

Informe de Posición de la SEHH

Elranatamab (Elrexfio®) en el tratamiento del mieloma múltiple refractario y en recidiva (MMRR)

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por la expansión clonal de células plasmáticas en la médula ósea (MO) que producen una paraproteína monoclonal. Es el segundo cáncer hematológico más frecuente, tras los linfomas, representando aproximadamente el 10 % de las neoplasias hematológicas (1,2). En Europa su incidencia se estima entre 4,5 y 6,0 casos por 100.000 h/año, diagnosticándose en España unos 3.000 casos anuales (3,4). El pronóstico del MM ha mejorado radicalmente desde hace varios años por la disponibilidad de nuevos agentes, entre los que destacan los inmunomoduladores, como la talidomida, la lenalidomida, y la pomalidomida (5,6,7); los inhibidores del proteasoma, como el bortezomib y el carfilzomib (8,9) y los anticuerpos monoclonales anti-CD38, como el daratumumab y el isatuximab (10-12).

El tratamiento con una combinación de estos fármacos, junto con el empleo de autotrasplante de sangre periférica (TASPE) con altas dosis de melfalán, en los pacientes candidatos menores de 65-70 años, constituyen la terapia actual en el MM en primera línea. También su combinación, dependiendo de los empleados en primera línea, han constituido la base de rescate, como se indica en las guías vigentes de ESMO, pendientes de ser actualizadas (13).

Estos tratamientos han conseguido aumentar las tasas de respuestas y prolongar la mediana de supervivencia entre 6 y 8 años, con una fracción de pacientes que pueden alcanzar un control crónico del proceso e incluso la potencial curabilidad (13-16).

A pesar de esta mejoría del pronóstico, el MM sigue presentando con mucha frecuencia recidivas de la enfermedad, tras la primera o las posteriores líneas de tratamiento, siendo la respuesta más difícil de alcanzar y de menor duración en las sucesivas recaídas. En concreto, los pacientes con MM refractario o en recidiva (MMRR) que se consideran triples refractarios (TCR) o triple expuestos (TCE), es decir, aquellos que ya han recaído o han sido refractarios a los fármacos con los tres principales mecanismos indicados (inmunomoduladores o IMiD, inhibidores del proteasoma o IP y anticuerpos anti-CD38), tienen un pronóstico muy pobre, con tasas de respuestas globales (ORR) inferiores al 30 % y con supervivencias libres de progresión (SLP) de tan sólo 4,6 meses (17,18). Para intentar superar esta necesidad no cubierta, se han desarrollado nuevos agentes, con mecanismos diferentes a los mencionados que, actualmente, tienen indicación sólo para rescates (13-16).

Entre estos agentes, destacan las estrategias de inmunoterapia como son los anticuerpos biespecíficos (BSAb), inicialmente conocidos como Bites - TCE (T-Cell engagers) (19), que se unen, por un lado, a un antígeno de la célula de mieloma y, por otro, a los linfocitos T a los que dirigen contra el tumor. La principal diana tumoral de estos anticuerpos en la célula del mieloma es el BCMA (*B-cell maturation antigen*) y, más recientemente, se han descrito otras dianas como el GPRC5D o el FcRH5. Ya existen tres agentes biespecíficos aprobados por la FDA y la EMA, como son el teclistamab (20,21), talquetamab (22,23) y elranatamab (24,25). Otra estrategia de inmunoterapia, en este caso de tipo celular adoptiva, es el empleo de linfocitos T autólogos modificados mediante ingeniería genética con un receptor de antígeno quimérico (*Chimeric Antigen Receptor*), denominados CAR-T, para dirigirse contra un antígeno de la célula tumoral plasmática como es el BCMA (26-31). Esta opción conlleva una gran complejidad y coste, por lo que ha de realizarse en centros acreditados. Ya hay dos agentes aprobados por la FDA y la EMA con el BCMA como diana: idecel (26-28) y el ciltacel (29-31), con resultados muy favorables en MMRR triple refractarios. Recientemente, se ha aprobado en España la financiación para MMRR del CAR-T idecel, estando pendiente la de ciltacel.

Existen, además, otros agentes recientes no inmunoterápicos que han sido aprobados por diferentes agencias reguladoras, como son el anticuerpo monoclonal anti-BCMA conjugado, belantamab mafodotina (32), el selinexor, un inhibidor de la exportina (33) o el melflufen, melfalán conjugado con un péptido, la flufenamida, que se activa intracelularmente, alcanzando elevadas concentraciones en la célula tumoral (34).

En este informe de posicionamiento de la SEHH revisaremos con mayor detalle los anticuerpos biespecíficos para MMRR y nos referiremos, en concreto, a un nuevo agente biespecífico anti-BCMA, cuya financiación ha sido aprobada recientemente para MMRR triple expuesto en España como es elranatamab (Elrexfio[®]) (25, 35).

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS

Los anticuerpos biespecíficos (BsAb) son agentes inmunoterápicos de doble acción. Por una parte, reconocen un antígeno expresado en la superficie de la célula tumoral y, por otra, se unen a la célula T, originando la proliferación de las células T efectoras (19). Actúan como puentes o *"linkers"* inmunológicos y son moléculas que contienen la región Fc de la inmunoglobulina completa, por lo que son estructuralmente similares a la Ig G, lo cual les confiere una vida más larga que los BITE (bienespecific T-cell engagers) (19). Esta característica permite su administración semanal, bisemanal o incluso mensual. Se han desarrollado BsAb para linfomas frente al antígeno CD-20, pero en el caso del MM, se han desarrollado frente a diferentes antígenos expresados en la célula tumoral como son BCMA (teclistamab, elranatamab, linvoseltamab o alnuctamab), GPRC5D (talquetamab) o FCRH5 (cevostamab) (36). Los efectos adversos observados con los BsAb son similares a los observados con la terapia CAR-T (CRS, ICANS), pero menos frecuentes y con un perfil de seguridad más favorable (20-25,36). Por otra parte, su producción no es compleja, siendo de rápida disponibilidad en la farmacia. Este aspecto

es muy relevante, pues permitiría un tratamiento inmediato para los pacientes con una alta carga tumoral y con progresión rápida del proceso.

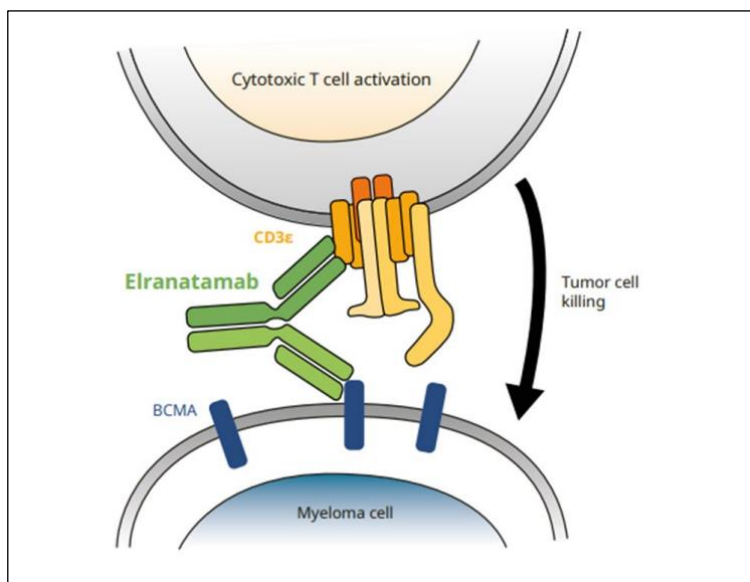
MECANISMO DE ACCIÓN DE ELRANATAMAB (Elrexfio®)

Elranatamab es un anticuerpo biespecífico IgG2 kappa derivado de dos anticuerpos monoclonales (AcM), que se produce utilizando dos líneas celulares recombinantes de ovario de hámster chino (*Chinese hamster ovary*, CHO) (25).

Es un anticuerpo biespecífico que actúa por medio de la unión al CD3-épsilon en los linfocitos T y al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) en las células plasmáticas, los plasmoblastos y las células de MM. La unión de elranatamab a BCMA en las células tumorales y al CD3 en los linfocitos T es independiente de la especificidad del receptor de los linfocitos T nativo (TCR) o de la dependencia de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I. Por medio de esta unión, elranatamab activa los linfocitos T, provocando la liberación de citoquinas proinflamatorias y produciendo la lisis de células tumorales del MM (24,25).

En la Figura 1 se refleja este mecanismo de acción y su fundamento.

Figura 1.- Mecanismo de acción de elranatamab - BsAb dirigido a BCMA.



INDICACIÓN DE ELRANATAMAB PARA MM EN RECAIDA Y REFRACTARIEDAD

El 12 de octubre de 2023, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), emitió una opinión favorable para la autorización de comercialización condicional de elranatamab (Elrexio®), con la siguiente indicación:

“Elranatamab (Elrexio®) está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída/refractario (MMRR), que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador y un anti CD38, y que han presentado progresión tras el último tratamiento”.

Esta opinión fue ratificada con la adopción de la decisión de la Comisión Europea, con fecha de 7 de diciembre de 2023. Elranatamab se revisó a través del esquema *PRiority Medicines* (PRIME) de la EMA, que brinda apoyo científico y regulatorio temprano a medicamentos que tienen un potencial particular para abordar las necesidades médicas no cubiertas de los pacientes (25).

MODO DE ADMINISTRACIÓN DE ELRANATAMAB

Elranatamab se debe administrar por vía subcutánea (sc) en una pauta posológica inicial semanal, tras una primera fase de escalada de dosis, en la que los pacientes deben recibir premedicación con corticoides, antihistamínicos y antipiréticos (ver tabla 1 de escalada de dosis). Elranatamab se administra a una dosis fija, que no requiere ajuste de dosis por peso en los pacientes (25,35).

Tabla 1.- Pauta posológica de Elranatamab - Elrexio®.

Tabla 1. Pauta posológica de ELREXFIO

Pauta posológica	Semana/día	Dosis	
Pauta de escalada de dosis ^{a,b}	Semana 1: día 1	Dosis de escalada 1	12 mg
	Semana 1: día 4	Dosis de escalada 2	32 mg
Pauta de administración semanal ^{a,c,d}	Semanas 2-24: día 1	Dosis completa de tratamiento	76 mg una vez a la semana
Pauta de administración cada 2 semanas ^{d,e}	A partir de la semana 25: día 1	Dosis de tratamiento completa	76 mg cada 2 semanas

a. Se debe administrar premedicación antes de las tres primeras dosis de ELREXFIO.

b. Se debe mantener un mínimo de 2 días entre la dosis de escalada 1 (12 mg) y la dosis de escalada 2 (32 mg).

c. Se debe mantener un mínimo de 3 días entre la dosis de escalada 2 (32 mg) y la primera dosis completa de tratamiento (76 mg).

d. Se debe mantener un mínimo de 6 días entre las dosis.

e. Para pacientes que hayan logrado una respuesta.

Nota: Ver en la Tabla 5 las recomendaciones sobre el reinicio de ELREXFIO tras un retraso de la dosis.

Elrexio® es de dispensación hospitalaria, con receta médica, y el tratamiento debe iniciarlo y supervisararlo un médico especialista con experiencia en el tratamiento de pacientes con MM. El medicamento debe ser administrado por personal médico debidamente formado, en un lugar con el apoyo médico adecuado para tratar los posibles efectos adversos graves, como el síndrome de liberación de citocinas (SLC), una complicación derivada de la sobreactivación potencialmente mortal del sistema

inmunitario, que puede cursar con fiebre, dificultad para respirar, tensión arterial baja y dolor de cabeza, y el síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS), un trastorno neurológico con síntomas que pueden incluir problemas de habla y escritura, confusión y reducción del nivel de consciencia) (25,35).

Elrexio® se administra, como se ha indicado, en forma de inyección subcutánea (sc). En la primera semana de tratamiento, las inyecciones se administran los días 1 y 4 en dosis crecientes (12 y 32 mg respectivamente), lo que se conoce como fase de escalada y, a continuación, semanalmente hasta la semana 24. Los pacientes que reciben elranatamab de acuerdo con la pauta posológica semanal de 76 mg y han alcanzado respuesta clínica, deben cambiar a la dosificación de 76mg cada 2 semanas (25,35).

Para reducir el riesgo de desarrollar un SLC y/o ICANS, se ha de administrar premedicación a los pacientes una hora antes de recibir las tres primeras dosis de Elrexio®. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar los síntomas de SLC o ICANS durante 48 horas después de las dos primeras dosis. El tratamiento debe continuar mientras el paciente se beneficie de él o hasta que los efectos adversos sean incontrolables. Durante el tratamiento, se puede tener que retrasar las dosis, si se producen determinados eventos adversos, o suspender el tratamiento, si se presentan eventos adversos graves (25,35).

En este informe de posicionamiento revisaremos este nuevo agente y su indicación, que se ha basado en los resultados clínicos del estudio internacional de Fase 2, no aleatorizado, MagnetisMM-3 y, en concreto, en los pacientes tratados con elranatamab en monoterapia dentro de la cohorte A (24,36,37).

DESARROLLO CLÍNICO DEL ELRANATAMAB

La recomendación positiva del CHMP que dio lugar a la aprobación final por la EMA en diciembre de 2023, se basó en los datos obtenidos de la cohorte A del estudio de fase II MagnetisMM-3 (NCT04649359), en pacientes con MM en Recaída/Refractario (RRMM), triple-expuestos (TCE) en el cual, elranatamab en monoterapia alcanzó respuestas significativas (24).

Los pacientes presentaban MM con refractariedad a, al menos, un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38, y habían presentado recaída o refractariedad a la última terapia recibida. En esta cohorte de paciente con MMRR, elranatamab se administraba como la primera terapia dirigida frente a BCMA (24).

En un análisis de este grupo de pacientes (n=123), realizado a los 14,7 meses, se observó una tasa de respuestas objetivas del 61 %, incluido un 35 % que presentaron una respuesta completa (RC) con una probabilidad del 72 % de mantener la respuesta a los 15 meses (24). En actualizaciones posteriores, se corroboraron estos resultados favorables con mayor seguimiento, con una mediana de 17,6 meses (37).

Los resultados del estudio establecieron un cambio en la dosificación de este medicamento, en los que se inicia con un esquema semanal, que cambió a un esquema de administración de una dosis cada dos semanas para los pacientes que respondieron después de 24 semanas de tratamiento semanal (24,25,35,37). Este enfoque implica un menor tiempo de estancia en el hospital para los pacientes y, potencialmente, una mayor tolerabilidad del tratamiento a largo plazo.

ENSAYO CLÍNICO PIVOTAL DEL ELRANATAMAB. ESTUDIO MAGNETISMM-3

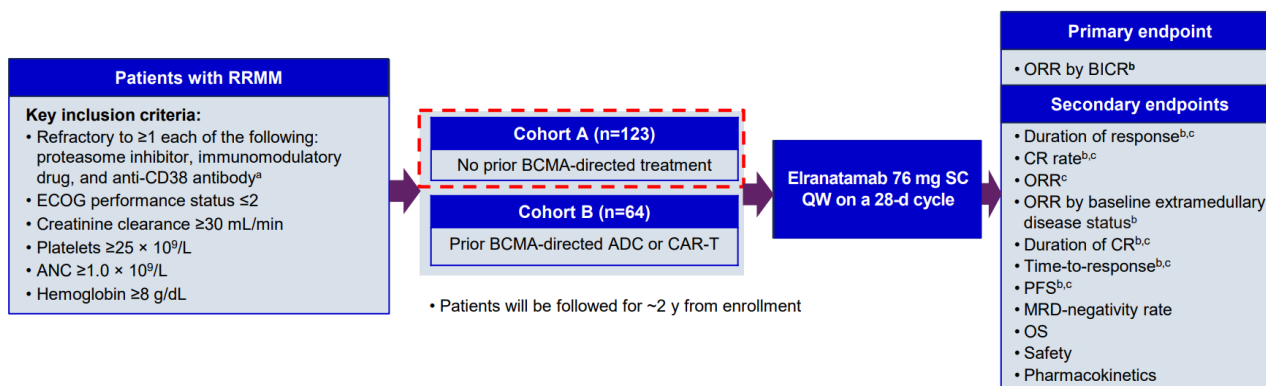
Como se ha indicado, el ensayo clínico pivotal para la aprobación de elranatamab fue el estudio MagnetisMM-3, un ensayo Fase II multicéntrico, abierto y no aleatorizado de elranatamab en monoterapia en pacientes con MMRR, triple-expuestos (TCE) (24,25). En el estudio, se incluyó un total de 183 pacientes, en dos cohortes independientes; una cohorte A (n=123), en la que los pacientes no podían haber recibido tratamientos previos dirigidos frente a BCMA; y una cohorte B (n=64), donde se incluyeron pacientes previamente expuestos a tratamientos dirigidos frente a BCMA (entre los que se incluyen terapias CAR-T o ADC). La cohorte en base a la que se ha evaluado la indicación actual, y que se describe a continuación, es la cohorte A (24,25).

Los principales criterios de inclusión en cuanto a las características de los pacientes incluían pacientes con ECOG entre 0-2, niveles de aclaramiento de creatinina por encima de 30 ml/min, plaquetas por encima de 25.000/mm³, o neutrófilos y hemoglobina por encima de 1.000/mm³ y 8 g/dl, respectivamente (24,25).

El objetivo primario del estudio era la tasa de respuestas globales, definida como respuesta parcial o superior de acuerdo con los criterios del *International Myeloma Working Group (IMWG)*. Los principales objetivos secundarios incluían la duración de la respuesta, SLP, SG, seguridad, EMR y calidad de vida reportada por los pacientes. Este último objetivo, fue considerado de carácter exploratorio (24,25). Su diseño y pauta de administración se presentan en las Figuras 2 y 3.

Figura 2. Diseño del estudio MagnetisMM-3.

- MagnetisMM-3 is an open-label, multicenter, non-randomized, phase 2 study



^aRefractory was defined as having disease progression while on therapy or within 60 d of last dose in any line, regardless of response; ^bBy BICR assessment per IMWG response criteria (Kumar S, et al. Lancet Oncol 2016;17:e328-46); ^cBy investigator assessment per IMWG response criteria
 ADC=antibody drug conjugate; ANC=absolute neutrophil count; BCMA=B-cell maturation antigen; BICR=blinded independent central review; CAR-T=chimeric antigen receptor T-cell; CR=complete response; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IMWG=International Myeloma Working Group; MRD=minimal residual disease; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; QW=once weekly; RRMM=relapsed/refractory multiple myeloma; SC=subcutaneous

Figura 3. Esquema de administración de elranatamab en el estudio MagnetisMM-3.

Disposición y características de los pacientes de la Cohorte A

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 68 años (36-89) con un 19 % mayores de 75 años, la mayoría (57,7 %) presentaba un ECOG 1, con un grupo de pacientes incluidos con ECOG 2 (5,7 %). Con una mediana de 5 líneas previas (extremos 2-22), el 100 % de los pacientes era triple expuestos, siendo triple refractario la mayoría (96,7 %) y un 42,3 % penta-refractarios. Algunos pacientes presentaban características de mal pronóstico; alto riesgo citogenético (25,2 %), enfermedad extramedular (32 %) o alta carga tumoral (21 % con células plasmáticas en MO ≥50 %) (24,35). En la siguiente tabla se exponen las características basales de los pacientes Figura 4 (25).

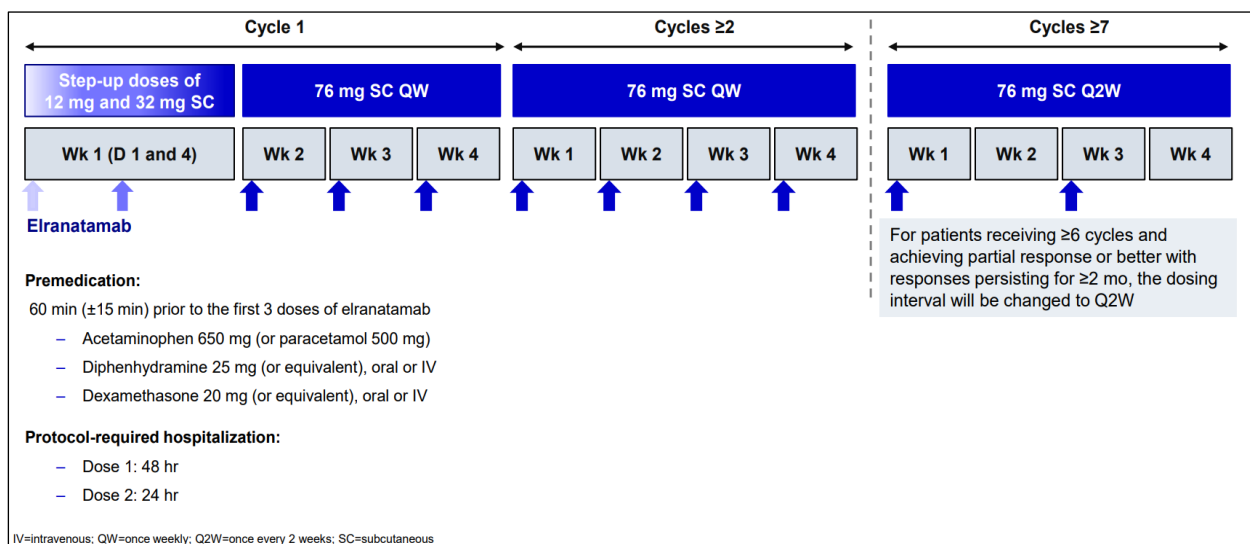


Figura 4.- Características de los pacientes incluidos en la Cohorte A del MagnetisMM-3 (123 pacientes que nunca había recibido terapia anti-BCMA).

	N=123		N=123
Age, median (range), years	68.0 (36.0-89.0)	Extramedullary disease, n (%) ^c	
Male, n (%)	68 (55.3)	Yes	39 (31.7)
Race, n (%)		No	84 (68.3)
African American or Black	9 (7.3)	Missing	0
Asian	16 (13.0)	Bone marrow plasma cells, n (%)	
White	72 (58.5)	<50%	89 (72.4)
Unknown	1 (0.8)	≥50%	26 (21.1)
Not reported ^a	25 (20.3)	Missing	8 (6.5)
ECOG PS, n (%)		Patients with ≥1 poor prognosis feature, n (%) ^d	94 (76.4)
0	45 (36.6)	Prior lines of therapy, median (range)	5 (2-22)
1	71 (57.7)	Prior stem cell transplant, n (%)	87 (70.7)
2	7 (5.7)	Exposure status, n (%)	
R-ISS disease stage, n (%)		Triple-class ^e	123 (100)
I	28 (22.8)	Penta-drug ^f	87 (70.7)
II	68 (55.3)	Refractory status, n (%)	
III	19 (15.4)	Triple-class ^e	119 (96.7)
Unknown/missing	8 (6.5)	Penta-drug ^f	52 (42.3)
Cytogenetic risk, n (%)		Refractory to last line of therapy, n (%)	118 (95.9)
Standard	83 (67.5)		
High ^b	31 (25.2)		
Missing	9 (7.3)		

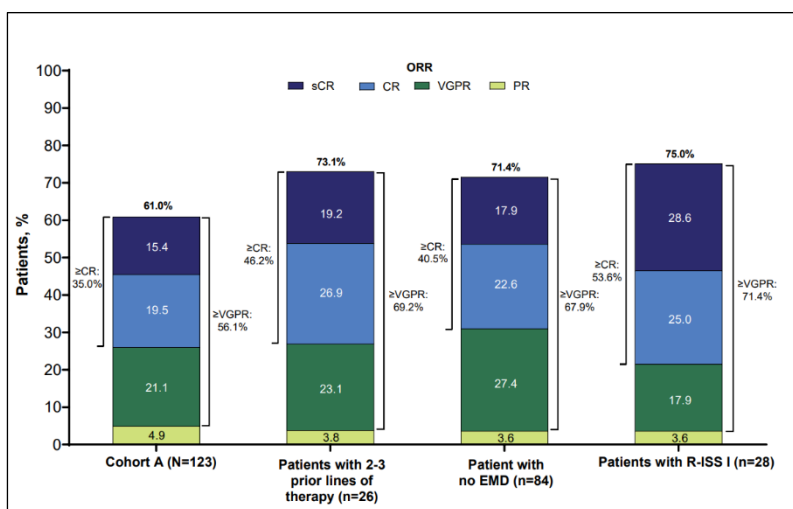
^a Includes patients recruited in countries where the collection of race is prohibited; ^b Includes t(4;14), t(14;16), and del(17p) chromosomal abnormalities; ^c Extramedullary disease was defined as any plasmacytoma (extramedullary and/or paramedullary with a soft-tissue component); ^d Poor prognosis feature refers to ≥1 of the following: ECOG performance status of 2, R-ISS stage III, high cytogenetic risk, extramedullary disease at baseline, bone marrow plasma cells ≥50% or penta-refractory disease; ^e Triple-class refers to ≥1 proteasome inhibitor, 1 immunomodulatory drug, and 1 anti-CD38 antibody; ^f Penta-drug refers to ≥2 proteasome inhibitors, 2 immunomodulatory drugs, and 1 anti-CD38 antibody
ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; R-ISS=Revised International Staging System

Eficacia antitumoral de elranatamab en la Cohorte A

Con una mediana de seguimiento de 14.7 meses para los pacientes que recibieron elranatamab la tasa de respuestas globales fue del 61%, incluyendo un 35 % de respuestas completas o superior (24,25). Estos datos, han sido actualizados posteriormente dentro del congreso ASH 2023, con una mediana de seguimiento de 17,6 meses, obteniéndose una tasa de respuesta global (ORR) del 61% (95% CI, 51,8-69,6), y una tasa de ≥RC del 37,4%. En los pacientes que obtuvieron RC/sRC y tenían EMR evaluable (n=30), la tasa de EMR negativa fue del 90% (37).

En la figura 5 y la tabla 2 se presentan los resultados relativos a la respuesta en los pacientes de la cohorte A incluidos en el estudio Fase II MagnetisMM-3 (25,37).

Figura 5.-Tasa de respuestas con elranatamab en la Cohorte A del MagnetisMM-3, con una mediana de seguimiento de 14,7 meses.



CR=complete response; PR=partial response; sCR=stringent complete response; VGPR=very good partial response

Tabla 2.- Resultados de eficacia de elranatamab la Cohorte A del MagnetisMM-3.

Tabla 7. Resultados de eficacia de MagnetisMM-3 en la cohorte principal A

	Pacientes que no habían recibido tratamiento previo dirigido contra el BCMA (cohorte principal A)
	Todos los pacientes tratados (n = 123)
Tasa de respuesta objetiva (TRO: RCe+RC+MBRP+RP), n (%) (IC del 95 %)	75 (61,0 %) (51,8; 69,6)
Respuesta completa estricta (RCe)	19 (15,4 %)
Respuesta completa (RC)	25 (20,3 %)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	25 (20,3 %)
Respuesta parcial (RP)	6 (4,9 %)
Tasa de respuesta completa (RCe+RC), n (%) (IC del 95 %)	44 (35,8 %) (27,3; 44,9)
Tiempo hasta la primera respuesta (meses)	
Número de pacientes que respondieron al tratamiento	75
Mediana	1,22
Intervalo	(0,9; 7,4)
Duración de la respuesta (DR) (meses)	
Número de pacientes que respondieron al tratamiento	75
Mediana (IC del 95 %)	NE (NE; NE)
Tasa a los 6 meses (IC del 95 %)	89,1 (79,5; 94,4)
Tasa a los 9 meses (IC del 95 %)	80,7 (69,5; 88,1)
Tasa a los 12 meses (IC del 95 %)	74,3 (62,3; 83,0)
Tasa a los 15 meses (IC del 95 %)	70,8 (58,2; 80,2)
Tasa de negatividad de EMR^a en pacientes que logran RC o RCe y son evaluables para EMR (29 de los 44 pacientes que alcanzaron una RC/RCe fueron evaluables para EMR)	
n (%)	26 (89,7 %)
IC del 95 % (%)	(72,7; 97,8)

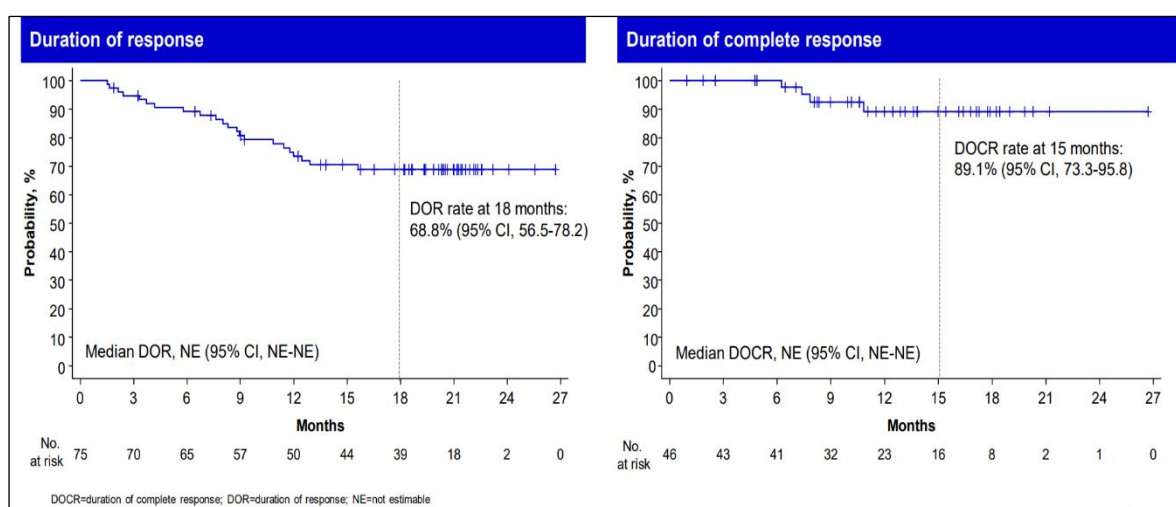
Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; EMR = enfermedad mínima residual.

a. Con el umbral 10⁻⁵, ensayo clonoSEQ de secuenciación de nueva generación (Adaptive Biotechnologies).

La mediana de duración de la respuesta aún no se había alcanzado en el último seguimiento (17,6 meses), con una probabilidad de mantener respuesta a 18 meses, del 68,8 %. En los pacientes que alcanzaron al menos una RC o mejor, la probabilidad de mantener la RC/RCs a 15 meses fue del 89,1 % (36). Gráfico 1.

En la figura 6 se presentan las curvas de duración de la respuesta en los pacientes de la cohorte A incluidos en el estudio Fase II MagnetisMM-3 (37).

Figura 6.-Duración de la respuesta en el ensayo MagnetisMM-3.



La mediana de tiempo hasta la primera respuesta fue de 1.2 meses (rango 0.9-7.4 meses). La mediana de tiempo hasta la RC o mejor fue de 6.1 meses. (24).

Como parte del ensayo, la administración del tratamiento se espació a dosis quincenales en un total de 50 pacientes que había mostrado respuesta.

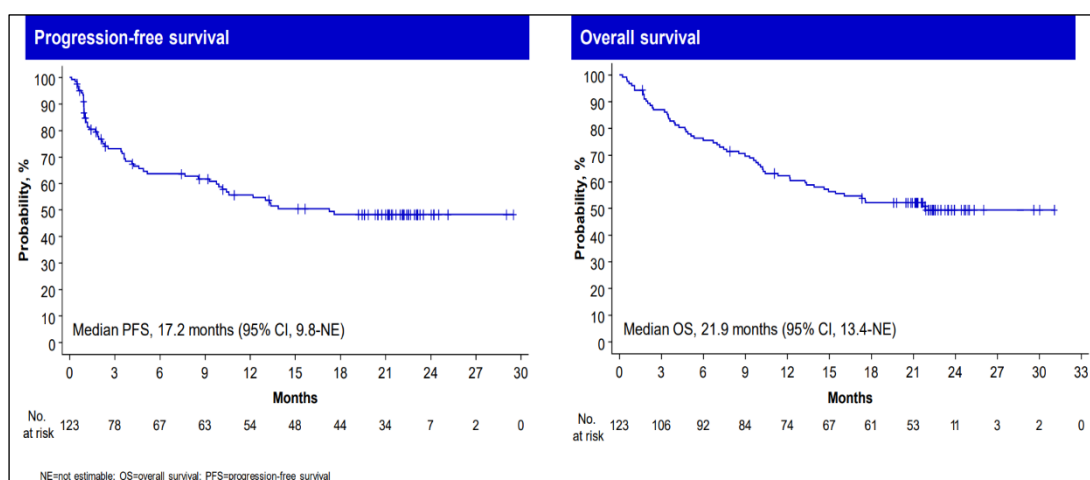
De ellos, según la evaluación del BICR, el 80 % (n=40) mantuvo o mejoró esta respuesta al menos 6 meses después del cambio a dosis quincenal, con una profundización de respuesta observada en el 40 % de los pacientes, incluido un 38 % que mejoró su respuesta a \geq CR (24,37).

Resultados de Supervivencia en la Cohorte A

Con respecto a los objetivos secundarios, tras una mediana de seguimiento de 14,7 meses la mediana de SLP no se había alcanzado (NA; 95 % CI: 9,9-NA), siendo la probabilidad (según estimado de Kaplan-Meier) de estar libre de progresión a 15 meses del 50,9 % en el total de pacientes de la cohorte A y del 89,5 % en los pacientes que alcanzaron \geq CR. En la actualización de los resultados a un mayor seguimiento, de 17,6 meses de mediana, se alcanzó una mediana de PFS en la población global de 17,2 meses (95 % CI, 9,8-NE). (37). Asimismo, con este seguimiento de 17,6 meses, la

mediana de SG fue de 21,9 meses (95 % CI, 13,4-NE), si bien los datos no son aún lo suficientemente maduros, ya que más del 50 % permanecía vivos en el momento del corte de datos y fue censurado, y por tanto se espera que este dato aumente en sucesivos seguimientos (24,37,38). En la figura 7 se presentan las curvas de supervivencia libre de progresión y global en los pacientes de la cohorte A incluidos en el estudio Fase II MagnetisMM-3 (37).

Figura 7.-SLP y SG en la Cohorte A del MagnetisMM-3.



Análisis de Subgrupos en la Cohorte A del estudio MagnetisMM-3

Los resultados de la ORR fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluidos el número de líneas previas, la refractariedad al tratamiento previo y el riesgo citogenético al inicio del estudio (37-39), si bien los pacientes con enfermedad extramedular, y R-ISS 3 presentaron una menor tasa de respuestas que la población global (38,5 % y 26,3 % respectivamente) (37-39). En un análisis en función de la edad de los pacientes (< o ≥65 años) y la fragilidad (escala que incluía edad, ECOG e índice de comorbilidad de Charlson) se vio que la elranatamab mantenía la respuesta entre los diferentes grupos, con respuestas en rangos de 56.4–63.1% y probabilidades de mantener la respuesta a 15 meses de entre 68.5–74.4 % (39).

En las figuras 7 y 8 se presentan los resultados de respuestas en algunos subgrupos de pacientes tratados dentro de la Cohorte A del estudio MagnetisMM-3 (37-40).

Figura 8.-Respuesta y duración de la respuesta con elranatamab en función de grupos de riesgo en la Cohorte A del ensayo MagnetisMM-3.

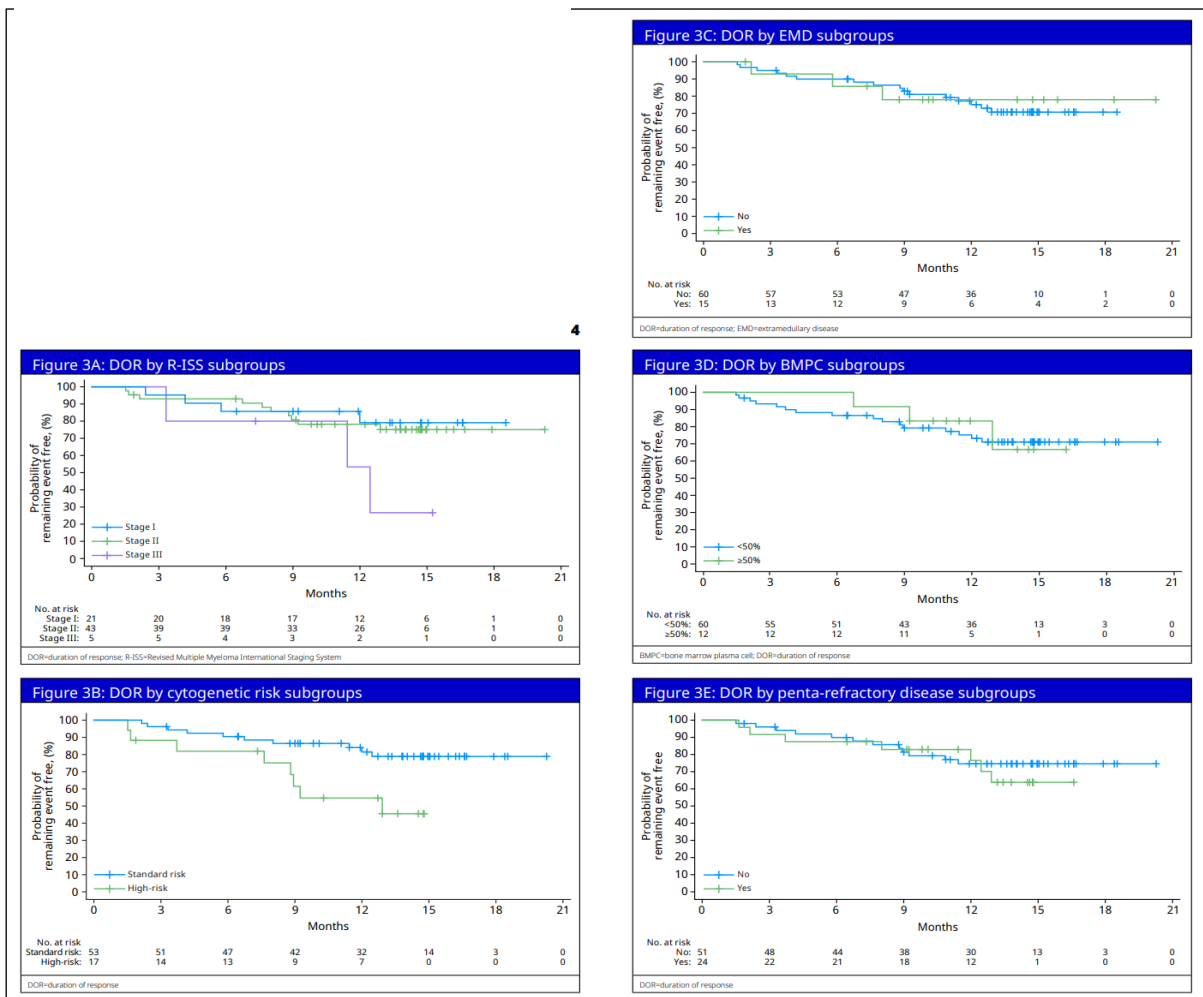
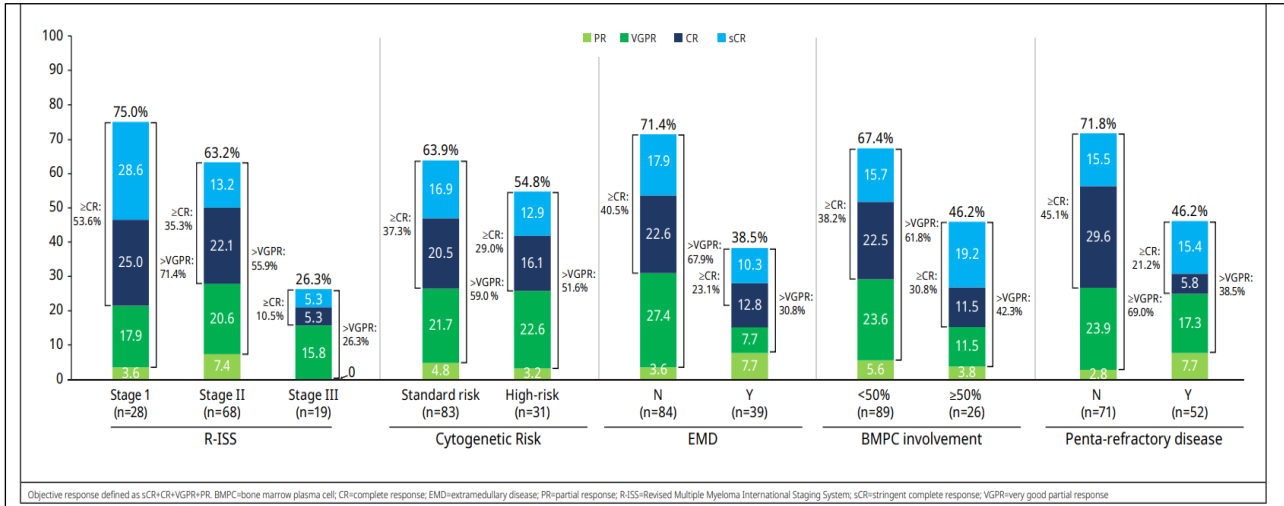
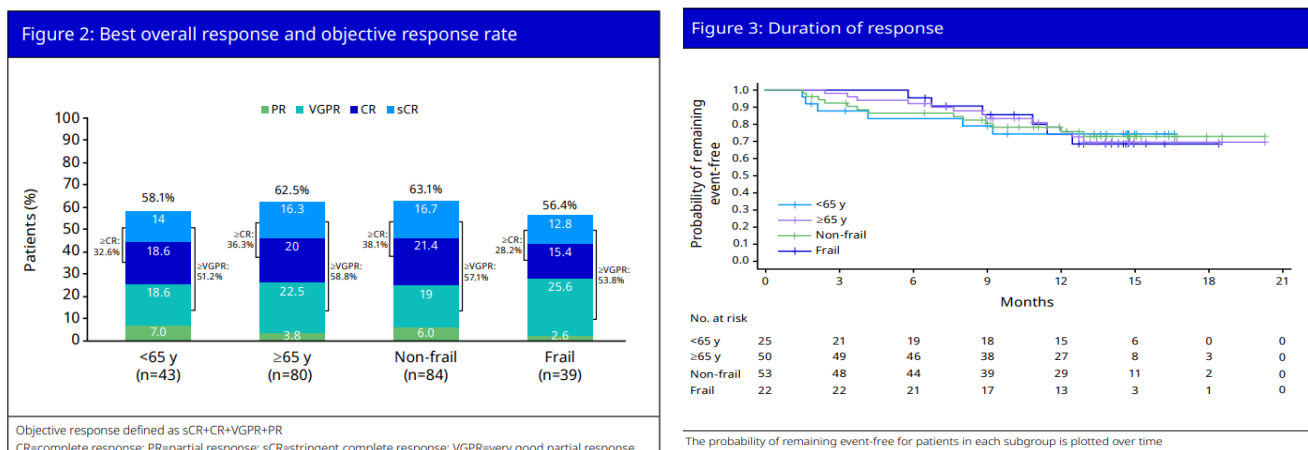


Figura 9.-Respuesta y duración de la respuesta con elranatamab en función de la edad/fragilidad en la Cohorte A del ensayo MagnetisMM-3.



Efectos Adversos- Seguridad en los pacientes de la Cohorte A

Todos los pacientes tratados en la Cohorte A del ensayo MagnetisMM-3 experimentaron efectos adversos, que fueron de grado 3-4 en el 70,7 % de los casos. La toxicidad hematológica fue el evento grado 3 y 4 más frecuentes. Los eventos adversos hematológicos (EA) más frecuentes fueron la neutropenia (48,8 %), anemia (48,8 %) y trombopenia (30,9 %). Entre los EA no hematológicos, los más frecuentes fueron Síndrome de Liberación de Citoquinas (57,7 %), diarrea (42,3 %), fatiga (36,3 %), disminución del apetito (33,3 %) y pirexia (30,1 %) (24).

El evento de cefalea fue la toxicidad neurológica más frecuente (23,6 %), todos ellos en grado 1-2. Un 3,4 % de los pacientes experimentaron eventos de ICANS, todos ellos en grado 1-2 y ninguno conllevó discontinuación permanente del tratamiento. Las infecciones ocurrieron en el 69,9 % de los pacientes, siendo grado 3- 4 en un 39,8 %.

Un 75,5 % de los pacientes presentó hipogammaglobulinemia El 13,8 % de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a un EA (24).

En la figura 10 se presentan los principales EA observados durante el tratamiento en la Cohorte A del MagnetisMM-3 (24).

Figura 10-Perfil de seguridad de elranatamab en la Cohorte A del MagnetisMM-3.

Table 2 | Treatment-emergent adverse events occurring in $\geq 20\%$ of patients receiving elranatamab

Treatment-emergent adverse events, n (%)	n=123	
	Any grade	Grade 3 or 4
Any treatment-emergent adverse event	123 (100)	87 (70.7)
Hematologic^a		
Anemia	60 (48.8)	46 (37.4)
Neutropenia	60 (48.8)	60 (48.8)
Thrombocytopenia	38 (30.9)	29 (23.6)
Lymphopenia	33 (26.8)	31 (25.2)
Nonhematologic		
Cytokine release syndrome	71 (57.7)	0
Diarrhea	52 (42.3)	2 (1.6)
Fatigue	45 (36.6)	4 (3.3)
Decreased appetite	41 (33.3)	1 (0.8)
Pyrexia	37 (30.1)	5 (4.1)
COVID-19 related ^b	36 (29.3) ^c	19 (15.4)
Injection site reaction	33 (26.8)	0
Nausea	33 (26.8)	0
Hypokalemia	32 (26.0)	13 (10.6)
Cough	31 (25.2)	0
Headache	29 (23.6)	0

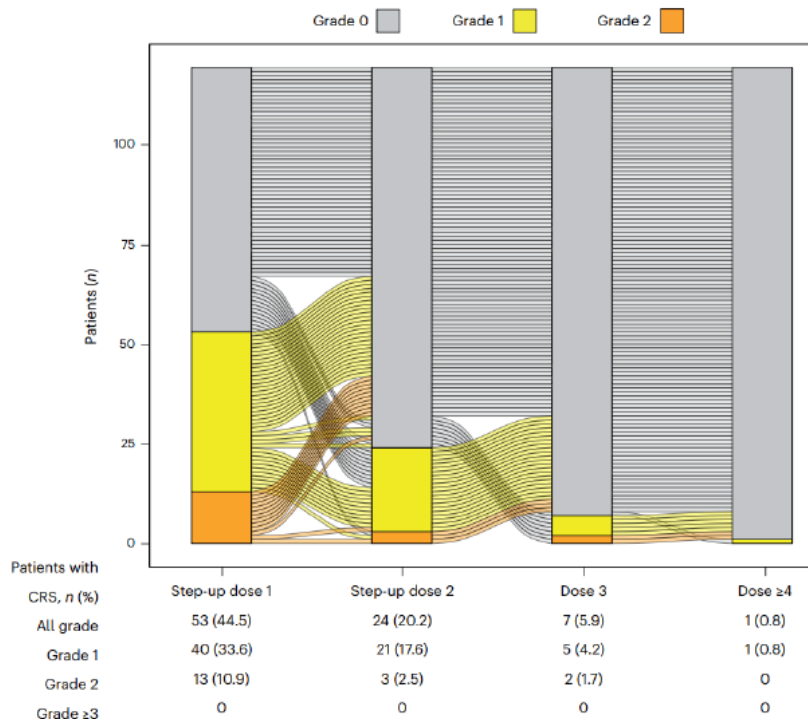
^aPreferred terms included in hematologic treatment-emergent adverse events are provided in Supplementary Table 2. ^bIncludes preferred terms in COVID-19 (narrow) standardized MedDRA queries. ^c25/36 (69.4%) patients developed COVID-19 or COVID-19 pneumonia and 10/36 (30.6%) only had a positive SARS-CoV-2 test without developing the disease. MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Análisis del Síndrome de Liberación de Citocinas (SLC) con elranatamab

Los eventos de SLC se observaron en el 57,7 % de los pacientes, en la mayor parte de casos durante la dos dosis de la fase de escalada de dosis (90,6 %) y el 99 % durante las tres primeras dosis y solo un paciente tuvo un evento de SLC tras la 4 dosis o posterior. Un 15 % de los pacientes tuvo más de 1 evento de SLC (24).

Todos los casos de SLC fueron de grado 1-2 y ningún paciente discontinuó debido a SLC. La mediana de tiempo desde la administración de la dosis previa hasta el inicio del SLC fue de 2 días (rango 1-9) con una mediana de duración de 2 días (rango 1-19). El 66,7 % de los pacientes precisó tratamiento de soporte, incluyendo tocilizumab en el 22,7 % de los casos y glucocorticoides (8,4 %) (24). En la figura 11 se muestra el perfil de SLC observado en los pacientes de la Cohorte A (24).

Figura 11- Aparición de SLC con elranatamab en la Cohorte A del MagnetisMM-3.



CRS profile of patients who received the 12/32-mg two-step-up priming regimen. CRS experienced by each of the 119 patients who received the 12/32-mg. two step-up priming regimen is shown by grade after each dose received. Grade 0 denotes no CRS.

DISCUSIÓN

En los pacientes con MMRR que son triple-refractarios (TCR) el pronóstico es muy adverso. El estudio denominado *LocoMMotion* (17), evaluó en vida real a los pacientes que habían recibido tres líneas de tratamiento, habían sido expuestos a inhibidor de proteasoma, inmunomoduladores y anti-CD38 y eran refractarios al menos a los dos primeros. Este estudio, que incluyó un número importante de pacientes de nuestro país, mostró una tasa de respuestas de un 30 %, una SLP de 4.6 meses y una SG de 12.4 meses (17). Un estudio retrospectivo reciente (*MaMMoth*), mostró una supervivencia global de 5.6 meses para los pacientes MMRR tras esquemas de Daratumumab (18).

En los casos de los pacientes con MM pentarefractarios, pacientes que han recibido lenalidomida, pomalidomida, bortezomib, carfilzomib y antiCD38, el pronóstico es más adverso aún, dada la escasez o ausencia de alternativas disponibles efectivas. En estos pacientes penta-refractarios, la tasa de respuestas y la SLP son aún menores y las opciones disponibles son más limitadas. (17,18).

Existen opciones no inmunomediadas, Belantamab Mafodotin aprobado en MMRR triple refractarios tras cuatro líneas previas con un 32 % de respuestas globales y una SG de

13.7 meses (32). Este agente en la actualidad está retirado pendiente de revisión. Otra indicación muy similar tiene el selinexor que ha mostrado eficacia en pacientes pentarefractarios pero que aún no está aprobado en España (33). Como tercer agente en estos casos multirefractarios se ubicaría el melflufén (34), primer alquilante conjugado con tasa de respuestas de un 30 %, SLP de 4.6 m y SG de 12.4 m, recientemente aprobado también en España con la indicación, en los que recaen tras TASPE, con una duración de respuesta de al menos 36 m. (Ver IPS de estos agentes en la plataforma de la www.sehh.es). Otros nuevos agentes, como nuevos celmods, están en desarrollo.

En estos pacientes triple refractarios los tratamientos inmunoterápicos como los anticuerpos biespecíficos y las terapias CAR-T han supuesto un gran avance por lograr resultados muy favorables con altas tasas de respuestas prolongadas. (19-31,36)

Los resultados más favorables han sido hasta la fecha con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T), que han llevado a la aprobación, tanto por la FDA como por la EMA, de dos productos CAR-T contra BCMA, idecabtagene vicleucel (Ide-cel) y ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel). Con Ide-cel se obtienen un 73 % de ORR con un 33 % de RC o superiores, y con una SLP de 8.8 meses (20.2 meses en aquellos pacientes que alcanzan RC), con una SG de 19.4 meses (26,27). Cilta-cel, en el estudio CARTITUDE-1, presentó una SLP y una SG no alcanzadas tras una mediana de seguimiento de 27.7 meses, siendo la tasa de ORR del 97.9 % con un 82.5 % de RC estricta (RCs) (29,30). Los principales efectos secundarios fueron la tasa de CRS, de 84 y 95 % respectivamente, y neurotoxicidad ICAN, en 18 y 21 % de los pacientes (26-31).

Respecto a los anticuerpos biespecíficos, existen ya varios disponibles y otros en desarrollo clínico frente a diferentes antígenos expresados en la célula plasmática tumoral, principalmente, frente a BCMA (teclistamab, elranatamab, linvosetalmab, alnuctamab), pero también contra otros antígenos como FcRHe (cevostamab) y GPRCD5 (talquetamab) (19-26,36), aparte de investigación con combinaciones o nuevas dianas.

Teclistamab fue el primer anticuerpo monoclonal biespecífico frente a BCMA aprobado por la FDA y la EMA, con una ORR del 63 % (39.4 % de RC) y una mediana de SLP y SG de 11.3 y 18 meses, respectivamente (20,21). La financiación de este agente ha sido recientemente aprobada por la AEMPS en España.

Talquetamab fue el primer anticuerpo biespecífico aprobado contra un antígeno diferente a BCMA, que mostró eficacia en el tratamiento del paciente con MMRR con varias líneas previas de tratamiento, con una tasa de respuestas globales entre el 74 % y el 71 % (con RC o superior del 33.6-38.7 %) (22,23). Al presentar una diana terapéutica diferente a las disponibles con terapias CAR-T, no sólo constituye una buena alternativa eficaz en pacientes que no son candidatos a la misma, sino en pacientes en situación de recaída tras ellos, habiéndose demostrado en esta población una ORR de 75 %,

aunque por ahora el número de pacientes es reducido y se precisa mayor experiencia en vida real. La financiación de este agente no ha sido aprobada aún en España.

Respecto al elranatamab, objeto de este informe, ha ido el último anticuerpo biespecífico con informe positivo en octubre de 2023 y aprobación final por la EMA en diciembre 2023 y recientemente su financiación ha sido aprobada por la AEMPS en España (35). Es un anticuerpo biespecífico cuya diana tumoral es también el BCMA. Sus características y su formulación han sido ya expuestos. De su eficacia destacan la tasa de respuestas en MM en monoterapia en pacientes triple refractarios y sin exposición previa a anti-BCMA con un a ORR del 61 %, (35 % RC o superior) y una SLP y mediana de duración de respuesta no alcanzada tras una mediana de seguimiento de 14.7 meses (24,25). Respecto a su perfil de seguridad destaca la toxicidad hematológica esperable: la tasa de SLC fue de 57%, (ninguna superior a grado 1-2) y la de ICANS de 3,4%, sin conllevar en ninguno de los casos discontinuaciones permanentes. Respecto a la tasa de infecciones fue reseñable (grado 3-4 en un 39,8 %), (esperable con este tipo de agentes).

Importante enfatizar el riesgo de infecciones con el uso de estos agentes biespecíficos debido a la inmunoparesia que inducen, siendo preciso optimizar las medidas de profilaxis y el tratamiento precoz para mejorar la tolerabilidad evitando su discontinuación. Con este fin es recomendable seguir las guías específicas para prevención y manejo de las infecciones que figuran en las fichas técnicas de las agencias incluyendo tarjetas informativas de prevención de riesgos para los pacientes con estos nuevos tratamientos (www.sehh.es) así como las de grupos cooperativos de expertos en MM.

La comparación entre los diferentes anticuerpos biespecíficos disponibles para MMRR y la secuencia respecto a los CAR-T no están definidos precisándose de mayor experiencia en vida real. El empleo de la diana BCMA puede comprometer el uso posterior con CART con la misma diana. Por este motivo hay que individualizar la elección y decisión con estas nuevas estrategias. Parece evidente que las ventajas de los CAR-T radican en que son un tratamiento finito de una sola vez con una tasa de respuestas muy elevadas y duración muy prolongada, superiores en el caso del ciltacel respecto a idecel, pero tiene como contrapartida su complejidad logística de producción, sus efectos adversos y su elevado coste lo que dificulta su accesibilidad. Los anticuerpos biespecíficos en cambio tienen como principal ventaja el que están disponibles de forma inmediata, siendo la toxicidad respecto a SLC e ICANS menor que las que originan los CAR-T. Por otra parte, a diferencia de los CAR-T, la indicación del tratamiento con BsAb en MMRR ha de ser prolongado hasta intolerancia, recidiva o progresión, aunque, están en desarrollo estudios valorando a medio plazo la opción de su discontinuación a largo plazo en pacientes con MRD negativa mantenida.

CONCLUSIONES

Elranatamab es un nuevo agente biespecífico anti BCMA muy eficaz en términos de tasa de respuestas, profundidad y duración de estas en los pacientes con MM recaído/refractario, expuestos a los tres principales grupos farmacológicos (IP, IMiD, y anti CD38), siendo esta la indicación aprobada en España.

Los resultados observados con elranatamab son superiores claramente a las otras opciones disponibles con mecanismo no inmunoterápico.

El perfil de seguridad de elranatamab es aceptable, siendo relevante conocer los efectos secundarios particulares de este fármaco, como el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad, siendo necesario sobre todo el optimizar las medidas de prevención y tratamiento de las infecciones.

POSICIONAMIENTO DE LA SEHH

Por los motivos expuestos la SEHH considera que elranatamab es un nuevo anticuerpo biespecífico antiBCMA que aporta un claro beneficio tanto en tasa de respuestas como en supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con mieloma MMRR triple expuestos.

El perfil de seguridad de elranatamab es aceptable y de fácil manejo, no siendo su toxicidad superior a otras opciones nuevas de rescate en el MMR muy avanzado.

Su principal ventaja respecto a la terapia CART es su inmediata disponibilidad.

REFERENCIAS:

1. Cancer Statistics Explorer Network SEER*Explorer Updated June 8, 2023 Available at: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/>.
2. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023. [https://seom.org/images/Las Cifras del cancer en Espnaa 2023.pdf](https://seom.org/images/Las_Cifras_del_cancer_en_Espnaa_2023.pdf)
4. Sung H, Ferlay J Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021 Feb 4. doi: 10.3322/caac.21660.
5. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 1999;341(21):1565-71.
6. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357(21):2123-32.
7. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-66.
8. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005;352(24):2487-98.
9. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016;17(1):27-38.
10. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015;373(13):1207-19.
11. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 ;394(10214):2096-107.
12. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA) : a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10292):2361-71
13. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up J Clin Oncol 2021, 32:3, 309-322.
14. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? Hematol Oncol. 2019 Jun;37 Suppl 1(Suppl 1):62-65.
15. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021;22(3):105–118.

16. Bobin A, Leleu X. Recent advances in the treatment of multiple myeloma: a brief review. *Fac Rev.* 2022; 11:28. doi:10.12703/r/11-28.
17. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V et al. LocoMMotion:a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma *Leukemia* 2022;36(5):1371-6.
18. Gandhi U, Robert F Cornell, RF Lakshman A et al Outcomes of Patients with Multiple Myeloma Refractory to CD38-Targeted Monoclonal Antibody Therapy. (Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure, the MAMMOTH study) *Leukemia.* 2019 Sep; 33(9): 2266–2275.
19. O'Neill C, van de Donk N. T-cell redirecting bispecific antibodies in multiple myeloma: Current landscape and future directions. *eJHaem.* 2023;4:811–822.
20. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495-505.
21. EMA Tecvayli - overview. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecvayli>.
22. Chari A, Minnema m, Berdeja J, Oriol A et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Biespecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387:2232-2244.
23. EMA. Talvey - overview. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talvey>.
24. Alexander M. Lesokhin et al, “Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results”. *Nature Medicine | Volume 29 | September 2023 | 2259– 2267* (<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02528-9>).
25. EMA. Elrexfio – overview <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elrexfio>.
26. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah Net al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384(8):705-16.
27. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023;388(11):1002-1014. doi:10.1056/NEJMoa2213614.
28. EMA. Abecma - opinion on variation to marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/abecma>.
29. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet.* 2021 ;398(10297): 314-24.
30. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023;389(4):335-347. doi:10.1056/NEJMoa2303379.
31. EMA. Carvykti - opinion on variation to marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/carvykti>.
32. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):207-21.
33. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou Met al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;381(8):727-38.
34. Sonneveld P, Richardson PG, Ludwig H Benefit Versus Risk Assessment of Melflufen and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Analyses from Longer Follow-up of the OCEAN and HORIZON Studies – F Schjesvold / *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2023; 23 (9): 687-696.

35. Ficha Técnica de la AEMPS de Elranatamab (Elrexio). <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1231770001>.
36. Parrondo RD, Ailawadhi S, Claudio Cerchione C. Bispecific antibodies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: updates and future perspectives. *Front Oncol.* 2024 Apr 10;14:1394048. doi: 10.3389/fonc.2024.1394048. e Collection 2024.
37. M. Mohty et al. “Elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Extended follow up and biweekly administration from MagnetisMM-3” EHA 2023 Annual Conference (Frankfurt).
38. Michael H Tomasson. Et al, “Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)”, Poster 3385, presented at American Society of Hematology (ASH), Dec8–12, 2023, San Diego, EEUU.
39. Touzeau et al. Efficacy and Safety of elranatamab in High-Risk Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A subgroup Analysis from MagnetisMM-3. P-907 Presented at EHA 2023 Annual Conference.
40. Leleu et al., Efficacy and Safety of elranatamab by Age and Frailty in Patients (pts) with Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma (RRMM): A Subgroup Analysis from MagnetisMM-3. P-880 Presented at EHA 2023 Annual Conference.