

Informe de Posición de la SEHH

Linvoseltamab (Lynozyfic®) en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario

ÍNDICE:

1. Introducción y situación actual del tratamiento del MMRR triple expuesto en España.
2. Anticuerpos biespecíficos anti-BCMA: marco conceptual.
3. Linvoseltamab:
 - Introducción.
 - Desarrollo clínico y diseño del estudio LINKER-MM1.
 - Resultados de eficacia.
 - Seguridad.
 - Consideraciones metodológicas.
4. Discusión.
5. Conclusiones y posicionamiento SEHH.

1. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea asociada habitualmente a la producción de una inmunoglobulina monoclonal. Constituye la segunda hemopatía maligna más frecuente, representando aproximadamente el 10 % de las neoplasias hematológicas (1). En Europa, la incidencia se sitúa entre 4 y 6 casos por 100.000 habitantes/año, lo que supone en España alrededor de 3.000 nuevos diagnósticos anuales (2).

En las dos últimas décadas, la incorporación progresiva de inhibidores del proteasoma (IP), agentes inmunomoduladores (IMiD), anticuerpos monoclonales anti-CD38 y, más recientemente, inmunoterapia avanzada, ha transformado de forma sustancial el pronóstico del MM. Esto ha permitido alcanzar supervivencias libres de progresión prolongadas en primera línea, especialmente en pacientes candidatos a trasplante autólogo y tratados con esquemas cuádruples que incorporan anticuerpos monoclonales anti-CD38, logrando remisiones profundas y duraderas en una proporción creciente de pacientes (3). No obstante, el MM continúa siendo una enfermedad esencialmente incurable, caracterizada por recaídas sucesivas y una progresiva reducción de la duración de la respuesta con cada nueva línea terapéutica.

El escenario de mayor necesidad médica no cubierta es el de los pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario (MMRR) triple expuesto o triple refractario, es decir, aquellos previamente tratados con un IP, un IMiD y un anticuerpo anti-CD38. En esta población, históricamente, las tasas de respuesta global han sido inferiores al 30 % y la supervivencia libre de progresión raramente supera los 4–6 meses (4). La introducción de nuevas estrategias dirigidas frente al antígeno de maduración de células B (BCMA) ha modificado de forma relevante este panorama.

Entre las terapias anti-BCMA actualmente disponibles se incluyen:

- Anticuerpos conjugados (p. ej., belantamab mafodotina, en determinadas indicaciones).
- Terapias celulares CAR-T anti-BCMA.
- Anticuerpos biespecíficos BCMA×CD3.

Los anticuerpos biespecíficos han supuesto una alternativa terapéutica de administración “off-the-shelf”, con elevada actividad clínica y un perfil de toxicidad manejable, evitando las limitaciones logísticas inherentes a la terapia celular. En la actualidad, varios anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a BCMA han obtenido aprobación regulatoria en Europa y precio de financiación en nuestro país para pacientes con MMRR que han recibido al menos tres líneas previas de tratamiento.

Linvoseltamab es un anticuerpo biespecífico BCMA×CD3 autorizado por la Agencia Europea del Medicamento el 28 de abril de 2025, mediante procedimiento de aprobación condicional para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario tras al menos tres líneas previas de tratamiento, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (5). Su desarrollo clínico se basa, fundamentalmente, en el estudio fase 1/2 LINKER-MM1, que ha mostrado tasas elevadas de respuesta profunda y una duración de respuesta prolongada en pacientes altamente pretratados.

El presente informe de posicionamiento de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) tiene como objetivo revisar de forma crítica la evidencia disponible sobre linvoseltamab, analizar su perfil de eficacia y seguridad en el contexto actual del tratamiento del MMRR y describir su posible lugar dentro del algoritmo terapéutico vigente en España.

2. ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ANTI-BCMA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO/REFRACTARIO: SITUACIÓN ACTUAL

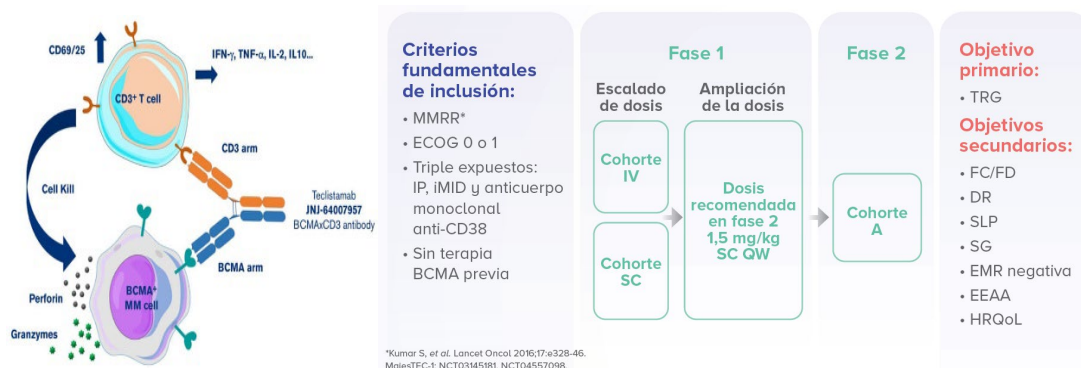
Los anticuerpos biespecíficos (BsAb) constituyen una estrategia de inmunoterapia basada en la activación dirigida de linfocitos T frente a células tumorales. Estos agentes presentan especificidad dual: un dominio reconoce un antígeno tumoral (en este caso BCMA) y el otro dominio se une al CD3 en la superficie de los linfocitos T. Esta interacción promueve la activación y expansión de células T efectoras, la liberación de citocinas y la lisis de la célula plasmática tumoral.

A diferencia de las terapias celulares CAR-T, los anticuerpos biespecíficos son productos “off-the-shelf”, no requieren manipulación celular individualizada ni procesos de fabricación personalizados, lo que permite su administración inmediata tras indicación clínica. Asimismo, su perfil de toxicidad, aunque comparte eventos característicos como el síndrome de liberación de citocinas (CRS) y la neurotoxicidad inmunomediada (ICANS), suele ser de menor gravedad y más manejable en comparación con la terapia CAR-T, si bien requiere protocolos estructurados de monitorización y manejo.

2.1. Agentes anti-BCMA actualmente disponibles

En la actualidad, varios anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a BCMA han sido autorizados por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario tras múltiples líneas previas de tratamiento y se encuentran disponibles y financiados en nuestro país. Entre ellos se incluyen:

- **Teclistamab**

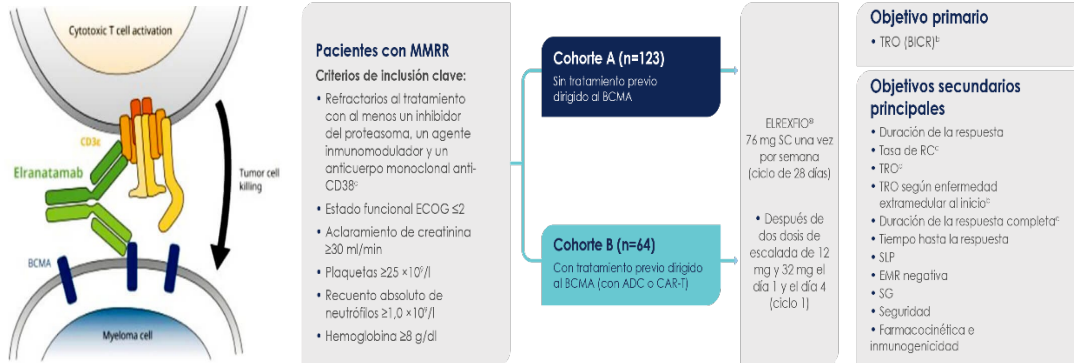


Teclistamab fue el primer anticuerpo biespecífico BCMA×CD3 aprobado en Europa para el tratamiento del MMRR triple expuesto. Su aprobación se basó en los resultados del estudio fase 1/2 MajesTEC-1, ensayo abierto y de un solo brazo, que incluyó pacientes previamente tratados con, al menos, tres líneas de tratamiento (6).

En la cohorte pivotal, teclistamab mostró tasas de respuesta global del 63 %, con aproximadamente un 45 % de los pacientes, alcanzando respuesta completa o superior. La mediana de supervivencia libre de progresión se situó alrededor de los 11–12 meses en los análisis iniciales, con datos de seguimiento prolongado que han mostrado mantenimiento de la respuesta en una proporción relevante de pacientes (7).

El fármaco se administra por vía subcutánea con esquema de escalada inicial de dosis, seguido de administración semanal y, posteriormente, espaciado en determinados pacientes respondedores.

• **Elranatamab**

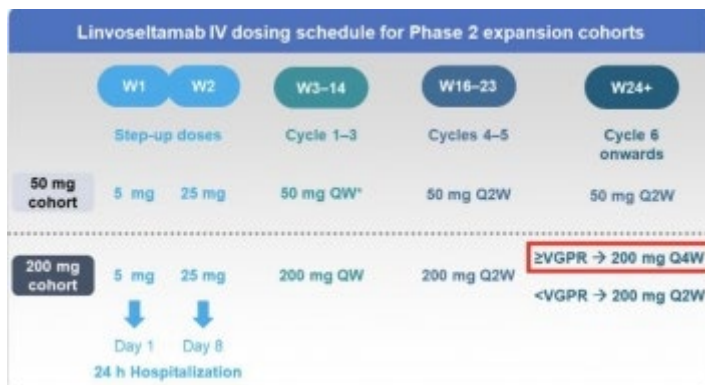


Elranatamab es otro anticuerpo biespecífico BCMA×CD3 aprobado para pacientes con MMRR tras al menos 3 líneas previas (misma indicación que teclistamab). Su desarrollo clínico se sustenta en el estudio fase 2 MagnetisMM-3, también de un solo brazo, que incluyó pacientes triples expuestos en dos cohortes: una sin exposición previa a BCMA y otra con exposición previa al mismo mediante ADC o CAR-T (8).

En dicho estudio, elranatamab mostró tasas de respuesta global del 61%, con respuestas completas o superiores en el 37% de los pacientes y una mediana de PFS de 17,2 meses en los análisis con seguimiento extendido (9).

Se administra por vía subcutánea con esquema de escalada inicial y, posteriormente, régimen semanal, con posibilidad de espaciar la administración en pacientes con algún tipo de respuesta a los 6 meses de iniciar el tratamiento.

• **Linvoseltamab**



Linvoseltamab es un anticuerpo biespecífico BCMA×CD3 autorizado en Europa en abril de 2025 bajo procedimiento de aprobación condicional. Su desarrollo clínico se basa en el estudio fase 1/2 LINKER-MM1, que incluyó pacientes triples expuestos y, al menos, 3 líneas de tratamiento previas (10).

En el análisis con seguimiento prolongado, linvoseltamab 200 mg mostró tasas de respuesta global del 71%, con más del 50 % de los pacientes, alcanzando respuesta completa o superior, así como una elevada proporción de enfermedad medible residual negativa entre los respondedores. La mediana de supervivencia libre de progresión no se alcanzó en el análisis actualizado con, aproximadamente, 21 meses de seguimiento (11).

A diferencia de otros anticuerpos biespecíficos anti-BCMA actualmente disponibles, linvoseltamab se administra por vía intravenosa, con esquema de escalada inicial seguido de administración semanal y posterior espaciado en pacientes con respuesta mantenida.

2.2. Consideraciones generales y limitaciones de la evidencia

Los tres agentes anti-BCMA actualmente disponibles comparten características comunes:

- Desarrollo clínico basado en estudios fase 1/2 de un solo brazo.
- Poblaciones de pacientes altamente pretratadas y predominantemente triple expuestas.
- Elevadas tasas de respuesta global en comparación con terapias previas disponibles en este escenario.
- Perfil de toxicidad caracterizado por CRS, infecciones y citopenias, que requiere monitorización estructurada.

No existen ensayos clínicos aleatorizados comparativos directos entre estos anticuerpos biespecíficos. Las comparaciones indirectas deben interpretarse con cautela debido a diferencias en los criterios de inclusión, características basales de los pacientes, duración del seguimiento y metodología estadística empleada.

En consecuencia, en la práctica clínica actual, la elección entre diferentes anticuerpos biespecíficos anti-BCMA puede depender de factores como disponibilidad, experiencia del centro, perfil individual de toxicidad, comorbilidades del paciente y aspectos organizativos.

Características (7,9,11)	Teclistamab (FU 30,4 meses)	Elranatamab (FU 33,9 meses)	Linvoseltamab (FU 21,3 meses)
Estudio pivotal	MajesTEC-1 (fase 1/2)	MagnetisMM-3 (fase 2)	LINKER-MM1 (fase 1/2)

Características (7,9,11)	Teclistamab (FU 30,4 meses)	Elranatamab (FU 33,9 meses)	Linvoseltamab (FU 21,3 meses)
Población	≥3 líneas previas	≥3 líneas previas	≥3 líneas previas
ORR	63 %	61 %	70,9 %
≥CR	46,1 %	37,4 %	52,1 %
Mediana DOR	24 meses	NR	29,4 meses
Mediana PFS	11,4 meses	17,2 meses	NR
Mediana SG	22,2 meses	24,6 meses	31,4 meses
CRS ≥G3	1 %	0 %	1 %
Infecciones ≥G3	55,2 %	41,5 %	48 %
Vía administración	Subcutánea	Subcutánea	Intravenosa

3. LIVOSELTAMAB

3.1. Introducción

Linvoseltamab es un anticuerpo biespecífico humano dirigido frente al antígeno de maduración de células B (BCMA) y al receptor CD3, que promueve la destrucción citolítica de las células plasmáticas de mieloma que expresan BCMA mediante la activación de linfocitos T efectores CD3-positivos.

En el ensayo clínico LINKER-MM, linvoseltamab 200 mg demostró una eficacia relevante en la población global y también en subgrupos de alto riesgo, lo que, junto con un perfil de seguridad generalmente manejable, condujo a su aprobación por la EMA y la FDA en 2025 (5).

3.2. Desarrollo clínico y diseño del estudio LINKER-MM1

El desarrollo clínico de linvoseltamab se basa en el estudio LINKER-MM1 (NCT03761108), ensayo fase 1/2, multicéntrico, abierto, que evaluó su eficacia y seguridad en pacientes con MMRR triple clase expuestos o refractarios.

En el análisis actualizado con fecha de corte 23 de julio de 2024 se incluyeron 117 pacientes tratados con la dosis recomendada de 200 mg, con un seguimiento mediano de 21,3 meses. Los criterios de inclusión exigían enfermedad activa evaluable según IMWG, exposición previa a al menos tres líneas incluyendo inmunomodulador (IMiD), inhibidor del proteasoma (IP) y anti-CD38, y ECOG 0–1. Se permitía exposición previa a ADC anti-BCMA, pero no a otras inmunoterapias dirigidas frente a BCMA (CAR-T o biespecíficos). La mediana de líneas previas recibidas fue de 5.

La población tratada con 200 mg presentaba una mediana de edad de 70 años (26 % \geq 75 años) y de 5 líneas previas de tratamiento, 39 % citogenética de alto riesgo, 18 % estadio ISS III, 16 % enfermedad extramedular y 29 % enfermedad penta-refractaria. Se trata, por tanto, de una cohorte altamente pretratada y clínicamente heterogénea.

A diferencia de otros anticuerpos biespecíficos anti-BCMA actualmente disponibles en nuestro medio, linvoseltamab se administra por vía intravenosa. El esquema aprobado incluye una fase inicial de escalada de dosis (5 mg el día 1 y 25 mg el día 8), seguida de una dosis completa de 200 mg el día 15. Se administró premedicación (dexametasona, antihistamínicos, paracetamol y/o antiinflamatorios no esteroideos) hasta la primera dosis completa, con el fin de mitigar el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión y síndrome de liberación de citocinas. Posteriormente se administra semanalmente hasta la semana 13, con transición a administración quincenal desde la semana 14 y posibilidad de espaciar a administración mensual en pacientes que hayan alcanzado y mantenido al menos una respuesta muy buena parcial (VGPR) tras 24 semanas de tratamiento.

Debido al riesgo de CRS y neurotoxicidad (ICANS), se recomienda hospitalización durante al menos 24 horas tras la administración de las dos primeras dosis de escalada.

Las instrucciones relativas a la profilaxis de infecciones, incluyeron la profilaxis obligatoria frente a *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Las recomendaciones adicionales fueron de profilaxis antiviral, antibacteriana y/o antifúngica conforme a las guías institucionales, así como terapia de reemplazo de inmunoglobulinas en pacientes con concentraciones de IgG <400 mg/dL.

La autorización europea fue concedida el 28 de abril de 2025 mediante procedimiento de aprobación condicional, basada en tasas de respuesta y duración de respuesta observadas en el estudio fase 1/2 LINKER-MM1, quedando pendiente la confirmación de beneficio clínico en estudios confirmatorios en curso (5).

LINKER-MM1 study: Phase 2 design

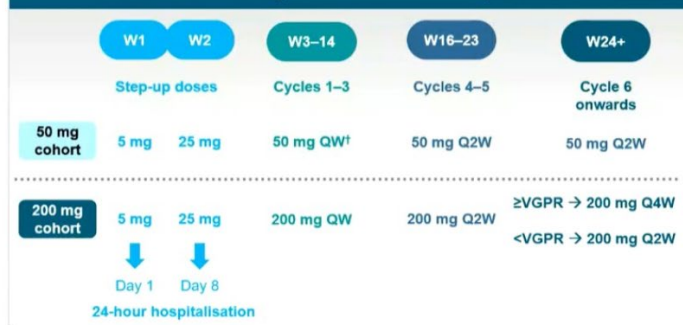
Key eligibility criteria for Phase 2

- Active MM by IMWG criteria
- Progression on or after at least three lines of therapy, including an IMiD, a PI and an anti-CD38 Ab, or triple-refractory disease (refractory to at least one IMiD + one PI + one anti-CD38 Ab)

Key Phase 2 objectives

- Primary: to assess the antitumour activity as measured by ORR as determined by a blinded IRC (IMWG criteria)
- Secondary: ORR by investigator assessment, DOR, PFS, MRD status and OS

Linvoseltamab IV dosing schedule for Phase 2 expansion cohorts



[†]Patients in the 50 mg cohort who progress within 4–12 weeks of treatment were allowed to escalate to 200 mg dosing.
Ab, antibody; CD, cluster of differentiation; DOR, duration of response; IMiD, immunomodulatory drug; IMWG, International Myeloma Working Group; IRC, independent review committee; IV, intravenous; MM, multiple myeloma; MRD, minimal residual disease; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PI, proteasome inhibitor; QW, once every week; Q2W, once every 2 weeks; Q4W, once every 4 weeks; VGPR, very good partial response; W, week.

3.3. Resultados de eficacia

El objetivo primario fue la tasa de respuesta global (ORR), según los criterios del IMWG (12).

Los objetivos secundarios incluyeron duración de la respuesta (DOR), supervivencia libre de progresión (PFS), supervivencia global (OS), tasa de enfermedad residual medible negativa (MRD), calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), resultados reportados por los pacientes (PROs), así como seguridad y tolerabilidad.

La eficacia de linvoseltamab se analizó en subgrupos preespecificados, incluyendo edad, raza/etnia, riesgo citogenético, estadio ISS, categoría de porcentaje de células plasmáticas en médula ósea (BMPC), concentración de BCMA soluble (sBCMA), estado de enfermedad extramedular (EMD; definida como plasmocitoma no asociado a hueso ≥2 cm), y estado de exposición/refractoriedad por clases (triple, cuádruple, penta). Los análisis en pacientes con exposición previa a anticuerpos conjugados anti-BCMA se realizaron de forma *post hoc*.

Población global (200 mg)

En la población global tratada con 200 mg, la tasa de respuesta global (ORR) fue del 70,9 % (IC 95 % 62–79). Las respuestas fueron profundas:

- \geq VGPR: 63,2 %
- \geq CR: 52,1 %

Un hallazgo relevante fue la profundización progresiva de respuesta con el tiempo; 71 de 83 pacientes con respuesta inicial mejoraron su categoría de respuesta durante el seguimiento. Cincuenta y ocho pacientes con \geq VGPR pasaron a administración mensual (Q4W) y mantuvieron el tratamiento una mediana de 12,8 meses. Entre los pacientes que estaban en VGPR en el momento del cambio, el 70 % profundizó posteriormente la respuesta hasta \geq CR.

La mayoría de los pacientes mantuvo la respuesta tras la transición a Q4W, con una duración de respuesta prolongada y probabilidades de mantenimiento de respuesta superiores al 75 % a los 18 meses y al 60 % a los 24 meses.

Quince pacientes presentaron progresión tras el cambio de pauta, con una mediana de tiempo hasta progresión de 6,7 meses.

Entre los pacientes con \geq CR evaluables para MRD, el 94,1 % alcanzó negatividad a 10^{-5} , equivalente al 27,4 % de la población total tratada.

La mediana de duración de respuesta fue de 29,4 meses (IC95 % 20–NE), mientras que la mediana de PFS no se había alcanzado en el momento del análisis. No obstante, a los 18 meses la probabilidad de supervivencia libre de progresión fue del 60,4 % y a los 24 meses, del 56,3 %. La mediana de supervivencia global fue de 31,4 meses.

En los pacientes que alcanzaron \geq CR, tanto la mediana de PFS como de OS no se habían alcanzado, con una probabilidad estimada de PFS a 18 meses del 85 % y de OS a 18 y 24 meses de 94,9 % y 84,9 %, respectivamente.

Subgrupos clínicamente relevantes

La eficacia se mantuvo en subgrupos de mayor riesgo:

- Citogenética de alto riesgo: ORR 67,4 %.
- ISS III: ORR 61,9 %
- Enfermedad penta-refractaria: ORR 67,6 %

En pacientes con elevada carga tumoral basal se observó una reducción relativa de ORR, aunque manteniéndose \geq 50 %:

- BMPC \geq 50 %: ORR 50 %
- sBCMA \geq 400 ng/mL: ORR 56,6 %

- Enfermedad extramedular: ORR 52,6 %

En enfermedad extramedular, la mediana de PFS fue de 6,4 meses y la OS de 13 meses, lo que confirma que este subgrupo mantiene peor pronóstico pese a actividad clínica significativa del fármaco.

En pacientes con exposición previa a ADC anti-BCMA, la ORR fue del 70 %, con \geq CR en el 50 %, sugiriendo posible actividad tras terapias anti-BCMA previas, si bien el tamaño muestral fue reducido.

3.4. Seguridad

Todos los pacientes tratados experimentaron algún acontecimiento adverso, siendo de grado \geq 3 en el 88 %. Los más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas (46 %), neutropenia (44 %), diarrea (42 %), anemia (40 %) y tos (40 %).

En total, 24 pacientes (21 %) suspendieron el tratamiento debido a TEAEs, considerándose estos eventos relacionados con el tratamiento en 11 pacientes (9 %).

El síndrome de liberación de citocinas fue el evento más frecuente (46 %), mayoritariamente grado 1–2 (35 % y 10,3 % respectivamente), con un único caso grado 3 (0,9 %). La mediana de tiempo hasta la aparición del CRS desde la infusión fue de 11 h y la duración del mismo de 14,7 h. La mayoría de los eventos ocurrieron durante la fase de escalada y no se observaron nuevos episodios con el seguimiento prolongado (13).

En cuanto al ICANS se registró en un 8 % de los pacientes, siendo de grado 3 en el 3 % de los casos, con una duración mediana de los síntomas de 2 días.

Las infecciones constituyeron un evento adverso relevante, registrándose en el 75 % de los pacientes, con un 48 % de infecciones de grado \geq 3. La incidencia de infecciones graves disminuyó tras los primeros 6 meses de tratamiento, coincidiendo con el espaciado del tratamiento en pacientes respondedores. Se describieron infecciones oportunistas en el 11 % de los pacientes (grado \geq 3: 9 %) y en 6 pacientes se objetivó reactivación de citomegalovirus (1 caso de neumonía por CMV). La neutropenia fue frecuente (44 % cualquier grado; 43 % grado \geq 3).

No se identificaron nuevas señales de seguridad con el seguimiento prolongado.

3.5. Consideraciones metodológicas

El estudio LINKER-MM1 es un ensayo de brazo único, sin comparador activo, lo que limita las conclusiones relativas frente a otras alternativas disponibles. La población seleccionada (ECOG 0-1 y otros criterios de inclusión) así como la exclusión de pacientes previamente tratados con CAR-T o biespecíficos anti-BCMA restringe la extrapolación a escenarios de vida real y de secuenciación posterior.

Aunque los resultados de eficacia son consistentes y muestran respuestas profundas y duraderas con un seguimiento superior a 21 meses, los datos de supervivencia deben interpretarse en el contexto de la ausencia de un brazo comparador y de una madurez

de seguimiento todavía limitada para establecer conclusiones definitivas sobre beneficio en supervivencia a largo plazo

4. DISCUSIÓN

Los resultados del estudio LINKER-MM1 muestran que linvoseltamab induce tasas elevadas de respuesta en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario triple expuestos, incluyendo una proporción significativa de respuestas completas y una elevada tasa de negatividad para enfermedad medible residual. La mediana de duración de respuesta cercana a 30 meses en la cohorte tratada con 200 mg y el mantenimiento de respuestas profundas con un seguimiento superior a 21 meses sugieren un beneficio clínicamente relevante en un contexto de enfermedad altamente pretratada.

La actividad observada es consistente con la alcanzada por otros anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a BCMA aprobados en el mismo escenario terapéutico. No obstante, las comparaciones entre estudios deben interpretarse con cautela debido a diferencias en las características basales de los pacientes, proporción de enfermedad extramedular, citogenética de alto riesgo, carga tumoral, seguimiento y metodología de análisis.

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de linvoseltamab es coherente con el descrito para la clase terapéutica. El síndrome de liberación de citocinas fue predominantemente de bajo grado y se concentró en la fase inicial de tratamiento. Sin embargo, la incidencia de infecciones graves y citopenias, particularmente neutropenia, constituye un aspecto clínicamente relevante que requiere estrategias de profilaxis, monitorización y manejo precoz.

Un elemento diferencial del estudio LINKER-MM1 es la posibilidad de espaciar la administración del fármaco hasta cada 4 semanas en pacientes con respuesta profunda mantenida, lo que representa una característica relevante del esquema de administración evaluado en el estudio. También se diferencia en que se administra por vía intravenosa, a diferencia de teclistamab y elranatamab, que son de administración subcutánea.

Es importante destacar que el estudio excluyó pacientes previamente tratados con terapias celulares CAR-T anti-BCMA o con otros anticuerpos biespecíficos frente a BCMA, lo que limita la extrapolación directa a escenarios de secuenciación tras exposición previa a estas estrategias. La evidencia disponible en este contexto continúa siendo limitada y basada en series reducidas.

Asimismo, en ausencia de ensayos comparativos directos, no es posible establecer diferencias de eficacia entre los distintos anticuerpos biespecíficos anti-BCMA disponibles, por lo que las comparaciones indirectas deben interpretarse con cautela.

En conjunto, linvoseltamab se incorpora al arsenal terapéutico como una opción adicional dentro de la clase de anticuerpos biespecíficos anti-BCMA, con actividad clínica significativa y perfil de seguridad manejable en centros con experiencia en inmunoterapia avanzada.

5. POSICIONAMIENTO DE LA SEHH

En base a la evidencia disponible, linvoseltamab constituye una alternativa terapéutica válida para pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario que han recibido al menos tres líneas previas de tratamiento, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, en línea con la indicación aprobada por la Agencia Europea del Medicamento.

Dado que no existen estudios comparativos directos entre los distintos anticuerpos biespecíficos anti-BCMA disponibles, y considerando que todos ellos han demostrado eficacia relevante en el mismo escenario clínico, la elección de uno u otro puede depender de factores clínicos individuales, perfil de toxicidad, experiencia del centro, aspectos organizativos y disponibilidad.

La secuenciación óptima entre terapias dirigidas frente a BCMA (anticuerpos biespecíficos y terapias CAR-T) continúa siendo un área de incertidumbre. En ausencia de evidencia comparativa robusta, no es posible establecer recomendaciones jerárquicas entre los distintos agentes disponibles. La selección del tratamiento deberá individualizarse en el marco de comités multidisciplinares y centros con experiencia en el manejo de toxicidades inmunomediadas.

La SEHH considera que la utilización de linvoseltamab debe realizarse en centros con experiencia en inmunoterapia y con protocolos estructurados para el manejo del síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad e infecciones asociadas a inmunosupresión profunda.

La acumulación de datos en práctica clínica real y los resultados de estudios confirmatorios en curso serán determinantes para definir con mayor precisión su posicionamiento futuro dentro del algoritmo terapéutico del mieloma múltiple recaído o refractario.

El posicionamiento terapéutico descrito en este documento se basa en la evidencia científica disponible en el momento de su elaboración y podrá actualizarse a medida que se disponga de nuevos datos procedentes de estudios confirmatorios y de experiencia en práctica clínica real.

Las recomendaciones recogidas en este documento no sustituyen el juicio clínico individual ni la valoración multidisciplinar en cada paciente concreto.



Referencias:

1. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016;43:676–681.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024.
3. Sonneveld P, Broijl A, Gay F, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (PERSEUS). *N Engl J Med.* 2024.
4. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Real-world treatment outcomes in patients with triple-class exposed relapsed or refractory multiple myeloma: results from the LocoMMotion study. *Leukemia.* 2023;37:134–143.
5. European Medicines Agency. Linvoseltamab: EPAR – Product information. European Medicines Agency; 2025.
6. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387:495–505.
7. Garfall AL et al. Long-Term Follow-Up From the Phase 1/2 MajesTEC-1 Trial of Teclistamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 31–June 4, 2024; Chicago, IL.
8. Lesokhin AM, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29:2259–2267.
9. Prince HM et al. MagnetisMM-3: Long-Term Update and Efficacy and Safety of Less Frequent Dosing of Elranatamab in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Presented at the 66th ASH Annual Meeting; 2024.
10. Bumma N, et al. Linvoseltamab for treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2024;42:2702–2712.
11. Lee HC, et al. Linvoseltamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the LINKER-MM1 study: longer follow-up and subgroup analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2025;26:e201–e212.
12. Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group response criteria. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328–e346.
13. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:625–638.