

# Ciltacabtagén autoleucel y talquetamab en mieloma múltiple

▼CARVYKTI® (Janssen-Cilag)  
▼TALVEY® (Janssen-Cilag)

Eduardo Ramírez Vaca

Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Email: eduardoramirez@redfarma.org

<https://doi.org/10.63105/49.484.3>

## Resumen

Ciltacabtagén autoleucel (cilda-cel) es una innovadora inmunoterapia de linfocitos T autólogos dirigidos contra los antígenos BCMA, que se expresan casi exclusivamente en la superficie de las células del linaje B, sobre todo en el estadio de diferenciación de células B maduras a células plasmáticas (por tanto, en muchas células del mieloma múltiple). Al administrarse, el medicamento se une a las células que expresan este antígeno, produciéndose una activación específica que da como resultado la proliferación de los linfocitos CAR-T positivos y la secreción de citocinas y quimiocinas que, en último término, provocan la destrucción citolítica de las células con expresión de BCMA. Con base en este mecanismo de acción, cilda-cel ha obtenido la autorización de comercialización para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario (MMRR) que han recibido al menos una línea de tratamiento previo, incluidos un IMD y un IP, que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida.

Su autorización en segunda línea de tratamiento se basó en los resultados de un estudio de fase 3, aleatorizado, abierto y controlado con tratamiento estándar en el que se incluyó a 419 pacientes con MMRR resistente a lenalidomida, que habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento previo. Tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, se demostró una reducción del 74 % del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte de cilda-cel respecto al brazo de control. La mediana de supervivencia libre de progresión no se alcanzó para cilda-cel y fue de 11,8 meses en el grupo de control. El perfil de seguridad es consistente con el de otras terapias CAR-T. Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento fueron neutropenia (90 %), pirexia (85 %) y síndrome de liberación de citocinas (SLC) (83 %).

Por su parte, talquetamab es un anticuerpo biespecífico dirigido contra GPRC5D (una proteína que se encuentra patológicamente sobreexpresada en las células neoplásicas y en

Ramírez Vaca E. Ciltacabtagén autoleucel (Carvykti®) y talquetamab (Talvey®) en mieloma múltiple. Panorama Actual Med. 2025; 49(484): 630-643. DOI. 10.63105/49.484.3

la médula ósea en los pacientes MM), y también contra el receptor CD3 de los linfocitos T que, en última instancia induce la lisis de las células neoplásicas. Talquetamab, designado como huérfano, se ha autorizado de forma condicional para su uso por vía subcutánea, en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un IP, un IMD y un anti-CD38 y que hayan presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

Su autorización se sustentó en un único estudio multicéntrico de fase 1/2, abierto, de un solo grupo y de escalada de dosis, que evaluó la eficacia del tratamiento en dos regímenes posológicos: 0,4 mg/kg a la semana y 0,8 mg/kg quincenalmente. Tras una mediana de 19 y 13 meses de seguimiento en los respectivos grupos, se obtuvo una TRG del 74,1 % y 71,7 %, respectivamente. En cuanto a su seguridad, los eventos adversos más frecuentes fueron SLC (77 %), disgeusia (72 %) y boca seca (36 %). La incidencia y gravedad de estos eventos fue similar entre los dos regímenes de dosificación y, además, estuvieron en línea con lo observado en otros anticuerpos biespecíficos en la misma indicación.

En un contexto de enfermedad incurable, en los últimos años, el escenario terapéutico ha mejorado drásticamente con la comercialización en España de fármacos dirigidos frente a BCMA, pero estos se sitúan de manera posterior a la 3<sup>a</sup> línea. Cilda-cel es la primera terapia CAR-T anti-BCMA que se sitúa en segunda línea para pacientes refractarios a lenalidomida, mostrando una profunda y duradera respuesta que podría suponer una mejora sustancial en el curso de la enfermedad. Talquetamab, por su parte, es el primer anticuerpo biespecífico dirigido a GPRC5D que se aprueba en MMRR y, administrado en tercera línea, parece aportar un ligero beneficio clínico adicional frente a los anticuerpos biespecíficos anti-BCMA.

# Aspectos fisiopatológicos

El mieloma múltiple (en adelante, MM) o mieloma de células plasmáticas es un agresivo tumor hematológico maligno de células o linfocitos B, caracterizado por la proliferación en la médula ósea de un clon de células plasmáticas (procedentes de la maduración de células B) que, generalmente, producen y secretan una paraproteína monoclonal –inmunoglobulina o parte de ella– detectable en suero o en orina como signo subyacente al daño orgánico. Presenta algunas características similares a la leucemia y supone aproximadamente el 1-2 % de todos los casos de cáncer y, específicamente, es la neoplasia hematológica más frecuente tras el linfoma no Hodgkin: constituye el 10 % de los cánceres de la sangre. Además, representa el 2 % de la mortalidad por cáncer y el 20 % de la de tumores hematológicos.

La incidencia del MM en la UE se sitúa en el rango de 4,5 a 6,0 casos por cada 100 000 habitantes/año, lo que se traduce en una cifra de en torno a 40 000 nuevos casos anuales; sin embargo, la alta mortalidad (4,1 muertes/100 000 habitantes/año, con una supervivencia a 5 años en torno al 47 %) hace que la prevalencia no sea muy alta. La mediana de edad al diagnóstico se sitúa en torno a los 65-70 años y menos de un 15 % de los casos diagnosticados corresponden a pacientes menores de 50 años (Fernández, 2024).

En España, entre los años 2009-2018 se observó para el MM una reducción en la incidencia del -0,68 % (IC<sub>95 %</sub> -1,54 a 0,18) en porcentaje anual de cambio, registrándose en este mismo periodo una supervivencia neta a los 5 años del 48,1 %.

Respecto a las proyecciones para el año 2025, se estima que se diagnosticarán 3169 nuevos casos, esto supondría 6,43 casos por cada 100 000 habitantes/año. Cabe destacar que los mayores incrementos en la supervivencia de las neoplasias hematológicas, que se dieron entre los períodos 2000-2005 y 2012-2017, se observaron en esta enfermedad, entre otras (REDECAN, 2024).

El MM forma parte de las denominadas **gammapatías monoclonales**, un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una producción anormal de inmunoglobulinas (en adelante, Ig) y la aparición de tumores de células plasmáticas. El evento fisiopatológico clave es la acumulación de las llamadas células mielomatosas en la médula ósea, provocando una alteración de la función normal de la médula y del sistema inmunitario, y daños óseos. Estas células pueden también formar tumores localizados, los plasmocitomas, que pueden tener una localización tanto ósea como extraósea. Cuando coexisten varios plasmocitomas con diversas localizaciones cuando se emplea apropiadamente el término **mieloma múltiple**.

La característica típica de las células del MM es la producción y liberación al torrente circulatorio de una Ig monoclonal, denominada **proteína M**, pero también conocida como proteína mielomatosa, *para*-proteína o proteína en pico. Se trata de una Ig producida como consecuencia de la aparición de una o más mutaciones en los genes responsables de la producción de esta en la célula mielomatosa. Tiene una secuencia de aminoácidos y una estructura anor-

males que provocan la adherencia entre las propias moléculas y con las estructuras celulares y tisulares, tales como células sanguíneas, la pared de los vasos u otros componentes de la sangre. Todo ello provoca la disminución del flujo sanguíneo, causando un síndrome de hiperviscosidad.

En un 30 % de los casos se produce una mayor cantidad de cadenas ligeras de la requerida para combinarse con las cadenas pesadas de las Ig, dando lugar a la **proteína de Bence-Jones**<sup>1</sup>. Otra proteína pequeña cuyos niveles se encuentran elevados en pacientes con MM activo es la **beta-2-microglobulina** ( $\beta$ 2M)<sup>2</sup>, si bien hasta un 10 % de los pacientes no la producen. Estas proteínas también pueden adherirse entre sí o con otros tejidos, dando lugar a *amiloidosis* (depósitos proteicos en cualquier tejido del organismo, como riñón, tejido nervioso o músculo cardíaco) o a la *enfermedad de depósito de cadenas ligera* (se depositan al azar, pero especialmente en los pequeños vasos del ojo o del riñón). Las proteínas monoclonales anormales también pueden provocar un amplio abanico de perturbaciones fisiológicas, al unirse a los factores de la coagulación (trastornos diversos de coagulabilidad) y a otras sustancias circulantes, con diversas consecuencias hormonales y metabólicas.

La **etiología** del MM, como para la práctica totalidad de tumores, se considera **multifactorial**. No se conocen con exactitud las causas directas y, aunque no se ha detectado un factor genético concreto que determine su desarrollo, suelen predominar eventos oncogenéti-

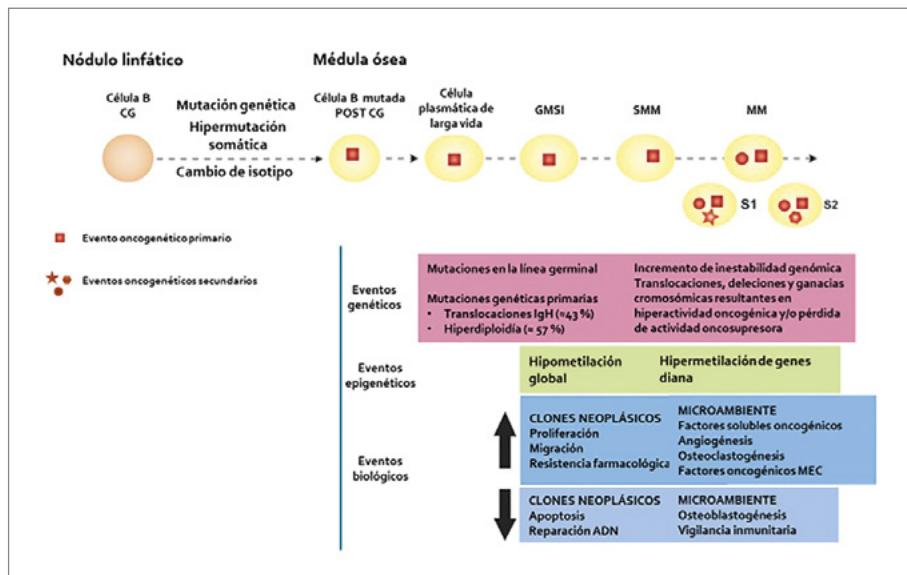
1 La proteína de Bence-Jones tiene un peso molecular de 22 KDa: es lo suficientemente pequeña como para ser excretada por orina y producir un aumento del nivel de proteínas urinarias.

2 Los niveles de  $\beta$ 2M en suero permiten, junto a los de la albúmina, un estadiaje del MM internacionalmente aceptado (ISS, International Staging System): el estadio I se caracteriza por niveles de  $\beta$ 2M inferiores a 3,5 mg/l y de albúmina mayores de 3,5 g/l; el estadio II por  $\beta$ 2M < 3,5 mg/l y de albúmina < 3,5 g/l, o bien  $\beta$ 2M de 3,5 a 5,5 mg/l; finalmente, el estadio III se caracteriza por  $\beta$ 2M > 5,5 mg/l. Estos estadios se asocian con medianas de supervivencia progresivamente inferiores: 62, 44 y 29 meses, respectivamente.

cos primarios o secundarios que originan la proliferación de un clon celular neoplásico (**Figura 1**).

Sea como fuere, el crecimiento descontrolado de las células mielomatosas tiene importantes **consecuencias clínicas**: destrucción del esqueleto, insuficiencia de la médula ósea (la anemia es uno de los signos más destacados), hipervolemia e hiperviscosidad sanguíneas, supresión de la producción de Ig normales e insuficiencia renal. Pese a que el MM puede permanecer asintomático durante muchos años, en la fase sintomática el **dolor óseo** es el cuadro de presentación más común; las células mielomatosas y el aumento del número de osteoclastos parecen ser los responsables de la destrucción ósea. El tejido nervioso se ve afectado también con frecuencia en los pacientes con MM, tanto por los efectos directos de los anticuerpos de las proteínas mielomatosas frente a la mielina como por el depósito de fibrillas proteicas (amiloide), que resultan en neuropatías periféricas: tanto en huesos como en tejidos blandos puede producirse una compresión o desplazamiento de los nervios procedentes de la médula espinal o del tallo cerebral. Además, las infecciones virales de los tejidos nerviosos son muy frecuentes en estos pacientes, en especial por varicela zóster. Esta predisposición a las infecciones es probablemente el rasgo más característico de los pacientes con MM junto con la enfermedad ósea, debido a la inhibición de las funciones inmunitarias: producción deficitaria de anticuerpos normales, daño de la función de los linfocitos T y activación anómala de la función monocito/macrófago. Además de las virales, los pacientes son particularmente susceptibles a infecciones por bacterias encapsuladas, como el neumococo.

**Figura 1.** Patogénesis del MM. Adaptada de (Bianchi *et al.*, 2015). CG: centro germinal; MEC: matriz extracelular; GMSI: gammopathía monoclonal de significado incierto; MM: mieloma múltiple; S1 y S2: subclones de MM con mutaciones genéticas posteriores a la transformación en MM; SMM: por sus siglas en inglés mieloma múltiple latente.



Dado el carácter heterogéneo de la clínica del MM, se acepta que el **pronóstico** de los pacientes depende de gran variedad de factores como su edad, el estadio de la enfermedad y el estado funcional general. Para el estadiado de la enfermedad, últimamente se emplea mucho el R-ISS (de las siglas en inglés Revised International Staging System), el cual incorpora, a los niveles de albúmina y β2M, los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y la presencia o no de determinadas alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, tales como la delección 17p y las traslocaciones t(4;14) y t(14;16).

A pesar de los grandes avances en el tratamiento y manejo de la enfermedad, el MM sigue siendo incurable. Desde el punto de vista de la terapéutica, el objetivo del **tratamiento** se basa fundamentalmente en la supresión de las células mielomatosas<sup>3</sup>, buscando, sobre todo en las primeras líneas de tratamiento, alcanzar la mayor profundidad de respuesta (idealmente, valores indetectables de enferme-

dad mínima residual) como principal determinante de la supervivencia libre de progresión (en adelante, SLP) y de la supervivencia global (en adelante, SG). En cambio, en pacientes con MM en recaída o refractario (en adelante, **MMRR**) tras > 1 tratamiento previo el objetivo clínico será alcanzar la mayor respuesta objetiva posible y prolongar la supervivencia.

En términos de respuesta a una terapia suele diferenciarse entre: i) respuesta completa (RC), cuando la inmunofijación es negativa en suero y orina, han desaparecido los plasmocitos y hay < 5 % de células plasmáticas en médula ósea; ii) respuesta completa estricta (RCe), cuando se cumplen los criterios de RC, más un ratio de cadenas ligeras libres normal y ausencia de células plasmáticas clonales en médula ósea; iii) muy buena respuesta parcial (MBRP), cuando el componente M detectable por inmunofijación en suero u orina, con electroforesis de proteínas normal o descenso del componente M ≥ 90 % en suero y a < 100 mg en orina de 24

3 Un aspecto confuso del tratamiento del MM es la constatación de que una reducción de los niveles de proteínas mielomatosas en suero y/o en orina no se traduce necesariamente en una remisión o en un aumento de la supervivencia. Dado que ningún tratamiento actual erradica todas las células mielomatosas, las características de aquellas residuales tras el tratamiento inicial son de particular importancia, pues unas pocas células agresivas residuales podrían causar más problemas que una gran cantidad de células inactivas.

h; y iv) respuesta parcial (RP), cuando hay una disminución del componente M de  $\geq 50\%$  en suero y  $< 200$  mg de proteínas en orina en 24 h (si la proteína en suero u orina no es medible, se requiere una reducción  $\geq 50\%$  en la diferencia entre cadenas ligeras comprometida y no comprometida, y, si las cadenas ligeras no son detectables, se requiere un descenso de  $\geq 50\%$  de las células plasmáticas en médula ósea y de  $\geq 50\%$  del tamaño de plasmocitomas si estaban presentes en el momento inicial (Fernández, 2024).

Ante un nuevo diagnóstico de MM se distinguen dos escenarios terapéuticos fundamentalmente: candidatos o no candidatos al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH autólogo).

En los **pacientes candidatos al TPH autólogo**, el tratamiento de inducción unido al trasplante ha demostrado la prolongación de la supervivencia, aunque finalmente prácticamente todos los pacientes recaen. Además, su uso es muy limitado, ya que incluso los candidatos ideales tienen una alta tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento [inmunosupresión, infecciones recurrentes y riesgo de sufrir Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR)].

El tratamiento de inducción para estos pacientes según las guías clínicas suele consistir en combinaciones de:

- **Inhibidores del proteasoma (IP):** bortezomib, ampliamente usado en MM por su capacidad para bloquear el ciclo vital celular e inducir la apoptosis de las células mielomatosas.
- **Inmunomoduladores (IMD):** talidomida o, más comúnmente, lenalidomida; inhiben la proliferación y aumentan la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas (como las tumorales del MM) potenciando la inmunidad mediada por los linfocitos T y las células Natural Killer (NK).

#### • Dexametasona.

• O una combinación cuádruple de los anteriores con **daratumumab**: un **anticuerpo monoclonal anti-CD38** capaz de unirse y bloquear esta glicoproteína transmembrana, activando mecanismos citotóxicos e inmunitarios que lisán o inducen apoptosis en las células mielomatasas, aunque con cierta afectación de células T, B y NK normales.

En los pacientes **no candidatos a un TPH autólogo**, las guías recomiendan como primera opción la combinación de lenalidomida, un corticoide y un tercer fármaco, que puede ser bortezomib o daratumumab, o una combinación cuádruple de daratumumab, bortezomib, prednisona o melfalán (un antineoplásico quimioterápico) (Dimopoulos et al., 2021; AEMPS, 2024; Fernández, 2025). La radioterapia juega también un papel importante en el abordaje inicial del MM; puede ser especialmente efectiva en pacientes con importante destrucción ósea, intenso dolor y/o compresión nerviosa o de la médula espinal, pero con la desventaja de dañar de forma permanente las células progenitoras hematopoyéticas normales de la médula ósea en el área tratada.

A pesar de estas alternativas disponibles en ambos casos, hasta el 90 % de los pacientes sufren una **recaída** tras un primer tratamiento (tiempo medio de recaída entre 1 y 3 años) y la expectativa global de vida es de aproximadamente 4 a 5 años desde el diagnóstico. Las recaídas son, pues, un problema muy frecuente y sobrevienen a pesar de que un tratamiento de mantenimiento con interferón alfa o prednisona ha probado cierta utilidad para prolongar la remisión inicial. El MM suele reaparecer de manera más agresiva tras cada recaída, con una menor de duración de la respuesta y culmina en una situación de enfermedad resistente al tratamiento con tiempos cortos de supervivencia.

En la actualidad, las opciones de rescate para los pacientes con MMRR

se basan preferentemente en **combinaciones de 3-4 medicamentos no usados anteriormente** o frente a los que no se presenta resistencia. En estos casos, a diferencia de la primera línea, no existe un algoritmo estándar, sino que se deben considerar múltiples factores relacionados con el paciente (estado de salud, comorbilidades, tolerancia), la enfermedad (tiempo desde la última recaída) y las terapias previas al decidir el tratamiento del MM en recaída, como la respuesta o refractariedad a lenalidomida, ya que la mayoría de los regímenes mencionados anteriormente se han estudiado en pacientes que no habían recibido aún lenalidomida o que presentan respuesta a este tratamiento (EMA, 2024).

Para esta población existen menos opciones terapéuticas y actualmente no hay aprobados específicamente tratamientos con esta indicación, si bien se dispone de tratamientos combinados de anticuerpos monoclonales con IP o pomalidomida, que incluyeron en estudios recientes a pacientes refractarios a lenalidomida. Estas combinaciones incluyen: isatuximab + pomalidomida + dexametasona, mostrando resultados de SLP de 11,4 meses en la población refractaria a lenalidomida; daratumumab + pomalidomida + dexametasona (DPd), con una SLP de 9,9 meses; bortezomib + pomalidomida + dexametasona (Pvd) que ha demostrado una SLP de 9,5 meses y, con mejores resultados, la combinación de carfilzomib y dexametasona con daratumumab (SLP de 28,1 meses) o isatuximab (SLP no reportada).

Menos específicamente y sin considerar esta distinción, en cuanto a las combinaciones de medicamentos que no se han usado con anterioridad, son especialmente orientativos los resultados del estudio LocoMMotion (Mateos et al., 2022), el primer estudio prospectivo, observacional, multicéntrico, internacional y con datos de vida real que evaluó los resultados en las condiciones de práctica clínica de combinaciones distintas de los tratamientos mencionados en pacientes

con MMRR que habían sido expuestos con anterioridad a un IP, IMD y anti-CD38. Los pacientes habían recibido una mediana de 4 ciclos de distintas combinaciones del tratamiento estándar mencionado, y presentaron una tasa de respuesta global del 29,8 %, siendo las medianas de SLP y de SG de 4,6 y 12,4 meses, respectivamente. Tales hallazgos ponen de manifiesto la falta de claridad en la estandarización de los tratamientos para pacientes con MMRR que han recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas, habiéndose probado hasta 92 combinaciones distintas de las terapias habituales que mostraron resultados de eficacia muy modestos y, con frecuencia, fracasos en la detención de la progresión de la enfermedad.

En este punto, cabe destacar que en los últimos años el escenario terapéutico ha cambiado –mejorado– drásticamente con la incorporación de tratamientos dirigidos frente a los antígenos BCMA, expresado en células plasmáticas, plasmoblastos y las células B malignas del mieloma múltiple, que se sitúan de manera posterior a la tercera línea de tratamiento. Estos son una terapia CAR-T, idecabtagén vicleucel (en adelante, ide-cel) y dos anticuerpos biespecíficos muy similares entre sí, elranatamab y teclistamab.

El tratamiento con **elranatamab** en su estudio pivotal (n= 123), tras un seguimiento de unos 15 meses, se asoció a una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 61 %, presentando una tasa de RC del 36 % y MBRP del 20 %; con una

aparición rápida (tras el primer mes de terapia), no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (DR) (Lesokhin et al. 2023). Asimismo, tras una mediana de seguimiento de 14 meses, los pacientes tratados con **teclistamab** en su estudio principal (n= 165) mostraron una tasa de respuesta global (TRG) del 63 %, con respuestas completas del 39 % y muy buenas respuestas parciales del 19 %, así como una tasa de negatividad de enfermedad residual del 27 % (Moreau et al., 2022). Ambos fármacos se administran por vía subcutánea en pauta semanal o bisemanal y presentan perfiles toxicológicos importantes, aunque se dispone de herramientas para un manejo clínico adecuado de las mismas. Las principales señales de seguridad se refieren a la alta incidencia de síndrome de liberación de citocinas (SLC), neurotoxicidad, citoopenias, infecciones –como neumonía y sepsis–, o hipogammaglobulinemia (Fernández, 2025).

Respecto a ide-cel, tras un seguimiento mediano de casi 31 meses, los pacientes que recibieron el nuevo fármaco en su ensayo pivotal de fase 3 mostraron una SLP 3 veces mayor que los tratados con un esquema de referencia usado como control (mediana de 13,8 vs. 4,4 meses), con una reducción del 50 % del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte. Con una duración mediana de más de 15 meses, la TRG también supera sustancialmente la del control (71 % vs. 42 %), destacando la proporción de respuestas completas (44 % vs. 5

%), que determina una prometedora tasa de negatividad de enfermedad residual (22 % vs. 1 %) (Rodríguez-Otero et al., 2023). Su perfil de seguridad se encuentra en línea con lo descrito para otros fármacos de su clase. Sobresalen por su frecuencia y potencial gravedad el SLC (grave en el 10 %), las citopenias (neutropenia, anemia y trombocitopenia) y las reacciones de neurotoxicidad.

Otros medicamentos autorizados en esta línea de tratamiento son melfalán flufenamida (un fármaco alquilante conjugado con un péptido) en combinación con dexametasona, o en líneas más avanzadas (MM penta-refractarios), selinexor, un inhibidor selectivo de la exportina-E nuclear, que se usa también en combinación con dexametasona, que actualmente no está disponible en España.

A pesar de todos estos avances terapéuticos y del descubrimiento de nuevos mecanismos de acción, el MM sigue siendo una enfermedad incurable en la que eventualmente todos los pacientes acabarán recayendo, siendo la refractariedad cada vez más importante después de cada fracaso terapéutico, especialmente tras las principales líneas de tratamiento (IP, IMD y anti-CD38). Por este motivo, son necesarias más opciones terapéuticas que persigan conseguir respuestas intensas y duraderas que proporcionen mayores intervalos sin tratamiento o sin recaídas, así como mejoras en la calidad de vida del paciente.

## Acción y mecanismo

**Ciltacabtagén autoleucel** (en adelante, cilt-a-cel) es una innovadora inmunoterapia de linfocitos T autólogos (del propio paciente) modificados genéticamente *ex vivo* mediante el empleo de un vector lentiviral para expresar un receptor de antígeno químérico (CAR, por sus siglas en inglés) dirigido contra el antígeno

de maduración de las células B (en adelante, BCMA, sus siglas del inglés *B-cell maturation antigen*).

El antígeno BCMA, también denominado CD269 o receptor de TNF de la superfamilia 17 (TNFRSF17), es una proteína transmembrana de 20 kDa tipo III expresado casi exclusivamente

en la superficie de células del linaje B, sobre todo en el estadio de diferenciación de células B maduras a células plasmáticas (por tanto, en muchas células del mieloma múltiple), y virtualmente ausente en células B naïve y de memoria o en células madre hematopoyéticas, lo cual lo convierte en una diana terapéutica selectiva. El antíge-

no BCMA desempeña un papel fundamental en la diferenciación y maduración de las células B maduras a células plasmáticas. De forma normal, se une a dos ligandos endógenos: el factor de activación de células B (BAFF, por sus siglas en inglés) y un ligando inductor de la proliferación (APRIL).

La unión de los monómeros de BCMA al ligando APRIL promueve la activación y fosforilación de p38MAPK, ELK y NF-KB a través de moléculas intracelulares asociadas al receptor del factor de necrosis tumoral, que llevan a una regulación génica que promueve la supervivencia celular. Su uso como biomarcador (BCMA soluble en sangre periférica) se debe a que sus niveles se correlacionan bien con el número total de células plasmáticas normales y malignas (EMA, 2024; Fernández, 2024).

Las células T de ciltacel, después de ser modificadas *ex vivo*, se administran al paciente en una única infusión, de tal forma que se unen a las células que expresan el antígeno BCMA (las células plasmáticas normales y malignas), produciéndose una activación específica que da como resultado la proliferación de los linfocitos CAR-T positivos y la secreción de citocinas y quimiocinas que, en último término, provocan la destrucción citolítica de las células con expresión de BCMA.

Con base en este mecanismo de acción, ciltacel ha obtenido la autorización de comercialización para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos una línea de tratamiento previa, incluidos un IMD y un IP, que han presentado progresión de la enfermedad al

último tratamiento y son refractarios a lenalidomida.

Por su parte, **talquetamab** es un anticuerpo biespecífico humanizado de inmunoglobulina G4 dirigido contra GPRC5D (por sus siglas en inglés *G protein-coupled receptor, class C, group 5, member D*) y el receptor CD3 de los linfocitos T.

GPRC5D es un receptor acoplado a proteína G codificado en el cromosoma humano 12p13 que tiene carácter de "huérfano", esto es, que no tiene un ligando conocido y cuyos mecanismos de señalización y función fisiológica aún no están esclarecidos. GPRC5D se ha detectado en células inmunitarias sanas, predominantemente en aquellas con fenotipo de células plasmáticas, teniendo poca o ninguna expresión en células B normales, células T, células NK, monocitos, granulocitos y progenitores de médula ósea, a diferencia de CD38 y BCMA, que tienen un perfil de expresión más amplio. En el caso del MM, GPRC5D se encuentra altamente expresado en las células neoplásicas y en la médula ósea de manera patológica, asociándose su nivel de expresión con el estadio ISS y los niveles de β2M, y, por tanto, con un peor pronóstico de la enfermedad y con tasas de SLP y SG más reducidas, si bien esta relación puede ser consecuencia de la elevada carga tumoral.

A nivel molecular, GPRC5D está constituido por 7 dominios transmembrana. Los dominios extracelulares son muy cortos y, por ello, los epítopos que se exponen a los agentes terapéuticos específicamente dirigidos a

ellos están muy próximos a la membrana citoplasmática, facilitando por lo tanto sinapsis inmunológicas más estrechas entre los linfocitos T y las células neoplásicas, lo cual se cree que deriva en una mayor citotoxicidad (Rodríguez-Otero et al., 2024).

Como anticuerpo biespecífico, talquetamab recluta a los linfocitos T CD3+ (a los que se une en su dominio CD3) y a las células neoplásicas B del mieloma (por unión al GPRC5D que estas expresan), provocando o favoreciendo esa sinapsis inmuno-lógica con gran proximidad. Esto produce la activación de los linfocitos T e induce la posterior lisis de las células neoplásicas del mieloma múltiple, mediada por la perforina y varias granzimas almacenadas en las vesículas secretoras de los linfocitos T citotóxicos. En estudios preclínicos, talquetamab ha demostrado su capacidad de promover la activación de linfocitos T y su citotoxicidad en tres líneas celulares GPRC5D+ distintas sin que ello afectara a las células GPRC5D-; la lisis celular se indujo con independencia de la refractariedad a terapias previas y las anomalías citogenéticas de alto riesgo.

Con base en este mecanismo de acción, talquetamab (designado como **huérfano**), ha obtenido la autorización de comercialización condicional en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR, que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un IP, un agente IMD y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento (AEMPS, 2024).

## Aspectos moleculares

Talquetamab es un anticuerpo de inmunoglobulina de tipo G4-prolina, alanina, alanina (IgG4 PAA) formado por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, unidas mediante puentes disulfuro, obtenido por técnicas de inge-

niería genética con el empleo de líneas celulares recombinantes de ovario de hámster chino. Se sintetiza mediante la reducción y oxidación controlada de dos anticuerpos monoclonales, la proteína anti-GPRC5D y la anti-CD3, resultan-

do en un intercambio de los brazos de fragmentos de unión al antígeno. Este intercambio se favorece mediante una sustitución aminoacídica en el domino C-terminal de la cadena pesada del anticuerpo anti-CD3 (EMA, 2023).

Talquetamab presenta una fracción cristalizable (región Fc) funcionalmente silenciada, lo que se cree previene la acción efectora de este fármaco fuera de las células diana (Rodríguez-Otero et al., 2024). La molécula tiene un peso molecular de 147 kDa.

En cuanto a cilda-cel, es un medicamento de terapia celular basado en linfocitos T autólogos que se modifican genéticamente.

camente fuera del cuerpo del paciente mediante transducción génica usando un vector lentiviral (VLV) incompetente para la replicación; dicho vector porta un gen codificante para un dominio extracelular con un fragmento de cadena variable que contiene dos cadenas pesadas de anticuerpo de dominio único (VHH1 y VHH2) de origen camélido, que se unen a dos epítopos distintos del BCMA, diseñados para conferir avidez,

seguido de un dominio transmembrana que codifica para el CD8α humano, unido a los dominios intracelulares 4-1BB (CD137) y CD3ξ en tandem.

La expresión del VLV está impulsada/ controlada por un promotor del factor de elongación humana 1 alfa (hEF1α por sus siglas en inglés) (EMA, 2024).

## Eficacia y seguridad clínicas

La aprobación inicial de **cilda-cel** se sustentó fundamentalmente en los datos de un ensayo pivotal de fase Ib/2, multicéntrico, de un solo grupo y abierto en el que se evaluó la eficacia de cilda-cel en el tratamiento de 97 pacientes adultos con MMRR que habían recibido con anterioridad al menos 3 líneas de tratamiento contra el mieloma, incluido un IP, un IMD y un anti-CD38 y cuya enfermedad había progresado durante o en un plazo de 12 meses después de la última línea de tratamiento (**CARTITUDE-1**).

Los criterios principales de inclusión fueron: edad ≥ 18 años, diagnóstico documentado de MM según los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG)<sup>4</sup> y enfermedad medible<sup>5</sup> en el momento del screening para el estudio, así como una buena funcionalidad general (estado funcional ECOG entre 0-1). Se excluyó a pacientes que hubieran recibido previamente una terapia CAR-T dirigida a cualquier diana, terapias anti-BCMA previas, antecedentes conocidos o activos de enfermedad grave del sistema nervioso central (SNC), incluido MM con afectación del SNC, trasplante hematopoyético alogénico en los 6 meses anteriores a la aféresis o autólogo en las 12 semanas previas a la aféresis o tratamiento activo con inmunosupresores.

La intervención del tratamiento con cilda-cel comprendió tres pasos: aféresis para la recolección de células mononucleares periféricas sanguíneas, el acondicionamiento con ciclofosfamida y fludarabina, y la posterior infusión con cilda-cel. Los sujetos que se reclutaron durante el momento de la aféresis fueron reevaluados posteriormente en cada uno de estos pasos para asegurar que seguían siendo elegibles para continuar la intervención.

Los pacientes pudieron recibir terapia de puente si estaba clínicamente indicado para mantener la estabilidad de la enfermedad durante el tiempo de elaboración de cilda-cel. Posteriormente a la notificación de la preparación del tratamiento, los pacientes recibieron el tratamiento de acondicionamiento (ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> y fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> iv a 3 dosis diarias). De 5-7 días después se administró cilda-cel en una sola infusión con una dosis objetivo de 0,75 × 10<sup>6</sup> células CAR-T positivas/kg.

La variable principal fue la TRG, definida como la proporción de pacientes que alcanzó una RP o mejor<sup>6</sup> según evaluación por un comité de revisión independiente (CRI) con base en los criterios de respuesta según el IMWG.

Entre los criterios de valoración secundarios se encontraban la DR, la RCe, la MBRP, el tiempo hasta la primera respuesta (TPR), o las medianas de SLP y SG, entre otras.

De los 113 pacientes que se incluyeron inicialmente y que fueron sometidos a leucaférésis (población ITT o *por intención de tratar*), finalmente 97 pacientes recibieron cilda-cel (población *modificada por intención de tratar* o mITT).

Los resultados del estudio CARTITUDE-1 presentan dos puntos de corte, una fecha inicial con una mediana de seguimiento de 18 meses y los resultados a largo plazo publicados posteriormente, con una mediana de seguimiento de 27,7 meses.

En cuanto a las características básicas de los pacientes, la mediana de edad de los pacientes fue de 61 años, siendo en su mayoría (64 %) menores de 65 años. El 59 % eran hombres, en su mayoría de raza blanca (71 %). El 56 % de los pacientes presentaban un estado funcional ECOG 1 y el 40,2 % estado funcional 0.

Los resultados de eficacia en los dos puntos temporales de interés se muestran a continuación en la **Tabla 1**:

<sup>4</sup> Los criterios IMWG de respuesta al tratamiento son criterios homogéneos que incluyen la evaluación de las ratios de cadenas pesadas/ligeras de Ig monoclonales, la presencia e identificación de células malignas residuales en la médula ósea mediante citometría o secuencia genética y técnicas de imagen de alta sensibilidad.

<sup>5</sup> Considerada como niveles de CM séricos ≥ 1 g/dl o en orina ≥ 200 mg/24 horas, niveles de cadenas ligeras libres séricas ≥ 10 mg/dl o una ratio anormal de cadenas ligeras libres kappa/lambda.

<sup>6</sup> Proporción de pacientes que alcanzó RP, MBRP, RC o RCe según los criterios IMWG.

**Tabla 1.** Resultados de eficacia del estudio CARTITUDE-1.

Mediana de seguimiento	18 meses (Berdeja <i>et al.</i> , 2021)	27,7 meses (Martin <i>et al.</i> , 2023)
<b>VARIABLE PRIMARIA</b>		
TRG - n (%) (IC <sub>95</sub> %)	95 (97,9 %) (92,7-99,7)	95 (97,9 %) (92,7-99,7)
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>		
RCe - n (%) (IC <sub>95</sub> %)	78 (80,4 %) (71,1-87,8)	80 (82,5 %) (73,4-89,4)
MBRP - n (%) (IC <sub>95</sub> %)	14 (14,4 %) (8,1-23,0)	12 (12,4 %) (6,6-20,6)
Mediana DR - meses (IC <sub>95</sub> %)	21,8 (21,8-NE)	NE (23,3-NE)
Mediana TPR - meses (rango)	0,95 (0,9-10,7)	1,0 (0,9-10,7)
SG a 12 meses - % (IC <sub>95</sub> %)	87,6 % (79,2-92,8)	NE
Mediana SLP - meses (IC <sub>95</sub> %)	22,8 (22,8-NE)	NE (24,5-NE)

DR: duración de la respuesta; MBRP: muy buena respuesta parcial; NE: No estimada; RCe: respuesta completa estricta; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRG: tasa de respuesta global; TPR: tiempo hasta alcanzar la primera respuesta.

La extensión de la indicación a pacientes que han recibido al menos 1 línea terapéutica previa se basó en un ensayo clínico más reciente, en fase 3, aleatorizado, abierto (**CARTITUDE-4**), controlado con el estándar de tratamiento en el que se incluyó a 419 pacientes con MMRR refractario a lenalidomida, que habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento previas (San Miguel *et al.*, 2023). Los pacientes se aleatorizaron para recibir cilda-cel ( $n=208$ ) o bien un estándar de tratamiento para este tipo de pacientes que incluía daratumumab, pomalidomida y dexametasona (DPd) o bortezomib, pomalidomida y dexametasona (PVd) ( $n=211$ ), a elección del médico.

Los criterios principales de inclusión consistieron en tener un diagnóstico documentado de MM según los criterios IMWG y enfermedad medible<sup>7</sup> en el momento del screening, haber recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento<sup>8</sup> previas incluyendo un IMD y un IP, con progresión de la enfermedad a juicio del investigador y de acuerdo con los criterios IMWG en los 6 meses posteriores de la última línea terapéutica. Los criterios de exclusión fueron iguales a los descritos para el estudio

CARTITUDE-1, y adicionalmente se excluyó a pacientes con antecedentes de enfermedad de Parkinson u otro trastorno neurodegenerativo.

En cuanto a las características básicas, del total de pacientes aleatorizados, el 57 % eran varones, el 75 % caucásicos y la mediana de edad era de 61 años. Además, habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento previo y el 85 % un TPH autólogo. El 48 % de los pacientes eran refractarios a un IP y el 100 % refractarios a un IMD. Además, la mayoría de los pacientes presentaban un estado funcional ECOG 0-1 (99,5 %) en ambos brazos de tratamiento, y clasificación de la gravedad según ISS de I o II en el 94,2 % y 93,4 % en el grupo de cilda-cel y el brazo de terapia estándar respectivamente.

La mediana de seguimiento fue de 15,9 meses. A diferencia del estudio inicial, en CARTITUDE-4 la variable primaria fue la SLP evaluada según un CRI de acuerdo con los criterios IMWG de la población ITT. Otras variables secundarias clave fueron evaluadas jerárquicamente, RC o mejor, TRG, SG y SLP, entre otras.

La aleatorización se estratificó de acuerdo con la selección de PVd o DPd, la gravedad de la enfermedad según el ISS (I, II o III) y el número de líneas de tratamiento previo (1, 2 o 3). La intervención del tratamiento para la administración de cilda-cel fue la misma que en CARTITUDE-1. Finalmente, de los pacientes aleatorizados, 176 recibieron cilda-cel, 183 recibieron DPd y 28 PVd.

Respecto a los resultados, el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte fue más bajo en el brazo de cilda-cel que en el brazo de tratamiento estándar (HR: 0,26; IC<sub>95</sub>: 0,18-0,38;  $p<0,001$ ). La variable principal, mediana de la SLP no se alcanzó en el brazo de cilda-cel (IC<sub>95</sub>: 22,8-NE) y fue de 11,8 meses en el brazo de control. A los 12 meses, la tasa de SLP estimada fue 75,9 % en el brazo cilda-cel y 48,6 % en el de control. Del mismo modo, tampoco se alcanzó la mediana de SG en el brazo de cilda-cel y fue de 26,7 meses en el brazo estándar (HR: 0,78; IC<sub>95</sub>: 0,50-1,20;  $p<0,001$ ).

Las RC o mejores fueron del 73,1 % en el brazo de cilda-cel, frente al 21,8 % en el brazo del régimen estándar (RR=

<sup>7</sup> Niveles de CM séricos  $\geq 0,5$  g/dl o en orina  $\geq 200$  mg/24 horas, niveles de cadenas ligeras séricas  $\geq 10$  mg/dl o una ratio anormal de cadenas ligeras séricas.

<sup>8</sup> Los sujetos que recibieron una única línea de tratamiento previa tenían que haber progresado en los 36 meses después de un TPH o, si no recibieron TPH en los 42 meses desde la línea de tratamiento inicial.

2,9; IC<sub>95%</sub>: 2,3-3,7; p< 0,001). La TRG fue 84,6 % y 67,3 %, respectivamente (RR= 2,2; IC<sub>95%</sub>: 1,5-3,1; p< 0,001). La mediana de DR no se alcanzó para el grupo de cilda-cel, y en el brazo estándar fue de 16,6 meses (IC<sub>95%</sub>: 12,9-NE).

Los datos de seguridad actualizados provienen del estudio pivotal (CARTITUDE-1: n= 97), una cohorte adicional japonesa de este estudio (n= 9), un estudio de apoyo (MY2003, n= 94) y el estudio de fase 3 para la extensión de la indicación (CARTITUDE-4, n=196).

En el estudio CARTITUDE-1, todos los sujetos que recibieron cilda-cel experimentaron al menos un evento adverso, de los cuales los más frecuentes fueron citopenias (95,9 % neutropenia, 81,4 % anemia, 79,4 % trombocitopenia, 61,9 % leucopenia y 52,6 % linfopenias) y SLC (94,8 %), más frecuentes en las primeras 4-8 semanas tras la infusión de cilda-cel.

En CARTITUDE-4, en los dos brazos de tratamiento todos los sujetos experimentaron al menos un evento adverso, y el 96,6 % en el grupo cilda-cel vs. el 94,4 % en el grupo de tratamiento estándar experimentaron eventos adversos grado 3 o 4, siendo los más frecuentes de naturaleza hematológica (la mayoría citopenias), que revirtieron a grado 2 o menos en el día 60 en el grupo cilda-cel. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de cilda-cel respecto al de tratamiento estándar fueron citopenias (neutropenia: 89,9 %, trombocitopenia: 54,3 % vs. 41,3 %; anemia: 54,3 % vs. 35,6 % y linfopenia: 22,1 vs. 20,7 %), SLC (76,1 % vs. 1,1 %) e infecciones (62 % vs. 26,9 %).

Las reacciones adversas más frecuentes (> 30 %) de todo el conjunto de datos de seguridad en el tratamiento con cilda-cel fueron neutropenia (90 %), pirexia (85 %), SLC<sup>9</sup> (83 %), tromboci-

topenia (60 %), anemia (60 %), dolor musculoesquelético (40 %), linfopenia (38 %), fatiga (35 %), leucopenia (34 %), hipotensión (34 %), hipogammaglobulinemia (33 %), infección del tracto respiratorio superior (32 %) y diarrea (32 %).

En el caso de **talquetamab**, los datos de eficacia y seguridad disponibles en su indicación y pauta autorizadas proceden de un ensayo de fase 1/2, abierto, de un solo grupo, de escalada de dosis y multicéntrico (**estudio MonumenTAL-1**) (EMA, 2023). En su fase 2 incluyó 3 cohortes, siendo únicamente dos de ellas (A y C) las representativas de la indicación solicitada (aquellos que no habían recibido una terapia que redireccionara a las células T, como células CAR-T o anticuerpos biespecíficos).

Se enrolaron pacientes mayores de 18 años con un diagnóstico documentado de MM, enfermedad en progresión medible<sup>10</sup> tras haber recibido al menos tres tratamientos previos (incluyendo un IP, un agente IMD y un AcMo anti-CD38) y un estado funcional relativamente bueno (puntuación ECOG 0-2). Se excluyeron, en cambio, candidatos que hubieran experimentado SLC previo de grado 3 o superior relacionado con cualquier tratamiento que redireccionara a las células T, que hubieran recibido un TPH alogénico o autólogo en los últimos 6 y 3 meses, respectivamente, que tuvieran historial de ictus o convulsiones en los últimos 6 meses, afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) o las meninges por el MM, leucemia de células plasmáticas o tuvieran antecedentes activos o documentados de enfermedad autoinmune. También fueron criterios de exclusión la anemia severa, el fallo renal severo y la hipercalcemia.

Se plantearon dos regímenes de tratamiento para la administración subcu-

tánea de talquetamab, con un aumento progresivo de la dosis al inicio para mitigar los riesgos de SLC y hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable:

- Dosis de 0,4 mg/kg semanal (pacientes de la fase 1 + cohorte A en la fase 2, n= 143).
- Dosis de 0,8 mg/kg cada dos semanas (pacientes de la fase 1 + cohorte C en la fase 2, n= 145).

En general, las características demográficas y clínicas basales de los pacientes para ambos grupos estaban bien balanceadas y eran consonantes entre la fase 1 y la 2 del estudio. En las cohortes A y C de la fase 2, la mayoría de los sujetos eran hombres (53,3 % y 61,5 %, respectivamente), con una edad media de 67 años (tenían menos de 65 años el 45,5 % y el 41,3 % de los pacientes, respectivamente, y solo tenían ≥ 75 años el 14,7 % y el 24,8 %, respectivamente). En cuanto al estado funcional, tenían puntuación ECOG 0-1 el 89,4 % de los pacientes de la cohorte Ay el 92,6 % en la cohorte C. Considerando terapias previas, la mayoría de los pacientes fueron triplemente refractarios (74,6 % y 68,8 % en la cohorte A y la cohorte C, respectivamente) y habían recibido trasplantes de células madre (77,9 % y 78,9 %).

La variable principal fue la TRG, definida como la proporción de pacientes que alcanzó una RP o mejor<sup>11</sup> según evaluación por un CRI con base en los criterios de respuesta según el IMWG del 2016. Los criterios de valoración secundarios incluyeron: la duración de la respuesta (DR), la proporción de pacientes que alcanzaron MBRP o mejor<sup>12</sup>, RC<sup>13</sup> o mejores, el tiempo hasta alcanzar la primera respuesta (TPR), o las medianas de SLP y SG, entre otras.

<sup>10</sup> Los pacientes debían documentar enfermedad progresiva (EP), medible mediante determinados parámetros séricos definidos previamente, en o dentro de los 12 meses posteriores a su última línea de terapia, o tener evidencia documentada de enfermedad progresiva dentro de los 6 meses anteriores y ser refractario a su línea de terapia más reciente de acuerdo con criterios de parámetros séricos definidos previamente.

<sup>11</sup> Proporción de pacientes que alcanzó RP, MBRP, RC o RCo según los criterios IMWG.

<sup>9</sup> Los tratamientos farmacológicos utilizados más frecuentemente para el tratamiento del SLC fueron paracetamol, tocilizumab, cefepima, solución de NaCl, dexametasona y anakinra.

Los resultados de ambos regímenes de tratamiento, con una mediana de seguimiento de 18,8 meses en el análisis conjunto del grupo de 0,4 mg/kg/

semana y de 12,7 meses en el análisis conjunto del grupo de 0,8 mg/kg/2 semanas se recogen en la siguiente tabla (**Tabla 2**):

Los datos de **seguridad** de talquetamab proceden de la evaluación de 339 pacientes adultos, esto es, las dos cohortes incluidas para la evaluación

**Tabla 2.** Resultados de eficacia basados en el estudio principal MonumenTAL-1, fase 1/2 (cohortes A y C). Adaptado de (EMA, 2023).

Mediana de seguimiento	0,4 mg/kg Todos los pacientes tratados fase 1/2 (n=138)	0,8 mg/kg Todos los pacientes tratados fase 1/2 (n=145)
<b>VARIABLE PRIMARIA</b>		
TRG - n (%) (IC <sub>95</sub> %)	106 (74,1 %) (66,1-81,1)	104, (71,7 %) (63,7-78,9)
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>		
RC o mejor - n (%) (IC <sub>95</sub> %)	48 (33,6 %) (25,9-41,9)	56 (38,6 %) (30,7-47,1)
MBRP o mejor - n (%) (IC <sub>95</sub> %)	85 (59,4 %) (50,9-67,6)	88 (60,7 %) (52,2-68,7)
Mediana DR - meses (IC <sub>95</sub> %)	9,5 (6,7-13,3)	NE (13,0-NE)
Mediana TPR - meses (rango)	1,15 (0,2-10,9)	1,25 (0,2-9,2)
SG a 12 meses - % (IC <sub>95</sub> %)	76,4 % (68,3-82,7)	77,4 % (69,1-83,7)
Mediana SLP - meses (IC <sub>95</sub> %)	7,5 (5,7-9,4)	NE

DR: duración de la respuesta; MBRP: muy buena respuesta parcial; NE: No estimada; RC: respuesta completa; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRG: tasa de respuesta global; TPR: tiempo hasta alcanzar la primera respuesta.

de la eficacia (A y C) y la cohorte B (n=51), que incluyó a los pacientes que habían recibido tratamientos previos que redireccionan a los linfocitos T. La mediana de exposición al tratamiento fue de 7,4 meses (rango: 0,0-32,9).

Los eventos adversos (EA) más frecuentes fueron trastornos del sistema nervioso, trastornos de la sangre y del sistema linfático, trastornos generales y relacionados con el sitio de la administración, trastornos inmunes y trastornos gastrointestinales. En este sentido, los de mayor incidencia fueron ( $\geq 25\%$ ): SLC (77 %), disgeusia

(72 %), hipogammaglobulinemia (67 %), trastorno de las uñas (56 %), dolor musculoesquelético (48 %), anemia (47 %), trastorno de la piel (43 %), fatiga (43 %), pérdida de peso (40 %), erupción (39 %), boca seca (36 %), neutropenia (35 %), pirexia (33 %), xerosis (32 %), trombocitopenia (30 %), infección del tracto respiratorio superior (29 %), linfopenia (27 %), y diarrea (25 %). El perfil toxicológico de los dos regímenes de dosificación fue similar.

Los EA calificados más frecuentemente como graves incluyeron el SLC (13

%), pirexia (5 %), síndrome de neurotoxicidad o encefalopatía relacionada con las CAR-T (ICANS) (3,8 %), sepsis (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), infección bacteriana (2,4 %), neumonía (2,4 %), infección vírica (2,4 %), neutropenia (2,1 %) y dolor (2,1 %). Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento con mayor frecuencia fueron ICANS (1,1 %) y pérdida de peso (0,9 %). El SLC, las citopenias, la disgeusia y la exfoliación de la piel fueron los EA más frecuentemente relacionados con el tratamiento.

## Aspectos innovadores

En la actualidad el MM sigue siendo una enfermedad incurable en la que, eventualmente, todos los pacientes acabarán recayendo, por lo general con mayor gravedad y mayor riesgo de refractariedad a otras terapias después de cada fracaso, especialmente cuando se recae tras las principales líneas

de tratamiento (IP, IMD y anti-CD38). En los últimos años el avance sobre el conocimiento del microambiente inmunitario tumoral y el desarrollo de la inmunoterapia han propiciado la llegada de innovadores tratamientos anti-mieloma dirigidos frente a los antígenos BCMA, si bien estos se sitúan

todavía de manera posterior a la 3<sup>a</sup> línea de tratamiento, contexto en que han supuesto un cambio importante en el enfoque terapéutico de pacientes muy refractarios.

Ciltacabtagén autoleucel (cilda-cel) es una innovadora inmunoterapia de linfo-

citos T autólogos (del propio individuo) dirigidos contra los antígenos BCMA, que se expresan casi exclusivamente en la superficie de las células del linaje B, sobre todo en el estadio de diferenciación de células B maduras a células plasmáticas (por tanto, en muchas células del mieloma múltiple). Al administrarse, el medicamento se une a las células que expresan este antígeno, produciéndose una activación específica que da como resultado la proliferación de los linfocitos CAR-T positivos y la secreción de citocinas y quimiocinas que, en último término, provocan la destrucción citolítica de las células con expresión de BCMA. Con base en este mecanismo de acción, ciltacabtagén autoleucel ha obtenido la autorización de comercialización para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos una línea de tratamiento previo, incluidos un IMD y un IP, que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida.

Inicialmente, ciltacabtagén autoleucel obtuvo una autorización de comercialización condicional en el tratamiento de MMRR tras tres líneas de tratamiento, apoyándose fundamentalmente en un ensayo pivotal de fase 1b/2, multicéntrico, de un solo grupo y abierto en el que se evaluó su eficacia en el tratamiento de 97 pacientes adultos con MMRR refractarios a tres terapias previas (CARTITUDE-1). En los resultados más actualizados se obtuvo una TRG del 97,9 %, con una RCe del 82,5 %. Las respuestas fueron elevadas y duraderas, y no se alcanzó la mediana de DR. El TPR fue de un mes aproximadamente. Asimismo, no se alcanzó la mediana de SLP ni la mediana de SG tras una mediana de seguimiento de 27,7 meses.

La indicación actualmente autorizada en segunda línea se sustentó en un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, abierto (CARTITUDE-4), y controlado con el estándar de tratamiento (daratumumab, pomalidomida y dexametasona (DPd) o bortezomib, pomalidomida y dexametasona (PVd)) en el que se incluyó a 419 pacientes con MMRR resistente a lenalidomida, que habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento previas. Tras una

mediana de seguimiento de 15,9 meses, se demostró una reducción –estadísticamente significativa– del 74 % del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte respecto al brazo de tratamiento estándar. En la población ITT de ciltacabtagén autoleucel no se alcanzó la mediana de SLP, y fue de 11,8 meses para el brazo estándar. Las RC o mejores fueron del 73,1 % en el brazo de ciltacabtagén autoleucel, frente al 21,8 % en el brazo del régimen estándar.

La principal limitación del desarrollo clínico reside la ausencia de un brazo comparador en el estudio CARTITUDE-1, lo que genera incertidumbre respecto a la magnitud real de los datos de eficacia o el perfil de seguridad; sin embargo, disponer de los resultados del estudio CARTITUDE-4, de fase 3 y en comparación con otras combinaciones empleadas en la práctica clínica, permite reducir esta incertidumbre y dotar de mayor robustez a los resultados obtenidos previamente. El diseño de CARTITUDE-4 se considera adecuado, así como la selección de las dos combinaciones utilizadas como comparador, que reflejan el estándar actual de tratamiento para pacientes refractarios a lenalidomida. El tamaño de la muestra, la aleatorización y estratificación se consideran adecuados para formular la hipótesis respecto al comparador, así como la selección de las variables (EMA, 2024).

El perfil de seguridad de ciltacabtagén autoleucel es consistente con el conocimiento actual de la toxicidad derivada de las terapias CAR-T, siendo la mayoría de los eventos adversos observados de intensidad leve-moderada, manejables y con recuperación sin secuelas. Los eventos adversos de especial interés relacionados con el tratamiento fueron el SLC (reportado en el 83 % de los pacientes, del que el 98 % de los pacientes se recuperó), toxicidad neurológica (23 %; incluyendo 11 % de ICANS) y las citopenias prolongadas [citopenias de grado 3 o 4 que no se resolvieron a grado 2 o menor después de 30 días desde la administración; trombocitopenia (33 %), neutropenia (28 %) y linfopenia (25 %)].

Comparativamente con el resto de las alternativas terapéuticas, cabe destacar

que para los pacientes refractarios a lenalidomida después de una primera línea de tratamiento, se dispone de escasas opciones terapéuticas, entre las que se encuentran DPd y PVd, combinaciones empleadas para valorar la eficacia de ciltacabtagén autoleucel en el estudio CARTITUDE-4. Los resultados en este estudio muestran resultados de eficacia considerablemente más favorables y duraderos para ciltacabtagén autoleucel respecto al brazo de tratamiento.

En la actualidad, hasta el 90 % de los pacientes con MM sufren una recaída tras un primer tratamiento, y la expectativa global de vida es de aproximadamente 4 a 5 años desde el diagnóstico. Las recaídas son un problema muy frecuente y el MM suele reaparecer de manera más agresiva tras cada recaída, con una menor de duración de la respuesta, culminando en una situación de enfermedad resistente al tratamiento con tiempos cortos de supervivencia en líneas de tratamiento posteriores.

Ciltacabtagén autoleucel se trata de la primera terapia CAR-T aprobada en segunda línea en el tratamiento del MMRR, y más específicamente la primera autorizada en pacientes refractarios a lenalidomida, un grupo que, como se ha expuesto previamente, dispone de aún menos opciones terapéuticas. Con una administración única y respuestas profundas y duraderas, así como prometedores resultados que parecen mantenerse en el tiempo (a la espera de un mayor seguimiento a largo plazo), ciltacabtagén autoleucel, con un perfil de seguridad manejable, supone una innovación importante y la primera aproximación de las terapias celulares a una segunda línea de tratamiento, pudiendo abordar la enfermedad de forma temprana con una respuesta profunda que, a falta de confirmación por datos a largo plazo, parece mantenerse en el tiempo.

Por su parte, talquetamab es un novedoso anticuerpo biespecífico dirigido específicamente contra GPRC5D y el receptor CD3 de los linfocitos T; así, es capaz de reclutar a los linfocitos T CD3+ a la cercanía de las células neoplásicas B del mieloma que sobreexpresan GPRC5D, provocando la activación de los

linfocitos T e induciendo la posterior lisis de las células neoplásicas mediada por la perforina y varias granzimas almacenadas en las vesículas secretoras de los linfocitos T citotóxicos. Con base en este mecanismo de acción, talquetamab, designado como **huérfano**, han obtenido la autorización de comercialización condicional en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR, **que han recibido al menos 3 tratamientos previos**, incluyendo un IP, un agente IMD y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

La aprobación de talquetamab se sustentó en los resultados de un ensayo clínico de fase 1/2, abierto, de un solo grupo, de escalada de dosis y multicéntrico, que evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de tratamiento en dos cohortes diferenciadas de pacientes: una pauta semanal de 0,4 mg/kg y otra bimensual de 0,8 mg/kg. Con seguimientos medianos de casi 19 y 13 meses en ambos grupos, respectivamente, se obtuvo una TRG similar, de 74,1 % y 71,7%; la mediana de DR fue de 9,5 meses en el primer grupo, y no se alcanzó en el grupo de mayor dosis, si bien esto podría relacionarse con el menor seguimiento de los pacientes. Asimismo, la mediana de SLP fue de 7,5 meses para el primer grupo y tampoco se alcanzó (por considerarse los datos inmaduros) en el segundo. La tasa estimada de SG –la variable más robusta en oncología– al año de tratamiento fue alta y parecida en ambos casos: del 76,4 % y del 77,4 %, respectivamente.

Sin embargo, es preciso subrayar que estas variables de tiempo hasta el evento son difíciles de interpretar debido al diseño del estudio de un solo brazo y sin comparador, lo que se considera la principal limitación de este estudio. Otras limitaciones de cara a la generalización de los resultados para la población incluida en la indicación residen en la corta duración del estudio y en las características basales de los pacientes incluidos, ya que la edad media en el momento del diagnóstico del MM es 70 años (siendo el 37 % de los pacientes menores de 65 años) y en cambio,

en el estudio, los pacientes tratados con talquetamab fueron más jóvenes de media y tenían mejor estado físico que la población diana *en vida real*.

Los principales problemas de seguridad observados durante el tratamiento con talquetamab están en línea con lo observado con las recientemente autorizadas terapias CAR-T (ide-cel) y anticuerpos biespecíficos anti-BCMA-CD3 (teclistamab y elranatamab). Por su frecuencia, sobresalen el SLC (77 %), la neurotoxicidad (10 %), las citopenias, infecciones y neoplasias malignas. En general, la naturaleza del SLC asociado a talquetamab parece menos grave que el notificado, por ejemplo, con las terapias CAR-T y muy similar al descrito con el uso de teclistamab y elranatamab. Los EA hematológicos, como la neutropenia y la trombocitopenia, así como las infecciones, en particular las respiratorias, también se notificaron con frecuencia y están en línea con lo reportado tras el uso de otros anticuerpos biespecíficos, aunque la incidencia de neutropenia e infecciones (en particular, las graves) también parece menor con talquetamab que con teclistamab o elranatamab.

También hay que destacar que el perfil beneficio-riesgo del nuevo fármaco a largo plazo no está bien caracterizado, y será tras la evaluación de los resultados a 2 años de seguimiento del estudio MonumenTal-1, que aún está en curso, cuando se esclarezcan las incertidumbres. Igualmente se publicarán próximamente datos del estudio de fase 3 MMY3002, con diseño aleatorizado, abierto y de tres brazos, que pretende evaluar la eficacia y seguridad de talquetamab en combinación con daratumumab y pomalidomida frente a la combinación de talquetamab con daratumumab y la combinación de daratumumab, pomalidomida y dexametasona en pacientes con MMRR que han recibido al menos una línea previa de tratamiento. Sus resultados permitirán contextualizar los eventos adversos más probablemente relacionados con el tratamiento y los raros o poco frecuentes, así como atisbar un futuro

de uso de talquetamab en líneas más tempranas de tratamiento.

Para el posicionamiento de talquetamab hay que valorar la disponibilidad de otras tres alternativas con las que comparten indicación, los ya citados teclistamab, elranatamab e ide-cel. Hasta la fecha, no se dispone de comparaciones directas del uso de talquetamab en MMRR a partir de la 3<sup>a</sup> línea frente a estas terapias.

Pese a su limitada robustez estadística inherente, se puede aludir a algunas comparaciones indirectas (Moreau *et al.*, 2023; Mateos *et al.*, 2023) que indicarían que las tasas de respuesta observadas con elranatamab y teclistamab en sus estudios pre-autorización (61 % y 63 %, respectivamente) son de magnitud similar a las observadas con talquetamab (72–74 %), si bien se aprecia una tendencia numérica favorable para este último, como también ocurre con las terapias CAR-T anti-BCMA (ide-cel, 71 %, o ciltacabtagén autoleucel, 84 %). Otras comparaciones indirectas aluden a que las nuevas opciones de inmunoterapia serían ampliamente superiores a las combinaciones de selinexor-dexametasona o melfalán-flufenamida-dexametasona, con tasas de respuesta en el entorno del 30 %.

En el contexto de una enfermedad crónica y con frecuentes recaídas, y pese a la dificultad de posicionar las alternativas comentadas, se deberá de considerar que, en igualdad de línea terapéutica y perfil de paciente candidato, por el momento son las CAR-T anti-BCMA las que se ven respaldadas por una mejor evidencia en forma de ensayos clínicos de fase 3 controlados, además de los datos de eficacia más prometedores.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, talquetamab se presenta como una alternativa en pacientes con un contexto hasta hace pocos años de escasas opciones terapéuticas eficaces, asociadas a bajas tasas de respuesta (< 30 % y casi ninguna completa), cifras de SLP de menos de 5 meses y de SG en el entorno del año (Mateos *et al.*, 2022). Con unos resultados de eficacia ligeramente superiores al resto de anticuerpos biespecíficos, talquetamab es el primer

agente específicamente dirigido contra el GPRC5D con autorización en pacientes con MMRR triplemente refractario, punto principal en el que radica su innovación: ofrece una diana terapéutica distinta con características interesantes, pues su expresión no se afecta por la pérdida de expresión de BCMA que se ha asociado

con el fallo de terapias anti-BCMA y las subsiguientes recaídas. En definitiva, aunque aún son necesarios más datos comparativos y a largo plazo para corroborar su beneficio clínico, y pese a tener una pauta de administración –subcutánea semanal o quincenal– similar a sus principales competidores elranatamab y

teclistamab, talquetamab parece aportar cierto grado de eficacia adicional dentro de este grupo de anticuerpos biespecíficos, una idea farmacológica ya con varios representantes en el arsenal terapéutico. No supondrá, en todo caso, un cambio sustancial en el curso de la enfermedad ni parece mejorar a las terapias CAR-T.

## Valoración

# Ciltacabtagén autoleucel

▼CARVYKTI® (Janssen-Cilag)

**Grupo Terapéutico (ATC): L01XL05. TERAPIA GÉNICA Y CELULAR ANTINEOPLÁSICA.**

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida.

### INNOVACIÓN IMPORTANTE (\*\*\*)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

## Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Idecabtagén vicleucel	Abecma	Bristol-Myers Squibb	2022

## Valoración

# Talquetamab

▼TALVEY® (Janssen-Cilag)

**Grupo Terapéutico (ATC): L01FX29. OTROS ANTICUERPOS MONOCLONALES Y FÁRMACOS INMUNOCONJUGADOS.**

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y que hayan presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

### INNOVACIÓN MODERADA (\*\*)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

# Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Daratumumab	Darzalex	Janssen	2016
Elranatamab	Elrexfio	Pfizer	2023
Teclistamab	Tecvayli	Janssen	2023

## Bibliografía

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Ficha técnica Talvey® (talquetamab). 2024. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231748001/FT\\_1231748001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231748001/FT_1231748001.html)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ciltacabtagén autoleucel (Carvykti®) en mieloma múltiple en recaída y refractario. IPT-181/V1/16102023. V1. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-181-Carvykti-ciltacabtagen-autoleucel-mieloma-multiple.pdf>.

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de talquetamab (Talvey®) en mieloma múltiple en recaída y refractario. IPT-302/V1/18072024. V1. 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-302-Talvey-talquetamab.pdf>

**Berdeja J, Madduri D, Usmani S, 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(10297): 314-24. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8). Errata en: Lancet. 2021; 398(10307): 1216. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)02132-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02132-2).

**Bianchi G, Munshi NC.** Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. Blood. 2015; 125(20): 3049-58. DOI: [10.1182/blood-2014-11-568881](https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-568881).

**Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G et al.** ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(3): 309-22. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014).

**European Medicines Agency (EMA).** Ficha Técnica de Carvykti® (ciltacabtagén autoleucel). 2025. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/carvykti-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_es.pdf)

**European Medicines Agency (EMA).** Carvykti®. European Public Assessment Report (EPAR). 2022.

**EMA/594558/2022.** Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**European Medicines Agency (EMA).** Carvykti®. Variation Assessment Report. 2024. EMA/118923/2024. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/carvykti-h-c-005095-ii-0021-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/carvykti-h-c-005095-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

**European Medicines Agency (EMA).** Talvey®. European Public Assessment Report (EPAR). 2023. EMA/365426/2023. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**Fernández Moriano C.** Elranatamab (Elrexfio®), idecabtagén vicleucel (Abecma®) y teclistamab (Tecvayli®) en mieloma múltiple. Panorama Actual Med. 2024; 48(476): 922-36.

**Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J et al.** Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020; 31(6): 697-712. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.02.018](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018).

**Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahls 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. DOI: [10.1038/s41591-023-02528-9](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02528-9).

**Martin T, Usmani S, Berdeja J, 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. DOI: [10.1200/JCO.22.00842](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00842).

**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. DOI: [10.1038/s41375-022-01531-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2).

**Mateos MV, Chari A, Usmani SZ, Goldschmidt H, Weisel K, Qi K et al.** Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023; 23(5): 385-93. DOI: [10.1016/j.clml.2023.02.006](https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.02.006).

**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. DOI: [10.1056/NEJMoa2203478](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478).

**Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) y Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).** Las cifras del cáncer sanguíneo en España. Proyecciones de incidencia para 2025 y estimaciones de supervivencia. 2024. Disponible en: <https://redcan.org/storage/documentation/24e020fb-d435-4750-a08e-f23e4169d07e.pdf>.

**Rodriguez-Otero P, van de Donk NWCJ, Pillarisetti K, Cornax I, Vishwamitra D, Gray K et al.** GPRC5D as a novel target for the treatment of multiple myeloma: a narrative review. Blood Cancer J. 2024; 14(1): 24. DOI: [10.1038/s41408-023-00966-9](https://doi.org/10.1038/s41408-023-00966-9). Errata en: Blood Cancer J. 2024 Mar 6;14(1): 40. DOI: [10.1038/s41408-024-01018-6](https://doi.org/10.1038/s41408-024-01018-6).

**Rodriguez-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. DOI: [10.1056/NEJMoa2213614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614).

**San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos M et al.** Ciltacel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023; 389(4): 335-47. DOI: [10.1056/NEJMoa2303379](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303379).