

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
 IPT-179/V1/16102023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de idecabtagén vicleuel (Abecma®) en Mieloma Múltiple en Recaída y Refractario

Fecha de publicación: 16 de octubre de 2023

Fecha de corrección de erratas: 26 de octubre de 2023 (ver al final)

Índice

Introducción.....	1
Idecabtagén vicleuel (Abecma®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	5
Diseño de los estudios.....	5
Resultados.....	6
Estudios de soporte de la autorización de comercialización.....	7
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	10
Evaluaciones por otros organismos.....	11
Seguridad.....	11
Valoración del beneficio clínico.....	14
Discusión.....	15
Conclusión.....	21
Anexo.....	24
Referencias.....	29

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación clonal de Células Plasmáticas (CP) principalmente en la médula ósea (MO) (o también como masas extramedulares denominadas plasmocitoma). Las células plasmáticas clonales del MM generalmente producen y secretan inmunoglobulinas monoclonales patológicas (componente monoclonal (CM) o proteína M), que se pueden detectar en el suero o en la orina (1). Habitualmente cursa con fallo funcional de la MO (induciendo citopenias), inmunoparesia, insuficiencia renal, dolor, destrucción ósea (lesiones líticas y/o fracturas patológicas), infecciones recurrentes, síndrome de hiperviscosidad e hipercalcemia.

El MM constituye el 1-1,8 % de todos los cánceres y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (10 %) con una incidencia anual en el año 2020 en España de 5,3-6,9/100.000 habitantes/año, y una mortalidad de 3,9-4,9/100.000

habitantes/año (2). Según el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) del año 2022, la prevalencia total de MM en el año 2020 fue de 8.925 en hombres y de 7.382 en mujeres (3). La edad media en el momento del diagnóstico es de 65-70 años y menos de un 15 % de los casos se dan en pacientes menores de 50 años (4,5).

Los criterios utilizados en el diagnóstico de MM sintomático, definidos por el Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés, *International Myeloma Working Group*), son: presencia de ≥ 10 % de CP, plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia, y uno más de los siguientes criterios de daño orgánico atribuible al mieloma: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, conocidos conjuntamente como clínica CRAB (por sus siglas en inglés, en base a los órganos afectados, *Calcium, Renal, Anemia, Bone*) (6,7). Además, también puede diagnosticarse cuando uno o más de los siguientes marcadores de malignidad están presentes, incluso sin síntomas CRAB, porque indican un riesgo inminente de progresión: células plasmáticas clonales en MO ≥ 60 %, ratio de cadenas ligeras libres clonales (involved)/policlonales (uninvolved) ≥ 100 , y ≥ 1 lesión focal ≥ 5 mm detectada por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (8,9). Existe también un MM indolente, asintomático o quiescente (MMq) que no presenta manifestaciones clínicas (6,7).

El pronóstico del MM depende de muchos factores, entre ellos edad, estadio al diagnóstico, perfil citogenético de las células tumorales, presencia de comorbilidades, y carga tumoral. Entre los factores pronósticos más importantes están la $\beta 2$ -microglobulina sérica y la albúmina, recogidos en el Sistema Internacional de Estratificación (ISS, por sus siglas en inglés, *International Staging System*) y que permiten clasificar a los pacientes en ISS I, II o III (10). El ISS revisado (R-ISS) incluye además la Lactato-Deshidrogenasa (LDH) y alteraciones citogenéticas asociadas a un peor pronóstico, detectadas mediante la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés, *Fluorescent In Situ Hybridization*), [t (4; 14), t (14; 16), del (17p13)] (7,11).

A pesar de los grandes avances en el tratamiento y manejo de la enfermedad, el MM sigue siendo incurable. El objetivo principal del tratamiento del MM es frenar la progresión de la enfermedad, reducir los síntomas asociados y con ello mejorar la supervivencia. La medición de la Enfermedad Medible Residual (EMR) (por citometría de flujo o secuenciación molecular de alta sensibilidad) (12,13), y la utilización de técnicas de imagen (como la tomografía por emisión de positrones o la tomografía computarizada) son técnicas que pueden permitir predecir los resultados y evaluar la respuesta al tratamiento (14,15,16,17). El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (ASCT, por sus siglas en inglés, *Autologous Stem Cell Transplantation*) ha demostrado que prolonga la supervivencia en el MM de nuevo diagnóstico (NDMM, por sus siglas en inglés, *Newly Diagnosed Multiple Myeloma*), aunque prácticamente todos los pacientes finalmente recaen. En los pacientes candidatos para recibir un ASCT, el tratamiento de primera línea en MM suele consistir en una combinación de un Inhibidor del Proteosoma (IP) (bortezomib [V de Velcade®]), un medicamento inmunomodulador (IMD) (talidomida (T), lenalidomida [R de Revlimid®]) y dexametasona (D), o la combinación cuádruple de daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona (DaraVTD), seguidos del ASCT, como consolidación. Los pacientes que han recibido ASCT y obtienen respuesta, se beneficiarán de un tratamiento continuado de mantenimiento; el único autorizado en España como mantenimiento post-trasplante es la lenalidomida (8).

En los pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a un ASCT las guías recomiendan como primera opción la combinación de lenalidomida, un corticoide y un tercer fármaco, que puede ser bortezomib (VRD) o daratumumab (DaraRD), o la combinación cuádruple de daratumumab, bortezomib, melfalan y prednisona (DaraVMP) (18).

El MM suele reaparecer de manera más agresiva tras cada recaída, con una menor duración de la respuesta y culmina en una situación de enfermedad resistente al tratamiento con muy breve tiempo de supervivencia (16). En la actualidad, la variabilidad de escenarios para los pacientes con MM en recaída y refractario (MMRR) es mayor, basados preferiblemente en combinaciones de 3-4 medicamentos no usados anteriormente o frente a los que no se presenta resistencia (8).

Las opciones de tratamiento aprobados para MMRR que han recibido al menos tres terapias previas, refractarios a un IP, un IMD y un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD38 son muy reducidas. No obstante, en pacientes de MMRR, el escenario terapéutico puede cambiar con la disponibilidad de tratamientos dirigidos contra el Antígeno de Maduración de Células B (BCMA, por sus siglas en inglés, *B-Cell Maturation Antigen*). El antígeno BCMA (CD269) (19), se expresa de forma altamente selectiva en la superficie de las células de MM, y ha resultado ser un objetivo idóneo para el desarrollo de tratamientos dirigidos a diana en MM (20,21,22). Hoy en día, los tratamientos dirigidos frente a BCMA incluyen AcMo anti-BCMA, conjugados de anticuerpo y fármaco (ADC), anticuerpos biespecíficos de células T (AcBi), y también, el grupo de tratamientos objeto de análisis en este informe, basados en terapia celular adoptiva con células T con el receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptor*) dirigidas contra BCMA.

Para los pacientes con enfermedad triple refractaria, en la actualidad, y según la guía de práctica clínica de la Asociación Europea de Hematología y la Sociedad Europea de Oncología Médica (EHA-ESMO, por sus siglas en inglés, *European Hematology Association-European Society for Medical Oncology*) (16) y la Guía de Mieloma Múltiple del Grupo Español de Mieloma (233), belantamab mafodotina (anticuerpo conjugado) (24) (para pacientes que han recibido al menos cuatro líneas previas), ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel) (células CAR-T) (25,26), teclistamab (AcBi anti BCMA) (27), y el medicamento objeto de evaluación en este IPT, idecabtagén vicleucel (células CAR-T) (28) son los tratamientos autorizados en Europa, de terapia dirigida frente BCMA, en monoterapia, para el tratamiento de MMRR que han recibido ≥ 3 tratamientos previos (incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38. Melflufeno (melfalán flufenamida) en combinación con D recibió una autorización en Europa (29) (no comercializado) para el tratamiento de pacientes en esta indicación. Selinexor (inhibidor selectivo de la exportina-E nuclear) en combinación con D, está autorizado en pacientes con MMRR penta-refractarios, que han recibido al menos cuatro tratamientos previos (cuya enfermedad es resistente al menos a dos IP, dos agentes IMD y un AcMo anti-CD38) (también tiene otra indicación en combinación con V y D en pacientes que han recibido al menos una terapia previa) (30,31). Ver Tabla 1 del Anexo sobre alternativas terapéuticas.

Idecabtagén vicleuel (Abecma®)

Idecabtagén vicleuel (ide-cel) (Abecma®) es un medicamento de terapia avanzada, terapia génica que contiene linfocitos T extraídos del paciente (autólogos) para ser utilizados como inmunoterapia.

El procedimiento de uso de ide-cel consta de tres etapas: 1) extracción de la sangre del paciente y obtención de las células T mediante leucaféresis; 2) manipulación celular mediante transducción del vector viral (terapia génica) y expansión celular; 3) infusión del producto al paciente.

Ide-cel está indicado en pacientes adultos con MMRR, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IP, un IMD, y un AcMo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

Ide-cel se presenta en bolsas de dispersión celular para infusión que contienen de 260 a 500 x 10⁶ linfocitos CAR-T positivos viables. Cada bolsa de perfusión contiene 10-30 ml, 30-70 ml o 55-100 ml de dispersión para infusión. La composición celular y el número final de células varían entre los lotes individuales de cada paciente. Además de los linfocitos T, pueden estar presentes células NK (por sus siglas en inglés, *Natural Killer*). Se presenta como una dispersión incolora, con un 5% de Dimetilsulfóxido (DMSO), 752 mg de sodio y hasta 274 mg de potasio por dosis.

Ide-cel es un producto indicado únicamente para uso autólogo, que debe administrarse en un centro de tratamiento cualificado, bajo la supervisión de un médico especialista. Las células se infunden en una única administración Intravenosa (IV). La dosis objetivo es de 420 x 10⁶ linfocitos CAR-T positivos (+) viables (32). Se debe retrasar la infusión hasta 7 días en pacientes con reacciones adversas graves sin resolver (especialmente pulmonares, cardíacas o

hipotensión), incluidas las asociadas a quimioterapia previa; infecciones activas o trastornos inflamatorios y/o Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) activa.

Previo a la infusión, y una vez confirmada la disponibilidad de ide-cel, es necesario que el paciente reciba quimioterapia linfodeplectiva con ciclofosfamida 300 mg/m²/día IV, y fludarabina 30 mg/m²/día IV, durante 3 días. Ide-cel se deberá administrar en un periodo de 2 a 9 días (máximo) tras finalizar la quimioterapia. Algunos pacientes pueden recibir terapia puente para el control de la enfermedad durante el periodo de fabricación (con corticoesteroides, agentes alquilantes, IMD, IP o AcMo anti-CD38, en monoterapia o en combinación). Para minimizar el riesgo de reacciones infusionales, el paciente debe recibir premedicación con paracetamol (500-1000 mg) y difenhidramina (12,5 mg) vía oral, u otro antihistamínico H1, 30-60 minutos antes de la infusión ide-cel. Se debe monitorizar a los pacientes al menos durante los 10 primeros días posteriores a la infusión y después, a criterio médico.

No hay datos de ide-cel en pacientes con infección activa por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), el Virus de la Hepatitis B (VHB) y el Virus de la Hepatitis C (VHC), ni en menores de 18 años por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes. No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.

Ide-cel fue designado medicamento huérfano y ha recibido una autorización de comercialización condicional (30).

Farmacología

Ide-cel es un medicamento de terapia génica que contiene linfocitos T autólogos modificados. Los linfocitos extraídos del paciente se reprograman genéticamente *ex vivo* con un Vector Lentiviral (VLV). De esta forma se introduce un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR), que permite a estos linfocitos T modificados, identificar y eliminar células que expresen BCMA. Las células CAR-T reconocen el BCMA que se expresa en células B/plasmáticas normales y malignas. La activación específica de antígeno induce la proliferación de linfocitos CAR-T+, la secreción de citoquinas y con ello la destrucción citolítica de las células que expresan BCMA. El transgén contiene un fragmento de cadena única de la región variable de un AcMo murino anti-BMCA (CD11D5.3), seguido de un dominio de unión que codifica para el CD8 α humano, unido a los dominios intracelulares 4-1BB (CD137) y CD3 ξ en tándem (22).

Tras la infusión de ide-cel se observa una rápida proliferación y expansión multi-logarítmica rápida, seguida de un descenso bi-exponencial. La mediana del tiempo hasta la máxima expansión celular en sangre periférica (Tmax) se alcanzó a los 11 días tras la infusión. La Concentración Máxima (Cmax) del transgén se asoció de forma positiva con la Tasa de Respuesta tumoral Global (TRG) objetiva. La mediana de la concentración máxima, Cmax y del área bajo la curva (AUC0-28días) en los pacientes respondedores fue 4,5 y 5,5 veces superior respectivamente, a la de los pacientes no respondedores. No se presentaron datos de farmacocinética (PK) clásicos. En lo que respecta a la farmacodinamia (PD), se ha reportado un aumento en ciertas citoquinas (GM-CSF, IFN- γ , IL-10, IL-15, IL-2, IL-6 e IL-8) dentro de las 24h post-infusión, que se correlaciona con Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) y neurotoxicidad (33).

El BCMA soluble es un biomarcador de MM en sangre periférica que se correlaciona con el número total de células plasmáticas normales y malignas. Se observaron concentraciones medianas más altas de BCMA soluble en los que no respondieron en comparación con los que respondieron al tratamiento. BCMA se expresó consistentemente en células CD138+, y en la mayoría de los pacientes, se observó expresión en ≥ 50 % de células CD138+ en la MO.

Para concluir, los datos PK y PD respaldan un intervalo de dosis de 260 a 500 x 10⁶ células CAR-T+ viables de ide-cel. Las dosis más bajas no se han incluido como parte del intervalo de posología propuesto.

En animales, no se realizaron los estudios clásicos de toxicidad, ni de carcinogénesis o de genotoxicidad, pero se evaluó el riesgo de mutagénesis insercional y de transformación tumorigénica. No se observó policlonalidad ni preferencia de integración en o cerca de genes u oncogenes previamente involucrados en eventos adversos (EA) graves en ensayos de terapia génica (CCND2, LMO2, MDS1/EV11 o MN1). Los estudios *in vitro* con células de pacientes y donantes sanos no demostraron evidencia de transformación o inmortalización, tampoco hubo cambios sustanciales

en los fenotipos de las células CAR-T, ni en la proporción de las poblaciones CD4:CD8, ni disminuciones sustanciales en diversidad clonal en ninguna de las condiciones analizadas (27,30).

Eficacia

Diseño de los estudios

Estudio principal: MM-001

La eficacia del ide-cel se ha demostrado en el ensayo principal de fase II, [BB2121-MM-001 \(MM-001, KarMMa-1\)](#), abierto, multicéntrico y de un solo brazo (no controlado), en pacientes adultos con MMRR que habían recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38, y que habían presentado refractariedad a la última línea de tratamiento. Todos los pacientes debían haber recibido dos ciclos consecutivos de tratamiento para cada línea de tratamiento, excepto si la mejor respuesta era la progresión. Los pacientes incluidos debían presentar un estado funcional (PS, por sus siglas en inglés, *Performance Status*) 0 o 1 según la escala de evaluación del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*). Fueron excluidos del ensayo los pacientes previamente tratados con otras terapias dirigidas contra BCMA, alotrasplante de células hematopoyéticas, terapia génica previa u otro tratamiento previo con linfocitos T modificados genéticamente. También los pacientes con antecedentes de trastornos del Sistema Nervioso Central, SNC (como convulsiones), insuficiencia hepática, renal, medular, cardíaca o pulmonar, o tratamiento en curso con inmunosupresores.

Los análisis de eficacia se basaron en los datos de la población ITT (inscrita, por sus siglas en inglés, *Intention To Treat*).

El ensayo consistió en un periodo previo al tratamiento (selección, leucaféresis y tratamiento transitorio/ puente), un periodo de tratamiento (quimioterapia de linfodepleción e infusión de ide-cel); y un periodo posterior al tratamiento (aún en evaluación) durante un mínimo de 24 meses tras la infusión o hasta la documentación de progresión de la enfermedad. El periodo de quimioterapia de linfodepleción consistió en un ciclo de 3 días de ciclofosfamida y fludarabina (perfusión diaria) comenzando 5 días antes de la fecha prevista de infusión de ide-cel. Los pacientes permanecían hospitalizados durante 14 días tras la infusión de ide-cel para monitorizar el tratamiento y tratar los posibles casos de SLC y neurotoxicidad.

Las dosis probadas en el ensayo clínico fueron 150, 300 o 450 × 10⁶ linfocitos CAR-T+ por infusión. El intervalo de dosis permitido era de 150 a 540 × 10⁶ linfocitos CAR-T+. La mediana de dosis real recibida de entre todas las dosis objetivo del ensayo clínico fue de 315,3 × 10⁶ linfocitos CAR-T+. Los últimos datos actualizados proceden de una mediana de seguimiento del total de pacientes tratados con ide-cel, de 19,9 meses.

La variable principal fue la Tasa de Respuesta Global (TRG) definida como el porcentaje de sujetos que lograron una Respuesta Parcial (RP) o mejor (Respuesta Completa estricta (RCe) + RC + MBRP [Muy Buena RP] + RP) evaluado por un Comité de Revisión Independiente (CRI). El criterio de valoración secundario clave fue la tasa de RC, evaluado también por un CRI. También se evaluaron otras variables secundarias, como la EMR determinada mediante secuenciación de última generación (NGS, por sus siglas en inglés, *Next Generation Sequencing*), la Supervivencia Global (SG), la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), la Duración de la Respuesta (DR), y el tiempo hasta la respuesta RP o mejor (TRP).

Estudios de soporte de la autorización de comercialización

El [estudio CRB-401](#) (34) se trataba de un estudio “*first-in-human*” de fase I, no aleatorizado, abierto, multicéntrico que incluía dos fases, una de escalado de dosis y otra de expansión de dosis. Este estudio proporcionó datos de apoyo de

eficacia en una población de pacientes similar, y con los mismos niveles de dosis finales que los utilizados en el estudio MM-001. El objetivo era determinar la dosis máxima tolerada y confirmar la seguridad de la dosis escogida.

Se realizó un estudio retrospectivo global, no intervencionista (NDS-MM-003 o KarMMa-RW) (35) para generar un brazo de comparación externo para el estudio MM-001, que incluye datos de 190 pacientes con MMRR tratados con las terapias disponibles actualmente.

Se realizó también una revisión sistemática (resultados aún no se han publicado) que incluía 11 estudios en condiciones reales y 13 ensayos clínicos (EC) para comprender mejor la eficacia de ide-cel en el contexto terapéutico actual (evaluando terapias aprobadas y sin autorizar). De los EC, se seleccionaron dos estudios para realizar comparaciones indirectas ajustadas por características basales, factores de pronóstico y modificadores de efectos: el estudio principal de selinexor en combinación con D (STORM-II), y el de belantamab mafodotina (DREAMM2).

Estudios necesarios en el contexto de la autorización condicional

Con el fin de confirmar la eficacia y seguridad de ide-cel en pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos tres tratamientos previos, el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) debía presentar datos de seguimiento de 24 meses posteriores a la infusión de ide-cel (en la población inscrita y tratada), del estudio principal KarMMa-1 (MM-001). Los datos actualizados que han sido publicados se han descrito en el apartado de resultados.

Por otro lado, se solicitó como parte de los requisitos de autorización condicional la presentación de los resultados de un estudio de fase III KarMMa-3 (MM-003) que compara la eficacia y la seguridad de ide-cel frente a regímenes estándar con triple terapia en 34 sujetos con MMRR. Los datos de un análisis intermedio fueron publicados en febrero de 2023, y se comentan en el apartado de resultados. Este estudio aún se encuentra en curso, y los datos del mismo serán evaluados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*) tras la finalización del ensayo.

Resultados

Estudio principal: MM-001, KarMMa-1

De los 140 pacientes que fueron incluidos (es decir, que se sometieron a la leucaféresis), 128 pacientes recibieron la infusión de ide-cel. De los 140 pacientes, solo uno no recibió el medicamento debido a un fallo de fabricación. Once pacientes no fueron tratados con ide-cel, por decisión del médico (n = 3), retirada del paciente (n = 4), acontecimientos adversos (n = 1), progresión de la enfermedad (n = 1) o muerte (n = 2) antes del tratamiento. Se permitió la administración de tratamientos antineoplásicos que el paciente ya hubiera recibido antes para el control de la enfermedad (de manera temporal entre la aféresis y la linfodepleción), respetando un margen de al menos 14 días entre la última dosis y el inicio de la quimioterapia de linfodepleción (87,5 % de los pacientes recibió tratamiento antineoplásico: 70 % dexametasona, 37 % ciclofosfamida, 28 % daratumumab, 23 % carfilzomib, 20 % bortezomib, y 19 % pomalidomida).

Los pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 60,5 años (intervalo de 33-78), 58,6 % eran hombres, el tiempo medio desde el diagnóstico fue 6 años (intervalo de 1 a 18 años), 32,9 % presentaban un riesgo citogenético alto, el 93,6 % habían recibido al menos un ASCT (n = 131) y eran pacientes pretratados, con una mediana de 6 (intervalo: 3; 17) regímenes previos y 83,6 % triple-refractarios. Los pacientes presentaban en su mayoría, un estadio ECOG 0-1 (42,9 % estadio 0, 55 % estadio 1, y sólo un 2,1 % estadio 2). Según la escala R-ISS, el 10 % de los pacientes presentaban un estadio I, 69,3 % estadio II, y 18,6 % estadio III. Los participantes con enfermedad en estadio III (según (R)-ISS), enfermedad extramedular y características citogenéticas de alto riesgo estuvieron representados. La población europea estaba representada por la inclusión de 33 pacientes de varios países de la UE.

En la población ITT, la TRG en los niveles de dosis objetivo de 150 a 450 x 10⁶ células CAR-T+, fue del 67,1 % (IC 95 %: 59,4 a 74,9; valor de p < 0,0001), datos que fueron estadísticamente significativos y más altos que el límite del 50 % preespecificado para calcular el tamaño muestral con una potencia del 99% y un nivel de significación del 0,05. En la población tratada, la TRG fue del 73,4 % (IC 95 %: 65,8 a 81,1). La tasa de RC (RC o mejor) en la población inscrita fue del 30,0 % (IC 95 %: 22,4 a 37,6) y en la población tratada del 32,8 % (IC 95 %: 24,7 a 40,9). Ver Tabla 2 de resumen de eficacia basado en el estudio principal MM-001.

El efecto de ide-cel fue respaldado por criterios de valoración secundarios: la mayoría de los pacientes que alcanzaron la RC también alcanzaron la EMR por secuenciación masiva (en los casos en los que fue evaluable), y la negatividad fue confirmada en al menos 26 % de los pacientes tratados. Por otro lado, después de una mediana de seguimiento de 19,9 meses (fecha de corte de datos 21 de diciembre de 2020) (30,35), la DR en pacientes con al menos una RP fue de 10,6 meses (IC 95 %: 8,0 a 11,4).

Además, con fecha de corte de datos previa, 7 de abril de 2020, y una mediana de seguimiento de 15,4 meses, la mediana de SLP fue de 8,3 meses (IC 95 %: 6,7 a 12,0) y el 75,0 % de los sujetos habían progresado o muerto. Con la dosis objetivo de 450 x 10⁶ células CAR-T+, la mediana de SLP fue de 12,1 meses (IC 95 %: 7,5 a 12,4) con una tasa de eventos del 63,0 %. La mediana de SG fue de 21,4 meses (IC 95 %: 19,3 a NE); y el 60,7 % de los pacientes había progresado o muerto. La proporción de SG media a los 12 meses fue de 81,2 % ± 58 (error estándar). Con la dosis objetivo de 450 x 10⁶ linfocitos CAR-T+, la mediana de SG fue No Estimable (NE) y la proporción de supervivencia a los 18 meses desde la infusión fue del 70,4 %. Los datos de supervivencia de la última fecha de corte de datos, resultado de la evaluación de los datos tras dos años de seguimiento, están en consonancia con los datos proporcionados en este informe.

La mayoría de los subgrupos evaluados (preespecificados): edad, sexo, raza, etnia, dosis, estadio según ISS, expresión BCMA, porcentaje de células plasmáticas, plasmocitoma extramedular, regímenes previos de terapia anti-mieloma, tipo de refractariedad, lograron una tasa de respuesta en línea con la TRG de la población general. Pero solo los análisis de la TRG y la RC estaban corregidos frente a multiplicidad, y el pequeño tamaño muestral no permite extraer conclusiones claras en estos subgrupos. Los resultados publicados de eficacia de la cohorte japonesa de KarMMa-2 con un seguimiento de mediana de 12,9 meses, están en consonancia con los resultados observados en la cohorte general (36).

La reducción de los niveles de BCMA libre circulante en el suero se correlacionaba con una respuesta a ide-cel. La media de C_{max} y mediana del AUC₀₋₂₈ en los que respondieron (n = 93) en comparación con la media y mediana correspondiente en los que no respondieron (n = 34) fue aproximadamente 4,5 y 5,5 veces más alta respectivamente. Y el aumento de los niveles de BCMA soluble se correlacionó con la pérdida de los niveles del transgén ide-cel y la recaída después (22).

En lo que respecta a la calidad de vida, tras revisión de los resultados informados por el paciente a través de cuestionarios de paciente (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EuroQoL 5DL), las encuestas del estudio KarMMa-1 revelaron una mejora clínicamente significativa en la calidad de vida (en particular mejoras en la fatiga, dolor, funcionalidad física) (37) tras la infusión de ide-cel.

Estudios de soporte de la autorización de comercialización

Estudio CRB-401 de búsqueda de dosis (32)

El intervalo de dosis de ide-cel propuesto fue de 150 a 540 x 10⁶ células CAR-T+, siendo la dosis objetivo de 450 x 10⁶ células CAR-T+. Para respaldar la aprobación de este intervalo de dosis, se proporcionaron los resultados de eficacia combinados del estudio MM-001 y del estudio CRB-401. En comparación con MM-001, en CRB-401 había menos

pacientes triple-refractarios (75,0 % frente a 84,4 % del MM-001), refractarios AcMo anti-CD38 (87,5 % frente a 93,5 %) y que habían recibido terapia puente (53,6 % frente a 87,5 %).

Tanto en el estudio MM-001 como en el CRB-401, hubo un aumento numérico en las tasas de respuesta para cada nivel de dosis. Las tasas de respuesta más altas se observaron con la dosis objetivo de 450×10^6 células CAR-T+, con resultados consistentes en los dos estudios. La dosis de 300×10^6 linfocitos CAR-T+ solo se investigó en el estudio MM-001 con tasas de respuesta cercanas a las observadas para la dosis diana de 450×10^6 linfocitos CAR-T+. Se observó una respuesta clínica reducida en el nivel de dosis de 150×10^6 tanto en el estudio de apoyo como en el principal, y no se puede concluir un beneficio/riesgo positivo para el nivel de dosis de 150×10^6 células CAR-T+. Es por ello que el intervalo de dosis se ha restringido a $300-450 \times 10^6$ células CAR-T+ correspondientes a 260 a 420×10^6 células CAR-T+ viables.

Tanto en el estudio principal como en los de apoyo, se permitió el retratamiento para lograr una mejor respuesta a la infusión inicial de ide-cel. Las respuestas en la población retratada en el estudio MM-001 fueron de una TRG del 20,7% (6/29) y solo se informaron 5 RP (17,2 %) y 1 MBRP (3,4 %) de los 29 pacientes (31 desde la actualización del último corte de datos) tratados nuevamente, y se observó una SLP limitada (1,0 mes, IC 95 %: 0,95; 1,97). La DR para respondedores fue de 1,9 a 6,8 meses frente a una media de 10,6 en los primeros respondedores. En el estudio de apoyo (CRB-401), 17 pacientes recibieron retratamiento con un TRG informado del 11,8 % (2/17) siendo MBRP la mejor respuesta en general. En el estudio MM-001, los 6 pacientes que lograron una respuesta eran negativos para anticuerpos anti-ide-cel (ADA, por sus siglas en inglés, *Anti-Drug Antibodies*) antes del retratamiento con ide-cel, mientras que ninguno de los 17 pacientes ADA positivos logró una respuesta. En 9 (31 %) de estos sujetos, se informó de Eventos Adversos (EA) que llevaron a la muerte.

Se realizó un análisis de comparación indirecta ajustado (estudio NDS-MM-003 o KarMMA-RW) (38), comparando 128 de los pacientes tratados con ide-cel en el ensayo principal, con 190 pacientes con criterios de elegibilidad similares obtenidos a partir de un conjunto de datos de pacientes del "mundo real" recopilados de varias fuentes, incluidas bases de datos y centros clínicos (de los cuales 76-80 pacientes presentaban las mismas características basales que los de la cohorte del estudio KarMMA-1). Se demostró un beneficio clínicamente relevante y estadísticamente significativo para ide-cel en todos los criterios de valoración de eficacia predefinidos, con una TRG del 69,4 % (IC 95 %: 60,3 % a 80,0%) para el ide-cel en la población ITT en el EC, frente al 32,0 % (IC 95 %: 24,1 % a 42,5 %) para la cohorte elegible de la población real (Riesgo Relativo (RR) 2,2; IC 95%: 1,5 a 3,1; valor de $p < 0,0001$). La DR fue de 11 meses (IC 95 %: 10,7 a 11,3) en el 73,4 % de pacientes respondedores tratados con ide-cel versus 9 meses (IC del 95%: 7,5 a 10,4) en el 30,5% de los pacientes elegibles de la población "mundo real" (Cociente del riesgo, *Hazard Ratio* (HR) de 0,62; IC 95%: 0,3 a 1,16; valor de $p = 0,1372$). El HR actualizado para la SLP fue del 0,45 (IC 95 %: 0,32 a 0,64; valor de $p < 0,0001$) a favor de ide-cel, y para la SG fue del 0,46 (IC 95 %: 0,29 a 0,73, valor de $p = 0,001$).

La revisión sistemática analizó principalmente estudios "en condiciones reales" y EC, la mayoría de pequeño tamaño realizados en un solo centro y de fases I/II. La población incluida era mayoritariamente caucásica, y la media de los pacientes incluidos era de 60-67 años. En los estudios "en condiciones reales" la TRG varió del 23 % al 90 %, lo que probablemente refleja la heterogeneidad de los distintos tratamientos y los pequeños tamaños muestrales. La SLP notificada variaba de 2,2-7 meses y la SG variaba de 5,6-16 meses. En lo que respecta a los EC ($n = 13$), con la excepción de los ensayos para el belantamab mafodotina y selinexor en combinación con D, el resto informaron de resultados para terapias no autorizadas y, como tal, los datos no se consideran muy relevantes de cara a la solicitud de autorización del medicamento. Cabe mencionar que en los 4 EC de terapias CAR-T, la TRG variaba de 27-100 %, y para las terapias que no eran CAR-T (incluidas terapias dirigidas frente a BCMA y otras que no) varió de 21-48 %. En lo que se refiere a las comparaciones indirectas ajustadas de ide-cel frente a selinexor con D y el belantamab mafodotina, los resultados mostraron un beneficio de ide-cel en términos de TRG (la razón de probabilidades, Odds ratio fue de 5,07 y de 3,08 a favor de ide-cel, respectivamente), y la DR (mediana de 10,68 meses con ide-cel versus 4,4 meses con

Selinexor; y cociente del riesgo, HR de 0,74 a favor de ide-cel versus belantamab mafodotina) en la población inscrita (39). No obstante, las poblaciones de estudio fueron generalmente más pretratadas y más refractarias que las del estudio MM-001.

Estudio MM-003, KarMMa-3 (40)

Los resultados de un análisis intermedio de eficacia del estudio KarMMa-3, MM-003, fueron publicados en febrero de 2023, (con aproximadamente el 80 % de los datos) donde se evalúa la eficacia y seguridad comparada de ide-cel frente a regímenes estándar en sujetos triple-refractarios con MMRR que habían recibido de 2-4 regímenes previos. El objetivo del ensayo fue comparar ide-cel frente a otras terapias convencionales (daratumumab, pomalidomida y D; carfilzomib y D; elotuzumab, pomalidomida y D; ixazomib, lenalidomida y D; daratumumab, bortezomib y D).

Un total de 386 pacientes fueron aleatorizados: 254 pacientes a ide-cel y 132 a un régimen estándar de tratamiento de los cinco regímenes que se seleccionaron para el estudio. Se realizó una aleatorización estratificada en base a la edad (< 65 años frente a > 65 años), número de terapias previas (2 frente a 3 o 4) y perfil citogenético de alto riesgo (presencia frente ausencia o desconocido de anomalías cromosómicas, donde presencia era definida como t (4; 14), t (14; 16) o del (17p13).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población ITT. Del brazo de tratamiento con ide-cel, 249 pacientes se sometieron a leucaféresis, y un paciente recibió tratamiento puente sin llevar a cabo aféresis, siendo así el grupo de tratamiento de 250 personas. En este brazo, 225 pacientes recibieron una dosis de ide-cel, mientras que, en brazo de los regímenes estándar, 126 pacientes recibieron el tratamiento.

Los pacientes recibieron una única dosis de ide-cel por infusión IV, que variaba desde 150 a 450 × 10⁶ células CAR-T+, mismo intervalo que en el ensayo principal. El tratamiento con los regímenes estándar se llevó a discreción del investigador, y la terapia fue continuada hasta la ocurrencia de progresión de la enfermedad o efectos tóxicos inaceptables o retirada del estudio. Los pacientes fueron evaluados durante 24 meses después de la infusión de ide-cel, y posteriormente cada 3 meses (en particular para la obtención de los datos de SG) hasta que se dio el caso de progresión de la enfermedad o el final del EC (final esperado del estudio 5 años tras la aleatorización del último paciente).

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada según un CRI de acuerdo a los criterios IMWG. Otras variables secundarias clave fueron la TRG evaluada por un CRI, y la SG. Otras variables secundarias adicionales incluyeron el tiempo hasta la respuesta, DR, EMR, perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Las características basales de los pacientes, en general estaban bien equilibradas entre los dos brazos de tratamiento, excepto para la raza negra (hubo 7 % de pacientes de raza negra en el brazo de tratamiento con ide-cel frente al 14 % en el brazo de regímenes estándar). Un total de 107 pacientes en el brazo de ide-cel (42 %) y de 61 pacientes (46%) en el brazo con los comparadores presentaban anomalías citogenéticas de alto riesgo. En ambos brazos, la mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de aproximadamente 4 años, y el tiempo medio de progresión tras la última terapia antimieloma fue aproximadamente 7 meses. La mediana del número de regímenes anteriores fue de 3 (intervalo de 2 a 4) en ambos brazos. Un total de 66-67 % de los pacientes (164 pacientes en el brazo de ide-cel y 89 en el brazo del régimen estándar) tenían enfermedad refractaria a tres terapias previas. El 95% tenía enfermedad refractaria a daratumumab.

Tras una mediana de seguimiento de 18,6 meses, la mediana de SLP (variable principal) fue de 13,3 meses en el grupo de ide-cel (IC 95 %: 11,8 a 16,1), en comparación con 4,4 meses en el grupo de régimen estándar (IC 95 %: 3,4 a 5,9); con un HR de progresión de la enfermedad o muerte = 0,49 (IC 95 %: 0,38 a 0,65; valor de p <0,001). Se produjo una TRG en el 71 % de los pacientes del grupo de ide-cel (IC 95 %: 66 a 77) y en el 42 % de los del grupo de régimen estándar (IC

95 %: 33 a 50); el Odds ratio fue de 3,47 (IC 95 %: 2,24 a 5,39; valor de $p < 0,001$); con RC en el 39% y el 5%, respectivamente. Los datos sobre la SG aún se consideran inmaduros.

La mediana del tiempo de respuesta fue de 2,9 meses (intervalo de 0,5 a 13) entre los pacientes del brazo de tratamiento con ide-cel y de 2,1 meses (intervalo 0,9 a 9,4) entre los del brazo de tratamiento con el régimen estándar. La mediana de la DR fue de 14,8 meses (IC 95 %: 12 a 18,6) en el brazo de ide-cel frente a 9,7 meses (IC 95 %: 5,4 a 16,3) en el brazo de regímenes estándar. La EMR fue confirmada en el 20 % ($n = 51$) de los pacientes del brazo de tratamiento con ide-cel en los que se había confirmado la RC frente al 1 % ($n = 1$) en el brazo de tratamiento estándar.

El aumento en la mediana de la SLP en el brazo de tratamiento con ide-cel fue consistente en los diferentes subgrupos (en particular de edad, raza, número de tratamientos previos, presencia o ausencia de perfil citogenético de alto riesgo, presencia de plasmocitoma extramedular, carga tumoral y ser refractario a otros tratamientos).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los estudios clínicos realizados presentan un beneficio clínico en la población seleccionada de los EC de pacientes refractarios a tres regímenes de tratamiento. Los resultados de la eficacia y seguridad de ide-cel se han demostrado a través del ensayo principal de fase II, de un solo brazo. Se trata de un ensayo multicéntrico y multinacional, y la población europea está representada mediante la inclusión de 33 pacientes de diferentes países de la Unión Europea (UE), donde se incluye población española y de países del mediterráneo.

La variable de eficacia elegida como variable principal (TRG) es apropiada para demostrar eficacia de actividad del compuesto, y lo mismo ocurre para las variables secundarias (RC, SLP, SG, DR, EMR, TRP), sin embargo, es una variable subrogada que no siempre nos proporciona datos del beneficio clínico en SG. Además, la variable principal TRG y la variable secundaria clave RC, han estado evaluadas por un CRI lo cual da validez a los resultados, evitando así el sesgo a favor del ide-cel.

No obstante, existe incertidumbre debido principalmente a:

- El tamaño de la base de datos del estudio principal, con pacientes tratados con ide-cel resulta insuficiente para valorar de manera robusta la eficacia y seguridad del tratamiento global, si bien ha quedado respaldado por los resultados del estudio KarMMa-3, de reciente publicación.
- La población de pacientes del estudio principal MM-001 fue muy seleccionada, pacientes con una mediana de edad de 61 años, con buen estado funcional (grado funcional 0-1), selectiva con respecto a comorbilidades y que había sido sometida previamente a al menos un ASCT (93,6%), así, no en todos los casos la población de pacientes con MMRR que han recibido tres líneas de tratamiento se ve representada. Los datos sobre pacientes menos refractarios (es decir, mono o doble-refractarios), pacientes ≥ 75 años, con comorbilidades o no candidatos a ASCT al diagnóstico, son limitados en el ensayo principal y faltan datos comparativos sólidos sobre el beneficio en estas poblaciones. Se han proporcionado datos de pacientes menos refractarios con dos líneas previas de tratamiento en el estudio KarMMa-3.
- Los pacientes previamente tratados con otras terapias dirigidas contra BCMA fueron excluidos del ensayo principal. No existen datos publicados de la eficacia de secuenciar tratamientos con un mecanismo anti-BCMA, por lo tanto, existe incertidumbre a la hora de valorar el tratamiento secuencial.
- Según la directriz europea de la Agencia Europea de Medicamentos, EMA (por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*) (41), en los estudios en fase II, se recomienda la inclusión de un brazo de control aleatorizado, particularmente cuando el ensayo de fase II se prevé que sea un ensayo principal confirmatorio. Es cierto que el TAC ha presentado evaluación indirecta de soporte, con datos de medicamentos utilizados en

la práctica clínica. Estos datos externos brindan una contextualización de los resultados del estudio, sin embargo, no sólo los datos entre los estudios son muy heterogéneos, lo que compromete la representatividad de los datos poblacionales, sino que existe el riesgo de sesgo debido a diferencias de diseño que no se pueden ajustar estadísticamente, y además no se ha tenido en cuenta el potencial impacto de factores pronósticos y modificadores, de efectos no medidos y no contabilizados en el modelo, de datos faltantes, o la inclusión de distintos períodos. Se han publicado los resultados intermedios del estudio en fase III, MM-003, estudio aleatorizado con varios comparadores, que no estaba disponible en el momento de la autorización de comercialización condicional (40), pero que es necesario para solicitar una autorización completa. En este estudio se compara el efecto de ide-cel con el tratamiento estándar, basado en una combinación de tres medicamentos, donde se puede observar que ide-cel aumenta la SLP frente a los comparadores, con una TRG asociada que también ha resultado superior. Los datos de este estudio se consideran clínicamente relevantes, ya que reducen en cierto modo, muchas de las limitaciones encontradas en el estudio principal y mejoran el posicionamiento terapéutico del medicamento objeto de evaluación. Cabe enfatizar, que fue el primer medicamento de terapia génica que dispuso de un ensayo comparativo frente a varios estándares de tratamiento. Ahora se dispone ya de los resultados de otra terapia alternativa en un estudio comparativo en fase III, el medicamento basado también en células CAR-T, cilta-cel (42).

- No se pueden extraer conclusiones del beneficio clínico a largo plazo de este tratamiento ya que se ha estudiado hasta al menos una mediana de 19,9 meses para la TRG (datos de seguimiento de dos años de duración), si bien la esperanza de vida en este tipo de pacientes no suele superar los 12 meses.

Evaluaciones por otros organismos

The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADHT) ha considerado que faltaban datos comparativos y que, por lo tanto, se desconoce el alcance del beneficio clínico previsto más allá del período de observación del EC (43).

En Francia, la *Haute Autorité de Santé (HAS)* (44) ha considerado que, en base a la evidencia disponible, es un tratamiento de cuarta línea o más, según la indicación para MMRR. Dada la ausencia de datos comparativos metodológicamente sólidos, no ha especificado el lugar de ide-cel frente a belantamb mafodotina. La HAS ha considerado que el beneficio clínico de ide-cel es importante en los pacientes en los que está indicado.

Seguridad

La seguridad de idecabtagén vicleucel en MMRR se ha evaluado en base a los datos de 7 estudios clínicos en marcha (5 estudios de intervención y 2 estudios de seguimiento a largo plazo, LTFU, por sus siglas en inglés, *Long Term Follow-Up*). Los principales datos proceden del estudio principal MM-001 (n = 128 sujetos tratados) junto con datos del estudio de escalada de dosis CRB-401 (n = 56 sujetos tratados), en total 184 sujetos y la mayoría de los sujetos incluidos tenían menos de 65 años y tenían un buen estado funcional. Los datos de seguridad proceden principalmente de un período con una mediana seguimiento de 15,4, aunque se han revisado los datos de seguimiento de 24 meses de duración, de la última fecha de corte de datos, 21 de diciembre 2020.

Ningún sujeto en los estudios MM-001 o CRB-401 interrumpió los estudios debido a un EA tras la quimioterapia de linfodepleción, o el tratamiento con ide-cel.

En el estudio MM-001 (fecha de corte de 7 de abril de 2020, con mediana de seguimiento de 15,4 meses), un total de 58 (45,3 %) de los 128 sujetos tratados con ide-cel abandonaron las diferentes fases del estudio después de la infusión inicial. Los motivos más comunes fueron muerte (24,2 %), otras causas reportadas por el sujeto (20,3 %)). De ellos, 5 sujetos ingresaron en un estudio de LTFU, (GC-LTFU-001) para ser monitorizados. En el estudio CRB-401, 71,4 % sujetos

interrumpieron el estudio debido a enfermedad progresiva (EP) (48,2 %) o muerte (10,7 %) o por retirada de su consentimiento u otras causas (10,7 % y 1,8 % respectivamente). De los 34 sujetos que interrumpieron el estudio por motivos distintos a la muerte, 21 sujetos ingresaron en el estudio LTFU (GC-LTFU-001) para continuar con el seguimiento.

En general, los datos evaluados como parte de una obligación específica de la autorización condicional, con un seguimiento de 24 meses (fecha de corte de datos 21 de diciembre 2020) no han proporcionado nuevos datos de seguridad relevantes. Los datos de abandonos y de muertes reportadas fueron casi del doble con respecto a la última fecha de corte reportada.

En general, los EA observados son consistentes con el mecanismo de acción de las terapias con células CAR-T. Teniendo en cuenta los datos del estudio principal: SLC (81 %), toxicidad neurológica (18- 68 %), citopenias (95,7-96,9 %, donde la neutropenia se reportó en el 94 % de los pacientes), infecciones (53,8 % inespecíficas de patógeno, 26,1 % virales, 21,7 % infecciones del tracto respiratorio superior), fatiga (39,1 %), diarrea (36,4 %), hipopotasemia (34,2 %), hipofosfatemia y náuseas (32,6 % cada una), piroxia (28,8 %), tos (27,2 %), dolor de cabeza (23,9 %), hipomagnesemia (22,3 %), artralgia (20,7 %), edema periférico (20,1 %), hipogammagobulinemia (19,6 %). Otros EA que ocurrieron a baja frecuencia pero que se consideran clínicamente importantes son neumonía (10,3 %), temblor (8,2 %), afasia, encefalopatía y síncope (4,3 % cada uno).

La mayoría de EA de grado 3-4 fueron eventos hematológicos. Los EA de grado 5 se reportaron en el 18,5 % de los pacientes, y las mayores frecuencias reportadas incluían deterioro físico, neumonía y fallo respiratorio.

Se ha sugerido que estos problemas de seguridad deberían de ser manejables en todos los niveles de dosis a través de un uso adecuado de la FT y de las medidas adicionales de minimización de riesgos propuestas. Los EA fueron generalmente similares en todos los niveles de dosis. La frecuencia de EA reportada fue mayor durante las primeras 8 semanas después de la infusión de ide-cel en comparación con las 8 semanas consiguientes, con algunas excepciones como las infecciones y la hipogammagobulinemia.

EA de interés:

- **Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) y Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM):** el 81,0 % de los pacientes del estudio principal presentó SLC con frecuencia creciente a medida que aumentaba la dosis. El SLC ocurre en los primeros días posteriores al tratamiento, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,0 día (intervalo: 1 a 17 días) y la mediana de duración fue de 5,0 días (intervalo: 1 a 63). La mediana de tiempo hasta el inicio fue más corta y la mediana de duración fue más larga para el nivel de dosis más alto. Todos los casos se observaron dentro de las primeras 8 semanas después de la infusión de ide-cel.

SAM es una condición muy rara y potencialmente mortal. Se notificó SAM en 4 (3,1 %) sujetos en el ensayo principal: 1 sujeto con una dosis objetivo de 300×10^6 linfocitos CAR-T+ y 3 sujetos con una dosis objetivo de 450×10^6 linfocitos CAR-T+.
- **Toxicidad neurológica:** se informaron EA neurológicos por varios métodos con porcentajes que variaban del 18 al 68 % (datos procedentes del estudio principal, pero con datos similares en el estudio de escalado de dosis). La neurotoxicidad de grado 3 fue baja, pero dosis-dependiente. Por otro lado, la mediana del tiempo hasta la aparición de la primera reacción fue de 2 días (intervalo: 1 a 10), y la mediana de la duración fue de 3 días (intervalo: 1 a 26).
- **Citopenias:** el 95,7 % de los pacientes en el análisis combinado tuvieron citopenia las primeras 8 semanas. No hubo un claro aumento dependiente de la dosis y la frecuencia fue en general más alta para la dosis más baja de 150×10^6 .

- **Infecciones:** en general, la elevada frecuencia de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, es esperable en sujetos con MM que han recibido un tratamiento previo de quimioterapia de linfodepleción.
- **Neoplasias malignas secundarias:** en los niveles de dosis del ensayo de 150 a 450 × 10⁶ células CAR-T+, no se informaron neoplasias malignas secundarias por oncogénesis de inserción después de la infusión de ide-cel en la fecha de corte de datos (7 de abril de 2020). Se informaron otras neoplasias malignas secundarias (no de origen en células T) en 17 (9,2 %) de 184 sujetos tratados con ide-cel después de la infusión y retratamiento con el mismo.

Las neoplasias malignas secundarias se informaron con mayor frecuencia en sujetos con anticuerpos anti-ide-cel (ADA positivo) después de la infusión inicial de ide-cel, en comparación con los sujetos ADA negativos.

El TAC ha informado que en el estudio post-comercialización de seguridad (PASS BB2121-MM-006) solo se analizarán las neoplasias malignas secundarias de origen de células T positivas para el transgén ide-cel, pero en el resto de estudios clínicos anteriores y en curso, se realizarán pruebas para el transgén en todas las neoplasias malignas secundarias.

- **Muertes:** la incidencia de muertes por todas las causas de todos los datos agrupados, fue alta, n = 64 (34 en el estudio principal MM-001 y 14 en el estudio CRB-401). De las 64 muertes, 45 ocurrieron después de la infusión inicial de ide-cel y 19 muertes ocurrieron después del retratamiento con ide-cel. En la mayoría de los casos, la causa de muerte estuvo relacionada con la enfermedad de base. En otros la causa fue debido a SLC o por infecciones (infección fúngica, mucormicosis, infección del tracto respiratorio y hematoma subdural).
- **Otros hallazgos de seguridad:**

Los cambios en los parámetros de laboratorio de hematología, bioquímica sanguínea y coagulación fueron generalmente consistentes con el perfil de EA informado de ide-cel. Se reportó mayor frecuencia de leucopenia en el 28,1 % de los sujetos del estudio principal. No se han identificado biomarcadores FD relevantes para la seguridad.

Diferencias demográficas: No se reportaron diferencias con respecto al sexo y los grupos de edad y los EA. En las mujeres se observó un porcentaje mayor de SLC (23,6% en mujeres versus 13,4% en hombres). El conjunto de datos disponible era demasiado pequeño para buscar tendencias en grupos raciales.

El VIH y el lentivirus utilizado para fabricar ide-cel tienen tramos cortos y limitados de material genético (ARN) idéntico. Podría haber interferencias en lo que se refiere a pruebas serológicas de determinación de VIH.

Vacunas vivas: No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas durante o después del tratamiento con ide-cel y por ello no se recomienda la vacunación con vacunas vivas durante al menos 6 semanas antes del inicio de la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento con ide-cel.

Inmunogenicidad: un número considerable de pacientes generaron ADA posteriores a la infusión. En el mes 12, el 62,1 % de los pacientes eran ADA+ en el estudio MM-001, y el 80 % en el estudio CRB-401.

Datos de seguridad del estudio en fase III, KarMMa-3, MM-003

Los EA informados del tratamiento con ide-cel durante el estudio en fase III, KarMMa-3, están en consonancia con lo observado en el ensayo principal KarMMa-1.

Se informó de EA en 248 de 250 pacientes (99 %) en el brazo de ide-cel y en 123 de 126 (98 %) en el brazo de régimen estándar, con EA de grado 3 o 4 que ocurrieron en 233 (93 %) y 94 (75 %), respectivamente. Los EA hematológicos más

comunes fueron neutropenia (en el 78 % de los pacientes en el brazo de ide-cel y en el 44% de los del brazo del régimen estándar), anemia (en 66 % y 36 %, respectivamente), y trombocitopenia (en 54 % y 29 %, respectivamente).

La infección ocurrió en 146 pacientes (58 %) en el brazo de ide-cel y en 68 pacientes (54 %) en el brazo de régimen estándar; ocurrieron eventos de grado 3 o 4 en 61 (24 %) y 23 (18 %), respectivamente. Las infecciones más comunes fueron infección del tracto respiratorio superior (en 29 pacientes [12 %] en el brazo de tratamiento con ide-cel y en 9 [7 %] en el brazo del régimen estándar) y neumonía (en 26 [10%] y 9 [7 %], respectivamente).

Ocurrieron EA relacionados con el tratamiento de grado 5 en 6 de 225 pacientes (3 %) en el brazo de ide-cel y en 1 de 126 pacientes (1 %) en el grupo de pacientes tratados con un régimen estándar). La incidencia neoplasias malignas secundarias fue similar en el brazo de ide-cel y el brazo de régimen estándar (6 % y 4 %, respectivamente). El SLC tuvo lugar en 197 de 225 pacientes (88 %) que recibieron ide-cel y fue en su mayoría de grado 1 o 2 (en 186 [83 %]).

Ocurrieron eventos neurotóxicos identificados por el investigador en 34 de 225 pacientes (15 %) en el brazo de ide-cel y eran en su mayoría de grado 1 o 2 (en el 12 %); un total de 7 pacientes (3 %) tuvieron un evento neurotóxico de grado 3 o superior. Se notificó encefalopatía en 1 paciente 317 días después de la infusión de ide-cel; el evento fue considerado por el investigador como relacionado al empeoramiento de la neumonía y al *Clostridium difficile* colitis, no al tratamiento con ide-cel.

En la población ITT, 109 pacientes murieron durante el ensayo (28 %), 75 (30 %) en el brazo de tratamiento con ide-cel y 34 (26 %) en el brazo de tratamiento con el régimen estándar. La muerte se debió más comúnmente a progresión de la enfermedad (en 44 pacientes [17 %] en el brazo de ide-cel y en 23 [17 %] de los pacientes tratados con el régimen estándar). La incidencia de muerte por enfermedad infecciosa fue similar en los dos grupos (12 pacientes [5 %] en el brazo con ide-cel y 6 [5 %] en el brazo de régimen estándar).

Valoración del beneficio clínico

Se considera que el beneficio clínico se ha demostrado en la población del estudio MM-001. Ide-cel tiene un mecanismo de acción diferente al de los otros tratamientos autorizados, y en el estudio principal ha demostrado alcanzar una TRG del 67,1%, y una mediana de DR de 10,6 meses en un grupo de pacientes altamente pretratados, con una mediana de edad de 60,5 años y con buen estado funcional. La respuesta clínica se encuentra por encima de los datos de evidencia directa e indirecta, en particular frente a los datos de medicamentos no basados en terapia génica: tratamientos utilizados en la práctica clínica basados en la utilización de 3 medicamentos, cohorte histórica del mundo real, así como los datos informados en la literatura (estudios incluidos en la revisión sistemática y las comparaciones indirectas con otros tratamientos estándar).

Las principales incertidumbres respecto a la eficacia de ide-cel en el contexto del EC principal, en particular, la magnitud y duración de los efectos “reales” puesto que este EC no tenía comparador, y el número de pacientes tratados que no era muy elevado, se han visto respaldadas y apoyadas por los resultados del estudio de fase III, KarMMa-3, donde se compara el uso de ide-cel con otras 5 combinaciones de medicamentos utilizados en la práctica clínica.

Para el nivel de dosis de 150×10^6 no se puede concluir un beneficio/riesgo positivo. Por lo tanto, el intervalo de dosis se ha restringido a 300 a 450×10^6 células CAR-T+, es decir, 260 a 420×10^6 células CAR-T+ viables.

Hay experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con una segunda dosis de ide-cel. Las respuestas después del retratamiento fueron poco frecuentes y menos duraderas en comparación con el tratamiento inicial. Además, se observaron desenlaces letales en pacientes retratados.

El perfil de toxicidad de ide-cel coincide en gran medida con el perfil de EA conocidos de las terapias con células CAR-T. Los principales problemas de seguridad son el SLC, las citopenias, las infecciones y la neurotoxicidad, y el

tratamiento se tolera cuando los EA se controlan activamente desde el principio. Sólo se han obtenido datos de EA más comunes debido al período de duración del ensayo principal (mediana de seguimiento de 19,9 meses), que, aunque es un tiempo razonable teniendo en cuenta que la esperanza de vida en estos pacientes no suele ser superior a los 12 meses, son necesarios más datos de seguridad a través de los EC propuestos a largo plazo para mejorar la caracterización de la seguridad de este medicamento.

Discusión

El estudio principal es un estudio abierto, de un solo brazo (MM-001, KarMMa-1; n = 140) de tratamiento con ide-cel en pacientes con MMRR. En una mediana de tiempo de seguimiento de 19,9 meses, la TRG fue del 81,5 % (IC 95 %: 68,6 % a 90,7 %) y la tasa de RC fue del 38,9 % (IC 95 %: 25,9 % a 53,1 %) en pacientes que recibieron la dosis objetivo de 450×10^6 células CAR-T (n = 54). Globalmente, los resultados sugieren que el tratamiento con ide-cel está asociado a una tasa de TRG (73,4%; IC 95 %: 65,8 % a 81,1 %) y RC (32,8%; IC 95 %: 24,7 % a 40,9 %) en pacientes con RRMM. Una mediana de la DR de 10,6 meses se considera relevante, ya que es indicativo de mayor respuesta profunda. Además, con una mediana de seguimiento de 15,4 meses, la mediana de la SLP fue de 12,1 meses y de la SG en la población inscrita de 21,4 meses. Otras variables secundarias (EMR y TRP) también demostraron el efecto del tratamiento con ide-cel, pero ninguno de estos resultados fue controlado por multiplicidad (al igual que las otras variables secundarias DR, SLP y SG) por lo que deben de interpretarse con cautela.

En general, se ha observado un claro efecto dosis-respuesta tanto para la frecuencia de respuesta, en la TRG y en la RC en ambos estudios de fase I y II.

La EMR podría constituir un marcador pronóstico de supervivencia superior a otros empleados en la práctica clínica habitual, como la citogenética, la escala R-ISS o la respuesta convencional, aunque esta relación no está confirmada de forma robusta; y en el caso de terapias avanzadas, se espera, además, que surjan nuevas técnicas de detección más específicas y con un mejor potencial de evaluar la respuesta. Teniendo esto en cuenta, en este estudio, se demostró EMR por secuenciación masiva negativa en el 26,0 % de los pacientes tratados (27,8 % en la dosis objetivo de 450×10^6 células CAR-T+), aunque es probable que pueda existir también una subestimación porque muchos pacientes no fueron evaluables para EMR. Los resultados de la calidad de vida demostraron mejoras en parámetros importantes relacionados con la salud (como funcionalidad física y emocional) pero se informaron de forma descriptiva y no se han podido interpretar correctamente debido a la falta de datos en las últimas mediciones.

En lo que se refiere al estudio de los niveles de BCMA libre circulante en suero en el EC principal, a través del análisis de los resultados se presume que dichos niveles pueden convertirse en un estándar de atención para monitorizar la respuesta a cualquier terapia anti-mieloma, ya que los niveles de BCMA libre disminuían después de la infusión de ide-cel hasta límites por debajo de detección a los dos meses, aunque la relación entre la concentración de BCMA libre circulante, y la respuesta a otros tratamientos diferentes de ide-cel no se ha estudiado. En el estudio MM-003, KarMMa-3, aunque las muestras evaluables de los pacientes tratados con ide-cel que se encontraban en progresión de la enfermedad fueron limitadas, se observó la expresión de BCMA en células tumorales de MO en pacientes con progresión de la enfermedad (en biopsias de pacientes). BCMA soluble en suero fue también detectado en los pacientes que presentaron progresión de enfermedad. Estos resultados, pueden utilizarse como generación de hipótesis para estudiar si los niveles de BCMA pueden utilizarse como un biomarcador de la respuesta al tratamiento.

Las respuestas después del retratamiento (n = 29 en estudio principal) fueron poco frecuentes y menos duraderas en comparación con el tratamiento inicial. Todos los segundos respondedores habían recibido una dosis más alta de células en comparación con su infusión original. Además, se observaron desenlaces letales en pacientes retratados.

En cuanto a los pacientes en recaída, los factores que conducen a la falta de eficacia en algunos pacientes con MM aún no se conocen bien. El número de líneas de tratamiento previas (3 vs ≥ 4), edad, o el hecho de tener enfermedad

extramedular, en general, no parece que pueda afectar a los resultados de ide-cel, aunque el limitado tamaño de los subgrupos dificulta la interpretación de los resultados (45). El desarrollo de anticuerpos anti-medicamento podría ser un mecanismo, pero también podría ser que los fragmentos transgénicos y/o murinos de los CAR sean procesados y presentados por HLA (complejo de antígenos de reconocimiento del sistema inmune requerido para el reconocimiento por parte de células T naturales) y sirvan como objetivo citotóxico de las células T (32). También es posible que niveles muy altos de BCMA soluble (sBCMA) con una carga tumoral alta puedan desempeñar un papel en el bloqueo e inactivación de los receptores de células CAR-T. La pérdida de antígeno tumoral parece ser un mecanismo de escape poco común después del tratamiento con ide-cel, y con otras terapias dirigidas contra BCMA, y hasta el momento, se han identificado pocos casos de pérdida de BCMA (46,47,48).

La mayoría de los anticuerpos aparecieron después de unos tres meses (ambos estudios) y la mayor parte de la expansión de las células CAR-T+ se produjo en el primer mes después de la infusión. Los análisis actualizados indican que la expansión de ide-cel y la respuesta tumoral se reducen en sujetos que son ADA+ cuando reciben una segunda administración de ide-cel. Esto parece sugerir que la formación de ADA después de la infusión de ide-cel tiene un impacto limitado en la expansión de las células CAR-T+ después de la primera infusión. Sin embargo, no se puede descartar un impacto negativo en la persistencia de células ide-cel a largo plazo.

En este sentido, se piensa que los pacientes que recaían no era tanto debido a la falta de expresión de BCMA en el tumor, sino más bien a una falta de persistencia de las células CAR-T+, por destrucción inmune o por agotamiento. De hecho, los pacientes que recaían después del tratamiento con ide-cel aún han podido responder a otros tratamientos dirigidos contra BCMA, como conjugados de anticuerpos y anticuerpos biespecíficos (49).

Los problemas de seguridad observados del uso de ide-cel son consistentes con el mecanismo de acción de las terapias con células CAR-T, en particular: SLC, SAM, toxicidad neurológica (incluyendo estado confusional y encefalopatía), citopenias, infecciones, neoplasias malignas y muertes.

La elevada frecuencia de citopenias es esperada dado que la quimioterapia de linfodepleción es una parte fundamental del tratamiento y se da solo unos días antes del tratamiento con ide-cel, no obstante, la duración de las mismas evidencia una contribución adicional del tratamiento con células CAR-T contra BCMA como un factor para profundizarlas y prolongarlas, como ya se ha descrito previamente, donde varios factores podrían estar involucrados (50,51). Es difícil comparar la frecuencia con las de otras terapias CAR-T debido a las diferencias en las poblaciones de pacientes y a los diferentes tratamientos. Las infecciones reportadas están en consonancia con otros datos previos de terapia con células CAR-T anti CD19 (52). Las neoplasias malignas secundarias son un riesgo bien conocido en pacientes con MM (53). Los pacientes con MM con supervivencia a largo plazo pueden desarrollar cualquier tipo de neoplasia secundaria, siendo uno de los más frecuentes la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y los Síndromes Mielodisplásicos (SMD). Se debe tener en cuenta que los pacientes tratados en el estudio MM-001 han estado expuestos a una mediana de 6 líneas de tratamiento previas, y cada una de ellas conlleva un riesgo potencial de neoplasias secundarias. Las neoplasias secundarias reportadas tras tratamiento con ide-cel se consideran un riesgo potencial importante que aparece en el Plan De Gestión de Riesgos debido al riesgo teórico de mutagénesis por inserción del vector lentiviral que podría conducir a oncogénesis, pero en este estudio no se ha reportado ningún evento mutagénico relacionado con la inserción del transgén. La tasa de mortalidad es muy elevada, sin embargo, las cifras son asumibles teniendo en cuenta la población de pacientes que está bastante pretratada y no suele disponer de más opciones de tratamiento. Las preocupaciones más relevantes a largo plazo son las neoplasias malignas secundarias y los EA neurológicos, así como la mortalidad, y estos riesgos serán evaluados e identificados en estudios post-comercialización de seguridad a largo plazo durante 15 años.

El tratamiento con CAR-T frente a otras terapias disponibles en esta situación clínica, presenta entre sus ventajas, su aplicación de forma personalizada para cada paciente. Además, se trata de un tratamiento de una única administración, al contrario de lo que ocurre con otros medicamentos que son de administración hasta progresión o

toxicidad inaceptable. Sin embargo, entre las desventajas de las células CAR-T, se incluye el elevado tiempo y cantidad de recursos para su fabricación, la necesidad de tratamiento puente en la mayoría de los casos, el tiempo desde la leucaféresis hasta tener disponibles las células modificadas para administrar, así como la necesidad de un ingreso hospitalario programado en centros especializados con infraestructura adecuada para el manejo potenciales riesgos de EA graves.

En lo que se refiere a otros tratamientos disponibles para la misma indicación, belantamab mafodotina es el primer anticuerpo humanizado anti-BCMA IgG1. Su uso está autorizado en Europa en pacientes adultos con MM que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un IP, un IMD, y un AcMo anti-CD38, que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia, por lo que la indicación no es exactamente la misma que la de ide-cel. En el EC multicéntrico de fase II, aleatorizado (con dos grupos de dosis de belantamab mafodotina) y abierto (DREAMM-2) se probó la eficacia y seguridad en 196 pacientes con MMRR a tres regímenes diferentes (MMRR como cuarta línea de tratamiento). Un análisis actualizado con una mediana de seguimiento de 13 meses reportó una TRG del 32 % (IC 97,5 % 21,7 % a 43,6 %) en el brazo de 2,5 mg/kg, que es la dosis autorizada. Las medianas de DR, SLP y SG fueron de 11 meses, 2,8 meses y 13,7 meses, respectivamente (54,55). Entre los EA reportados, cabe mencionar, anemia, trombocitopenia y eventos corneales (queratopatía y microquistes) y otros EA relacionados con toxicidad ocular, pero se reportó una baja incidencia de infecciones respiratorias de grado 3. Debido a la toxicidad ocular reportada, la agencia americana regulatoria de evaluación de medicamentos, FDA (por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) aprobó belantamab mafodotin dentro de un programa de evaluación y mitigación de riesgo (56). No obstante, la FDA ha retirado la autorización de comercialización de belantamab mafodotina en Estados Unidos (EE. UU.), en base a los resultados del ensayo DREAMM-3 confirmatorio de fase III, aleatorizado y abierto (57,58). La EMA también ha recomendado la no renovación de la autorización condicional, pero se está produciendo una segunda re-examinación por parte del CHMP a petición del TAC. El ensayo comparaba la eficacia en monoterapia con belantamab con pomalidomida en combinación con D, en pacientes con MMRR que fueron tratados con al menos 4 terapias previas, incluido un AcMo anti-CD38, un IP y un IMD. La SLP (variable primaria) entre las dos cohortes fue más prolongada en el grupo de monoterapia, 11,2 meses en comparación con los 7 meses en la cohorte de combinación (HR 1,03; IC del 95 %, 0,72 a 1,47). Sin embargo, belantamab mafodotina no demostró la superioridad frente a la combinación de pomalidomida con D. La TRG también fue más alta en el grupo de belantamab con un 41 % frente a un 36 % para los pacientes del tratamiento combinado. La mediana de DR no se alcanzó en el grupo de belantamab en comparación con los 8,5 meses en el grupo de pomalidomida con D, pero a los 12 meses las tasas de DR favorecieron a los pacientes con belantamab en 76,8 % frente al 48,4 % en el brazo con tratamiento combinado. La SG solo había alcanzado una madurez general del 37,5 %, siendo la mediana de SG prácticamente idéntica entre los 2 brazos con una mediana de SG de 21,2 meses en el brazo de belantamab y 21,1 meses en el brazo de pomalidomida con D (HR 1,14; IC del 95 %: 0,77 a 1,68). Los datos de seguridad no mostraron ningún problema de seguridad adicional. La autorización acelerada de la FDA basada inicialmente en los resultados del estudio de fase II DREAMM-2 estaba supeditada en un beneficio clínico confirmado en un ensayo de fase III y estos datos no demostraron el suficiente beneficio para el mantenimiento de la autorización. Existen combinaciones en fase de EC de belantamab mafodotina con otros medicamentos (con pembrolizumab; con lenalidomida y dexametasona; con bortezomib y dexametasona; con pomalidomida y dexametasona) que están intentando mejorar los datos obtenidos en monoterapia (59,60,61).

Selinexor es el primer inhibidor oral de exportina-1 (XPO-1), también con un mecanismo de acción distinto a los fármacos actualmente disponibles. Su uso está autorizado en combinación con D, en pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos cuatro tratamientos, y cuya enfermedad es resistente al menos a dos IP, dos agentes IMD y un AcMo anti-CD38, y que han presentado evolución de la enfermedad en el último tratamiento. Es un medicamento reservado para pacientes penta-refractarios, como una quinta línea de tratamiento, por lo que la indicación no es exactamente la misma que la de ide-cel. El estudio multicéntrico de fase IIb, de un solo grupo y abierto STORM-II (28),

que evaluó selinexor + D en 122 pacientes con MMRR triple-refractarios demostró una eficacia en base a una TRG del 26 %. Además, la mediana de la DR fue de 4,4 meses (IC 95 %: 3,7 a 10,8), la mediana de la SLP fue de 3,7 meses, y la de SG fue de 8,6 meses (28). En los 83 pacientes con MMRR resistente a dos IP, dos IMD y un AcMo anti-CD38, la TRG fue del 25,3% (IC 95% 16,4% a 36%) y la mediana de DR de 3,8 meses (IC 95% 2,3 a 10,8). En cuanto a su toxicidad, presenta un tropismo por las plaquetas, siendo la trombocitopenia el principal EA hematológico (principal causa de modificación de dosis en los EC). Los EA de grado 3 o 4 más comunes fueron trombocitopenia, anemia, fatiga, hiponatremia y neutropenia. Además, se presentaron problemas gastrointestinales. Una de las limitaciones del ensayo principal es que el diseño del ensayo no aislaba el efecto del tratamiento de selinexor en monoterapia. En la actualidad, existen EC en marcha, intentando demostrar el efecto sinérgico del uso de selinexor con otros tratamientos, con daratumumab, lenalidomida y D. Esto condicionará en el futuro, que selinexor pueda usarse, en combinación con otras terapias para pacientes con MMRR que hayan recibido ya los tratamientos convencionales y sean refractarios. Desde julio de 2022, selinexor también está indicado en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo, en combinación con bortezomib y D (29).

Melflufeno (melfalán flufenamida) en combinación con D, fue autorizado en Europa (62) (no comercializado) para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos tres líneas de terapia previas, cuya enfermedad es refractaria al menos a un IP, un agente IMD y un AcMo dirigido a CD38, y que han presentado progresión durante o después del último tratamiento. La evidencia de melflufeno proviene del estudio HORIZON de fase 2, multicéntrico y de un solo brazo. Según las evaluaciones realizadas por el investigador, y con los datos más actualizados de la FT, la TRG fue del 28,8 % (IC 95 %: 17,1 a 43,1), y la DR fue de 7,6 meses (IC 95 %: 3,0 a 12,3). Melflufeno + D demostró actividad en un subgrupo de pacientes con enfermedad extramedular (41%), enfermedad bastante agresiva y resistente que se asocia a un mal pronóstico (63).

El 25 de mayo del 2022 fue autorizada otra terapia CAR-T anti-BCMA, cilta-cel, y podría considerarse el medicamento que, por su mecanismo de acción y resultados, es el comparador más relevante de ide-cel. Los datos publicados proceden del estudio CARTITUDE-1 (26,64,65), fase Ib-II, abierto, multicéntrico y de un solo grupo con 113 pacientes incluidos, de los cuales 97 recibieron cilta-cel. Las poblaciones de tratamiento eran muy similares, y al igual que los pacientes incluidos en el EC con ide-cel, se trataba de pacientes pretratados (con una mediana de 5 tratamientos previos (en la población sometida a leucaféresis), que habían sido sometidos previamente a ASCT (88%), con una mediana de edad de 61 años, y sin comorbilidades significativas. Tras una mediana de seguimiento de 27,7 meses, la TRG fue del 84,1 % (IC 95%: 76,0; 90,3 %) en los pacientes sometidos a leucaféresis, y el 69 % de los pacientes lograron RC estricta. Las respuestas fueron duraderas, no se alcanzó la mediana de DR basada en la evaluación del CRI (IC del 95 %: 23,3 meses, NE). Los resultados en la EMR indican que la mayoría de los respondedores completos lograron respuestas profundas a la terapia (43,3 %) en la población tratada (26,66). La mediana de SLP basada en la evaluación del CRI no se alcanzó (95 % IC: 24,54; NE meses) después de una mediana de seguimiento de 27,7 meses (en el análisis anterior tampoco se alcanzó). La mediana de SG después de una mediana de seguimiento de 27,7 meses tampoco se alcanzó en el análisis actual. La tasa de SG a los 27,7 meses fue del 76, 2 % (n = 96). Entre los EA reportados, se encuentran EA hematológicos de grado 3-4 como neutropenia, anemia leucopenia, trombocitopenia y linfopenia. El SLC ocurrió en el 95% de los pacientes. Otros EA graves reportados fueron sepsis y neumonía. Con cilta-cel, del 23 % de los pacientes que reportó toxicidades neurológicas, el 16 % comunicó síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés, *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*). Además de estas toxicidades, se notificaron toxicidades neurológicas tardías, en particular, toxicidad motora y neurocognitiva con signos y síntomas de parkinsonismo, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía periférica y parálisis de los pares craneales. En muchos de estos casos, las toxicidades fueron de larga duración y además no se resolvieron satisfactoriamente, dando lugar a desenlaces mortales. Se estudió en detalle uno de los pacientes que desarrolló el trastorno de movimiento progresivo con características de parkinsonismo, 3 meses tras la infusión de cilta-cel (67), y se demostró que el cuadro estuvo asociado con la persistencia celular en sangre y líquido cefalorraquídeo de las CAR-

T, así como, en los infiltrados linfoides en los ganglios basales. Tras este análisis, en el programa de desarrollo clínico de cilta-cel, se implementaron estrategias para monitorizar e intentar prevenir la aparición de estos efectos, y se extendió el tiempo de vigilancia de neurotoxicidad en pacientes tratados con cilta-cel más allá de los 100 días tras la infusión (68). Se reportaron 30 muertes; 6 debido a EA relacionados con el tratamiento, 14 debido a enfermedad progresiva y 10 debido a EA no relacionados con el tratamiento.

Con respecto a los resultados del análisis intermedio de eficacia del estudio KarMMa-3, MM-003 (37), que evalúa la eficacia y seguridad comparada de ide-cel frente a regímenes estándar en sujetos triple-refractarios con MMRR que habían recibido de 2-4 regímenes previos, una de las principales diferencias con respecto al estudio KarMMa-1 es que los pacientes presentaron una mediana de tratamientos inferior, de 3 regímenes previos (intervalo de 2-4) frente a las 6 (intervalo de 3-17) del estudio principal, y eran pacientes doble o triple-refractarios (65-67 %) frente a los 83,6 % triple-refractarios del estudio principal. Estas diferencias, podrían en parte condicionar unos resultados en términos de SLP, TRG, y DR más altos que lo observado en el estudio principal. En cualquier caso, este estudio demuestra una mejora en la SLP, y TRG frente a los estándares de tratamiento para pacientes con MMRR. En lo que se refiere a los EA observados y la incidencia de los mismos en el estudio KarMMa-3, están en consonancia con los datos mencionados del estudio principal, de tal manera que se puede decir que este estudio avala los resultados de eficacia y seguridad observados en el estudio principal, KarMMa-1.

Por otro lado, también se han publicado recientemente los resultados de un análisis intermedio del estudio CARTITUDE-4 (42), estudio en fase III, que al igual que ocurría con el estudio en fase III de ide-cel, era uno de los requisitos de la autorización condicional para obtener la autorización completa. El análisis intermedio dispone aproximadamente del 75 % de los datos de ocurrencia de eventos para la variable principal. En este estudio se evalúa la eficacia y seguridad comparada de cilta-cel frente a regímenes estándar en sujetos refractarios a lenalidomida con MMRR que habían recibido de 1-3 regímenes previos. El objetivo del ensayo es comparar ide-cel frente a otras terapias convencionales (pomalidomida, bortezomib y D, PVD o daratumumab, pomalidomida y D, DPD en pacientes con MMRR). Las características basales de los pacientes que ingresaron en el estudio CARTITUDE-4, son diferentes a las de CARTITUDE-1. Una de las principales diferencias fue que los pacientes del estudio principal de fase I habían recibido una mediana de 6 líneas de tratamiento previas, frente a los pacientes del estudio de fase III, donde el 39,9 % había recibido 2 líneas. Además, en el estudio de fase III, solo el 24,5 % de los pacientes eran triple-refractarios frente al 88 % del estudio en fase I. En cualquier caso, los resultados intermedios del estudio en fase III demuestran una mejora en la SLP, TRG y otras variables secundarias, frente a los estándares de tratamiento para pacientes con MMRR. En lo que se refiere a los EA observados y la incidencia de los mismos en el estudio CARTITUDE-4, están en consonancia con los datos mencionados de la base de datos principal, respaldando así los resultados de eficacia y seguridad observados en el CARTITUDE-1.

Uno de los medicamentos cuya autorización es más reciente ha sido teclistamab. Los resultados de eficacia y seguridad de teclistamab proceden principalmente del estudio de fase I/II no controlado de un solo brazo, MMY1001; MajesTEC-1 (28,69). Este estudio evaluó la eficacia y la seguridad de teclistamab para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que habían recibido con anterioridad al menos tres líneas de tratamiento contra el mieloma, incluyendo: un IMD, un IP, y un AcMo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. En general, los sujetos del estudio estaban muy seleccionados, como en el caso de ide-cel y cilta-cel, la mediana de edad era de 64 años, y a pesar de que eran pacientes muy pretratados, mediana de 5 tratamientos previos (en su mayoría además los pacientes habían recibido un TPH previo, autólogo en la mayoría de los casos (82 %)), la mayoría de los pacientes presentaban un estadio ISS-I/II (52 % y 35 %, respectivamente) y la mayoría presentó un buen estado funcional (ECOG 0-1). Por otro lado, el 26 % de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo y el 17 % de los pacientes presentaban plasmocitomas extramedulares. Tras un análisis intermedio del estudio, con una mediana de seguimiento de 14,1 meses, en la cohorte A (que fue la seleccionada para solicitar la autorización de indicación en la indicación) se alcanzó una TRG del 63 % (IC 95 %: 55,2; 70,4), con una tasa de MBRP o mejor del 58,8 %, RCe en el 32,7 %

de los sujetos; y una mediana de DR de 18,4 meses. La mediana de tiempo hasta la primera RP, MBRP, mejor respuesta y RC fue rápida, alcanzando respuestas profundas con EMR negativa en 44 sujetos (26,7 %) tratados. En este sentido, cabe mencionar que, a modo de soporte, se incluyeron datos de la cohorte de pacientes C, una población de 40 sujetos, más refractaria, que había recibido previamente ≥ 3 líneas. En particular, la mediana del número de líneas previas fue de 6 (3-14). El 70 % de la población había estado penta-expuesta (al menos a 2 IMD, 2 IP, y al menos a 1 AcMo anti-CD38). Todos los sujetos (100,0 %) recibieron terapia anti-BCMA previa; y el 89,5 % tenía un trasplante previo. En esta población, la TRG fue del 52 % (IC 95 %: 36,1; 68,5), la tasa de MBRP o mejor, fue del 47,5 % y la tasa de RCe fue del 27,5 %. Con una mediana de seguimiento de 11,8 meses, la mediana de DR en los respondedores, no se alcanzó. La EMR negativa se alcanzó en 7 pacientes (17,5 %) con RC o mejor. Los principales problemas de seguridad notificados con teclistamab son el SLC, la neurotoxicidad, las citopenias, las infecciones, la hipogammaglobulinemia, las reacciones en el lugar de inyección, y los fallecimientos. La finalización de MajesTEC-3 está prevista para el primer trimestre de 2028, en ese momento se dispondrá de más información tanto en términos de eficacia como de seguridad. No existen datos de comparaciones indirectas publicadas del uso de teclistamab frente al resto de alternativas.

No existen otras comparaciones directas del uso de ide-cel en MMRR frente a otras terapias disponibles en Europa, más allá de los datos del estudio KarMMA-3. Ide-cel (TRG 67,1 %) muestra mejores resultados de eficacia en comparación con los resultados observados con selinexor y D (TRG 26 %), belantamab mafodotina (TRG 32 %), y melflufeno con D (TRG 28,8 %), y está en línea con los observados con teclistamab (TRG 63,0 %), y cilta-cel (TRG 84,1 %) para el tratamiento de MMRR. Además, en cuanto a la DR se refiere, de mayor mediana a menor mediana de duración, cilta-cel es el que ha proporcionado respuestas más duraderas (mediana no alcanzada), seguido por idel-cel (mediana de 21,5 meses), por teclistamab (18,4 meses), y posteriormente por belantamab mafodotina (mediana de 11 meses), melflufeno en combinación con D (mediana de 7,6 meses) y selinexor en combinación con D (mediana de 3,8 meses).

Un análisis de comparaciones indirectas entre cilta-cel y ide-cel proporcionado por el TAC de cilta-cel, realizado tanto con datos en el momento de la autorización de cilta-cel, y con los datos más actualizados de seguimiento, con comparaciones indirectas ajustadas (por co-variables según factores de pronóstico), en la población incluida y en la tratada (70,71,72), sugiere mejores resultados para cilta-cel en términos de TRG, \geq RC y DR, de forma estadísticamente significativa (valor de $p \leq 0,0001$). En este estudio no se evaluaron parámetros de calidad de vida, aunque ambos tratamientos han notificado mejoría. Y en lo que se refiere a la seguridad, no existe ningún estudio comparativo, directo o indirecto, que analice las diferencias entre cilta-cel y ide-cel. El tipo de EA, y los EA graves reportados son similares para ambos medicamentos. Con respecto al SLC, con cilta-cel, el 95 % de los pacientes experimentaron SLC, datos algo más superiores que los observados en las cohortes de dosis de 300×10^6 y 450×10^6 del ensayo con ide-cel, en las que el 85 % de los pacientes experimentaron SLC (57). Estos datos podrían sugerir que la misma activación inmunitaria que brinda beneficios clínicos también está asociada a SLC. Con cilta-cel además, se han reportado distintas toxicidades neurológicas, en algunos casos de aparición tardía, que son necesarias monitorizar cuidadosamente.

En lo que respecta a la evidencia indirecta que compara los resultados de ide-cel con la evidencia del mundo real (NDS-MM003) de los datos presentados por el TAC, se sugiere que el tratamiento con ide-cel puede estar asociado con mejora en la TRG, aunque con cierta incertidumbre con respecto a los datos referentes a la SLP y la SG. No obstante, la revisión sistemática incluye datos de estudios muy heterogéneos por lo que la interpretación de los datos debe de realizarse con cautela (27).

Existen otros tratamientos anti-BCMA, y otros productos de células CAR-T que se encuentran en la actualidad en fase de evaluación o en EC, y serán en el futuro nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con MMRR que han recibido al menos 3 líneas de tratamiento (18,73,74,75).

Ide-cel, ha demostrado, en una población de pacientes con MMRR triple-refractario, (según lo observado a través del estudio KarMMa-3), tasas de SLP y TRG, que, son muy superiores (de forma estadísticamente significativa) a las observadas frente a las terapias estándares de la práctica clínica habitual basadas en combinación de dos o tres medicamentos. Ide-cel, también ha demostrado, según lo observado a través de comparaciones indirectas, respuestas superiores, medidas principalmente a través de la TRG y la DR, frente a los resultados con belantamab mafodotina, selinexor en combinación con D y melflufeno en combinación con D. Los resultados obtenidos con ide-cel, están en consonancia con lo observado con otros medicamentos de terapia génica, como cilta-cel o con el AcBi teclistamab.

Los resultados de los estudios en fase III, tanto de ide-cel, como de cilta-cel, han permitido generar más evidencia con respecto a su uso frente a medicamentos de la práctica clínica habitual. Ambos medicamentos se han posicionado como tratamientos que presentan un beneficio adicional frente a estas alternativas, en pacientes menos refractarios que los estudiados en los estudios principales para la indicación objeto de evaluación. Las comparaciones indirectas no están exentas de sesgos y limitaciones, y es por ello que el lugar terapéutico que ocupa ide-cel en la práctica clínica, en particular, frente a cilta-cel y teclistamab, deberá de ser convenientemente evaluado en estudios de comparación directos. El médico prescriptor deberá tener en cuenta no solo los datos de eficacia, sino también el perfil de seguridad específico de cada medicamento, en particular de ide-cel frente a cilta-cel o teclistamab, ya que la incidencia descrita de EA, y en algunos casos, la gravedad de los mismos, es diferente, a pesar de que existan algunas similitudes entre estos medicamentos. Para finalizar, queda por determinar y caracterizar la eficacia y seguridad de ide-cel en estudios a largo plazo post-comercialización adecuados, ya que los datos disponibles son de una mediana seguimiento de 19,9 meses. En este sentido, el TAC presentará los resultados de dos estudios post-comercialización no intervencionistas, un estudio de seguimiento a largo plazo (GC-LTFU-001) y un estudio de registro (BB2121-MM-006) para monitorizar la seguridad a largo plazo, con un seguimiento de 15 años de los pacientes que han sido incluidos en estos dos EC.

Aunque la gran mayoría de pacientes recaerán dentro de los primeros 1-2 años tras el tratamiento con ide-cel algunos pacientes se mantendrán en remisión 2,5 y 3 años después de la infusión de ide-cel, con una buena calidad de vida, y sin requerir ningún tratamiento adicional, por ello, ide-cel viene a cubrir una necesidad médica no cubierta clínicamente relevante.

Conclusión

Idecabtagén vicleucel, es un medicamento de terapia avanzada (terapia génica) que está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han presentado progresión a la última línea de tratamiento.

La eficacia de ide-cel se ha estudiado a través del ensayo principal de fase II MM-001 (KarMMa-1). La TRG (variable principal) fue del 67,1 % (95 % CI; 59,4% a 74,9 %) y una RC (variable secundaria clave) del 30 % (95 % CI; 22,4 % a 37,6 %) en la población ITT. Estos resultados fueron mejores en la dosis objetivo de 450×10^6 células CAR-T (81,5 % y 38,9 %, respectivamente). En lo que se refiere al resto de variables secundarias, también se ha demostrado el efecto de ide-cel, especialmente en la DR, con una mediana de 10,6 meses (en pacientes con al menos \geq RP). El efecto en otras variables secundarias como la SLP o la SG, es difícil de interpretar en el contexto de un estudio de fase II de un solo brazo, no pudiéndose así, considerarse variables indicativas del efecto real del tratamiento; además, los análisis no están controlados por multiplicidad. Los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud demostraron el beneficio de ide-cel pero fueron reportados de forma descriptiva.

Este estudio presenta limitaciones importantes, específicamente el diseño de un solo brazo y la falta de un control, que contribuyen a la incertidumbre en los beneficios observados en relación a los resultados. Los pacientes incluidos en los EC, en su mayoría, son pacientes con una mediana de edad de 60,5 años, triple-refractarios, con un estado

funcional ECOG 0-1, sin comorbilidades y que habían sido sometidos previamente a un ASCT, cuando en general, más de la mitad de los pacientes no son candidatos a trasplante al diagnóstico. Si bien, también es cierto que dos tercios de ellos no alcanzan una cuarta línea de tratamiento. No se ha demostrado la eficacia de ide-cel en pacientes de edad avanzada y con menor forma física y que no se han sometido previamente a trasplante autólogo. Se desconoce la capacidad de respuesta de los pacientes desde la decisión de tratamiento hasta la infusión de ide-cel. Además, existen datos limitados del efecto del tratamiento más allá de los datos disponibles con una mediana de seguimiento de 19,9 meses, si bien cabe resaltar que la esperanza de vida en este contexto no suele superar los 12 meses. También existe experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con una segunda dosis de ide-cel, en este sentido cabe mencionar que las respuestas después del retratamiento fueron poco frecuentes y menos duraderas en comparación con el tratamiento inicial. Además, se han observado un mayor número de EA graves e incluso desenlaces letales en pacientes tratados nuevamente, y esto se ha agregado como una advertencia en la FT, por lo que hasta que existan más datos disponibles, se recomienda la administración única del medicamento. Por último, se desconoce la eficacia de secuenciar tratamientos con el mismo mecanismo anti-BCMA.

En cuanto a la seguridad, ide-cel está asociado a eventos adversos específicos graves o incluso potencialmente mortales (entre los que se encuentra el SLC, SAM, problemas de toxicidad neurológica, citopenias, e infecciones). El perfil de seguridad es coherente con su mecanismo de acción y con el ya conocido para otras terapias basadas en células CAR-T.

Algunas de las limitaciones del estudio principal se han paliado con los resultados del análisis intermedio del estudio de fase III, MM-003 (KarMMa-3), que incluye un brazo control con tratamiento estándar (combinación de tres medicamentos) en una población con MMRR triple-refractario, aportando resultados consistentes sobre la eficacia y seguridad de ide-cel con respecto a terapias estándar en pacientes menos refractarios que habían recibido de 2-4 regímenes previos.

Hasta que existan más datos disponibles de su eficacia y seguridad a largo plazo, y comparaciones directas adecuadas con otras alternativas terapéuticas, no se puede definir exactamente el lugar de ide-cel frente a sus alternativas. Ide-cel se presenta como un tratamiento que ha demostrado sus beneficios en monoterapia para una población muy pretratada, relativamente joven y con buen estado funcional, es decir, una población similar a la del EC principal. Los pacientes candidatos al tratamiento deben tener un buen estado funcional y podrían o no haber recibido previamente un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (aunque la demostración de la eficacia en pacientes sin trasplante autólogo se limita a un número muy reducido de pacientes) o tratamiento de mantenimiento. En cualquier caso, deben haber recibido tres líneas de tratamiento, incluyendo un agente IMD, un IP y un anticuerpo anti-CD38. Los pacientes no pueden presentar historia previa de otros tratamientos frente a BCMA, alotrasplante de células madre, terapia génica previa o con linfocitos T modificados genéticamente, de acuerdo con los criterios de exclusión del estudio principal. De la misma manera, no hay datos de la eficacia y seguridad del tratamiento en pacientes con infección por VIH, VHB, o VHC.

Ide-cel se debe administrar en centros acreditados y la terapia se debe realizar bajo supervisión de un profesional con experiencia en tratamientos de neoplasias malignas hematológicas y formación específica para el uso de este producto. Antes de la infusión de ide-cel, se debe disponer, como mínimo, de una dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC (o medidas adecuadas en su ausencia), y de un equipo de emergencia.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), LA Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple (CEMMp), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas terapéuticas autorizadas y comercializadas.

Nombre	Idecabtagén vicleucel	Ciltacabtagén autoleucel	Teclistamb
Presentación	Células en dispersión para infusión. El producto terminado está envasado en una o más bolsas de perfusión que contienen una dispersión celular de 260×10^6 a 500×10^6 linfocitos CAR-T+ viables.	Células en dispersión para infusión. El producto terminado está envasado en una bolsa que contiene una dispersión celular de $3,2 \times 10^6$ a $1,0 \times 10^8$ linfocitos CAR-T+ viables.	Solución inyectable por vía SC.
Posología	<p>Dosis única objetivo de 420×10^6 linfocitos CAR-T+ viables dentro de un intervalo de 260 a 500×10^6.</p> <p>La quimioterapia de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/m^2 por vía IV y fludarabina 30 mg/m^2 IV se debe administrar durante 3 días. Ide-cel se debe administrar 2 días después del fin de la quimioterapia de linfodepleción, hasta un máximo de 9 días.</p> <p>Algunos pacientes pueden recibir terapia puente para el control de la enfermedad durante el periodo de fabricación a elección del facultativo.</p> <p>Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión, el paciente debe recibir premedicación consistente en paracetamol (500 a 1000 mg por vía oral) y difenhidramina (12,5 mg IV o 25 a 50 mg por vía oral) u un antihistamínico H1, aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la infusión de ide-cel.</p>	<p>Dosis única objetivo de $0,75 \times 10^6$ linfocitos CAR-T+ viables/kg de peso corporal (sin superar las $1,0 \times 10^8$ células CAR-T+).</p> <p>Pacientes de $\leq 100 \text{ kg}$: $0,5\text{-}1,0 \times 10^8$ células/kg.</p> <p>Pacientes $> 100 \text{ kg}$: 0×10^8 células CAR-T+ (no basado en peso).</p> <p>La quimioterapia de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/m^2 por vía IV y fludarabina 30 mg/m^2 IV se debe administrar durante 3 días. Cilta-cel se debe administrar 5-7 días después del fin de la quimioterapia de linfodepleción, hasta un máximo de 14 días.</p> <p>Algunos pacientes pueden recibir terapia puente para el control de la enfermedad durante el periodo de fabricación a elección del facultativo.</p> <p>Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión, el paciente debe recibir premedicación consistente en paracetamol (de 650 a 1000 mg por vía oral o IV y difenhidramina (12,5 mg IV o 25 a 50 mg por vía oral) o un antihistamínico H1 (de 25-50 mg o equivalente de difenhidramina oral o IV,) aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la infusión de cilta-cel.</p>	<p>La dosis recomendada de teclistamb es de 1,5 mg/kg semanal, precedida de dosis escalonadas de 0,06 mg/kg y 0,3 mg/kg para reducir la incidencia y la gravedad del SLC. Los pacientes deben recibir un tratamiento previo a la administración del tratamiento para reducir el riesgo de SLC de 1 a 3 horas antes de cada dosis de la pauta de escalada de dosis: corticosteroides (dexametasona 16 mg por vía oral o Intravenosa, IV); antihistamínicos (difenhidramina 50 mg o equivalente por vía oral o intravenosa); antipiréticos (paracetamol 650 a 1 000 mg o equivalente por vía oral o IV). También puede ser necesaria la administración de medicamentos previos al tratamiento antes de la administración de dosis posteriores en pacientes que repiten dosis en pauta de escalado, o pacientes que experimentaron SLC.</p> <p>No se recomienda reducir las dosis de teclistamb. Puede que sea necesario retrasar la dosis o suspender el tratamiento en función de los EA.</p>

<p>Indicación aprobada en FT o no</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos MM en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.</p>
<p>Efectos adversos</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron neutropenia (91,3 %), SLC (81,0 %), anemia (70,7 %), trombocitopenia (66,8 %), infecciones-patógeno no especificado (53,8 %), leucopenia (48,4 %), fatiga (39,1 %), diarrea (36,4 %), hipopotasemia (34,2 %), hipofosfatemia (32,6 %), náuseas (32,6 %), linfopenia (31,5 %), pirexia (28,8 %), tos (27,2 %), hipocalcemia (26,6 %), infecciones víricas (26,1 %), cefalea (23,9 %), hipomagnesemia (22,3 %), infección de las vías respiratorias altas (21,7 %), artralgia (20,7 %), edema periférico (20,1 %), anorexia (19,6 %), hipogammaglobulinemia (19,6 %) y neutropenia febril (16,3 %); otras reacciones adversas frecuentes que se produjeron con menor frecuencia y se consideraron clínicamente importantes fueron neumonía (10,3 %), temblores (8,2 %), somnolencia (5,4 %), afasia (4,3 %), encefalopatía (4,3 %) y síncope (4,3 %).</p> <p>Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron SLC (17,4 %), neumonía (7,1 %), neutropenia febril (6,0 %) y pirexia (6,0 %); otras reacciones adversas graves que se produjeron con menor frecuencia y se consideraron clínicamente importantes fueron neutropenia (4,3 %), sepsis (3,8 %), trombocitopenia (3,8 %), estado confusional (2,2 %), disnea (2,2 %), hipoxia (1,6 %), cambios en el estado mental (1,6 %) y encefalopatía (1,6 %).</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron neutropenia (91 %), SLC (88 %), pirexia (88 %), trombocitopenia (73 %), anemia (72 %), leucopenia (54 %), linfopenia (45 %), dolor musculoesquelético (43 %), hipotensión (41 %), fatiga (40 %), aumento de transaminasas (37 %), infección del tracto respiratorio superior (32 %), diarrea (28 %), hipocalcemia (27 %), hipofosfatemia (26 %), náuseas (26 %), cefalea (25 %), tos (25 %), taquicardia (23 %), escalofríos (23 %), encefalopatía (22 %), disminución del apetito (22 %), edema (22 %) e hipocalcemia (20 %).</p> <p>Se produjeron reacciones adversas graves en el 46 % de los pacientes; las reacciones adversas graves notificadas en ≥ 2 % de los pacientes fueron SLC (15 %), neutropenia (6 %), ICANS (4 %), sepsis (3 %), trombocitopenia (3 %), neutropenia febril (3 %) y neumonía (3 %). Las reacciones adversas graves no hematológicas fueron aumento de transaminasas (16 %), hipotensión (8%), hipofosfatemia (8%), aumento de gammaglutamiltransferasa (7%), neumonía (7%), sepsis (6%), pirexia (6%), fatiga (6%), hipocalcemia (5%) e hipoxia (5%).</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron hipogammaglobulinemia (75 %), SLC (72 %), neutropenia (71 %), anemia (55 %), dolor musculoesquelético (52 %), fatiga (41 %), trombocitopenia (40 %), reacción en la zona de inyección (38 %), infección de las vías respiratorias altas (37 %), linfopenia (35 %), diarrea (28 %), neumonía (28 %), náuseas (27 %), fiebre (27 %), cefalea (24 %), tos (24 %), estreñimiento (21 %) y dolor (21 %).</p> <p>Se notificaron reacciones adversas graves en el 65 % de los pacientes tratados con teclistamab, incluyendo neumonía (16 %), COVID-19 (15 %), SLC (8 %), sepsis (7 %), fiebre (5 %), dolor musculoesquelético (5 %), lesión renal aguda (4,8 %), diarrea (3,0 %), celulitis (2,4 %), hipoxia (2,4 %), neutropenia febril (2,4 %) y encefalopatía (2,4 %).</p>
<p>Utilización de recursos</p>	<p>Una única administración intravenosa.</p>	<p>Una única administración intravenosa.</p>	<p>---</p>



<p>Conveniencia</p>	<p>Precauciones durante la infusión.</p> <p>Los centros deben de estar habituados al tratamiento con quimioterapia linfodepletiva; y antes de la infusión de ide-cel, se debe disponer, como mínimo, de una dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC, y de un equipo de emergencia.</p> <p>Ide-cel está indicado únicamente para uso autólogo y no se debe administrar en ningún caso a otros pacientes. Se debe retrasar la infusión en pacientes con infecciones activas o trastornos inflamatorios, reacciones adversas graves sin resolver (especialmente pulmonares, cardíacas o hipotensión), y EICH activa. No hay experiencia del uso en los pacientes con mieloma con antecedentes de otros tratamientos dirigidos a BCMA, alotrasplante de células madre, terapia génica previa u otro tratamiento previo con linfocitos T modificados genéticamente fueron excluidos del ensayo, antecedentes de trastornos del SNC (como convulsiones), insuficiencia hepática, renal, medular, cardíaca o pulmonar, o tratamiento en curso con inmunosupresores.</p> <p>No se ha estudiado la seguridad de la administración de vacunas elaboradas con virus vivos durante y después del tratamiento con ide-cel. No se recomienda el tratamiento durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos y se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia de los posibles riesgos para los recién nacidos lactantes. La influencia de ide-cel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.</p> <p>Ver la FT de fludarabina y ciclofosfamida para obtener información sobre la necesidad de un método anticonceptivo eficaz en los pacientes que reciben quimioterapia de linfodepleción.</p>	<p>Precauciones durante la infusión.</p> <p>Los centros deben de estar habituados al tratamiento con quimioterapia linfodepletiva; y antes de la infusión de cilta-cel, se debe disponer, como mínimo, de una dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC, y de un equipo de emergencia.</p> <p>Cilta-cel está indicado únicamente para uso autólogo y no se debe administrar en ningún caso a otros pacientes. Se debe retrasar la infusión en pacientes con infección activa clínicamente activa, toxicidad es hematológica de grado >3 y EICH activa. No hay experiencia del uso en los pacientes con mieloma con antecedentes de otros tratamientos dirigidos a BCMA, alotrasplante de células madre, terapia génica previa u otro tratamiento previo con linfocitos T modificados genéticamente fueron excluidos del ensayo, antecedentes de trastornos del SNC (como convulsiones), insuficiencia hepática, renal, medular, cardíaca o pulmonar, o tratamiento en curso con inmunosupresores.</p> <p>No se ha estudiado la seguridad de la administración de vacunas elaboradas con virus vivos durante y después del tratamiento con cilta-cel. No se recomienda el tratamiento durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos y se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia de los posibles riesgos para los recién nacidos lactantes. La influencia de cilta-cel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.</p> <p>Ver la FT de fludarabina y ciclofosfamida para obtener información sobre la necesidad de un método anticonceptivo eficaz en los pacientes que reciben quimioterapia de linfodepleción.</p>	<p>Se desconoce el efecto del tratamiento durante el embarazo y lactancia. Si se queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, informe inmediatamente a su médico o enfermero.</p> <p>Si usted o su pareja se puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 3 meses siguientes tras la interrupción del tratamiento. En lactantes debe de evaluarse si el beneficio de la lactancia es mayor que el riesgo para su bebé. Si se decide dejar de utilizar teclistamb, la lactancia debe de interrumpirse durante los 3 meses siguientes a la interrupción del tratamiento.</p> <p>Algunas personas se pueden sentir cansadas, mareadas o confusas tras el tratamiento con teclistamb. Se recomienda no conducir, utilizar herramientas o maquinaria pesada, ni actividades que puedan suponer un peligro durante al menos 48 horas después de recibir la tercera dosis o cuando lo indique un médico. No conduzca, utilice herramientas ni maneje</p>
----------------------------	---	---	---



Otras características diferenciales	Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia avanzada basados en células: el nombre del medicamento, el número de lote y el nombre del paciente tratado se deben conservar durante un periodo de 30 años tras la fecha de caducidad del medicamento.	Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia avanzada basados en células: el nombre del medicamento, el número de lote y el nombre del paciente tratado se deben conservar durante un periodo de 30 años tras la fecha de caducidad del medicamento.	Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.
--	--	--	--

Tabla 2. Resumen de eficacia basado en el estudio principal MM-001. Mediana de seguimiento 19,9 meses (24 meses de seguimiento desde que el último paciente al que se le infundió ide-cel). Fecha de corte de datos, 21 diciembre 2020.

	Incluidos (N = 140) ^a	Población tratada Dosis objetivo de Ide-cel (linfocitos CAR-T positivos)			
		150 x 10 ⁶ b (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Total 150 to 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Tasa de respuesta global (RCe + RC + MBRP + RP), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
IC 95 % c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
RC o mejor, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
IC 95 % c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
EMR negativa d y ≥ RC, n (%)	---	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
IC 95 % c	---	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Supervivencia global (SG) e, n (con muerte) (%)	55 (39,3)	2 (50,0)	37 (52,9)	24 (44,4)	63 (49,2)
Mediana (meses)	23,3	18,2	20,4	24,8	24,8
IC 95 %	19,6; 32,1	9,4; NE	18,0; 31,2	20,2; NE	19,9; 31,2
Supervivencia libre de progresión (SLP) e, n (con progresión o muerte) (%)	115 (82,1)	4 (100,0)	61 (87,1)	42 (77,8)	107 (83,6)
Mediana (meses)	8,3	2,8	5,9	12,1	8,2
IC 95 %	6,7; 12,0	1,0; 29,7	4,2; 8,9	7,5; 13,1	5,6; 11,1

Duración de la respuesta (RP o mejor) (DoR) e, n/N (con progresión o muerte) (%)	64/94 (68,1)	2/2 (100,0)	37/48 (77,1)	25/44 (56,8)	63/94 (67,0)
Mediana (meses)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
IC 95 %	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4
Tiempo hasta la RP o mejor (TRP), meses	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Intervalo	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8

CAR = Receptor De Antígeno Quimérico, por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptor*; IC = Intervalo De Confianza; RC = Respuesta Completa; EMR = Enfermedad Mínima Residual; NE = No Estimable; RP = Respuesta Parcial; RCe = Respuesta Completa Estricta; MBRP = Muy Buena Respuesta Parcial.

a. Todos los pacientes que se sometieron a leucaféresis.

b. La dosis de 150×10^6 linfocitos T CAR positivos no forma parte del intervalo de dosis aprobado.

c. Para la “población total tratada” y la “población total incluida”: IC de Wald; para los niveles de dosis objetivo individuales: IC exacto de Clopper-Pearson.

d. Basado en un umbral de 10^{-5} mediante un análisis de secuenciación de última generación. El IC 95 % para el porcentaje de negatividad de EMR utiliza el IC exacto de Clopper-Pearson para los niveles de dosis objetivo individuales, así como para la población tratada.

e. La mediana y el IC 95 % se basan en el método de Kaplan-Meier.

Nota: La dosis objetivo es de 450×10^6 linfocitos T CAR positivos en un intervalo de 150 a 540×10^6 linfocitos T CAR positivos. La dosis de 150×10^6 linfocitos T CAR positivos no forma parte del intervalo de dosis aprobado.

Referencias

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011. 364 (11):1046-60.
2. ECIS- European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2020: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
3. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
4. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016. 91:101-19.
5. Asociación Española contra el Cáncer: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/mieloma-multiple>
6. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Vol. 121, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd.2003. P.749-57.
7. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet*. 2021. 397: 410–27.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014. 15(12):e538–48.
9. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016. 36, e418-e423.
10. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005. 23(15):3412–20.
11. Palumbo A, Avet-Loisea H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Working Group. *J Clin Oncol*. 2015. 33: 2863-2869.
12. Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Procedure No. EMA/CHMP/459559/2018.
13. Duarte P. Importancia clínica de la evaluación de la enfermedad mínima residual en mieloma múltiple. *Hematología*. 2017. 21 (extraordinario):152-157.
14. Russel SJ, Rajkumar SV. Multiple Myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*. 2011. 12(7):617-619.
15. Mickhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR 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.
16. Munshi NC, Avet-Loisea H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*.2020.4 (23): 5988-99.
17. Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Adopted by CHMP 4 October 2021. EMA/49401/2022.
18. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021. 32(3):309–22.
19. Madry C, Laabi Y, Callebaut I, Roussel J, Hatzoglou A, Le Coniat M, et al. The Characterization of Murine BCMA Gene Defines It as a New Member of the Tumornecrosis Factor Receptor Superfamily. *Int Immunol*. 1998. 10: 1693-702.
20. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, et Usma SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*. 2020. 34:985–1005.
21. Kleber M, Ntanasis-Stathopoulos I, et Terpos E. BCMA in Multiple Myeloma - A Promising Key to Therapy. *J. Clin. Med.*, 2021; 10, 4088.
22. Guo R, Lu W, Zhang Y, Cao X, Jin X et Zhao M. Targeting BCMA to Treat Multiple Myeloma: Updates From the 2021 ASH Annual Meeting. *Front. Immunol*. 2022. 13:839097.
23. Guía de Mieloma Múltiple, 2021. Grupo Español de Mieloma. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.
24. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Blenrep International non-proprietary name: belantamab mafodotin. Procedure No. EMEA/H/C/004935/0000.
25. CHMP summary of positive opinion for Carvykti. Procedure No. EMA/CHMP/168651/2022.

26. CHMP Assessment report Carvykti. International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucl. Procedure No. EMEA/H/C/005095/0000.
27. EPAR Tecvayli ®. International non-proprietary name: teclistamab. Procedure No. EMEA/H/C/005865/0000.
28. CHMP Assessment report Abecma International non-proprietary name: idecabtagene vicleucl. Procedure No. EMEA/H/C/004662/0000.
29. CHMP Assessment report Pepaxti. International non-proprietary name: melphalan flufenamide. Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000.
30. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019. 381:727-38.
31. Ficha técnica de Nexpovio®, comprimidos recubiertos con película. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_es.pdf
32. Ficha técnica de Abecma®, células en perfusión para dispersión. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_es.pdf
33. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S et al. Idecabtagene Vicleucl in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021. 384(8):705-716.
34. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019.380(18):1726-1737.
35. Type II Variation Assessment Report. Invented name: Abecma. International non-proprietary name: idecabtagene vicleucl. Procedure No. EMEA/H/C/004662/II/0010.
36. Minakata D, Ishida T, Ando K, Suzuki R, Tanaka J, Hagiwara S, et al. Phase 2 results of idecabtagene vicleucl (ide-cel, bb2121) in Japanese patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2023. 117(5):729-737.
37. Shah N, Delforge M, San-Miguel JF et al. Secondary Quality-of-life domains in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with the BCMA-directed CAR T cell Therapy Idecabtagene Vicleucl (ide-cel; bb2121): Results from the Karmma Clinical Trial. *Blood*. 2020. 136(Suppl. 1), 28–29.
38. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, Reece D, Nooka A, Senin A, et al. KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucl with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2021. 11(6):116.
39. Rodriguez-Otero P, Ayers D, Cope S, Davies FE, Delforge M, Mojebi A et al. Matching adjusted indirect comparisons of efficacy outcomes for idecabtagene vicleucl (ide-cel, bb2121) versus selinexor + dexamethasone and belantamab mafodotin in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2021. 62(10):2482-2491.
40. 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):1002-1014.
41. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6.
42. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2023 Jul 27;389(4):335-347.
43. Informe del CADTH (Canadá). Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PG0240%20Abecma%20-%20CADTH%20Final.pdf>
44. Informe del HAS (Francia). Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308681/fr/abecma-idecabtagene-vicleucl
45. Anderson LD Jr, Munshi NC, Shah N et al. Idecabtagene vicleucl (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa results. *J. Clin. Oncol*. 2021. 39(Suppl. 15), 8016–8016.
46. Samur MK, Fulciniti M, Aktas Samur A et al. Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma. *Nat. Commun*, 2021. 12(1), 868.
47. Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol*.2019. 16(6), 372–385.
48. Orlando EJ, Han X, Tribouley C, Wood PA, Leary RJ, Riester M et al. Genetic mechanisms of target antigen loss in CAR19 therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Med*. 2018. 24(10), 1504–1506.
49. Cohen AD, Garfall AL, Dogan A, Lacey SF, Martin C, Lendvai N et al. Serial treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with different BCMA-targeting therapies. *Blood Adv*. 2019. 3(16), 2487–2490.

50. Sharma N, Reagan PM, Liesveld JL. Cytopenia after CAR-T Cell Therapy—A Brief Review of a Complex Problem. *Cancers*. 2022. 14(6):1501.
51. Taneja A, Jain T. CAR-T-OPENIA: Chimeric antigen receptor T-cell therapy-associated cytopenias. *EJHaem*. 2021. 3 (Suppl 1):32-38.
52. Stewart AG, Henden AS. Infectious complications of CAR T-cell therapy: a clinical update. *Ther Adv Infect Dis*. 2021. 8:20499361211036773.
53. Musto P, Anderson KC, Attal M, Richardson PG, Badros A, Hou J et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Annals of Oncology*. 2017. 28: 228–245.
54. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A. et al. Pivotal DREAMM-2 study: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) refractory to proteasome inhibitors (PIs), immunomodulatory agents, and refractory and/or intolerant to anti-CD38 monoclonal antibodies (mAbs). *J. Clin. Oncol*. 2020; 38, 8536.
55. 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(22):4198–212.
56. Highlights of prescribing information for Blenrep. Initial FDA US Approval 2020. Información disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761158s0001bl.pdf
57. GSK provides an update on Blenrep (belantamab mafodotin-blmf) US marketing authorization. News Release. GlaxoSmithKline plc. 2022.
58. GSK provides update on DREAMM-3 phase III trial for Blenrep in relapsed/refractory multiple myeloma. News release. GlaxoSmithKline plc. 2022.
59. Nooka AK, Mateos MV, Bahlis N. DREAMM-4: Evaluating safety and clinical activity of belantamab mafodotin in combination with pembrolizumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Hemasphere*. 2020. 4: 433–434.
60. Nooka AK, Stockerl-Goldstein K, Quach H, Forbes A, Mateos MV, Khot A et al. DREAMM-6: Safety and tolerability of belantamab mafodotin in combination with bortezomib/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J. Clin. Oncol*. 2020. 38, 8502.
61. Rifkin RM, Boyd K, Grosicki S, Kim K, Raimondo FD, Dimopoulos MA, et al. Oral poster in 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. 2020.3247 DREAMM-7: A Phase III Study of the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin (Belamaf) with Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM).
62. CHMP Assessment report Pepaxti. International non-proprietary name: melphalan flufenamide. Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000.
63. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodríguez-Otero P et al. Melphalen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. 39:7, 757-767
64. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD et al. Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021. 398: 314-24.
65. Ficha técnica de Carvykti®, células en perfusión para dispersión. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_es.pdf
66. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucl, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2022. JCO2200842.
67. Van Oekelen O, Aleman A, Upadhyaya B, Schnakenberg S, Madduri D, Gavane S, T et al. Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of Parkinsonism after BCMA-targeting CAR-T cell therapy. *Nat Med*. 2021. 27(12):2099-2103.
68. Informe de Posición de la SEHH. Ciltacabtagene autoleucl para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario. Julio 2022.
69. 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.

70. Martin T, Usmani SZ, Schechter JM, Vogel M, Jackson CC, Deraedt W, et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin.* 2021. 37(10):1779-1788.
71. Martin T, Usmani SZ, Schechter JM, Rocca T, Jackson CC, Deraedt W, et al. Updated results from a matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin.* 2023. 39 (1): 81-89.
72. Orphan Maintenance Assessment Report for Carvykti (ciltacabtagene autoleucel, autologous human T-cells genetically modified ex vivo with a lentiviral vector encoding a chimeric antigen recepto for B-cell maturation antigen), ENA/OD/0000060914. EMADOC-1700519818-823866.
73. Hernández-Rivas JA, Ríos-Tamayo R, Encinas C, Alonso R, Lahuerta JJ. The changing landscape of relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): fundamentals and controversies. *Biomark Res.* 2022. 10(1): 1.
74. Fernandez de Larrea C, Staehr M, Lopez AV, Ng KY, Chen Y, Godfrey WD et al. Defining an optimal dual-targeted CAR-T cell therapy approach simultaneously targeting BCMA and GPRC5D to prevent BCMA escapen-driven relapse in multiple mieloma. *Blood Cancer Discov.* 2020. 1(2): 146-154.
75. Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, et al. SLAMF7-CAR T cells eliminate mieloma and confer selective fraticide of SLAMF7+ nomal lymphocytes. *Blood.* 2017. 130 (26): 2838-2847.

Fe de erratas

Con fecha 26 de octubre de 2023, se ha corregido la siguiente errata:

En el apartado de conclusiones, en la página 22, donde decía:

Algunas de las limitaciones del estudio principal se han paliado con los resultados del análisis intermedio del estudio de fase III, MM-003 (KarMMa-3), que incluye un brazo control con tratamiento estándar (combinación de tres medicamentos) en una población con MMRR triple-refractario, aportando resultados consistentes sobre la eficacia y seguridad de cilta-cel con respecto a terapias estándar en pacientes menos refractarios que habían recibido de 2-4 regímenes previos.

Debe decir:

Algunas de las limitaciones del estudio principal se han paliado con los resultados del análisis intermedio del estudio de fase III, MM-003 (KarMMa-3), que incluye un brazo control con tratamiento estándar (combinación de tres medicamentos) en una población con MMRR triple-refractario, aportando resultados consistentes sobre la eficacia y seguridad de ide-cel con respecto a terapias estándar en pacientes menos refractarios que habían recibido de 2-4 regímenes previos.