tratamiento se precisa una

función orgánica adecuada. Las evaluaciones iniciales pre-CAR-T conllevan pruebas de función respiratoria, función cardíaca y consulta de cardiotoxicidad, así como evaluación neurológica basal. Sin embargo, para el tratamiento con anticuerpos monoclonales biespecíficos o anticuerpos conjugados la evaluación no es tan exigente, a menos que presente alguna comorbilidad que requiera una evaluación exhaustiva. Por este motivo, los pacientes que presenten alguna alteración orgánica leve o moderada podrían ser candidatos a tratamiento con anticuerpos monoclonales biespecíficos o conjugados, mientras que no serían elegibles para terapia CAR-T. (Fig. 1)

Además de valorar el estado funcional/orgánico del paciente, podemos evaluar la fragilidad. Para ello contamos con varias escalas de fragilidad. Las más empleadas fundamentalmente en nuestro país son la escala GAH<sup>12</sup>, el score de fragilidad del IMWG<sup>13,14</sup>, el índice de comorbilidades en mieloma revisado o la escala de fragilidad simplificada<sup>15</sup>. Lo ideal sería contar con un equipo multidisciplinar, incluyendo geriatras, dentro del equipo de médicos que valoran a los

pacientes con mieloma múltiple, ya que muchos de estos pacientes tienen una edad avanzada y la fragilidad es dinámica. Sin embargo, en la mayoría de los hospitales no está disponible, por lo que deberíamos emplear alguna de las escalas de fragilidad que tenemos disponibles a nuestro alcance para catalogar a los pacientes y poder ofrecerles tratamientos acordes a su estado de fragilidad basal. En resumen, los pacientes candidatos a recibir este tipo de tratamientos, bien terapia CAR-T o anticuerpos monoclonales biespecíficos o conjugados, deben ser *fit* o estadios intermedios y, en principio, los pacientes frágiles en los que la fragilidad no venga determinada por características relacionadas con la enfermedad y que se prevean reversibles no serían candidatos. Dicho esto, consideramos que el paciente frágil no candidato a estas terapias sería probablemente un paciente candidato a terapia paliativa o tratamiento con ciclofosfamida y prednisona.

### ¿LA EDAD SUPONE UN FACTOR LIMITANTE EN LA ELECCIÓN DE ESTAS NUEVAS TERAPIAS?

La edad es un factor importante en la elección de los tratamientos en los pacientes con mieloma múltiple; sin embargo, no es limitante *per se* para recibir estas nuevas estrategias de inmunoterapia. Los pacientes de edades más avanzadas van a presentar con mayor frecuencia comorbilidades asociadas, como pueden ser insuficiencia renal, antecedentes cardiovasculares y secuelas derivadas de las mismas. Pero si el estado funcional lo permite, cualquiera de ellas puede ser una opción efectiva. En cuanto a la selección, los pacientes con edades más avanzadas van a recibir con mayor frecuencia tratamientos con anticuerpos monoclonales biespecíficos o conjugados, por su perfil de seguridad. La información que tenemos de los ensayos clínicos indica que pacientes incluso mayores de 80 años recibieron anticuerpos monoclonales biespecíficos, con una mediana de edad aproximadamente de 68 años<sup>16-19</sup>. Sin embargo, los pacientes que se incluyen en ensayos

clínicos con células CAR-T presentaban una mediana de edad menor, en torno a los 61 años, y los pacientes habitualmente eran menores de 80 años<sup>20-24</sup>. Por tanto, la edad no se consideraría un factor limitante, pero siempre hay que evaluar el estado funcional del paciente.

### ¿CÓMO PUEDE INFLUIR LA FUNCIÓN RENAL EN LA ELECCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO?

La función renal, frecuentemente afectada en los pacientes con mieloma múltiple, puede ser una limitación en la elección de las distintas terapias. Sin embargo, y aunque los pacientes tienen que cumplir los criterios de inclusión, en los ensayos clínicos hay pacientes con un cierto deterioro de la función renal. En cuanto a la terapia CAR-T, el criterio es más estricto y se requiere que el filtrado glomerular sea de al menos 40-45 ml/min/m<sup>2</sup>, lo que viene condicionado por la linfodepleción<sup>20-24</sup>. Por tanto, si el paciente presenta una insuficiencia renal grave, no recuperable, este puede ser un motivo de exclusión para esta terapia. Sin embargo, para los anticuerpos biespecíficos el dintel es menor, permitiéndose incluir pacientes con filtrados glomerulares de hasta 30 ml/min/m<sup>2</sup><sup>17-19</sup>. E incluso los pacientes con insuficiencia renal grave (entre 15 y 30 ml/min/m<sup>2</sup>) podrían ser candidatos a anticuerpos conjugados<sup>16</sup>. Esta situación viene condicionada por los ensayos clínicos, pero en la vida real estos criterios podrían flexibilizarse y los pacientes con insuficiencia renal grave e incluso diálisis podrían recibir estas terapias, haciendo los ajustes adecuados de los tratamientos a la función renal.

### ¿QUÉ OTROS FACTORES HABRÍA QUE TENER EN CUENTA A LA HORA DE ELEGIR ENTRE LAS DISTINTAS OPCIONES QUE TENEMOS DISPONIBLES ACTUALMENTE?

Existen distintas particularidades de cada terapia que pueden hacer que nos decantemos

por una u otra en cada situación individual. La mayoría de los pacientes en este escenario terapéutico van a ser pacientes en recaída o refractarios, por lo que en esta situación cobra un papel importante no solo el estado del paciente, sino también el de la enfermedad y las terapias recibidas. En primer lugar, la agresividad de la enfermedad va a ser un punto importante. Debemos tener en cuenta que los fármacos biespecíficos o conjugados son fármacos disponibles de manera inmediata en la farmacia; sin embargo, con la terapia CAR-T tenemos la limitación del tiempo. Tras el proceso inicial de aferización de los linfocitos T, en el cual el paciente debe tener un estado general aceptable para poder realizar el procedimiento, se procede a su modificación genética, por lo que debemos asumir que el paciente puede esperar el tiempo de manufactura, que puede variar entre los distintos productos de terapia CAR-T pero que puede ir hasta las 5-7 semanas en algunos casos. Para controlar la enfermedad el paciente puede recibir una terapia puente tras la aféresis de linfocitos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos pacientes a menudo son triple-expuestos e incluso triple-refractarios o penta-refractarios, con lo cual las opciones para esta terapia puente suelen ser escasas y en muchas ocasiones subóptimas, progresando muchas veces la enfermedad en un corto periodo de tiempo mientras se manufactura el CAR-T. Por lo tanto, en una enfermedad agresiva o en una situación en la que la opción del tratamiento puente durante la manufactura no se puede garantizar como un tratamiento óptimo, los anticuerpos monoclonales biespecíficos o anticuerpos conjugados serían la opción más atractiva. En segundo lugar, las terapias previas recibidas pueden condicionar la elección de una u otra estrategia. Cualquier paciente que haya recibido las tres familias principales de fármacos (inhibidores de proteasoma, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales anti-CD38) serían candidatos para recibir cualquiera de estas terapias. Podría realizarse un estudio de poblaciones

linfocitarias para conocer el estado inmunológico del paciente y decidir, en función del estado basal previo a la terapia, entre una u otra, así como valorar la expresión de BCMA si queremos emplear fármacos con esa diana, para decantarnos por fármacos con esa u otra diana<sup>25</sup>. Además, en pacientes previamente expuestos a fármacos frente a BCMA, las respuestas son peores cuando reciben tratamientos frente a la misma diana<sup>26</sup>. En el momento actual hay algunos estudios que muestran predictores de respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales biespecíficos, como número de linfocitos T CD3 y CD8, así como la cantidad de linfocitos T CD8 con fenotipo *naïve*, expresión de receptores inhibitorios que indican agotamiento, como PD-1 o TIM-3 (peor respuesta), y niveles solubles de BCMA en suero (elevados asociados con peor respuesta). Es importante mencionar que algunos de estos predictores de respuesta pueden ser modificables como los niveles solubles de BCMA en suero mediante el uso de alguna terapia que actúe como reductora antitumoral y proceder al uso de los anticuerpos monoclonales biespecíficos como consolidación<sup>27</sup>.

### **¿QUÉ IMPLICACIONES SUPONE EL SOPORTE FAMILIAR EN LA ELECCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA?**

El soporte familiar va a tener un papel importante en estas terapias y en la elección de una u otra. Los anticuerpos monoclonales biespecíficos o conjugados pueden no requerir ingresos, ya que la administración en su mayoría es subcutánea o endovenosa en un periodo corto de tiempo. Inicialmente, los pacientes pueden precisar un ingreso corto con las primeras dosis reducidas de los anticuerpos biespecíficos hasta administrar la primera dosis completa para mitigar fundamentalmente el síndrome de liberación de citocinas, pero si la tolerancia es buena y no hay eventos adversos, el tratamiento lo reciben de manera ambulatoria. Por el contrario, en la terapia CAR-T el

paciente necesita un soporte familiar más activo. Por un lado, los pacientes van a requerir un ingreso de al menos 2-3 semanas (linfodepleción y periodo de observación posterior por eventos adversos; los más frecuentes serían síndrome de liberación de citocinas y toxicidad neurológica). Por otro lado, necesitan un seguimiento estrecho en las primeras semanas o incluso meses, precisando muchas veces consultas semanales o bisemanales por toxicidad relacionada con la terapia CAR-T y la quimioterapia, teniendo que acudir o permanecer cerca del hospital infusor de la terapia. La toxicidad ya mencionada y que condicionará estas visitas será, sobre todo, citopenias persistentes que requieren soporte transfusional o con estimulador de colonias granulocíticas, síndrome de activación macrofágica *like* –que suele ser en ocasiones tardío y con mal pronóstico– u otros efectos secundarios derivados de la propia terapia CAR-T o de la quimioterapia recibida. El soporte familiar podría ser, por tanto, un factor condicionante a la hora de elegir entre las distintas opciones terapéuticas. Además, la terapia CAR-T se administra hoy por hoy en centros especializados autorizados para tal fin, y eso condiciona que el paciente tiene que ser referido a un centro CAR-T, lo que conlleva desplazamiento a otra ciudad del paciente y su familia durante unas 4-6 semanas. Los anticuerpos monoclonales biespecíficos tienen una disponibilidad mucho más amplia y los requisitos para su administración son muy generales e incluyen, básicamente, médicos que estén de guardia, sin ser obligatorio que sean hematólogos, y soporte de una unidad de cuidados intensivos por si fuera necesario.

### ¿QUÉ TERAPIA ELEGIR SI EL PACIENTE PRESENTA ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR?

La enfermedad extramedular en mieloma múltiple se define como la presencia de células plasmáticas fuera de la médula ósea. Puede ocurrir asociada a lesiones líticas ya existentes, que

sería el caso de plasmocitomas paraesqueléticos, o no asociada a las mismas, como la enfermedad extramedular pura, que, por otro lado, es la que debe considerarse como un factor de pronóstico adverso. La enfermedad extramedular puede aparecer en cualquier localización, siendo el hígado el lugar más frecuente, seguido de piel, pared torácica, etc. Esta forma de presentación es un factor pronóstico adverso independiente en los pacientes de nuevo diagnóstico, aunque existen pocas series que hayan evaluado el pronóstico de manera específica<sup>28</sup>. En estos pacientes las opciones terapéuticas a emplear son las mismas que en los pacientes sin enfermedad extramedular; sin embargo, la eficacia es inferior.

En cuanto a las nuevas terapias, tanto los linfocitos T-CAR como los anticuerpos monoclonales biespecíficos, bien sea frente a BCMA o GPRC5D, han mostrado una eficacia inferior en este subgrupo de pacientes, poniendo de manifiesto el mal pronóstico que condiciona la presencia de enfermedad extramedular. A pesar de este hecho, los pacientes con enfermedad extramedular no deben excluirse de estos tratamientos porque, aunque la respuesta sea algo inferior, representan probablemente las mejores opciones una vez son triple-expuestos y/o refractarios. Recientemente se han reportado los datos de la combinación de un anticuerpo biespecífico frente a BCMA con un anti-GPRC5d que han mostrado respuestas muy buenas, que a las dosis óptimas superan en el 90% en pacientes con enfermedad extramedular pura<sup>29</sup>. Se está explorando esta combinación en una cohorte específica de pacientes exclusivamente con enfermedad extramedular pura, y si se confirman los resultados, podría ser una terapia de elección. Con los datos que disponemos actualmente, la situación ideal sería incluirlos en ensayos clínicos con combinaciones de anticuerpos monoclonales biespecíficos y, como se ha mencionado antes, si estos no están disponibles, seguirían siendo candidatos a la terapia CAR-T o biespecíficos, asumiendo que es la mejor opción para ellos<sup>30,31</sup>.



## ¿CUÁL SERÍA LA MEJOR OPCIÓN PARA LOS PACIENTES CON ALTERACIONES CITOGENÉTICAS DE ALTO RIESGO?

Según la clasificación de IMWG, los pacientes con t(4;14), t(14;16) y del(17/17p) son considerados de alto riesgo citogenético<sup>32</sup>. Estos pacientes presentan tasas de respuestas similares a los pacientes de riesgo estándar, pero supervivencias libres de progresión y supervivencias globales significativamente más cortas que los pacientes con citogenética estándar. La definición de alto riesgo citogenético está en revisión, aunque parece que la amplificación de 1q (con más de cuatro copias) o delección de 1p pueden estar asociadas a un peor pronóstico, y ya se incluye en el ISS-R2<sup>33</sup>. En cuanto a cuál es la opción más ventajosa en estos pacientes, no queda claro con los estudios realizados si existe una terapia óptima. Cualquiera de las nuevas opciones –CAR-T o biespecíficos– parece mejorar las supervivencias con respecto a los tratamientos previos, aunque no se ve una clara superioridad con ninguno de ellos en particular y es necesario completar los análisis. Hay estudios en marcha con estas opciones de tratamiento específicamente en pacientes con citogenética de alto riesgo que nos informarán de la mejor opción, pero por el momento debemos guiarnos por todos los factores relacionados con el paciente y enfermedad antes descritos.

## ¿EXISTEN CONTRAINDICACIONES ESPECÍFICAS PARA ESTE TIPO DE TRATAMIENTOS?

En términos generales, no existen contraindicaciones absolutas para recibir estos tratamientos; sin embargo, como mencionamos previamente, existen una serie de limitaciones en cuanto a la terapia CAR-T, donde es necesaria una evaluación más exhaustiva y las limitaciones del tiempo entre la linfoaféresis y la infusión del producto. El tratamiento con anticuerpos mo-

noclonales biespecíficos no tiene ninguna contraindicación específica, salvo la historia previa de infecciones de repetición y graves; sin embargo, con los anticuerpos conjugados (belantamab) pueden existir contraindicaciones si el paciente tiene toxicidad previa ocular que impida el tratamiento con este fármaco, por la probabilidad de queratopatía<sup>16</sup>.

## ¿EXISTE UNA SECUENCIA IDEAL DE TRATAMIENTO? ¿CUÁL ES EL MEJOR MOMENTO PARA INICIAR ESTE TIPO DE ESTRATEGIAS?

Con respecto a la secuencia de tratamiento, en el momento actual debemos tener en cuenta las aprobaciones oficiales antes indicadas. Estas terapias pueden emplearse en pacientes que han recibido al menos tres terapias previas, incluyendo inhibidor de proteasoma, inmunomodulador y anticuerpos anti-CD38, y que sean refractarios a la última línea de tratamiento.

No se tiene información detallada acerca de la secuencia óptima y se precisa de más investigación para descifrar los mecanismos de resistencia a este tipo de terapias y que pueden estar relacionados con la diana, cuya expresión puede perderse, que se ha observado para BCMA en hasta un 4% de los pacientes o parece que es más frecuente incluso para GPRC5D, o con el sistema inmune y el agotamiento de los linfocitos T, que se ha observado como mecanismo de resistencia a los biespecíficos, o incluso con el microambiente medular (Fig. 2). A falta de estudios sólidos para confirmar la secuencia óptima, los datos preliminares indican que el uso de terapia CAR-T frente a BCMA tras terapia previa frente a BCMA, bien anticuerpos conjugados o biespecíficos, tiene una eficacia inferior a la reportada en los pacientes *naïve* para terapia frente a BCMA<sup>26</sup>. La situación opuesta, uso de anticuerpos biespecíficos bien frente a BCMA o GPRC5D tras terapia CAR-T o conjugados, parece ser más prometedora, sobre todo en el caso de la secuencia



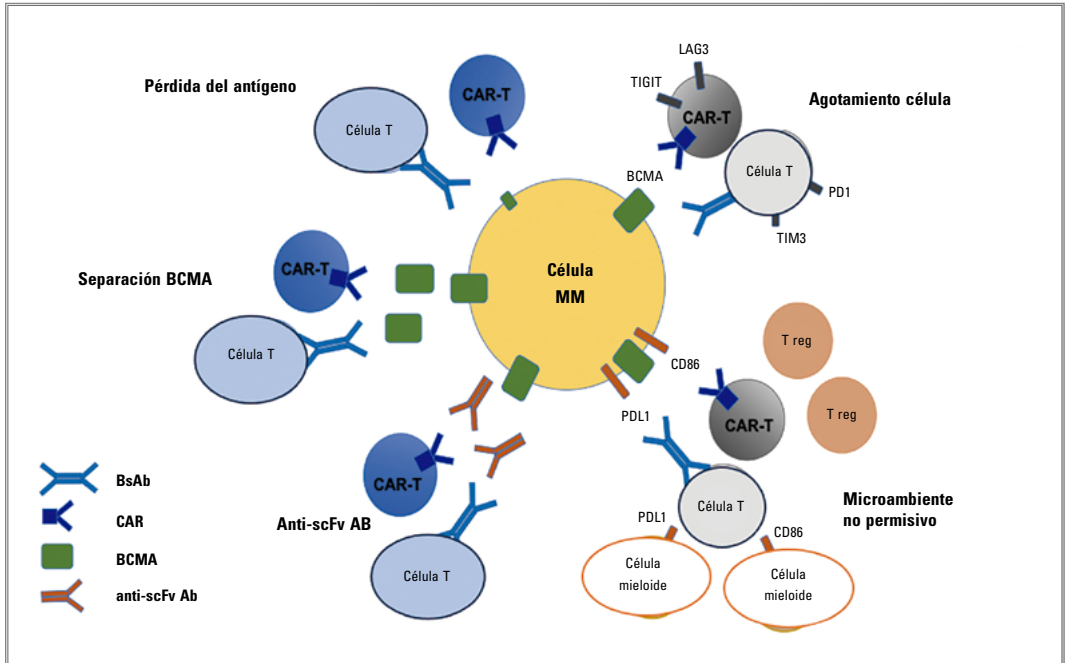


Figura 2. Mecanismos de resistencia<sup>36</sup>.

CAR-T frente a BCMA seguido de anticuerpos bispecíficos bien frente a BCMA o GPRC5D. Hay estudios recientes con terapia CAR-T frente a GPRC5D que parece ser efectiva en pacientes previamente expuestos a terapia frente a BCMA, incluyendo terapia CAR-T. No obstante, toda esta información es muy preliminar y se necesitan más estudios, aunque será necesario saber si para plantear la secuencia óptima debemos evaluar: si la diana está presente en la célula tumoral y el sistema inmune, para garantizar una mínima calidad de los linfocitos T para proceder a la terapia correspondiente. Todo esto es muy importante porque, debido al gran arsenal terapéutico que hay en mieloma en el momento actual, hay estrategias que pueden ayudar a secuenciar este tipo de terapias como: a) recogida de linfocitos T lo antes posible y congelarlos; b) utilizar inmunomodulación con o sin anticuerpos monoclonales desnudos o alquilantes como terapia entre el tratamiento con bispecíficos y CAR-T para restaurar el sistema

inmune, y c) tratamiento de duración fija para los anticuerpos bispecíficos que permita tener intervalos libres de tratamiento para generar recuperación del sistema inmune.

En el momento actual, parece que, si fuera posible y el paciente fuera candidato, la terapia CAR-T sería la primera opción seguida de rescate con bispecíficos. Pero la opción contraria puede ser factible y quizás sea más realista en el momento actual.

En el futuro, estos tratamientos están ensayándose en líneas más precoces, en recaídas tras una línea previa e incluso en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico, y hay ensayos clínicos que están comparando CAR-T con trasplante autólogo, por ejemplo, y otros que están combinando la terapia CAR-T con los anticuerpos bispecíficos para conseguir una tasa lo más elevada posible de pacientes con ausencia de enfermedad residual medible y que esto pueda ser considerado como un marcador de curación (Tabla 1)<sup>34,35</sup>.

**Tabla 1.** Ensayos clínicos disponibles en España para este nuevo perfil de pacientes

Ensayo clínico	Población de estudio	Diseño del estudio (ramas)	Diana	Fase	Estado
<b>Terapia CAR-T</b>					
NCT04133636 (CARTITUDE-2)	Multicohorte	Cohorte E: MMND no candidato a TASPE y de alto riesgo	BCMA Cilta-cel	II	Reclutamiento cerrado
NCT04923893 (CARTITUDE-5)	MMND no candidato a TASPE	A: VRd × 8 + Rd B: VRd (6 + 2) + cilta-cel	BCMA Cilta-cel	III aleatorizado	Activo, reclutamiento
NCT05257083 (CARTITUDE-6)	MMND candidato a TASPE	A: DaraVRd × 4 + ASCT + 2 × DaraVRDd B: DaraVRd × 6 + cilta-cel + R (2 años)	BCMA Cilta-cel	III aleatorizado	Pendiente de abrir
NCT03601078 (KarMMa-2)	Multicohorte	2a + b: ISS-R3 + recaída precoz 2c: respuesta subóptima al TASPE	BCMA Ide-cel	II	Reclutamiento cerrado
NCT04196491 (KarMMa-4)	MMND de alto riesgo (ISS-R3)	Inducción × 3 ciclos + ide-cel	BCMA Ide-cel	I	Activo, sin reclutamiento y solo en EE.UU.
NCT04855136 (KarMMa-7)	1-3 LP + Len-R o ≥ 3 LP MMRR	(A): ide-cel + iberdomida mantenimiento (B): ide-cel + inhibidores de γ-secretasa	BCMA Ide-cel	II	Reclutamiento cerrado
KarMMa-9	MMND post-TASPE con respuesta subóptima	A: R × 1 ciclo-aféresis + CAR-T B: R mantenimiento	BCMA Ide-cel	III	Pendiente de abrir este año
<b>Anticuerpos biespecíficos y conjugados</b>					
NCT05849610 (GEM-TECTAL)	MMND no candidato a TASPE y de alto riesgo	VRd-Dara × 4 + intensificación Tec-Dara (× 6) + mantenimiento según EMR (intensificación con Talquetamab-Dara)	BCMA+ GPRC5d	II	Activo, pendiente de abrir reclutamiento
NCT04802356 (GEVI-BELA-VRD)	MMND candidatos a TASPE	BELA-VRd + TASPE + consolidación + mantenimiento (Belar)	BCMA	II	Reclutamiento cerrado
NCT05623020 (MagnetisMM-6)	MMND no candidatos a TASPE (parte 2)	A: ElranatamabRd B: DaraRd	BCMA	III	Activo

(Continúa)

**Tabla 1.** Ensayos clínicos disponibles en España para este nuevo perfil de pacientes (continuación)

Ensayo clínico	Población de estudio	Diseño del estudio (ramas)	Diana	Fase	Estado
<b>Anticuerpos biespecíficos y conjugados</b>					
NCT05317416 (Magnets/MM-7)	MMND mantenimiento post-TASPE	Mantenimiento post-TASPE con: A: Eranatamab B: Lenalidomida	BCMA	III	Activo
NCT04091126 (DREAMM-9)	MMND no candidatos a TASPE	Diferentes cohortes de dosis BELA-VRd	BCMA	III	Activo
NCT05243797 (MajesTEC-4)	MMND post-TASPE premantenimiento	Mantenimiento post-TASPE con: A: TecR B: R C: Tec	BCMA	III	Activo
NCT05552222 (MajesTEC-7)	MMND no candidatos a TASPE	A: Tec-DaraR B: DaraRd	BCMA	III	Activo

LP: línea previa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33(9):2266-75.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv52-iv61.
- Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36(5):1371-6.
- Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019;9(4):44.
- Rodríguez-Lobato LG, Ganzetti M, Fernández de Larrea C, Hudecek M, Einsele H, Danhof S. CAR T-Cells in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Directions. *Front Oncol*. 2020;10:1243.
- Pillarsetti K, Powers G, Luistro L, Babich A, Baldwin E, Li Y, et al. Teclistamab is an active T cell–redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020;4(18):4538-49.
- Yu B, Jiang T, Liu D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):125.
- Smith EL, Harrington K, Staehr M, Masakayan R, Jones J, Long TJ, et al. GPRC5D is a target for the immunotherapy of multiple myeloma with rationally designed CAR T cells. *Sci Transl Med*. 2019;11(485):eaau7746.
- Li J, Stagg NJ, Johnston J, Harris MJ, Menzies SA, DiCara D, et al. Membrane-Proximal Epitope Facilitates Efficient T Cell Synapse Formation by Anti-FcRH5/CD3 and Is a Requirement for Myeloma Cell Killing. *Cancer Cell*. 2017;31(3):383-95.
- Bruins WSC, Zweegman S, Mutis T, van de Donk NWCJ. Targeted Therapy With Immunoconjugates for Multiple Myeloma. *Front Immunol*. 2020;11:1155.
- Verkleij CPM, Broekmans MEC, van Duin M, Frerichs KA, Kuiper R, de Jonge AV, et al. Preclinical activity and determinants of response of the GPRC5DxCD3 bispecific antibody talquetamab in multiple myeloma. *Blood Adv*. 2021;5(8):2196-215.
- Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, Pérez Persona E, González B, Fernández Lago C, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Ger Onc*. 2015;6:353-61.
- Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068-74.
- Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, Zober A, Möller M, Reinhardt H, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica*. 2016;101(9):1110-9.
- Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, Belch A, Mohty M, Chen WM, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia*. 2020;34(1):224-33.
- Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207-21.

17. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495-505.
18. Sebag M, Raje NS, Bahlis NJ, Costello C, Dholaria B, Solh M, et al. Elranatamab (PF-06863135), a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) Targeted CD3-Engaging Bispecific Molecule, for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results from Magnetism. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):895.
19. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2232-44.
20. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1726-37.
21. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384(8):705-16.
22. 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):1002-14.
23. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucl, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1265-74.
24. Oliver-Caldés A, González-Calle V, Cabañas V, Marta Español-Rego M, Rodríguez-Otero P, Reguera JL, et al. Fractionated initial infusion and booster dose of ARI0002h, a humanised, BCMA-directed CAR T-cell therapy, for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTBCMA-HCB-01): a single-arm, multicentre, academic pilot study. *Lancet Oncol.* 2023;24(8):913-24.
25. Piasecki J, Desai K, Courtney C, Thompson E, Pratt J, Raje N, et al. Baseline and early post-infusion biomarkers associated with optimal response to idecabtagene vicleucl (IDE-CEL) in the KARMMMA-3 study of triple-class-exposed relapsed and refractory multiple myeloma. *HemaSphere.* 2023;7(S3). Póster EHA 2023.
26. Cohen AD, Mateos MV, Cohen YC, Rodríguez-Otero P, Paiva B, van de Donk NWCJ, et al. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood.* 2023;141(3):219-30.
27. Cortes-Selva D, Tineke Casneuf T, Deeksha Vishwamitra D, Sarah Stein S, Tatiana Perova T, Sheri Skerget S, et al. Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Correlative Analyses from MajesTEC-1. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):241-3. ASH 2022: presentación oral.
28. 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.
29. Mateos MV, Morillo D, Gatt M, Segab M, Kim K, Min C-K, et al. First results from the REDIRECT-1 study with teclistamab (tec) + talquetamab (tal) simultaneously targeting BCMA and GPRC5D in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Comunicación oral en EHA 2023. *HemaSphere.* 2023;7(S3).
30. Raje N, Siegel DS, Jagannath S, Lonial S, Munshi NC, Moreau P, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) in relapsed and refractory multiple myeloma: analyses of high-risk subgroups in the KarMMA study. Presentado en ASH2020; abstract 3224. Sesión 653.
31. Jakubowiak AJ, Usmani SZ, Berdeja J, Agha M, Cohen A, Hari P, et al. Efficacy and Safety of Ciltacabtagene Autoleucl in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 Subgroup Analysis. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):3938.
32. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955-62.
33. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol.* 2022;40(29):3406-18.
34. Zweegman S, Agha M, Cohen AD, Cohen YC, Anguille S, Kerre T, et al. CARTITUDE-2 cohort b 18-month follow-up: ciltacabtagene autoleucl (cilta-cel), a BCMA-directed CAR-T cell therapy, in patients with multiple myeloma (MM) and early relapse after initial therapy. *Hemasphere.* 2023;7(Suppl ):8.
35. Rodríguez-Otero P, San-Miguel JF. Cellular therapy for multiple myeloma: what' s now and what' s next. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):180-9.
36. 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;5(15):3016-20.



# Posibilidades de secuenciación de inmunoterapias en mieloma múltiple

R. Alonso Fernández y J. Martínez López

## ¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA QUE PUEDEN COMPROMETER LAS ESTRATEGIAS DE SECUENCIACIÓN DE INMUNOTERAPIAS EN MIELOMA MÚLTIPLE?

Quizás el más intuitivo y general para todas las estrategias de inmunoterapia es la pérdida de funcionalidad o agotamiento de los efectores inmunes que son involucrados por la terapia para producir el efecto antitumoral<sup>1</sup>. Así, se ha comprobado que la estimulación sostenida asociada a la administración repetida de un anticuerpo biespecífico (BsAb) o el exceso de activación de la célula CAR-T se asocia a un incremento de la expresión de marcadores de agotamiento (PD-1, LAG-3, TIM-3, etc.) en el linfocito T, lo cual lleva emparejado una progresiva pérdida de sus funciones efectoras y, por tanto, de la eficacia antitumoral de la terapia. La generación de linfocitos T disfuncionales o anérgicos limita potencialmente el éxito de una terapia subsiguiente que requiera del concurso de dichas células.

Por otra parte, la pérdida de la expresión del antígeno diana al que va dirigida la terapia se ha

descrito en el caso de BCMA y, sobre todo, de GPRC5D<sup>2-4</sup>. Además, en el caso de BCMA, se sabe que la célula de mieloma puede liberarlo de su membrana en forma de BCMA soluble (sBCMA) gracias a la acción de  $\gamma$ -secretasas<sup>5</sup>. Esto conduce a la disminución de la expresión de la diana en la superficie celular, pero también al incremento de sBCMA, que podría funcionar como falso señuelo para la terapia, compitiendo por su unión a la célula tumoral. Estos fenómenos podrían limitar la posibilidad de secuenciar estrategias de inmunoterapia dirigidas frente a la misma diana, pero teóricamente no tendrían impacto en caso de rotar el antígeno al que se orienta el tratamiento.

Otros fenómenos, como la presencia de enfermedad extramedular o una excesiva carga tumoral en la que se sobrepase la proporción óptima célula tumoral/célula efectora, la pérdida de expresión de moléculas de histocompatibilidad de clase I en las células mielomatosas o la alteración de la composición del resto del microambiente inmune con predominio de células inmunosupresoras, son mecanismos de resistencia adicionales que limitarían la posibilidad de secuenciar una nueva inmunoterapia tras la recaída<sup>6-8</sup>.

## ¿ES POSIBLE RESCATAR CON ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS A PACIENTES QUE RECAEN TRAS RECIBIR CAR-T?

La evidencia disponible, aunque incipiente, muestra que los BsAb podrían mantener razonablemente su eficacia en pacientes que ya han recibido terapia CAR-T previa (Tabla 1). Así, teclistamab (BCMAxCD3) permitió obtener un 53,3% de tasa de respuestas globales (ORR), con un 46,7% de muy buena respuesta parcial o mejor ( $\geq$  VGPR) en una serie de 15 pacientes previamente expuestos a CAR-T frente a BCMA incluidos en la cohorte C del ensayo MajesTEC-1<sup>9</sup>. Estos resultados son solo ligeramente inferiores a la ORR del 63% y el 58,8% de  $\geq$  VGPR reportados con teclistamab en pacientes no expuestos a terapias frente a BCMA incluidos en la cohorte A del mismo estudio<sup>10</sup>. Del mismo modo, en un análisis agrupado de cuatro ensayos de la serie MagnetisMM, 36 pacientes tratados con elranatamab (BCMAxCD3) en monoterapia tras haber recibido CAR-T frente a BCMA obtuvieron una ORR del 52,8% (47,2%  $\geq$  VGPR), con una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 10 meses<sup>11</sup>. Es este un buen resultado que está solo levemente por debajo de lo reportado con elranatamab en pacientes triple-refractarios BCMA-naïve incluidos en la cohorte A del MagnetisMM-3<sup>12</sup>.

Por otra parte, y aunque con algunas diferencias respecto a lo previo por el cambio de diana de tratamiento, el empleo de talquetamab (GPRC5DxCD3) después de CAR-T en el ensayo MonumentAL-1 logró una ORR del 72,2% (n = 36), similar a la de los pacientes no expuestos previamente (algo que no ocurrió cuando la exposición previa era a un BsAb [n = 18], donde la ORR con talquetamab caía al 44,4%)<sup>13</sup>. Algo similar se ha reportado con el empleo de cevostamab (FcRH5xCD3) tras CAR-T, que logra una ORR del 44,4%, en el rango de los no expuestos a terapia celular, mientras que la ORR de cevostamab tras otro BsAb es del 33,3%<sup>14</sup>.

## ¿CÓMO AFECTA A LOS RESULTADOS DE LA TERAPIA CAR-T EL EMPLEO DE UN ANTICUERPO BIESPECÍFICO PREVIAMENTE?

A diferencia de lo referido en el punto anterior, el empleo de BsAb parece que sí podría comprometer la eficacia de la terapia CAR-T, plausiblemente debido al empleo para la producción de CAR-T de linfocitos T artefactados por el efecto del BsAb previo. No obstante, los datos disponibles hasta la fecha en este ámbito deben tomarse con precaución en tanto en cuanto se basan en tamaños muestrales reducidos y las condiciones de exposición previa al BsAb son muy variables y pueden entrañar condicionantes sustanciales (Tabla 1).

En la cohorte C del ensayo CARTITUDE-2, que incluía pacientes cuádruple-expuestos, con una mediana de ocho líneas previas y el 80% refractarios a terapia anti-BCMA, ciltacel obtiene una ORR del 57,1% (42,9%  $\geq$  VGPR) y una mediana de PFS de 5,3 meses tras tratamiento previo con un BsAb<sup>15</sup>. Aunque no son malos datos en ese contexto, ya que más de la mitad de los pacientes responden, lo que está en el rango o por encima de lo que pueden ofrecer otras terapias dirigidas al mieloma multirrefractario (selinexor, melflufen, etc.), estos resultados quedan algo alejados del 97,9% de ORR (94,8%  $\geq$  VGPR) y 34,9 meses de mediana de PFS que obtuvo ciltacel en pacientes anti-BCMA-naïve en el CARTITUDE-1, si bien esta era una población algo menos pretratada<sup>16</sup>. De los análisis complementarios realizados en este estudio parece deducirse que la menor duración de la terapia anti-BCMA previa y un mayor intervalo de tiempo entre esta y la administración de ciltacel podrían correlacionarse con una mejor respuesta a CAR-T. Este fenómeno parece reproducirse consistentemente en otros estudios publicados que exploran la secuenciación de terapias frente a BCMA, por lo que posiblemente será un factor a tener en cuenta en el futuro.

Conclusiones similares se derivan de una serie estadounidense de vida real con 50 pacientes

**Tabla 1.** Resultados obtenidos con estrategias de secuenciación de distintas estrategias de inmunoterapia dirigidas frente a BCMA

Estudio	Teclistamab <sup>9,10</sup>			Elranatamab <sup>11,12</sup>			Cilta-cel <sup>15,16</sup>		
	MajesTEC-1 cohorte A	MajesTEC-1, cohorte C		MagnetisMM-3	MagnetisMM-1, 3 y 9		CARTITUDE-1	CARTITUDE-2, cohorte C	
n	165	40		123	87		97	20	
Edad, mediana (rango)	64 (33-84)	64 (32-82)		68 (36-89)	66 (40-84)		61 (43-78)	63 (44-81)	
Líneas previas, mediana (rango)	5 (2-14)	6 (3-14)		5 (2-22)	7 (3-19)		6 (3-18)	8 (4-13)	
Triple-/penta-refractario (%)	78/30	85/35		97/42	97/55		88/42	90/55	
Citogenética alto riesgo (%)	26	33		25	24		24	15	
Enfermedad extramedular (%)	17	30		32	54		20	25	
Secuencia	No BCMA previo	CAR-T → BsAb	ADC → BsAb	No BCMA previo	CAR-T → BsAb	ADC → BsAb	No BCMA previo	BsAb → CAR-T	ADC → CAR-T
n	165	15	29	123	36	59	97	7	13
ORR/≥ CR	63/39	53/27	55/24	61/35	53/19	42/19	98/83	57/14	62/46
PFS, meses	11,3	-	-	51% a los 15 meses	10	3,9	34,9	5,3	9,5

Estudio	Ide-cel <sup>17-19</sup>				Belantamab <sup>21-23</sup>			
	KarMMA	Vida real, EE.UU.			DREAMM-2	Vida real Cínica Mayo	Vida real UCSF	Vida Real MSKCC
n	128	50			97	36	81	90
Edad, mediana (rango)	61 (33-78)	66 (43-79)			65 (39-85)	61 (37-83)	64 (33-77)	68 (37-88)
Líneas previas, mediana (rango)	6 (3-16)	9 (4-18)			7 (3-21)	8 (7-11)	7	6 (2-14)
Triple-/penta-refractario (%)	84/26	90/62			-	-	62/27	-
Citogenética alto riesgo (%)	35	36			42	41	59	61
Enfermedad extramedular (%)	39	50			23	14	25	-
Secuencia	No BCMA previo	No BCMA previo	BsAb → CAR-T	ADC → CAR-T	No BCMA previo	CAR-T → ADC	CAR-T → ADC	BsAb/CAR-T/ADC → ADC
n	128	153	7	38	97	7	7	17
ORR/≥ CR	81/39	88/48	86/43	68/22	32/9	0/0	29/0	31/13
PFS, meses	12,2	9,03	2,83	3,19	2,8	-	-	-

Los datos mostrados se presentan sintetizados a modo informativo, pero no es posible realizar comparaciones directas entre los diferentes estudios recogidos en la tabla dado que están realizados en poblaciones diferentes.

tratados con ide-cel que habían recibido anteriormente otra terapia frente a BCMA. Estos pacientes obtuvieron resultados inferiores (ORR: 74 vs. 88%; respuesta completa [CR]: 29 vs. 48%; mediana de PFS: 3,2 vs. 9 meses) que la cohorte de 153 pacientes BCMA-*naïve* (si bien estos últimos tenían un menor número de líneas de tratamiento previo, lo que también podría haber favorecido el mejor resultado), los cuales mostraron resultados superponibles a los obtenidos con ide-cel en el ensayo KarMMa<sup>17,18</sup>. Analizando separadamente los siete pacientes incluidos en esta serie con BsAb previo frente a BCMA, ide-cel obtuvo una tasa de respuesta equiparable (ORR: 85,7%; CR: 42,9%) a los BCMA-*naïve* pero con peores resultados de supervivencia (mediana de PFS: 2,8 meses). Por el contrario, en un análisis similar en 12 centros de EE.UU., el empleo de cilta-cel en vida real no demostró diferencias en PFS entre pacientes expuestos y no expuestos a terapias previas frente a BCMA<sup>19</sup>, si bien hay que tomar con precaución estos datos por tratarse de una muestra reducida (n = 17) en la que no se especifica el tipo de terapia anti-BCMA previa.

## **¿CÓMO AFECTA EL EMPLEO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES CONJUGADOS A LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO POSTERIOR CON ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS O CAR-T DIRIGIDOS FRENTE A LA MISMA DIANA?**

El análisis de datos biológicos de los pacientes tratados con belantamab en los ensayos DREAMM-1 y DREAMM-2 refleja que los niveles de expresión de BCMA, medidos a través de sBCMA, a pesar de reducirse con el tratamiento, vuelven a su nivel basal tras la progresión. De este modo, parece que la pérdida de la diana no sería el principal mecanismo de resistencia en este contexto. Por otra parte, belantamab parecía no afectar negativamente al recuento total de linfocitos ni a la *ratio* neutrófilo/linfocito<sup>20</sup>. Por lo tanto, teóricamente existirían argumentos

razonables para considerar el empleo de BsAb o CAR-T en una línea de tratamiento posterior (Tabla 1).

En la mencionada cohorte C del ensayo MajesTEC-1, el empleo de anticuerpos conjugados (ADC) dirigidos frente a BCMA aparentemente no comprometió de forma decisiva el rescate posterior con teclistamab en una serie de 29 pacientes, mostrando reducciones  $\leq 10\%$  en la ORR y tasa de  $\geq$  VGPR con respecto a los resultados de la cohorte de pacientes sin exposición previa a terapias frente a BCMA<sup>9</sup>. Sin embargo, en una serie de pacientes tratados con elranatamab en diferentes ensayos del programa MagnetisMM sí se identifica una reducción más marcada de los resultados de eficacia cuando se había recibido previamente un ADC frente a BCMA<sup>11</sup>. La tasa de respuesta obtenida con talquetamab cuando se analizó el subgrupo de pacientes preexpuestos a belantamab en el ensayo MonumentAL-1 también fue relativamente consistente con los resultados de la serie global, si bien en este caso no solo se cambia de mecanismo de acción, sino también de diana<sup>13</sup>. El empleo de cevostamab después de ADC también lograba una ORR del 50%, en el rango de lo objetivado entre los no expuestos<sup>14</sup>.

Por otra parte, y de manera similar a lo referido con cilta-cel en CARTITUDE-2 en pacientes previamente tratados con BsAb frente a BCMA, los pacientes expuestos a ADC frente a BCMA y tratados con cilta-cel posteriormente tuvieron respuestas por debajo de lo reportado en pacientes BCMA-*naïve* (ORR: 61,5%;  $\geq$  VGPR 61,5%; mediana de PFS: 9,5 meses)<sup>15</sup>. Aunque no son malos resultados nuevamente, y con todas las cautelas por ser un número muy limitado de casos, parece que el empleo de otras terapias frente a BCMA, no solamente BsAb, antes de CAR-T podría limitar parcialmente los excelentes resultados de este en el paciente BCMA-*naïve*. Este hecho se aprecia también en la serie americana de vida real anteriormente mencionada, donde el tratamiento previo con ADC frente a BCMA en 37 pacientes era particularmente desfavorable para los resultados de ide-cel, que



obtenía una ORR del 67,6%, CR del 21,6% y mediana de PFS de 3,19 meses<sup>17,18</sup>. Nuevamente, hay que destacar que el tiempo transcurrido entre la terapia anti-BCMA previa y la administración de CAR-T parecía ser un factor importante de cara a la respuesta esperable con este último.

### ¿QUÉ RESULTADOS OFRECEN LOS ANTICUERPOS CONJUGADOS PARA RESCATAR LAS RECAÍDAS TRAS UN CAR-T O UN ANTICUERPO BIESPECÍFICO?

Desde un punto de vista teórico, al disponer el ADC de mecanismos de acción no inmunomediados, sería plausible esperar que mantuviera, al menos parcialmente, su eficacia incluso cuando una terapia previa con CAR-T o BsAb haya podido deteriorar la funcionalidad de ciertas poblaciones inmunes, en tanto en cuanto se mantenga la expresión de la diana del ADC en la superficie de la célula tumoral.

Aunque los datos en este contexto son limitados, se han publicado algunas series de vida real evaluando el rendimiento de belantamab en pacientes previamente tratados con CAR-T frente a BCMA con resultados algo contradictorios, probablemente debido a la heterogeneidad de los pacientes analizados y de los esquemas anti-BCMA previamente (Tabla 1). En los siete pacientes reportados en la serie de UCSF, la ORR está en el rango de lo esperable para belantamab en pacientes multirrefractarios<sup>21</sup>, mientras que ninguno de los siete pacientes con esta secuencia incluidos en la serie de la Clínica Mayo respondió a belantamab<sup>22</sup>. En la serie de uso de belantamab en vida real del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* se incluyeron 17 pacientes tratados previamente con terapias frente a BCMA (12 CAR-T, 6 BsAb, 2 belantamab), lo cuales tuvieron globalmente resultados de PFS similares a los BCMA-naïve<sup>23</sup>, lo que apoyaría en este caso la posibilidad de emplear belantamab tras otra terapia anti-BCMA.

### ¿ES POSIBLE SECUENCIAR ESTRATEGIAS DE INMUNOTERAPIA CON MECANISMO DE ACCIÓN SIMILAR DIRIGIDAS FRENTE A DIANAS DIFERENTES?

En estos momentos existen muy pocos datos que puedan justificar esta secuenciación; sin embargo, hay algunos datos preliminares referentes tanto a CAR-T como a BsAb.

Comenzando por las terapias CAR-T, recientemente se ha publicado un trabajo con CAR-T frente a GPRC5D que incluía un grupo de ocho enfermos previamente tratados con CAR-T frente a BCMA, de los cuales seis (75%) respondieron al CAR-T anti-GPRC5D y algunos llegaron a obtener una CR con enfermedad residual indetectable<sup>24</sup>. Aunque son datos incipientes, sí parecen apuntar que los pacientes tratados con CAR-T previamente podrían ser rescatados de forma adecuada con un nuevo CAR-T dirigido hacia otra diana diferente; y, además, es factible que los linfocitos T puedan seguir siendo genéticamente modificables. Por otra parte, hay datos de retratamientos con CAR-T anti-BCMA en la experiencia en vida real con ide-cel y cilta-cel en EE.UU.<sup>18</sup>. De los cinco casos retratados con ide-cel en vida real, tres llegaron a obtener una CR. Esto parece apuntar que el retratamiento con CAR-T podría permitir obtener respuestas incluso aunque vaya dirigido a la misma diana terapéutica.

Respecto a los BsAb, también existe algún dato preliminar de retratamiento con anticuerpos dirigidos frente a distintas dianas. En el estudio MonumentAL-1 existe una rama de enfermos tratados previamente con terapias de redireccionamiento de la célula T (n = 51), incluyendo 18 pacientes que recibieron previamente un BsAb frente a BCMA, en los que la tasa de respuestas con talquetamab fue considerable, con una ORR del 44,4%, si bien inferior a la ORR del 75% que logró talquetamab en pacientes previamente expuestos a un CAR-T anti-BCMA<sup>25</sup>. En cuanto a cevostamab, en los ensayos clínicos de fase I/II en desarrollo hay un 35% de enfermos tratados previamente con anti-BCMA con una ORR del 33%,

si bien son pocos los enfermos tratados previamente con BsAb<sup>26</sup>.

## ¿HAY POSIBILIDAD DE COMBINAR ENTRE SÍ ALGUNAS DE ESTAS ESTRATEGIAS DE INMUNOTERAPIA CON ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS Y TERAPIA CAR-T?

Actualmente hay en marcha varios ensayos clínicos en los que se combinan diferentes estrategias. Así, se ha planteado emplear conjuntamente tanto BsAb con CAR-T dirigidos frente a diferentes dianas como varios BsAb también con dianas de tratamiento distintas. Por el momento solo existen datos del ensayo clínico RedirecTT-1, que combina talquetamab y teclistamab<sup>27</sup>. En una población triple-expuesta (más del 75% triple-refractarios y mediana de cuatro líneas previas) con la dosis propuesta para la fase II se obtuvo una ORR > 95%, con una tasa de CR del 40% y un 77% de PFS a los nueve meses, demostrando además una alta eficacia en pacientes con enfermedad extramedular, que obtuvieron una ORR > 85%. Sorprendentemente, la incidencia de síndrome de liberación de citocinas (CRS) y neurotoxicidad con esta combinación es similar a la observada en monoterapia.

Sí hay más evidencias acerca de combinaciones de estas nuevas inmunoterapias con otros fármacos. La combinación de elranatamab con daratumumab en el ensayo MagnetisMM-5 logró una ORR del 70,6%, con un 52,9% de los pacientes con  $\geq$  VGPR, siendo los principales eventos adversos grave hematológicos y sin casos de CRS de grado  $\geq$  III<sup>28</sup>. También se ha estudiado la combinación de teclistamab con daratumumab y lenalidomida en el ensayo MajesTEC-2, lográndose un 93,5% de ORR (90,3%  $\geq$  VGPR) y sin nuevas señales de seguridad asociadas a la combinación<sup>29</sup>. En ambos estudios la mediana de duración de la respuesta no ha sido alcanzada todavía y los resultados son muy prometedores, aunque las poblaciones incluidas son menos pretratadas y refractarias que las que recibieron los mismos BsAb en

monoterapia en los ensayos MajesTEC-1 y MagnetisMM-1, por lo que no es posible compararlos. En el ensayo MajesTEC-2 también se estudió la combinación de teclistamab con nirogacestat, un inhibidor de  $\gamma$ -secretasa que impide la liberación de sBCMA, reteniendo el BCMA en la superficie de la célula de mieloma. La combinación obtuvo una ORR del 74,1% en 28 pacientes con una mediana de cuatro líneas previas y un 71% triple-refractarios<sup>30</sup>. No se detectó un incremento destacable de CRS, neurotoxicidad o toxicidad hematológica, si bien más del 60% de los pacientes tuvieron que discontinuar nirogacestat, en buena medida debido a la aparición de diarrea.

También existen resultados iniciales de la combinación de talquetamab y daratumumab en el ensayo TRIMM-2 (mediana de cinco líneas previas, el 60% triple-refractarios), que logró con la dosis de talquetamab de 0,8 mg/kg cada dos semanas una ORR del 84% (74%  $\geq$  VGPR), con una mediana de PFS de 19,4 meses y un perfil de seguridad coherente con el esperable de ambos fármacos. Cabe destacar que esta combinación logró una ORR del 80% en pacientes refractarios a anticuerpos frente a CD38 y una ORR del 78,9% en pacientes previamente expuestos a CAR-T o BsAb<sup>31</sup>.

Existen estudios en marcha con múltiples combinaciones: biespecíficos entre sí, con anti-CD38 y con IMiDs.

## ¿EXISTE ALGÚN RIESGO DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA TOXICIDAD AL SECUENCIAR ESTAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO?

Por el momento existen muy pocos datos. Al ser dianas muy específicas de la célula plasmática, se podría predecir que el mayor riesgo potencial va a ser la toxicidad hematológica y el incremento del riesgo de complicaciones infecciosas. Sin embargo, a la luz de los datos incipientes, no parece que el riesgo de CRS o neurotoxicidad aumente significativamente<sup>9,10,12,18,19,23,24</sup>.

## ¿CUÁL SERÍA LA SECUENCIA DE INMUNOTERAPIAS CON MÁS SENTIDO?

Con los datos actuales y lo expuesto previamente, lo más razonable sería empezar por los tratamientos CAR-T por su eficacia superior, especialmente ciltacel, y porque con los datos preliminares disponibles parece que se rescatan mejor con BsAb que los pacientes tratados inicialmente con BsAb y posteriormente rescatados con CAR-T. Sin embargo, existe un perfil de pacientes con una progresión muy agresiva, aproximadamente en torno al 15%, que no serían candidatos por este motivo a terapia CAR-T, siendo preferible iniciar en su lugar tratamientos de disponibilidad inmediata, como los BsAb.

En cuanto a la diana, es posible que con datos más maduros se pueda comprobar si empezar con un biespecífico frente a GPRC5D como talquetamab pudiera tener sentido al permitir posteriormente rescatar con un BsAb o un CAR-T frente a BCMA. En cualquier caso, todavía no existen datos sólidos para establecer si las terapias frente a BCMA y GPRC5D son intercambiables entre sí y si existe alguna secuencia óptima en la que debieran abordarse estas dianas. También está por ver cómo se integran en este panorama las inmunoterapias en desarrollo dirigidas frente a otras dianas alternativas.

## ¿EXISTEN ESTRATEGIAS QUE NOS AYUDAN A ORIENTAR LA SECUENCIACIÓN DE FORMA ÓPTIMA?

Existen dos mecanismos principales que nos podrían orientar hacia el empleo de un retratamiento o no:

- El estudio de mutaciones de los genes *BCMA* o *GPRC5D*.
- La senescencia o agotamiento de los linfocitos T (especialmente tras el tratamiento con BsAb).

Se ha descrito la pérdida de los alelos del *locus* del cromosoma 16p donde se codifica

BCMA, así como mutaciones puntuales del gen *BCMA*. Además, se ha descrito que la del16p se asocia con frecuencia a la del17p. Aunque la pérdida de la expresión de BCMA en la superficie de la célula de mieloma tras CAR-T frente a BCMA se sitúa por debajo del 4% y es relativamente infrecuente, sí pueden existir mutaciones puntuales en regiones clave del gen que impidan su reconocimiento por la terapia<sup>2,32,33</sup>. Se ha propuesto analizar la expresión de BCMA mediante citometría de flujo en los casos en los que se planteó un retratamiento frente a BCMA; sin embargo, este abordaje no permite detectar la presencia de mutaciones puntuales que ocasionan alteraciones funcionales en la proteína. Por ello, parece razonable realizar el estudio de mutaciones y deleciones de BCMA si se plantea realizar un retratamiento frente a BCMA.

Por otra parte, recientemente se han descrito mutaciones en el *locus* del gen *GPRC5D* tras la exposición a talquetamab. La reducción o pérdida de la expresión de la proteína GPRC5D se observó en los seis casos que progresaron tras CAR-T frente a GPRC5D, demostrando una mayor frecuencia de este evento que en el caso de terapias frente a BCMA<sup>33</sup>.

La sobreexpresión de marcadores de senescencia y agotamiento en los linfocitos T es un dato de mala respuesta a las terapias mediadas por esta población celular, especialmente en el caso de la terapia CAR-T<sup>34</sup>. Por tanto, en el futuro podría tener utilidad analizar el inmunofenotipo de las poblaciones inmunes en cuestión o valorar aplicar test para evaluar su funcionalidad efectora antes de introducir una terapia con CAR-T o BsAb.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chow A, Perica K, Klebanoff CA, Wolchok JD. Clinical implications of T cell exhaustion for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(12):775-90.
2. Samur MK, Fulciniti M, Aktas Samur A, Bazarbachi AH, Tai YT, Prabhala R, 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.
3. Lee H, Neri P, Ahn S, Maity R, Leblay N, Ziccheddu B, et al. Role of TNFRSF17 and GPRC5D Structural and Point Mutations in Resistance to Targeted Immunotherapies in Multiple Myeloma (MM). *Blood.* 2022;140(Supplement 1):252-3.

4. Truger MS, Duell J, Zhou X, Heimeshoff L, Ruckdeschel A, John M, et al. Single- and double-hit events in genes encoding immune targets before and after T cell-engaging antibody therapy in MM. *Blood Adv.* 2021;5(19):3794-8.
5. Pont MJ, Hill T, Cole GO, Abbott JJ, Kelliher J, Salter AI, et al.  $\gamma$ -Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. *Blood.* 2019;134(19):1585-97.
6. Friedrich MJ, Neri P, Kehl N, Michel J, Steiger S, Kilian M, et al. The pre-existing T cell landscape determines the response to bispecific T cell engagers in multiple myeloma patients. *Cancer Cell.* 2023;41(4):711-25.e6.
7. Verkleij CPM, Broekmans M, Wong A, Zweegman S, Verona R, Adams H III, et al. Mechanisms of Resistance and Determinants of Response of the GPRC5D-Targeting T-Cell Redirecting Bispecific Antibody JNJ-7564 in Multiple Myeloma. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):8-9.
8. Swamydas M, Murphy EV, Ignatz-Hoover JJ, Malek E, Driscoll JJ. Deciphering mechanisms of immune escape to inform immunotherapeutic strategies in multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):17.
9. Touzeau C, Krishnan A, Moreau P, Perrot A, Usmani SZ, Manier S, et al. S184: EVALUATING TECLISTAMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/ REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FOLLOWING EXPOSURE TO OTHER B-CELL MATURATION ANTIGEN (BCMA)-TARGETED AGENTS. *HemaSphere.* 2022;6:85.
10. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495-505.
11. Nooka AK, Lesokhin AM, Mohty M, Niesvizky R, Maisel C, Arnulf B, et al. Efficacy and safety of elranatamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) and prior B-cell maturation antigen (BCMA)-directed therapies: A pooled analysis from MagnetisMM studies. *JCO.* 2023;41(16\_suppl):8008.
12. Mohty M, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Prince HM, Niesvizky R, et al. Elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Extended follow up and biweekly administration from the MagnetisMM-3 study. *JCO.* 2023;41(16\_suppl):8039.
13. Chari A, Touzeau C, Schinke C, Minnema MC, Berdeja J, Oriol A, et al. Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Phase 1/2 Results from MonumentAL-1. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):384-7.
14. Trudel S, Cohen AD, Krishnan AY, Fonseca R, Spencer A, Berdeja JG, et al. Cevostamab Monotherapy Continues to Show Clinically Meaningful Activity and Manageable Safety in Patients with Heavily Pre-Treated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Results from an Ongoing Phase I Study. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):157.
15. Cohen AD, Mateos MV, Cohen YC, Rodriguez-Otero P, Paiva B, van de Donk NWCJ, et al. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood.* 2023;141(3):219-30.
16. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, Berdeja JG, Jakubowski AJ, Agha ME, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of cilta-cel autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *JCO.* 2023;41(16\_suppl):8009.
17. Ferreri CJ, Hildebrandt MAT, Hashmi H, Shune LO, McGuirk JP, Sborov DW, et al. Idecabtagene Vicleucel (Idec-cel) Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Have Received a Prior BCMA-Targeted Therapy: Real World, Multi-Institutional Experience. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):1856-8.
18. Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitinger C, Shune L, Shrewsbury A, et al. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. *JCO.* 2023;41(11):2087-97.
19. Hansen DK, Patel KK, Peres LC, Kocoglu MH, Shune L, Simmons G, et al. Safety and efficacy of standard of care (SOC) cilta-cel autoleucel (Cilta-cel) for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *JCO.* 2023;41(16\_suppl):8012.
20. Lowther DE, Houseman EA, Han G, Kleathous E, Knoblock D, Zhou X, et al. No Evidence of BCMA Expression Loss or Systemic Immune Impairment after Treatment with the BCMA-Targeted Antibody-Drug Conjugate (ADC) Belantamab Mafodotin (Belamaf) in the DREAMM-1 and DREAMM-2 Trials of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood.* 2022;140(Supplement 1):611-3.
21. Reyes KR, Liu YC, Huang CY, Banerjee R, Martin T, Shah N, et al. Clinical Outcomes and Salvage Therapies in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Following Progression on BCMA-Targeted CAR-T Therapy. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):617-9.
22. Vaxman I, Abeykoon J, Dispenzieri A, Kumar SK, Buadi F, Lacy MQ, et al. "Real-life" data of the efficacy and safety of belantamab mafodotin in relapsed multiple myeloma—the Mayo Clinic experience. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):1-5.
23. Hultcrantz M, Derkach A, Hassoun H, Korde N, Maclachlan KH, Mailankody S, et al. Belantamab Mafodotin in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, a Real-World Single Center Experience. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):7246-8.
24. Mailankody S, Devlin SM, Landa J, Nath K, Diamonte C, Carstens EJ, et al. GPRC5D-Targeted CAR T Cells for Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(13):1196-206.
25. Schinke CD, Touzeau C, Minnema MC, van de Donk NWCJ, Rodriguez-Otero P, Mateos MV, et al. Pivotal phase 2 MonumentAL-1 results of talquetamab (tal), a GPRC5DxCD3 bispecific antibody (BsAb), for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *JCO.* 2023;41(16\_suppl):8036.
26. Kumar S, Bachier CR, Cavo M, Corradini P, Delforge M, Janowski W, et al. CAMMA 2: A phase III trial evaluating the efficacy and safety of cevostamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) who have triple-class refractory disease and have received a prior anti-B-cell maturation antigen (BCMA) agent. *JCO.* 2023;41(16\_suppl):TPS8064.
27. Cohen YC, Morillo D, Gatt ME, Sebag M, Kim K, Min CK, et al. First results from the RedireCT-1 study with teclistamab (tec) + talquetamab (tal) simultaneously targeting BCMA and GPRC5D in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *JCO.* 2023;41(16\_suppl):8002.
28. Grosicki S, Mellqvist UH, Pruchniewski Ł, Crafoord J, Trudel S, Min CK, et al. Elranatamab in Combination with Daratumumab for Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results from the Phase 3 Magnetismm-5 Study Safety Lead-in Cohort. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):4407-8.
29. Searle E, Quach H, Wong SW, Costa LJ, Hulin C, Janowski W, et al. Teclistamab in Combination with Subcutaneous Daratumumab and Lenalidomide in Patients with Multiple Myeloma: Results from One Cohort of MajesTEC-2, a Phase 1b, Multicohort Study. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):394-6.
30. Offner F, Decaux O, Hulin C, Anguille S, Sophie Michallet A, Costa L, et al. S194: TECLISTAMAB (TEC) + NIROGACESTAT (NIRO) IN RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): THE PHASE 1B MAJESTEC-2 STUDY. *HemaSphere.* 2023;7(Suppl):e1257964.
31. Dholaria BR, Weisel K, Mateos MV, Goldschmidt H, Martin TG, Morillo D, et al. Talquetamab (tal) + daratumumab (dara) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated RRMM-2 results. *JCO.* 2023;41(16\_suppl):8003.
32. Da Vià MC, Dietrich O, Truger M, Arampatzis P, Duell J, Heide-meier A, et al. Homozygous BCMA gene deletion in response to anti-BCMA CAR T cells in a patient with multiple myeloma. *Nat Med.* 2021;27(4):616-9.
33. Bahlis N, Lee H, Ahn S, Maity R, Leblay N, Zicchettu B, et al. Tumor Intrinsic Mechanisms of Antigen Escape to Anti-BCMA and Anti-GPRC5D Targeted Immunotherapies in Multiple Myeloma. 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2657360/v1>
34. Beider K, Besser MJ, Schachter J, Grushchenko-Polaq AH, Vovoda V, Wolf I, et al. Upregulation of Senescent/Exhausted Phenotype of CAR T Cells and Induction of Both Treg and Myeloid Suppressive Cells Correlate with Reduced Response to CAR T Cell Therapy in Relapsed/Refractory B Cell Malignancies. *Blood.* 2019;134(Supplement\_1):3234.

Con la colaboración de Pfizer