

Informe de Posición de la SEHH

Talquetamab para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación clonal en la médula ósea de células plasmáticas que, generalmente, producen y secretan una paraproteína clonal que puede ser detectada en el suero o en la orina (1).

Constituye el 1 %-1.8 % de todos los cánceres, siendo la segunda neoplasia hematológica más frecuente con una incidencia estimada en Europa de 4.5-6/100000 habitantes/año (2). La edad media en el momento del diagnóstico es de 65-70 años y menos del 15 % de los casos se dan en pacientes menores de 50 años (3,4). En España la incidencia estimada del MM para el año 2022 es de 2.963 casos (1.632 varones y 1.331 mujeres) (5).

El objetivo principal del tratamiento del MM, como en general de todos los tratamientos antineoplásicos, debe ser mejorar la supervivencia global (SG). Alcanzar la mayor profundidad de respuesta, especialmente valores indetectables de Enfermedad Mínima Residual (EMR) medida por técnicas de citometría de flujo o moleculares de alta sensibilidad (NGS), impacta positivamente en la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG (6,7).

A pesar de la mejoría significativa en los últimos años del pronóstico de esta enfermedad, con la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas en la primera línea (tripleto o cuatripletas) que incluyen inhibidores proteosómicos (IP), inmunomodulares (IMiDs) y anticuerpos monoclonales (AcM), con SLP de 82 meses para el paciente candidato a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (8) y de 62 meses para los pacientes no candidatos (9), el MM se sigue considerando una enfermedad incurable en la que la mayoría de los pacientes recaen incluso tras haber alcanzado remisión completa (1), con duraciones de respuesta cada vez más cortas en las sucesivas recaídas, presentando los pacientes triples refractarios un pronóstico ominoso con tasas de respuestas globales (ORR) inferiores al 30 % y con SLP de tan sólo 4.6 meses (10).

Recientemente, se han aprobado nuevas terapias, como Selinexor, anticuerpos conjugados frente a BCMA como Belantamab Mafodotina (condicionada y pendiente de revisión por la Agencia Europea del Medicamento), y biespecíficos frente a BCMA y CD3, como teclistamab. Los resultados más esperanzadores en la población de pacientes con MM altamente pretratados se obtienen con la terapia CAR-T contra BCMA (Idecabtagene vicleucel, y ciltacabtagene autoleucel), con los que se obtiene una ORR del 67 y 97 %, respectivamente, con una SLP de 12.1 meses y no alcanzada (NA) con una mediana de seguimiento de 27.7 meses (11,12). Ambos aprobados, tanto por la FDA como por la EMA, pendientes de financiación en nuestro país.

Sin embargo, a pesar de estos avances, los pacientes siguen recayendo, por lo que es necesario buscar nuevas dianas terapéuticas que nos permitan ofrecer alternativas óptimas a nuestros pacientes.

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 dando lugar a la proliferación de las células T efectoras que liberan citocinas, como perforina y granzima, ocasionando la lisis tumoral (13). Son moléculas que contienen la región Fc de la inmunoglobulina y son estructuralmente similares a la Ig G, lo que les confiere una vida más larga que los BiTE (biespecific T-cell engagers) (14), permitiendo así un esquema de administración semanal, bisemanal o mensual. Se han desarrollado BSAb frente a diferentes antígenos expresados en la célula tumoral como BCMA (teclistamab, elranatamab, linvoseltamab o alnuctamab), GPRC5D (talquetamab) o FCRH5 (cevostamab). Los efectos adversos observados con los BSAb 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 se pueden administrar inmediatamente, lo que es especialmente importante en pacientes con alta carga tumoral y rápida cinética de progresión de la enfermedad.

Talquetamab (Talvey)

Talquetamab (JNJ-64407564) es un anticuerpo biespecífico humanizado de Ig G4-prolina, alanina, alanina (Ig G4-PAA), dirigido contra el receptor acoplado a proteínas G de la familia C, grupo 5 y miembro D (GPRC5D), expresado en las células plasmáticas y los receptores CD3 de los linfocitos T (15).

INDICACIÓN DE TALQUETAMAB PARA MIELOMA MÚLTIPLE

El 20 de julio de 2023, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), emitió una opinión favorable para la autorización de comercialización condicional de talquetamab (Talvey), con la siguiente indicación:

- Talquetamab está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con MM en recaída/refractario (MMRR), que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un inhibidor proteosómico, un inmunomodulador y un anti CD38, y que han presentado progresión tras el último tratamiento.

Talquetamab recibió aprobación 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.

Talquetamab se debe administrar por vía subcutánea (sc) en una pauta posológica semanal o quincenal tras una fase inicial de escalada de dosis en la que los pacientes deben recibir premedicación con corticoides, antihistamínicos y antipiréticos (ver tabla 1 de escalada de dosis). Los pacientes que reciben talquetamab de acuerdo con la pauta posológica semanal de 0.4 mg/Kg y han alcanzado respuesta clínica adecuada, pueden ser considerados para cambiar a la dosificación de 0.8 mg/kg cada 2 semanas. El tratamiento se debe mantener hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (15).

Tabla 1: Dosis de TALVEY recomendada

Pauta posológica	Fase	Día	Dosis de TALVEY ^a
Pauta posológica semanal	Fase de escalada de dosis	Día 1	0,01 mg/kg
		Día 3 ^b	0,06 mg/kg
		Día 5 ^b	0,4 mg/kg
	Fase de tratamiento	En lo sucesivo, una vez a la semana ^c	0,4 mg/kg
Pauta posológica quincenal (cada 2 semanas)	Fase de escalada de dosis	Día 1	0,01 mg/kg
		Día 3 ^b	0,06 mg/kg
		Día 5 ^b	0,4 mg/kg
		Día 7 ^b	0,8 mg/kg
	Fase de tratamiento	En lo sucesivo, una vez cada dos semanas ^c	0,8 mg/kg

^a La dosis se basa en el peso corporal actual y se debe administrar por vía subcutánea.

^b La dosis se puede administrar entre 2 y 4 días después de la dosis anterior y se puede administrar hasta 7 días después de la dosis anterior para permitir la resolución de las reacciones adversas.

^c Dejar transcurrir un mínimo de 6 días entre las dosis semanales y un mínimo de 12 días entre las dosis quincenales (cada 2 semanas).

En este informe de posicionamiento revisaremos esta indicación que se ha basado en el estudio fase 1/2, no aleatorizado MonuMENTAL-1 (16).

ESTUDIO MONUMENTAL-1: TALQUETAMAB

Diseño del estudio:

En la fase 1 del estudio se incluyó un total de 74 pacientes en cohortes de diferentes dosis y vías de administración (intravenoso y subcutáneo). Atendiendo a los datos de eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinámica, la dosis recomendada para la fase 2 del estudio fue de 0.4 mg/kg semanal o 0.8 mg/kg quincenal por vía sc (15,16).

En la fase 2 del estudio, se incluyeron 265 pacientes en 3 cohortes. 143 pacientes (cohorte 1) recibieron talquetamab sc a dosis de 0.4 mg/kg de forma semanal y 145 pacientes (cohorte 2) recibieron 0.8 mg/kg sc cada 2 semanas. Los pacientes eran mayores de 18 años, con diagnóstico de MMRR con enfermedad medible según los criterios del International Myeloma Working Group, que tenían que haber recibido al menos 3 líneas de tratamiento previos (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 anticuerpos biespecíficos o terapia CART y debían tener un ECOG entre 0-2. Un total de 51 pacientes, que habían recibido tratamiento previo con anticuerpos biespecíficos o CART frente a BCMA, se incluyeron en la cohorte 3, para recibir talquetamab a dosis de 0.4 mg/kg semanal o 0.8 mg/kg quincenal (15,16).

El objetivo primario de la fase 2 del estudio era la tasa de respuestas globales, definida como respuesta parcial o superior de acuerdo con los criterios del International Myeloma Working Group. Los objetivos secundarios incluían la duración de la respuesta, SLP, SG, seguridad, farmacocinética e inmunogenicidad. La tasa de EMR negativa se consideró un objetivo exploratorio (16).

La mediana de edad de las 3 cohortes de pacientes era de 67, 67, y 61 años respectivamente. Con una mediana de 5 líneas previas, el 100 % de los pacientes era triple expuesto, siendo triple refractario en el 74, 69 y 84 % de los pacientes dentro de las distintas cohortes. Un 31, 29 y 41 % respectivamente, presentaba alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, y un 26.6 % enfermedad extramedular (17). En la siguiente tabla se exponen las características basales de los pacientes.

Tabla 2. Características basales de los pacientes

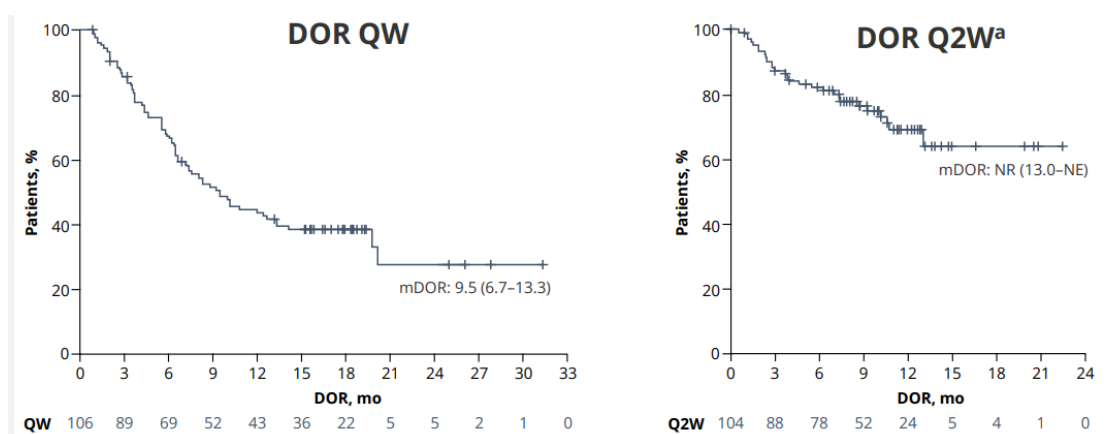
Characteristic	0.4 mg/kg SC QW n=143	0.8 mg/kg SC Q2W n=145	Prior TCR n=51	Characteristic	0.4 mg/kg SC QW n=143	0.8 mg/kg SC Q2W n=145	Prior TCR n=51
Age, median (range), years	67.0 (46-86)	67.0 (38-84)	61.0 (38-78)	Exposure status, n (%)			
Male, n (%)	78 (54.5)	83 (57.2)	31 (60.8)	Triple-class ^e	143 (100)	145 (100)	51 (100)
Bone marrow plasma cells ≥60%, ^a n (%)	17 (12.3)	32 (22.7)	8 (17.0)	Penta-drug ^f	105 (73.4)	101 (69.7)	40 (78.4)
Extramedullary plasmacytomas ≥1, ^b n (%)	33 (23.1)	37 (25.5)	16 (31.4)	Prior BCMA			
High-risk cytogenetics, ^c n (%)	41 (31.1)	37 (28.9)	18 (40.9)	Belantamab	22 (15.4)	16 (11.0)	6 (11.8)
ISS stage, ^d n (%)				BsAb	NA	NA	16 (31.4) ^e
I	62 (43.4)	64 (44.4)	24 (47.1)	CAR-T therapy	NA	NA	34 (66.7) ^e
II	53 (37.1)	45 (31.3)	18 (35.3)	Refractory status, n (%)			
III	28 (19.6)	35 (24.3)	9 (17.6)	PI ⁱ	114 (79.7)	120 (82.8)	46 (90.2)
Prior lines of therapy, median (range)	5 (2-13)	5 (2-17)	6 (3-15)	IMiD ⁱ	133 (93.0)	130 (89.7)	49 (96.1)
Time since diagnosis, median (range), years	6.7 (1.4-20.8)	6.4 (0.8-25.4)	6.3 (1.7-19.6)	Anti-CD38 mAb ^h	133 (93.0)	134 (92.4)	49 (96.1)
				Belantamab	18 (12.6)	13 (9.0)	4 (7.8)
				Triple-class ^e	106 (74.1)	100 (69.0)	43 (84.3)
				Penta-drug ^f	42 (29.4)	34 (23.4)	21 (41.2)
				To last line of therapy	134 (93.7)	137 (94.5)	31 (60.8)

Eficacia

Con una mediana de seguimiento de 18.8 meses para los pacientes que recibieron talquetamab a dosis de 0.4 mg/Kg semanal y 12.7 meses para los que lo reciben a 0.8 mg/kg en pauta quincenal, la tasa de respuestas globales fue del 74.1 % y del 71.7 %, incluyendo un 33.6% y 38.7 %, respectivamente, de respuestas completas o superior. Se estima que el 51.5 % y el 76.3 % de los pacientes que respondieron (en las dos cohortes de dosis) mantuvieron la respuesta, al menos, durante 9 meses (15,17). Ver gráfico 1.

La mediana de duración de la respuesta de los pacientes incluidos en la fase 2 del estudio fue de 9.5 meses para la pauta semanal y no alcanzada para los pacientes en pauta quincenal (17).

Gráfico 1.



Los resultados de la ORR fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluidos el número de líneas previas, la refractariedad al tratamiento previo y el riesgo citogenético al inicio del estudio (15,17), aunque los pacientes con enfermedad extramedular presentaron una menor tasa de respuestas que la población global (31-49 %) (15,17).

La mediana de tiempo hasta la primera respuesta fue de 0.9 meses (rango 0.2-3.8 meses) en los pacientes de la cohorte 1 (dosis 0.4/semanal) y de 1,2 meses (0.3-6.8) en los pacientes de la cohorte 2 (dosis 0.8/quincenal). La mediana de tiempo hasta la RC o mejor fue de 9.3 y 2.3 meses, respectivamente. En la mayor parte de los pacientes, la respuesta se profundizó a lo largo del tiempo (16).

La tasa de ORR en los pacientes de la cohorte 3, que habían recibido previamente tratamiento frente a BCMA (CAR-T o biespecíficos) en pauta semanal o quincenal, fue del 64 %, con un 35.3 % de RC o mejores, siendo mayor la respuesta en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo con CART, que aquellos que habían recibido tratamiento con biespecíficos (75 % vs 44 %) (17). La mediana de duración de la respuesta en este grupo de pacientes, con una mediana de seguimiento de 14.8 meses, fue de 11.9 meses (17).

Seguridad

En la fase 1 del estudio, hubo 4 eventos adversos limitantes de dosis. Uno de ellos fue un incremento grado IV de los niveles de lipasa en un paciente con un plasmocitoma pancreático que había recibido talquetamab intravenoso, y los otros 3 eventos fueron la presencia de rash maculopapular grado 3 que se resolvieron tras la discontinuación del fármaco (16).

La dosis intravenosa para la fase 2 no fue finalmente evaluado, dado que la administración subcutánea se asoció con un efecto más favorable (16).

La seguridad de talquetamab fue evaluada en 339 pacientes. La mediana de duración del tratamiento en el momento del análisis de seguridad fue de 7.4 meses (15).

Entre las reacciones adversas más frecuentes (cualquier grado) destacan el síndrome de liberación de citocinas (CRS) en un 77 %, la disgeusia (72 %), hipogammaglobulinemia (67 %), trastorno de las uñas (56 %), trastornos cutáneos (43 %), neutropenia (35 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (29 %) (15).

El síndrome de liberación de citoquinas (CRS) se produjo en el 77 % de los pacientes, la mayoría grado 1 o 2, siendo grado 3 en el 1.5 % de los pacientes. La mayor parte se produjo durante la fase de escalada de dosis (en menos de un 4 % de los pacientes se presentó a partir de la semana 5 de tratamiento), siendo la mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición del CRS de 27 horas desde la última dosis. Tocilizumab fue administrado en el 63 % de los pacientes que reciben talquetamab a dosis de 405 µg/semanal y en el 54 % de los pacientes que lo reciben a dosis de 800 µg/quincenal (16).

Un 29 % de los pacientes presentó toxicidad neurológica (grados 1-2 la mayoría), siendo el síntoma más frecuente la cefalea. Los ICANS (síndrome de neurotoxicidad asociada a las células inmunoefectoras), sólo se notificaron durante la fase 2 y acontecieron en un 9.8 % de los pacientes, la mayoría grado 1 o 2, y solamente en un 2.3 % fueron de grado 3 o 4, resultando mortal en un paciente. En el 68 % de los pacientes se produjo de forma concomitante que el CRS, la mayor parte durante la fase de escalada de dosis, con una mediana de duración de 9 horas (15,16).

La toxicidad oral (disgeusia, sequedad bucal, disfagia y estomatitis) se presentó en el 78 % de los pacientes grado 1-2, y en un 2 % grado 3. Se debe monitorizar y aconsejar a los pacientes y, en algunos casos, puede ser necesario tratamiento de soporte como agentes estimulantes de saliva o enjuagues bucales con corticoides. En el estudio MonumentAL-1, en un 31 % de los pacientes se documentó pérdida de peso, debido a este efecto adversos y un 0.9 % de los pacientes discontinuó el tratamiento por lo que es recomendable realizar una monitorización nutricional de los pacientes (15,16).

La toxicidad cutánea y ungueal fue frecuente en los pacientes que recibieron tratamiento con talquetamab, estando presente la toxicidad ungueal en el 57 % de los pacientes que reciben la dosis de 405 µg/semanal y un 27 % de los pacientes que reciben la dosis de 800 µg/quincenal, mientras que la toxicidad cutánea estuvo presente en el 67 y 70 %, respectivamente, incluyendo como eventos más frecuentes, la exfoliación, el prurito, y la xerosis. Un 16 % de los pacientes presentó rash cutáneo grado 3 que fue tratado con corticoides orales o tópicos, pudiendo reanudarse el tratamiento en todos los pacientes salvo en uno (16).

La toxicidad hematológica fue el evento grado 3 y 4 más frecuentes, la mayoría reversible y limitadas a las primeras 8 a 10 semanas (15,17). En la tabla 3 se describen las toxicidades hematológicas más frecuentes y grados.

Tabla 3.

AEs (≥30% in any cohort), n (%)	0.4 mg/kg SC QW (n=143)		0.8 mg/kg SC Q2W (n=145)		Prior TCR (n=51)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Hematologic AEs						
Anemia	64 (44.8)	45 (31.5)	66 (45.5)	40 (27.6)	25 (49.0)	14 (27.5)
Neutropenia	50 (35.0)	44 (30.8)	41 (28.3)	32 (22.1)	28 (54.9)	27 (52.9)
Thrombocytopenia	39 (27.3)	29 (20.3)	43 (29.7)	27 (18.6)	19 (37.3)	15 (29.4)

Se observaron eventos infecciosos en un 47 % de los pacientes que reciben la dosis de 405 µg/semanal, y en el 34 % de los pacientes que reciben la dosis de 800 µg/quincenal. De ellas, un 19 % fueron grado 3 o 4, siendo mortales en el 1.5 % de los pacientes (15,16). La hipogammaglobulinemia (reportada cuando los niveles de Ig G eran menores de 500 mg/dl) se observó en el 79 % de los pacientes.

DISCUSIÓN

En los últimos años, la SLP y la SG de los pacientes con MM ha mejorado significativamente debido, fundamentalmente, a la utilización de tripletes y cuatripletas en la 1ª línea del tratamiento. A pesar de ello, el MM se sigue considerando una enfermedad incurable, que cursa con múltiples recaídas, y con una resistencia progresiva a los diferentes fármacos, obteniéndose, con cada nueva línea de tratamiento, respuestas cada vez menos profundas y remisiones más cortas (18).

Con la incorporación de los anticuerpos monoclonales anti CD38 a la 1ª y 2ª línea de tratamiento, la mayor parte de los pacientes, tras 2 o 3 líneas de tratamiento, son triple refractarios, presentando esta población de pacientes un pronóstico infausto, como así se demostró en el estudio observacional prospectivo LocoMMotion de vida real, en el que se analizaron 248 pacientes con MMRR, con una tasa de ORR del 29.8 %, una SLP de 4.6 meses (95 % CI: 3.9-5.6) y una SG de 12.4 meses (95 % CI: 10.3-NE). En este estudio, se utilizaron más de 90 regímenes terapéuticos diferentes, lo que demuestra la ausencia de una terapia estándar, y la necesidad de un tratamiento óptimo para mejorar el pronóstico de los pacientes (10).

En los últimos años, la FDA y la EMA, han aprobado diferentes terapias en el paciente triple expuesto/triple refractario con tres o más tratamientos previos, en los que no se dispone aún de opciones óptimas, constituyendo, hoy en día, una importante necesidad terapéutica.

Belantamab Mafodotina es el primer anticuerpo monoclonal inmunoconjugado frente a BCMA, que fue autorizado de forma condicionada por la FDA y la EMA para pacientes con MMRR triple refractario que habían recibido al menos 4 terapias previas, en base a los resultados del estudio fase 2 DREAMM-2, en el que se obtiene una tasa de ORR del 32 %, con una mediana de SLP de 2.8 meses y una duración de respuestas de 11 meses (19). En el estudio fase 3 DREAMM-3, que comparaba belantamab mafodotina frente a pomalidomida/dexametasona, en una población menos pretratada, no se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP (11.2 meses vs 7 meses, con HR 1.03 (0.72-1.47) (20). En base a estos resultados, la EMA ha recomendado la retirada de la indicación de este fármaco (como ya hiciera previamente la FDA).

Selinexor, un inhibidor oral de la exportina 1 (XPO-1), ha sido autorizado en combinación con dexametasona, para pacientes con MMRR que han recibido al menos 4 tratamientos previos, y cuya enfermedad es refractaria al menos a dos IP, dos IMiD, y un anti CD38 (pentarefractario), y que han demostrado progresión de la enfermedad en la última línea de tratamiento. Esta indicación se obtuvo en base a los resultados de un estudio fase 2 (STORM), abierto, de un solo

grupo, en el que la ORR fue del 26 %, con una mediana de duración de respuestas de 4.4 meses (IC 95 %: 3.7-10.8), y una mediana de SLP de 3.7 meses (IC 95 % 3-3.5) (21). Selinexor también está indicado en combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido al menos un tratamiento previo (22).

Melflufen en combinación con dexametasona fue aprobado por la EMA en base a los resultados del estudio fase 2, HORIZON, que alcanza una tasa de ORR del 26 % en el paciente triple refractario, con una mediana de duración de respuesta en la población global incluida (triple expuesto) de 5.5 meses y una SLP de 4.2 meses (23). Para pacientes que han recibido previamente un trasplante autólogo, el tiempo hasta la progresión para considerar la utilización de este fármaco debe ser de, al menos 3 años (24).

Los resultados más prometedores se han obtenido, sin duda, 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 (Ide-cel) y ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) (11,12). Con Ide-cel se obtiene un 73 % de ORR con un 33 % de RC o mejores, y una SLP de 8.8 meses (20.2 meses en aquellos pacientes que alcanzan RC), con una SG de 19.4 meses (11). Cilta-cel, en el estudio CARTITUDE-1, presenta una SLP y una SG no alcanzadas tras una mediana de seguimiento de 27.7 meses, siendo la tasa de ORR del 97.9 % con un 82.5 % de RC estricta (RCs) (12). Los principales efectos secundarios fueron la tasa de CRS, del 84 y 95 % respectivamente, y neurotoxicidad, que se presentó en un 18 y 21 % de los pacientes (11,12).

A pesar de estos resultados, la terapia CAR-T presenta unas dificultades logísticas (tiempo de manufactura del CAR-T de 4-5 semanas, que no permite su disponibilidad inmediata y necesidad de realización en centros acreditados), y unas toxicidades significativas (alta tasa de CRS, ICANS), por lo que no todos los pacientes tendrán acceso a ella. Es importante, por tanto, disponer de alternativas eficaces, tanto para pacientes que no son candidatos a la terapia celular, como para pacientes con recaída tras el mismo.

La terapia con anticuerpos biespecíficos constituye una alternativa muy eficaz en esta población de pacientes, de pronóstico tan adverso, con alta tasa de respuestas, profundas y duraderas, presentando un aceptable perfil de toxicidad, con una menor incidencia, de CRS e ICANS \geq grado 3, no precisan manufactura (disponibilidad inmediata), y no es necesario su administración en centros acreditados, aunque si recomendable su manejo por hematólogos con experiencia en el tratamiento del MM.

Se están desarrollando anticuerpos biespecíficos frente a diferentes antígenos expresados en la célula plasmática tumoral, principalmente frente a BCMA (teclistamab, elranatamab, linvosetalmab, alnuctamab), pero también contra otros antígenos como FcR α (cevostamab) y GPRCD5 (talquetamab) (15, 25-29).

Teclistamab es el primer anticuerpo monoclonal biespecífico frente a BCMA aprobado por la FDA y la EMA, con una ORR del 63 % (39.4 % de RC) y una mediana de SLP y SG de 11.3 y 18 meses, respectivamente (24). Elranatamab, aprobado por la EMA en octubre de 2023, anticuerpo biespecífico también frente a BCMA, ha demostrado una tasa de ORR del 61 %, (35 % RC o mejor), con una SLP y una mediana de duración de respuesta no alcanzada tras una mediana de seguimiento de 14.7 meses (26).

Talquetamab es el primer anticuerpo biespecífico aprobado contra un antígeno diferente a BCMA, que ha demostrado ser altamente eficaz en el tratamiento del paciente con MMRR altamente pretratado, con una tasa de respuestas globales entre el 74 y el 71 % (con RC o mejor del 33.6-38.7 %). Al presentar una diana terapéutica diferente a las terapias CAR-T, no sólo constituye una buena alternativa eficaz en pacientes que no son candidatos a la misma, sino en pacientes en situación de recaída tras ellos, habiéndose demostrado en esta población una ORR del 75 %, aunque la n de pacientes incluida es pequeña (n=31) (17).

Hay que destacar la elevada tasa de infecciones observada, por lo que hay que optimizar las medidas de profilaxis y las toxicidades propias de este fármaco (cutáneas, orales), que es importante conocer y manejar para mejorar la tolerabilidad en nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

- Talquetamab es un tratamiento muy eficaz en términos de tasa de respuestas, profundidad y duración de estas en pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario, que han estado expuestos a los tres principales grupos farmacológicos (IP, IMiD, y anti CD38).
- Los resultados obtenidos con talquetamab mejoran significativamente los resultados esperables en esta población de pacientes.
- El perfil de seguridad es aceptable, aunque es importante conocer los efectos secundarios específicos de este fármaco, como el síndrome de liberación de citocinas, la neurotoxicidad, la afectación cutánea/ungueal y cavidad oral, pero, sobre todo, optimizar las medidas de prevención y tratamiento de las infecciones.

POSICIONAMIENTO DE LA SEHH

En base a todo lo expuesto, la SEHH considera que talquetamab constituye un nuevo estándar de tratamiento para los pacientes con MM en recaída/refractario triple expuesto, que aportará un claro beneficio en esta población de pacientes de pronóstico muy adverso, habiendo demostrado eficacia, incluso en pacientes con recaída post CAR-T, constituyendo, además, una buena alternativa a esta terapia con una diana terapéutica diferente a BCMA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364 (11):1046-60.
2. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical Predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma and IMWG Research Project. *Blood Cancer J*. 2018; 8:123.
3. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:101-19.
4. Asociación Española contra el Cáncer. <http://www.aecc.es/SobreElCancer>
5. Las cifras del cáncer en España 2022. Sociedad Española de Oncología Médica. www.seom.org
6. Russel SJ, Rajkumar SV. Multiple Myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*. 2011; 12(7):617-619.
7. Mickhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of multiple myeloma and risk-adapted therapy consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):360-376.
8. Lahuerta JJ, Jiménez Ubieto A, Rosiñol L, Paiva B, Martínez-López J, Cedena MT et al. BUMEL vs MEL-200 prior autologous transplant for patients with newly diagnosed multiple myeloma 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.
9. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:1582-1596.
10. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* (2022) 36:1371-1376.
11. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J. et al. Idecabtagene Vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021; 384:705-716.
12. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M. et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an anti B cell maturation antigen chimeric receptor T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1, 2-year follow-up. *J Clin Oncol* 41:1265-1274.
13. Lakshman A, Kumr SK. Chimeric antigen receptor T-cells, bispecific antibodies, and antibody-drug conjugates for multiple myeloma: an update. *Am J Hematol* 2022; 97:99-118.
14. 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. Doi:10.1080(10428194.2022.2113532.
15. Ficha técnica talquetamab. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information>
16. Chari A, Minnema m, Berdeja J, Oriol A et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Biespecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022;387:2232-2244.
17. Touzeau C, Schinke CD, Minnema MC, Van de Donk Niels WCJ et al. Pivotal phase 2 MonumentAL-1 Results of Talquetamab, a GPRC5Dx CD3 Bispecific antibody, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. EHA 2023 June 8-11. Frankfurt, Germany.
18. Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2020; 20:1087.
19. 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 myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer*. 2021; 127:4198-212.
20. Dimopoulos MA, Hungria VT, Radinoff A, Delimpasi GM, et al. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. *Lancet Haematol*. 2023 Oct; 10(10):e801-e812.
21. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka et al. *N Engl J Med*. 2019 ;381 :727-38.
22. Ficha técnica NEXPOVIO. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information-es.pdf>.
23. Richardson P, Oriol A, Larroca A, Blade J. et al. Melflufen and dexamethasone in Heavily Pretreated relapsed and refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 1;39(7):757-767.
24. Ficha técnica Pepaxti. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-product-information-es.pdf>.

25. Usmani SZ, Garfall A, Van de Donk NWCJ, Nahi H 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; 398:665-674.
26. Jakubowiak AJ, Bahlis NJ, Raje NS, Costello C, Dholaria BR, Solh MM, et al. Elrantomab, 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: 8040.
27. Zonder JA, Richter J, Bumma N, et al. Early, deep, and durable responses and low rates of cytokine release syndrome with REGN5458, a BCMAx CD3 bispecific monoclonal antibody in a phase 1/2 first-in human study in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2021; 138:160.
28. Wong S, Bar N, Mateos MV, et al. Alnuctamab, a BCMA x CD3 T-Cell engager, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): latest results from a phase 1 first-in human clinical study. *Hemasphere* 2023 Aug;7: e1220745.
29. 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 1 study. *Blood* 2021; 138:157.