



Informe de Posición de la SEHH

Teclistamab para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más frecuente y representa, aproximadamente, el 15% de las hemopatías malignas diagnosticadas en el mundo occidental. La incidencia estimada es de 4 casos/100.000 habitantes/año, lo que supone unos 2.000 casos nuevos en España cada año. La supervivencia global (SG) de los pacientes con MM ha mejorado sustancialmente a lo largo de los años gracias a las innovaciones terapéuticas y la mejoría de las medidas de soporte (1). Así, según datos de práctica clínica real, la supervivencia relativa a los 5 años ha aumentado del 27% en el período 1970-1984 al 38% en el período 1985-1999 hasta el 56% en los años 2000-2015. El mayor beneficio se ha observado en los pacientes jóvenes y en el período más reciente (2000-2015) (1). Entre los avances terapéuticos más importantes hay que destacar: 1) el uso de altas dosis de melfalán seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos 2) la introducción de los nuevos fármacos (inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores), 3) la incorporación de los anticuerpos monoclonales anti-CD38, y 4) inmunoterapia (anticuerpos conjugados, anticuerpos biespecíficos, linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)).

El tratamiento actual del mieloma se basa en la utilización de tripletes o cuadrupletes en los que se combinan fármacos de las diferentes familias (2). Con estas combinaciones se han obtenido unos resultados sin precedentes en la primera línea, con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 80 meses en los pacientes candidatos a trasplante (3) y de 62 meses en los pacientes no candidatos (4). A pesar de estos resultados en la primera línea, el MM se considera todavía una enfermedad incurable en la que los pacientes presentan múltiples recaídas y finalmente fallecen a consecuencia de la enfermedad. Si bien disponemos de esquemas de rescate cada vez más eficaces, la duración de la respuesta se va acortando en las sucesivas recaídas y el pronóstico de los pacientes refractarios los IP, IMIDs y anticuerpos antiCD38 es infausto (5,6). En un análisis retrospectivo de pacientes con MM recaído/refractario (MMRR) (mediana de 4 líneas previas) y refractarios a un anticuerpo monoclonal anti-CD38

(daratumumab o Isatuximab) la SG mediana fue de 9,3 meses en el caso de los pacientes triple o cuádruple refractarios y de 5,6 meses en los pacientes pentarefractarios (5).

Ante la falta de alternativas eficaces para los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad la agencia americana Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de selinexor (un inhibidor selectivo de la exportina) para los pacientes que han recibido al menos 4 líneas de tratamiento. La tasa de respuestas esperable con selinexor es del 26%, con una SLP mediana de 3,7 meses (7).

Sin embargo, la inmunoterapia es sin duda la aproximación más novedosa y con mayores avances en los últimos años. Diferentes terapias (anticuerpos conjugados, anticuerpos biespecíficos y linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T), la mayor parte dirigidas contra el antígeno de maduración de las células B (BCMA) pero también contra otras dianas como GP5PD o FHFR están en desarrollo y algunas han obtenido la aprobación por parte de las agencias reguladoras. Belantamab mafodotin (8) es un anticuerpo conjugado dirigido contra BCMA que consiguió la aprobación condicional por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el año 2020 y está indicado en monoterapia en pacientes con MMRR que han recibido al menos 4 líneas de tratamiento y cuya enfermedad es refractaria a un IP, un IMID y un anti-CD38. La tasa global de respuestas es del 31% y la mediana de PFS de 2,9 meses. Los resultados más esperanzadores se han obtenido con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) que han llevado a la aprobación, tanto por la FDA como por la EMA, de dos productos celulares CAR-T contra BCMA, idecabtagene vicleucel (9) y ciltacabtagene autoleucel (10). El primero de ellos, en pacientes muy pretratados, produce una tasa global de respuestas del 67% y una mediana de PFS de 12.1 meses (9). Ciltacabtagene produce una tasa global de respuestas del 97%, incluyendo un 67% de respuestas completas estrictas con una SLP no alcanzada tras una mediana de seguimiento de 27,7 meses (10). Sin embargo, la terapia CAR-T tiene algunas limitaciones, principalmente: 1) toxicidad no despreciable en forma de síndrome de liberación de citocinas (*Citokine release syndrome –CRS-*), neurotoxicidad (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome –ICANS-*), citopenias persistentes e infecciones de repetición (11), 2) limitación de acceso, al ser una terapia que únicamente puede recibirse en centros especializados, 3) período mínimo de 4 semanas para la producción de las células, por lo que una proporción de pacientes necesitan terapia puente.

Anticuerpos biespecíficos

Los anticuerpos biespecíficos (BSAb) son constructos que reconocen un antígeno expresado en la superficie de la célula tumoral y un antígeno de la célula inmune (por ejemplo, CD3) dando lugar a la proliferación de las células T efectoras que liberan citocinas como perforina y granzima ocasionando la lisis tumoral (12,13). Este efecto ocurre sin importar la especificidad del receptor de células T o del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I presentes en la superficie celular. Podemos clasificar los anticuerpos biespecíficos en diferentes categorías de acuerdo a su especificidad y estructura. Así, el término BiTE (bispecific T-cell engagers) se refiere a moléculas formadas por un péptido que une dos regiones variables de la inmunoglobulina, una

con especificidad contra el antígeno tumoral y otra contra un antígeno de los linfocitos T (por ejemplo, CD3). Son moléculas de pequeño tamaño con mayor penetrancia en los tejidos y menor activación inespecífica del sistema inmune, pero a costa de una vida media corta que requiere de la administración continua por vía endovenosa (14). Un ejemplo sería blinatumumab, un BiTE aprobado para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica. Por el contrario, los anticuerpos biespecíficos son moléculas que contienen la región Fc de la inmunoglobulina y son estructuralmente similares a la IgG, lo que les confiere una vida media más larga (15,16). Ello permite un esquema de administración semanal, bisemanal o mensual, incluso por vía subcutánea. Se están desarrollando anticuerpos biespecíficos contra diferentes antígenos expresados en la célula plasmática tumoral, como BCMA (teclistamab, elratanab, REGN5458) (17-19), GPRC5D (20) o FcRH5 (21). Los efectos adversos observados con los BSAbs son similares a los observados con la terapia CAR-T (CRS, ICANS), pero con un perfil de seguridad más favorable. Por otra parte, no se necesita un periodo de tiempo para su manufactura, por lo que puede administrarse inmediatamente al paciente.

Teclistamab

Teclistamab (JNJ-64007957) es un anticuerpo IgG4 humanizado biespecífico dirigido contra el receptor CD3 de los linfocitos T y contra el antígeno BCMA que se encuentra expresado selectivamente en la superficie de los linfocitos B y de las células plasmáticas. Teclistamab es el BSAg que se encuentra en la fase de desarrollo más avanzado

INDICACIÓN DE TECLISTAMAB PARA MIELOMA MÚLTIPLE

El 21 de julio de 2022 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA por sus siglas en inglés) emitió una opinión favorable para la autorización de comercialización condicional de teclistamab (Tecvayli®), con la siguiente indicación (22):

- En monoterapia para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que han progresado en el último tratamiento

Teclistamab recibió apoyo a través del esquema PRiority Medicines (PRIME) de la EMA, que brinda apoyo científico y regulatorio temprano a medicamentos que tienen un potencial particular para abordar las necesidades médicas no cubiertas de los pacientes.

Previamente, el 19 de octubre de 2020, la Comisión Europea había concedido la designación de medicamento huérfano (EU/3/20/2331) a teclistamab. El 2 de junio de 2021 fue designado terapia innovadora por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (U.S. FDA).

En este informe de posicionamiento revisaremos esta indicación que se ha basado en el estudio fase 1 / 2, no aleatorizado, MajesTEC-1 (17,23).

ESTUDIO MAJESTEC-1: TECLISTAMAB

Diseño del estudio

La opinión del CHMP se basa en los resultados positivos del estudio fase 1-2 MajesTEC-1, un ensayo de un solo brazo en el que participaron instituciones de Estados Unidos de América y Europa. El promotor del ensayo fue *Janssen Research and Development*. En la fase 1 del estudio (NCT03145181) (17) se incluyeron 157 pacientes en cohortes con diferente dosis y vía de administración (ev y subcutánea) (17). Atendiendo a los datos de eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinámica, la dosis recomendada para la fase 2 del estudio (NCT04557098) fue la de 1500 mcg/kg/semanal por vía sc (17,23).

Entre marzo de 2020 y agosto de 2021 se incluyeron 165 pacientes en 35 centros de 9 países para recibir teclistamab a la dosis recomendada de la fase 2: 40 pacientes se incluyeron en la fase 1 y 125 en la fase 2 (23). Los pacientes eran mayores de 18 años con diagnóstico de MMRR según los criterios del International Myeloma Working Group (24), tenían que haber recibido al menos tres líneas de tratamiento previo (incluyendo un IP, un IMiD y un anti-CD38) y estar en progresión tras la última línea de tratamiento. No se permitía haber recibido un tratamiento previo con una terapia anti-BCMA. Tenían que tener enfermedad medible y un EOCG de 0-1.

Los pacientes recibían teclistamab a la dosis de 1500 mcg/Kg semanal por vía subcutánea, precedida por dos administraciones en dosis crecientes (step-up doses) de 60 y 300 mcg/kg, respectivamente. Cada una de las dosis de escalada y la primera dosis completa estaban separadas entre sí por un período de 2-4 días. Cada escalada de dosis debe retrasarse hasta que el CRD y/o ICAN asociados a la dosis anterior estén resueltos.

Dosis de teclistamab	Esquema
60 mcg/kg (1ª escalada de dosis)	Día 1
300 mcg/kg (2ª escalada de dosis)	Separada 2-4 días de la 1ª escalada de dosis
1500 mcg/kg (1ª dosis de tratamiento)	Separada 2-4 días de la 2ª escalada de dosis
1500 mcg/kg (sucesivas dosis de tratamiento)	Semanal hasta progresión de la enfermedad

Se requería la hospitalización y premedicación con dexametasona (16 mg), paracetamol y difenhidramina antes de cada step-up dose y antes de la primera dosis completa. Los ciclos eran de 21 días en la fase 1 del ensayo y de 28 días en la fase 2. Los pacientes recibían teclistamab hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o muerte.

El objetivo primario del estudio era la tasa global de respuestas, definida como respuesta parcial o superior de acuerdo a los criterios del International Myeloma Working Group. Los objetivos secundarios incluían la duración de la respuesta, tasa de muy buena respuesta parcial o superior, tasa de respuesta completa o superior, tiempo hasta la respuesta, SLP y SG, enfermedad mínima residual (EMR), seguridad, farmacocinética e inmunogenicidad. La EMR se determinaba mediante next-generation sequencing de DNA obtenido de la médula ósea con una sensibilidad de 10^{-5} . Los objetivos exploratorios eran niveles de DNA soluble, citocinas y marcadores de activación de células T.

Eficacia

Se analizaron conjuntamente todos los pacientes tratados con teclistamab a la dosis recomendada para la fase 2. La edad mediana era de 64 años y el 58% eran hombres. La mediana de tiempo desde el diagnóstico era de 6 años. El 17% de los pacientes tenía plasmocitomas. El 25,7% tenía citogenética de mal pronóstico, considerando como tal la del(17p), t(4;14) o t(14;16). La mediana de líneas de tratamiento previas era de seis y un 70,3% de los pacientes habían recibido al menos dos IMiD, dos inhibidores del proteasoma y un anti-CD38 (pentaexpuestos). En el momento de entrar en el estudio el 89,7% era refractario a la última línea de tratamiento, era triple (77,6%) o pentarefractario (30,3%). Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1.

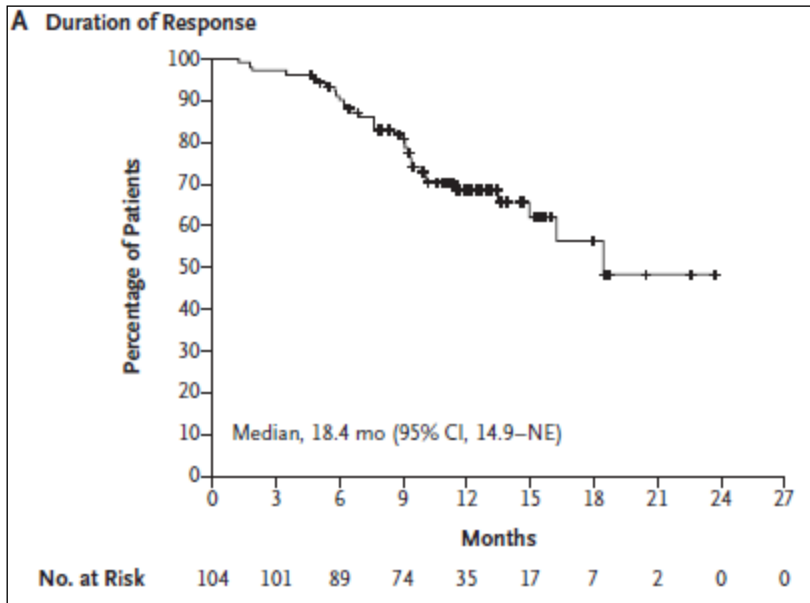
Tabla 1: características basales de los pacientes.

Characteristic	Phase 1 (N=40)	Phase 2 (N=125)	Total (N=165)
Age			
Median (range) — yr	62.5 (39.0–84.0)	64.0 (33.0–83.0)	64.0 (33.0–84.0)
≥75 yr — no. (%)	5 (12.5)	19 (15.2)	24 (14.5)
Sex — no. (%)			
Male	26 (65.0)	70 (56.0)	96 (58.2)
Female	14 (35.0)	55 (44.0)	69 (41.8)
Race — no. (%)*			
White	34 (85.0)	100 (80.0)	134 (81.2)
Black	1 (2.5)	20 (16.0)	21 (12.7)
Asian	0	3 (2.4)	3 (1.8)
Other	5 (12.5)	2 (1.6)	7 (4.2)
Median time since diagnosis (range) — yr	5.6 (0.8–17.4)	6.2 (0.9–22.7)	6.0 (0.8–22.7)
≥1 Extramedullary plasmacytoma — no. (%)†	8 (20.0)	20 (16.0)	28 (17.0)
≥60% Plasma cells in bone marrow — no./total no. (%)	3/38 (7.9)	15/122 (12.3)	18/160 (11.2)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	17 (42.5)	38 (30.4)	55 (33.3)
≥1	23 (57.5)	87 (69.6)	110 (66.7)
International Staging System class — no./total no. (%)			
I	24/39 (61.5)	61/123 (49.6)	85/162 (52.5)
II	11/39 (28.2)	46/123 (37.4)	57/162 (35.2)
III	4/39 (10.3)	16/123 (13.0)	20/162 (12.3)
High-risk cytogenetic profile — no./total no. (%)			
del(17p)	9/37 (24.3)	14/111 (12.6)	23/148 (15.5)
t(4;14)	4/37 (10.8)	12/111 (10.8)	16/148 (10.8)
t(14;16)	1/37 (2.7)	3/111 (2.7)	4/148 (2.7)
Median no. of lines of previous therapy (range)	5 (2–11)	5 (2–14)	5 (2–14)
Previous stem-cell transplantation — no. (%)	34 (85.0)	101 (80.8)	135 (81.8)
Previous therapy exposure — no. (%)			
Triple-class§	40 (100.0)	125 (100.0)	165 (100.0)
Penta-drug¶	26 (65.0)	90 (72.0)	116 (70.3)
Refractory status — no. (%)			
Immunomodulatory agent	38 (95.0)	114 (91.2)	152 (92.1)
Proteasome inhibitor**	34 (85.0)	108 (86.4)	142 (86.1)
Anti-CD38 monoclonal antibody††	39 (97.5)	109 (87.2)	148 (89.7)
Triple-class§	32 (80.0)	96 (76.8)	128 (77.6)
Penta-drug¶	16 (40.0)	34 (27.2)	50 (30.3)
Refractory to last line of therapy	33 (82.5)	115 (92.0)	148 (89.7)

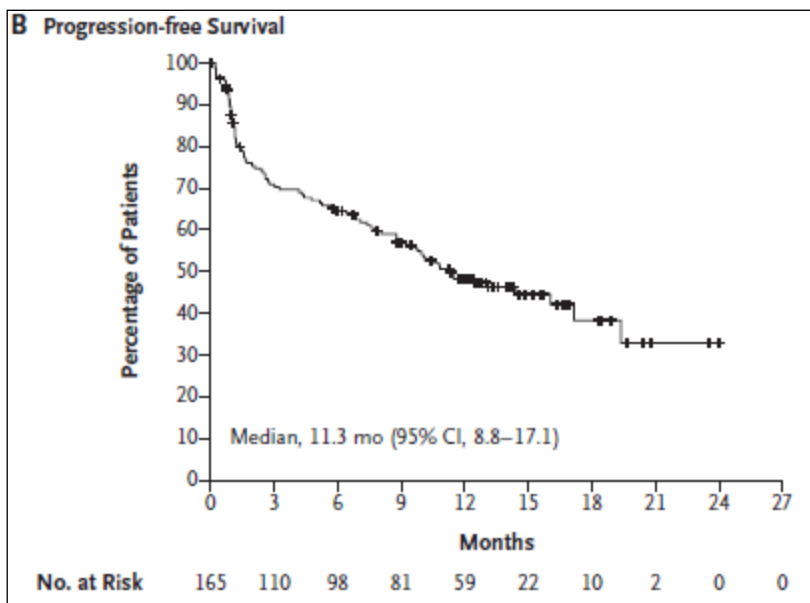
Con una mediana de seguimiento de 14,1 meses la tasa global de respuestas fue del 63%, incluyendo un 39,4% de respuestas completas o superior. La mediana hasta la primera respuesta fue de 1,2 meses y hasta la mejor respuesta de 3,8 meses. El 26,7% de los pacientes alcanzó EMR negativa. La tasa de respuestas fue inferior en los pacientes con plasmocitomas extramedulares, estadio ISS 3 y en aquellos con una infiltración por células plasmáticas mayor del 60% en la médula ósea. La duración de la respuesta fue de 18,4 meses. La mediana de SLP y SG fue de 11,3 meses y 18,3 meses, respectivamente (figura 1).

Figura 1:

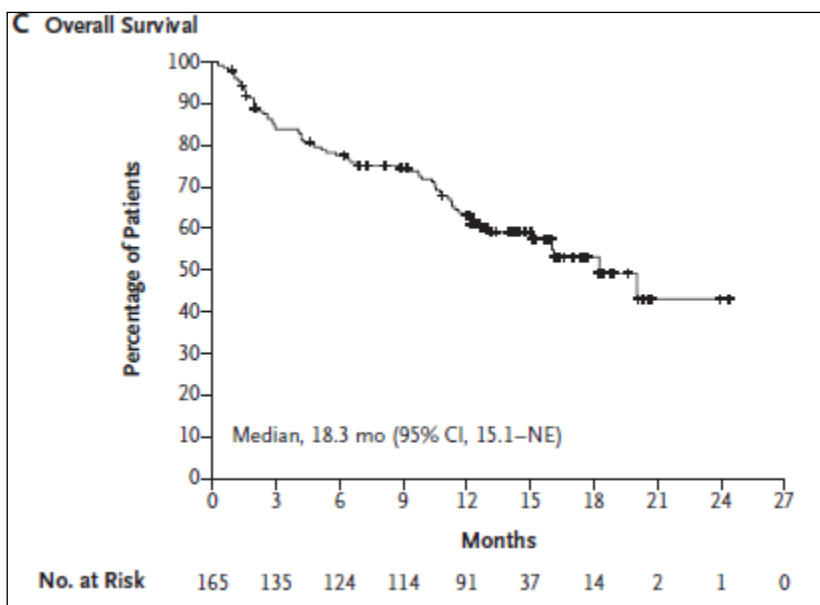
A) Duración de la respuesta en 104 pacientes que alcanzaron al menos una respuesta parcial (del total de 165 pacientes que recibieron la dosis recomendada para la fase 2 de 1500 mcg/kg).



B) Supervivencia libre de progresión de la población global (165 pacientes).



C) Supervivencia global de la población global (165 pacientes).



Seguridad

Todos los pacientes experimentaron efectos adversos, que fueron de grado 3-4 en el 94,5% de los casos. Dos pacientes discontinuaron teclistamab debido a toxicidad (neumonía por adenovirus grado 3 y leucoencefalopatía multifocal progresiva grado 4). Los efectos adversos más frecuentes fueron hematológicos, incluyendo neutropenia (70,9%), anemia (52,1%) y trombopenia (40%). Las infecciones ocurrieron en el 76% de los pacientes, siendo grado 3-4 en 74 pacientes (44,8%). Un 74,5% de los pacientes presentó hipogammaglobulinemia.

El CRS ocurrió en el 72,1% de los pacientes, en la mayor parte de casos durante la escalada de dosis o durante el primer ciclo. El 3,6% de los pacientes presentó CRS durante el ciclo 2 o posteriores. Casi todos los casos de CRS fueron de grado 1-2 y ningún paciente discontinuó debido a CRS. La mediana de tiempo desde la infusión del fármaco hasta el inicio del CRS fue de 2 días (rango 1-6) con una mediana de duración de 2 días (rango 1-10). El 66,7% de los pacientes precisó tratamiento de soporte, incluyendo tocilizumab en el 36% de los casos, oxígeno con lentillas nasales a bajo flujo (12,7%) y glucocorticoides (8,5%). La toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, ocurrió en 24 pacientes (14,5%). La cefalea fue la toxicidad neurológica más frecuente (8,5%). Cinco pacientes presentaron 9 episodios de ICANS, todos de grado 1-2. Siete de los 9 episodios de ICANS ocurrieron con un CRS concomitante. La toxicidad se detalla en la tabla 2.

Tabla 2: Efectos adversos en 165 pacientes.

Event	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	165 (100)	156 (94.5)
Hematologic		
Neutropenia	117 (70.9)	106 (64.2)
Anemia	86 (52.1)	61 (37.0)
Thrombocytopenia	66 (40.0)	35 (21.2)
Lymphopenia	57 (34.5)	54 (32.7)
Leukopenia	29 (17.6)	12 (7.3)
Nonhematologic		
Diarrhea	47 (28.5)	6 (3.6)
Fatigue	46 (27.9)	4 (2.4)
Nausea	45 (27.3)	1 (0.6)
Injection-site erythema	43 (26.1)	0
Pyrexia	45 (27.3)	1 (0.6)
Headache	39 (23.6)	1 (0.6)
Arthralgia	36 (21.8)	1 (0.6)
Constipation	34 (20.6)	0
Cough	33 (20.0)	0
Pneumonia	30 (18.2)	21 (12.7)
Covid-19	29 (17.6)	20 (12.1)
Bone pain	29 (17.6)	6 (3.6)
Back pain	27 (16.4)	4 (2.4)
Cytokine release syndrome†	119 (72.1)	1 (0.6)
Neurotoxic event	24 (14.5)	1 (0.6)

Discusión

El pronóstico de los pacientes con MM que recaen después de haber estado expuestos a las tres familias de fármacos (IP, IMiD y anticuerpos monoclonales antiCD38) es ominoso y se trata, por tanto, de una necesidad no cubierta(5,6). En los últimos años dos fármacos han recibido la aprobación por parte de las agencias reguladoras para el tratamiento de pacientes con MMRR en fase avanzada. El primero de ellos, selinexor, un inhibidor selectivo de la exportina, produce una tasa global de respuestas del 26% con una SLP mediana de 3,7 meses y una SG de 8,6 meses (7). Belantamab, un anticuerpo conjugado con especificidad anti-BCMA, obtiene una tasa global de respuestas del 31% con una SLP y SG medianas de 2,9 meses y 13,7 meses, respectivamente (8). Ambos están aprobados por la FDA y tienen la autorización condicional de la EMA para su comercialización, pero ninguno está financiado en España.

Las células CAR-T son una terapia innovadora que ha mostrado resultados sin precedentes tanto en tasa de respuestas como de supervivencia. A día de hoy tenemos dos

productos celulares CAR-T contra BCMA, idecabtagene vicleucel (ide-cel) (9) y ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) (10), que han sido aprobados tanto por la EMA como por la FDA en base a los respectivos ensayos fase 1 / 2. Con Ide-cel (9) se alcanza un 73% de respuestas, incluyendo un 33% de respuestas completas, una SLP de 8,8 meses (20,2 meses en los pacientes que alcanzan respuesta completa) y una SG mediana de 19,4 meses. El 84% de los pacientes presentaron CRS (5% grado 3) y el 18% neurotoxicidad (3% grado 3). Los resultados del estudio CARTITUDE-1 con Cilta-cel han sido recientemente actualizados, y con una mediana de seguimiento de 27,7 meses no se han alcanzado las medianas de SLP y SG (a 27 meses, SLP 54,9% y SG 70,4%). La tasa global de respuestas es del 97,9% con 82,5% de RCs. El 95% de los pacientes presentaron CRS (4% grado 3-4) y un 21% tuvo algún grado de neurotoxicidad (11,3% grado 3-4) (10). En la fase 1 del estudio se detectaron cinco pacientes con neurotoxicidad tardía en forma de trastornos del movimiento y neurocognitivos, con una evolución muy desfavorable (25). Los factores asociados al desarrollo de este síndrome fueron una elevada carga tumoral previa a la infusión del CAR-T, haber desarrollado CRS grado ≥ 2 o ICANS de cualquier grado y una alta expansión/persistencia de células CAR-T. Ello llevó a la implementación de medidas preventivas en todo el programa de desarrollo de Cilta-cel, incluyendo terapia puente para disminuir la carga tumoral, tratamiento agresivo y precoz de los CRS e ICANS, evaluación de la escritura para la detección precoz de los síntomas y monitorización de la neurotoxicidad más allá de los 100 días post-infusión (26). Con estas estrategias se ha reducido drásticamente la incidencia de estos trastornos y en la reciente actualización del ensayo CARTITUDE-1 únicamente se ha reportado la aparición de un nuevo caso (10).

A pesar de estos resultados sin precedentes, la terapia CAR-T presenta unas dificultades logísticas que dificultan su uso generalizado. Por un lado, algunos pacientes progresan durante el periodo de manufactura del producto, incluso a pesar de recibir terapia puente. De otro lado, esta terapia únicamente puede administrarse en centros acreditados y con experiencia en el manejo de las complicaciones relacionadas con la misma, hecho que implica que los pacientes tengan que desplazarse de su área geográfica.

En este contexto, la terapia con anticuerpos biespecíficos tiene algunas ventajas en relación a la terapia CAR-T, como son la disponibilidad inmediata, sin necesidad de un periodo de fabricación, así como un perfil de seguridad mejor. La eficacia de los anticuerpos biespecíficos parece ser similar o ligeramente inferior a la que se obtiene con linfocitos CAR-T (particularmente con Cilta-cel), si bien el seguimiento es aún corto. Teclistamab ha demostrado ser una terapia efectiva que mejora significativamente el pronóstico de los pacientes con MMRR, con una tasa global de respuestas del 63% (39,4% de respuestas completas) y una mediana de SLP y SG de 11,3 y 18 meses, respectivamente (23). Hay que destacar la elevada tasa de infecciones observada en estos pacientes, por lo que hay que optimizar las medidas de profilaxis con antibióticos y reposición de inmunoglobulinas en los pacientes con hipogammaglobulinemia severa. En este sentido, se está intentando optimizar el esquema de administración para disminuir la incidencia de infecciones.

CONCLUSIONES Y POSICIONAMIENTO

- Teclistamab es un tratamiento muy eficaz en términos de tasa y profundidad de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario que han estado expuestos a los tres principales grupos farmacológicos (inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales anti-CD38).
- Los resultados obtenidos con teclistamab mejoran significativamente los resultados esperables en esta población de pacientes con las terapias actualmente disponibles.
- El perfil de seguridad es aceptable, aunque se requiere experiencia en el manejo de los efectos secundarios específicos tales como el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad, así como optimizar las medidas de prevención y tratamiento de las infecciones.
- En opinión del SEHH, teclistamab es un nuevo estándar de tratamiento para los pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario que han recibido tratamiento previo con al menos un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Lobato LG, Pereira A, Fernández de Larrea C, Cibeira MT, Tovar N, Jiménez-Segura R, et al. Real-world data on survival improvement in patients with multiple myeloma treated at a single institution over a 45-year period. *Br J Haematol* 2022;196:649-659.
2. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:309-322.
3. Lahuerta JJ, Jiménez Ubieta A, Rosiñol L, Paiva B, Martínez-López J, Cedeña MT et al. BUMEL vs MEL-200 prior autologous transplant for patients with newly diagnosed multiple mieloma previously treated with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone: final results of a phase 3 trial. International Myeloma Society, 19th Annual Meeting and Exposition, Los Angeles 2022; Oral Presentation 040.
4. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple mieloma (MAIA): overall survival results from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1582-1596.
5. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple mieloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019; 33: 2266-2275.
6. 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 mieloma. *Leukemia* 2022;36:1371-1376.
7. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple class refractory multiple mieloma. *N Engl J Med* 2019; 381:727-738.
8. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Longer term outcomes with single-agent Belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple mieloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study.
9. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in relapsed and refractory multiple mieloma. *N Engl J Med* 2021; 384:705-716.
10. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtegene Autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric receptor T-cell therapy for relapsed/refractory multiple mieloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol* 2022 online ahead of print. Doi 10.1200/JCO.22.00842.
11. Schubert ML, Schmitt M, Wang L, Ramos CA, Jordan K, Müller-Tidow C, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol* 2021;32:34-48.

12. Kazandjian D, Kowalski A, Landgren O. T cell redirecting bispecific antibodies for multiple myeloma: emerging therapeutic strategies in a changing treatment landscape. *Leuk Lymphoma* 2022. Online ahead of print. Doi:10.1080/10428194.2022.2113532.
13. Thakur A, Huang M, Lum LG. Bispecific antibody-based therapeutics: strengths and challenges. *Blood Rev* 2018;32:339-347.
14. Lakshman A, Kumar SK. Chimeric antigen receptor T-cells, bispecific antibodies and antibody-drug conjugates for multiple myeloma: an update. *Am J Hematol* 2022;97:99-118.
15. Brinkmann U, Kontermann RE. The making of bispecific antibodies. *mAbs*. 2017;9:182-212.
16. Liu H, Saxena A, Sidhu SS, Wu D. Fc engineering for developing therapeutic bispecific antibodies and novel scaffolds. *Front Immunol* 2017. Doi:10.3389/fimmu.2017.00038.
17. Usmani SZ, Garfall A, van de Donk NWCJ, Nahi H, San Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigenxCD3 bispecific antibody in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021;398:665-674.
18. Jakubowiak AJ, Bahlis NJ, Raje NS, Costello C, Dholaria BR, Solh MM, et al. Elranatamab, a BCMA-targeted T-cell redirecting immunotherapy for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: updated results from MagnetisMM-1. *J Clin Oncol* 2022;40 (Suppl):8040.
19. Zonder JA, Richter J, Bumma N, et al. Early, deep and durable responses and low rates of cytokine release syndrome with REGN5458, a BCMAxCD3 bispecific monoclonal antibody in a phase 1 / 2 first-in-human study in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2021;138 (Supplement 1):160.
20. Krishnan AY, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Updated phase 1 results from MonumentAL-1: First-in-human study of talquetamab, a G-protein-coupled receptor family C group 5 member DxCD3 bispecific antibody in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;138(Supplement 1):158.
21. Trudel S, Cohen AD, Krishnan AY, 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.
22. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-tecvayli_en.pdf.
23. 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.
24. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328-346.

25. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398:314-324.
26. Cohen AD, Parekh S, Santomaso BD, Gallego Pérez-Larraya J, 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; 12:32.