

Informe de Posición de la SEHH

Ciltacabtagene autoleucel para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario

INTRODUCCIÓN

Estrategias de inmunoterapia en el mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna de las células plasmáticas y representa la segunda neoplasia hematológica más común. Las células plasmáticas clonales surgen sobre la base de un evento inicial, como las anomalías citogenéticas, con el microambiente de la médula ósea jugando un papel clave en la progresión de la enfermedad ⁽¹⁾. Se caracteriza también por una respuesta inmune alterada; en particular, se describe la disfunción de la capacidad efectora de los linfocitos T y la expresión sostenida de receptores inhibidores, con escape inmunológico de las células plasmáticas malignas ⁽²⁾.

Las estrategias de tratamiento en el siglo XXI durante las primeras fases de la enfermedad se basan en la combinación de 3 familias de fármacos: inhibidores del proteasoma (IP), fármacos inmunomoduladores (IMiD) y, más recientemente, anticuerpos monoclonales contra CD38, combinados con glucocorticoides y agentes alquilantes, ya utilizados durante el siglo pasado. El trasplante autólogo constituye aún un pilar en la consolidación de los pacientes más jóvenes ⁽³⁾.

Sin embargo, en el escenario del MM recaído y/o refractario (R/R), la inmunoterapia puede desempeñar un papel muy importante. Los IMiD, tales como talidomida, lenalidomida y pomalidomida, y los anticuerpos monoclonales contra CD38 como daratumumab e isatuximab, han mostrado efectos inmunes más allá de su actividad antitumoral y se usan en combinación en la práctica clínica habitual ^(4,5). Pese a todos los avances descritos y el incremento de supervivencia global en los pacientes con MM de todas las edades, al momento de ser refractarios a los fármacos disponibles, incluidos los IP, IMiD y anticuerpos monoclonales, el pronóstico es particularmente ominoso ⁽⁶⁻⁷⁾.

Dentro de las nuevas opciones de inmunoterapia más recientemente aprobadas, existen anticuerpos monoclonales acoplados a toxinas (ADC) que han mostrado actividad clínica en un tercio de los pacientes ⁽⁸⁾. Sin embargo, otras estrategias de inmunoterapia, incluyendo vacunas o inhibidores de puntos de control inmunitario, no han podido aún producir resultados tangibles⁽⁹⁾.

Dada la restauración inmunitaria tras el procedimiento y una mejor vigilancia de la aparición de células plasmáticas malignas, una opción para los pacientes con enfermedad de alto riesgo y buen estado funcional ha sido el trasplante alogénico. Sin embargo, la toxicidad relacionada y la eficacia real limitada han hecho cada vez menos común este procedimiento ⁽¹⁰⁾.

En el MM recaído/refractario, se encuentran en desarrollo diversas plataformas de anticuerpos biespecíficos, distinguibles por las diferencias estructurales entre ellos y el antígeno contra el que van dirigido. A diferencia de la terapia con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T), en estos anticuerpos el tiempo de procesamiento y fabricación no son necesarios y los pacientes pueden beneficiarse inmediatamente. El desarrollo ha seguido principalmente con anticuerpos monoclonales de vida media larga, que pueden administrarse de forma endovenosa cada 1-2 semanas, e incluso de forma subcutánea ⁽¹¹⁾.

Contra el antígeno BCMA (antígeno de maduración de las células B), el desarrollo más avanzado es con teclistamab (JNJ-64007957). En estudios preclínicos, el fármaco demostró ser capaz de reclutar y activar linfocitos T para dirigir su citotoxicidad contra líneas celulares de mieloma. Los resultados obtenidos de estos estudios llevaron al desarrollo de un ensayo clínico en pacientes con MM R/R, alcanzando respuestas profundas y que parecen duraderas ⁽¹²⁾, recibiendo la aprobación del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ⁽¹³⁾. Los anticuerpos biespecíficos tienen un perfil de toxicidad más favorable en términos de neurotoxicidad y síndrome de liberación de citocinas respecto a las células CAR-T. Sin embargo, el seguimiento aún es corto cuando se comparan con otras estrategias de terapia celular. Los efectos adversos principales con síndrome de liberación de citocinas, usualmente transitorio grado 1 o 2, y citopenias e infecciones, particularmente respiratorias ⁽¹⁴⁾.

Las células CAR-T para el mieloma múltiple

El diseño de linfocitos CAR-T es una opción terapéutica innovadora y eficaz, especialmente en individuos con MM R/R. En general, BCMA (CD269), un receptor transmembrana expresado fundamentalmente en células plasmáticas malignas, es el principal antígeno contra el que se dirigen la mayoría de las estrategias. Las razones para el auge de BCMA incluyen la alta expresión superficial del antígeno en células plasmáticas malignas, su expresión exclusiva en algunos subconjuntos de células B maduras y la ausencia de expresión en tejido normal y células madre hematopoyéticas ⁽¹⁵⁾. BCMA regula la diferenciación, supervivencia y maduración de las células B y las células plasmáticas malignas.

Los CAR son proteínas de fusión sintéticas diseñadas de forma modular que redirigen a los linfocitos para que reconozcan y eliminen las células que expresan un antígeno diana en sus superficies. Los CAR están dotados de cuatro componentes fundamentales: el dominio de unión al antígeno extracelular (*single-chain variable fragment*, scFv), derivado típicamente de las

cadena ligera y pesada de los anticuerpos monoclonales para proporcionar especificidad de antígeno de una manera no restringida por HLA; el espaciador o la bisagra basados en dominios derivados de CD8, CD28, IgG1 o IgG4; el dominio transmembrana de restos CD8 α o CD28, y dominios intracelulares o de activación derivados del resto CD3 ζ del TCR (primera generación) y la adición de uno (segunda generación) o dos (tercera generación) dominios coestimuladores derivados de restos CD28 o 4-1BB, necesarios para una óptima función celular, proliferación y persistencia ⁽¹⁶⁾. Estas moléculas se expresan en la superficie de linfocitos T obtenidos a través de aféresis, en general autólogos, a través de vectores virales *ex vivo*, para luego ser de nuevo infundidas en el paciente de forma endovenosa. Muchos de los pacientes necesitarán tratamiento puente con esquemas de quimioterapia (en algunos ensayos, hasta el 75%) tras la aféresis para intentar estabilizar o incluso mejorar la respuesta del MM previo al inicio del tratamiento linfodepletivo, en espera de completar la producción de las células.

Dos productos celulares CAR-T contra BCMA, idecabtagene vicleucel (ide-cel) y ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), se encuentran en fases muy avanzadas de desarrollo con aprobación tanto por la FDA como por la EMA. Ide-cel es un CAR de segunda generación que incluye un dominio co-estimulador 4-1BB y un scFv murino ⁽¹⁷⁾. Cilta-cel es también un CAR de segunda generación que incluye un dominio coestimulador 4-1BB y dos fragmentos de cadena pesada variable derivados de llama únicamente contra dos epítomos BCMA diferentes ⁽¹⁸⁾, con estudios iniciales en humanos muy prometedores llevados a cabo en China. Los resultados de estas células dirigidas contra BCMA han logrado respuestas profundas y prolongadas en pacientes con enfermedad avanzada, aunque las recaídas/progresiones siguen ocurriendo. Las toxicidades principales incluyen el síndrome de liberación de citocinas, la neurotoxicidad, las citopenias persistentes, infecciones y síndromes de activación macrófaga ⁽¹⁹⁾. Existe un ensayo clínico académico en curso en varios centros españoles y coordinado desde el Hospital Clínic de Barcelona utilizando ARI0002h, un producto celular CAR-T de segunda generación ⁽²⁰⁾. Actualmente se están investigando otros antígenos: SLAMF7, GPRC5D y CD44v6, con resultados prometedores ^(21,22).

INDICACIÓN DE CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL PARA MIELOMA MÚLTIPLE

El 24 de marzo de 2022, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió una opinión favorable para la autorización del medicamento ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®) ⁽²³⁾. El CHMP adoptó una opinión positiva, recomendando la autorización condicional para el producto para la siguiente indicación:

- Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recaído y refractario, que han recibido al menos tres líneas de tratamiento, incluyendo un fármaco inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo monoclonal contra CD38, y que han demostrado progresión en el último tratamiento.

Debido a las características del tratamiento en cuestión, la opinión positiva contó con la asesoría del Comité de Terapias Avanzadas. La autorización ha sido confirmada por la Comisión Europea. Este fármaco siempre debe prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de neoplasias hematológicas y entrenados para la administración y el manejo de pacientes tratados con este producto celular.

Previamente, el 28 de febrero de 2020, la Comisión Europea había concedido la designación de medicamento huérfano (EU/3/20/2252) a ciltacabtagene autoleucel para el tratamiento del mieloma múltiple. Por otra parte, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) otorgó el 28 de febrero de 2022 la aprobación de ciltacabtagene autoleucel para esta enfermedad en la indicación de pacientes con enfermedad en recaída y refractaria tras cuatro líneas de tratamiento ⁽²⁴⁾.

En este informe de posicionamiento revisaremos esta indicación de ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), que se ha basado en el estudio fase 1b/2, no aleatorizado, CARTITUDE-1 ⁽²⁵⁾ y recientemente actualizado ⁽²⁶⁾.

CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL: ESTUDIO CARTITUDE-1

Diseño del estudio

La aprobación del tratamiento con ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) se basa en el ensayo CARTITUDE-1, un estudio fase 1b/2 de un solo brazo (NCT03548207), que incluyó 97 pacientes (29 en la fase 1b y 68 en la fase 2) en 16 instituciones de Estados Unidos de América, entre los años 2018 y 2019 ^(25,26). El promotor del ensayo fue *Janssen Research and Development*.

Como resumen de los criterios de inclusión y exclusión tenemos que todos los pacientes eran mayores de 18 años con diagnóstico de MM según los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG), enfermedad medible al momento de la inclusión (requiriendo al menos uno de los siguientes criterios: componente monoclonal en suero ≥ 10 g/L, componente monoclonal en orina ≥ 200 mg/24h o una cadena ligera libre involucrada en suero ≥ 100 mg/L con cociente anómalo kappa/lambda de las mismas en suero), y un *performance status* según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 o 1. Los pacientes tenían que haber recibido 3 o más líneas previas de tratamiento (o en su defecto, ser doble refractarios a un inhibidor del proteasoma y un fármaco inmunomodulador), y haber recibido un inhibidor de proteasoma, un fármaco inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal contra CD38. No se exigía la expresión de BCMA por parte de las células plasmáticas. Los pacientes tenían que haber progresado en los primeros 12 meses tras la última línea de tratamiento y se excluían todos aquellos que hubiesen tenido tratamiento previo con células CAR-T o cualquier otro tratamiento contra BCMA.

Los pacientes tenían que presentar una adecuada función cardíaca. No podían haber recibido un trasplante alogénico en los 6 meses previos (ni tener medicación inmunosupresora o datos de enfermedad injerto contra receptor activa), o un trasplante autólogo en las últimas 12 semanas. Se excluían aquellos con afección del sistema nervioso central por MM, en algún momento de su evolución. Los pacientes debían tener un aclaramiento de creatinina igual o superior 40 mL/min/1.73 m².

Brevemente, el esquema de tratamiento del ensayo consistía obtener la aféresis de acuerdo con los estándares institucionales. Mientras se producían las células CAR-T (entre la aféresis y la infusión), se permitía tratamiento puente con una pauta corta de quimioterapia ya usada previamente y que hubiese producido al menos enfermedad estable. Cilta-cel se produjo por la traducción de los linfocitos T del paciente (autólogos) a través de un vector lentiviral. Tras la confirmación de una producción satisfactoria, el paciente recibió una quimioterapia linfodepletiva endovenosa con ciclofosfamida (300 mg/m²) y fludarabina (30 mg/m²), al día por 3

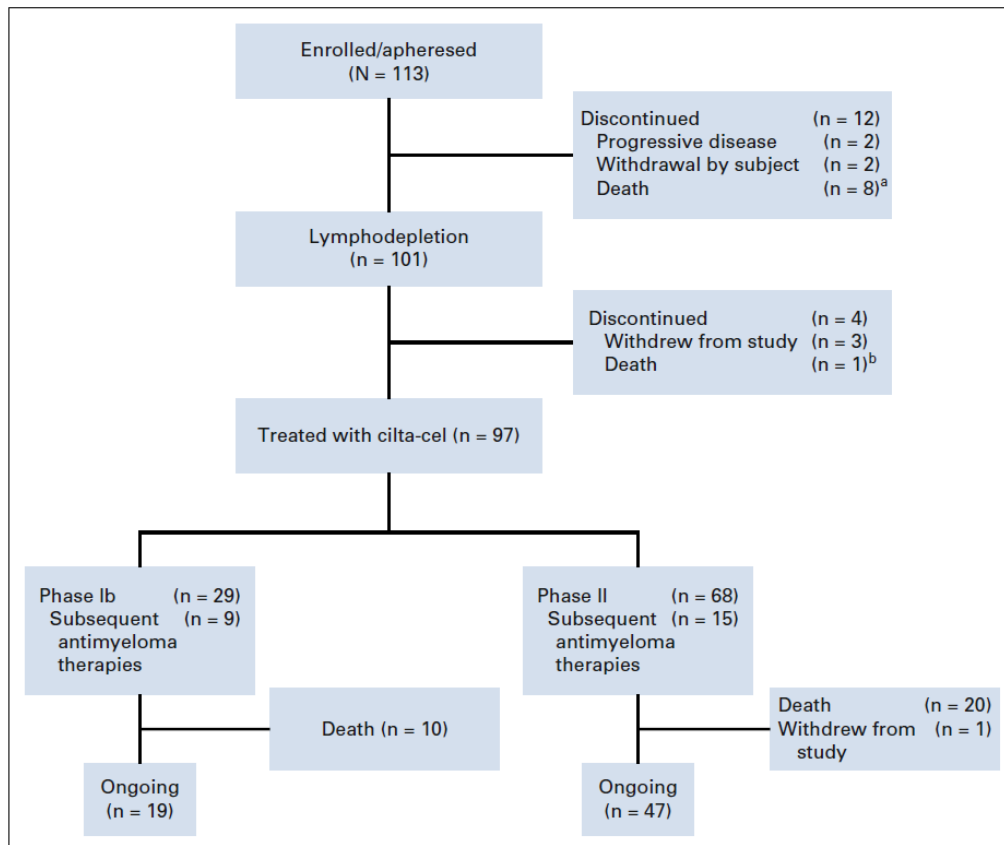
días. La dosis de infusión de cilta-cel era de $0,75 \times 10^6$ células T (CAR positivas y viables) (rango $0,5 \times 10^6$ a 1×10^6), administradas de forma endovenosa 5-7 días tras el inicio de la quimioterapia linfodepletiva. La dosis inicial fue obtenida del estudio inicial LEGEND-2 en China ⁽¹⁸⁾, y confirmada en los primeros 29 pacientes incluidos en la fase 1b del estudio.

EFICACIA

Al tratarse de la misma dosis y protocolo de tratamiento y seguimiento, todos los pacientes de las fases 1b y 2 se incluyeron para el análisis conjuntamente. Los datos de eficacia fueron establecidos por un comité de revisión independiente utilizando los datos de laboratorio centralizados y utilizando los criterios de respuesta del IMWG ⁽²⁷⁾. El objetivo primario de la fase 2 del estudio fue la tasa de respuestas globales, definidas como la proporción de pacientes que alcanzaron al menos una respuesta parcial.

En la Figura 1 puede verse el diagrama CONSORT del ensayo clínico. Se incluyeron 113 pacientes, todos procedieron a la aféresis, sin embargo, 16 pacientes (14%) no recibieron cilta-cel debido a muerte, progresión o retirada del ensayo previo a la infusión. Por tanto, 97 pacientes recibieron la dosis planificada de cilta-cel. El tiempo entre la recepción de la aféresis y la liberación del producto fueron 29 días.

Fig. 1. Diagrama CONSORT de los pacientes del ensayo CARTITUDE-1 (DOI: 10.1200/JCO.22.00842)



Dentro de las características basales de los pacientes, la mediana de edad era 61 años y el 59% eran hombres. A destacar algunos datos que hablan del alto riesgo de esta población. Así, el 24% tenía una citogenética de la célula plasmática tumoral de alto riesgo, el 15% tenía plasmocitomas extramedulares y el 14% era estadio internacional ISS 3. Todos habían recibido una mediana de 6 líneas de tratamiento, el 90% había recibido un trasplante autólogo y el 81% de ellos eran “penta-expuestos” (habían recibido bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida y daratumumab/isatuximab). De ellos, el 42% era “penta-refractario”. Específicamente, el 84% era refractario a pomalidomida, el 65% a carfilzomib y el 99% a un anticuerpo contra CD38. Solamente un 8% había recibido un trasplante alogénico. Prácticamente todos los pacientes (96 de 97) eran refractarios a la última línea de tratamiento. El 75% de los pacientes necesitó tratamiento puente, mostrando el 52% refractariedad al tratamiento administrado.

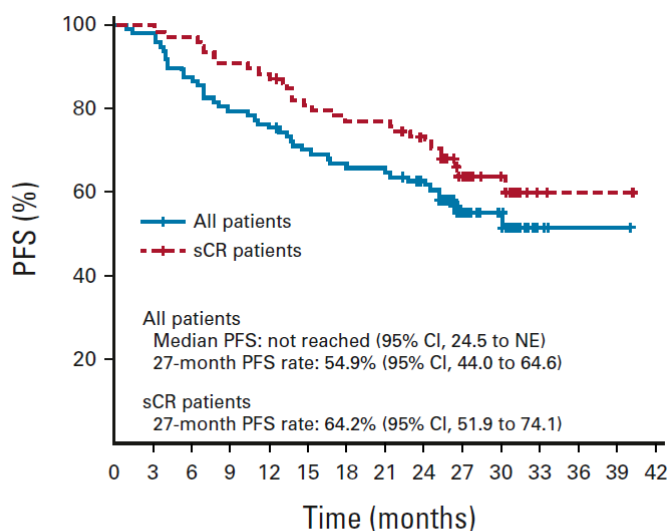
La tasa de respuesta global fue de 97%, con el 67% de pacientes alcanzando una remisión completa estricta (Figura 2). Dichas respuestas fueron rápidas (mediana de 1 mes a la primera respuesta) y fueron profundizándose con el tiempo. Esto se tradujo en una elevada tasa de enfermedad residual medible negativa por técnicas de biología molecular, con una sensibilidad mínima de 10^{-5} . El 59% de los pacientes fueron evaluables para esta técnica al identificarse el clon en la muestra inicial; de ellos, el 93% alcanzaron negativización. De los 65 pacientes que alcanzaron inicialmente remisión completa, la enfermedad mínima residual fue evaluable en 35; 94% de ellos fueron negativos.

Fig. 2. Grados de respuesta tras la infusión con cilta-cel (DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8)

Patients (n=97)	
Overall response	
Number of patients with a response†	94
Proportion of patients with a response, % (95% CI)	96.9% (91.2–99.4)
Best overall response	
Stringent complete response	65 (67%)
MRD-negative complete response or stringent complete response	33 (34%)‡
Complete response	0
Very good partial response	25 (26%)
Partial response	4 (4%)
Minimal response	0
Stable disease	0
Progressive disease	1 (1%)
Not evaluable	2 (2%)
Median time to first response, months	1.0 (0.9–1.0)
Median time to best response, months	2.6 (1.0–6.1)
Median time to complete response or better, months	1.9 (1.0–6.5)
Median duration of response, months (95% CI)	NE (15.9–NE)
MRD negativity	
Number of patients evaluable for MRD at 10^{-5}	57
MRD negativity rate at 10^{-5}	53/57 (93%)

En la última actualización, y tras una mediana de seguimiento de 27,7 meses, la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión no habían sido alcanzadas (Figura 3). A los 27 meses, el 54,9% de los pacientes estaban vivos y sin progresión. La supervivencia global tampoco había sido alcanzada, siendo del 70,4% a los 27 meses (Figura 4).

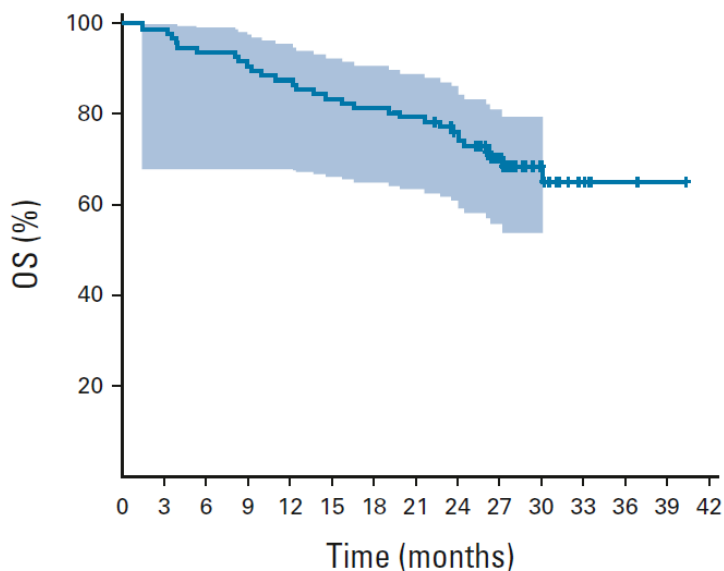
Fig. 3. Supervivencia libre de progresión en los pacientes incluidos en el estudio CARTITUDE-1. (DOI: 10.1200/JCO.22.00842)



No. at risk:

All patients	97	95	85	77	74	67	64	63	57	27	17	3	1	1	0
sCR patients	80	80	78	73	71	64	62	61	55	27	17	3	1	1	0

Fig. 4 Supervivencia global en los pacientes incluidos en el estudio CARTITUDE-1. (DOI: 10.1200/JCO.22.00842)



No. at risk:

97	96	91	88	85	81	79	77	71	42	22	6	2	1	0
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

Las concentraciones del transgén de ciltacabtagene autemcelt (cilta-cel) en sangre periférica mostraron una expansión máxima a los 13 días. La mayoría de los pacientes era negativa para el CAR-T por técnicas de biología molecular a los 6 meses de seguimiento.

Al no existir un brazo comparador en el ensayo de registro, los datos que se han utilizado para entender el impacto de las respuestas en estos pacientes se han extraído de estudios de vida real donde se describen los tratamientos, respuestas y supervivencia de los pacientes con similares características a los que reciben tratamientos con células CAR-T, pero tratados en la práctica clínica habitual. En este sentido, el tratamiento no es satisfactorio. Por ejemplo, en un estudio donde los pacientes ya habían recibido las principales tres familias de fármacos y refractarios a 3 de estos agentes (bortezomib, carfilzomib, carfilzomib), la mediana de supervivencia general para toda la cohorte fue de 8,6 meses, con un rango de 11,2 meses para pacientes no refractarios simultáneamente a un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma, hasta 5,6 meses para pacientes "penta-refractarios". La tasa de respuesta global al primer esquema de rescate fue del 31% con una mediana de supervivencia libre de progresión de 3,4 meses ⁽⁶⁾.

No existe un consenso para el tratamiento de estos pacientes. En un estudio prospectivo de tratamiento según práctica de la vida real en 248 pacientes expuestos a las tres familias de fármacos, la tasa de respuesta global fue del 29,8%, con una mediana de supervivencia libre de progresión y una mediana de supervivencia global de 4,6 y 12,4 meses respectivamente. Los 92 esquemas de tratamiento utilizados demuestran la falta real de un estándar de tratamiento claro para este grupo de pacientes en la práctica real, con resultados pobres ⁽⁷⁾.

SEGURIDAD

El objetivo principal de la fase 1b del CARTITUDE-1 fue la incidencia y la gravedad de los eventos adversos. Todos los pacientes experimentaron efectos adversos (Figura 5). Como era de esperar, los efectos adversos hematológicos grado 3 y 4 fueron muy comunes; neutropenia (95%), trombocitopenia (60%) y linfopenia (50%). Al día 30 tras la infusión, 70% de los casos de neutropenia y 59% de los de trombocitopenia habían regresado a una toxicidad grado 2 o menor.

Ocurrieron infecciones en 56 (58%) de los 97 pacientes, de los cuales 19 (20%) fueron grado 3-4. Las infecciones más frecuentes fueron las neumonías. Solamente 9 casos de neoplasias secundarias fueron identificadas, principalmente hematológicas (síndromes mielodisplásicos en 5 y leucemia aguda mieloide en 2), las cuales se consideraron no relacionadas.

Fig.5. Efectos adversos más frecuentes en el estudio CARTITUDE-1 (DOI: 10.1200/JCO.22.00842)

AE	Total (N = 97), No. (%)		
	Any Grade	Grade 3/4	Grade 5
Any AE	97 (100)	91 (94)	6 (6.2)
Hematologic			
Neutropenia	93 (95.9)	92 (94.8)	0
Anemia	79 (81.4)	66 (68.0)	0
Thrombocytopenia	77 (79.4)	58 (59.8)	0
Leukopenia	60 (61.9)	59 (60.8)	0
Lymphopenia	52 (53.6)	49 (50.5)	0
Metabolism and nutrition disorders			
Hypocalcemia	31 (32.0)	3 (3.1)	0
Hypophosphatemia	30 (30.9)	7 (7.2)	0
Decreased appetite	28 (28.9)	1 (1.0)	0
Hypoalbuminemia	27 (27.8)	1 (1.0)	0
Hyponatremia	22 (22.7)	4 (4.1)	0
Hypokalemia	20 (20.6)	2 (2.1)	0
GI			
Diarrhea	29 (29.9)	1 (1.0)	0
Nausea	27 (27.8)	1 (1.0)	0
Constipation	22 (22.7)	0	0
Others			
Fatigue	36 (37.1)	5 (5.2)	0
Cough	34 (35.1)	0	0
AST increased	28 (28.9)	5 (5.2)	0
ALT increased	24 (24.7)	3 (3.1)	0
Pyrexia	20 (20.6)	0	0
Chills	20 (20.6)	0	0
Cytokine release syndrome	92 (94.8)	4 (4.1)	1 (1.0)
Neurotoxicity ^a	21 (21.6)	11 (11.3)	1 (1.0)

Dentro de los efectos específicos para células CAR-T, el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) ocurrió en 92 de los 97 pacientes, siendo grado 1 en 51%, grado 2 en 39%, grado 3 en 3%, y grados 4 y 5: 1% cada uno. La mediana de tiempo desde la infusión de ciltacel hasta el inicio del SLC fue de 7 días, con una mediana de duración de 4 días. Los tratamientos más frecuentes para dicho síndrome fueron tocilizumab (69%), corticosteroides (22%) y anakinra (19%). Un paciente falleció de SLC y síndrome de activación macrofágica.

Veinte pacientes (21%) tuvieron algún grado de neurotoxicidad tras la infusión de cilta-cel. Los ICANS (síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras) ocurrieron en 17% (grado 1: 10%; grado 2: 4%, grado 3: 1% y grado 4: 1%). La mediana del tiempo desde la infusión de cilta-cel hasta el inicio de ICANS fue de 8 días y la mediana de duración fue de 4.

Otras neurotoxicidades ocurrieron en 12% de los pacientes. Todos habían desarrollado previamente SLC, y 8% tenían ICANS previos. Los síntomas asociados con estos eventos de neurotoxicidad fueron variables, resaltando la aparición en 5 pacientes de un síndrome característico con trastornos del movimiento y neurocognitivos, parecido al Parkinson. La evolución de dichos casos fue muy desfavorable.

Tras el estudio detallado de uno de los pacientes que desarrolló el trastorno de movimiento progresivo con características de parkinsonismo 3 meses tras la infusión de cilta-cel, se demostró que el cuadro estuvo asociado con CAR-T persistencia celular en sangre y líquido cefalorraquídeo, así como, infiltrados linfoides en los ganglios basales, pudiendo demostrarse la expresión de BCMA en las neuronas y astrocitos de dichos ganglios. Los datos transcriptómicos públicos disponibles confirman la expresión del RNA para BCMA en el núcleo caudado de cerebros humanos normales ⁽²⁸⁾. Se ha intentado identificar los factores asociados para estos trastornos neurológicos en el CARTITUDE-1. En general, los pacientes presentaban, al menos, dos de estas variables: alta carga tumoral, SLC de grado ≥ 2 o ICANS de cualquier grado tras la infusión de cilta-cel, y alta expansión/persistencia de células CAR-T. Con estos resultados, se implementaron estrategias en todo el programa de desarrollo de cilta-cel para monitorizar e intentar prevenir la aparición de estos efectos, incluyendo una terapia puente optimizada para reducir la carga tumoral inicial, tratamiento agresivo y precoz de los SLC e ICANS y evaluación de la escritura a mano para la detección temprana de síntomas; se ha extendió el tiempo de vigilancia de neurotoxicidad en pacientes tratados con cilta-cel más allá de los 100 días tras la infusión. Después de la implementación exitosa de estas estrategias, la incidencia de estos trastornos se redujo del 5% a <1 % en todo el programa de cilta-cel ⁽²⁹⁾.

CONCLUSIÓN Y POSICIONAMIENTO

El tratamiento con ciltacabtagene autoleucel es significativamente eficaz respecto a tasa y profundidad de las respuestas hematológicas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, en pacientes con MM en recaída/refractario expuestos a las tres principales familias de fármacos. Aunque no existe una comparación directa, los beneficios clínicos de esta terapia CAR-T cuando se compara con las alternativas diferentes a la inmunoterapia celular en el mundo real son claramente evidentes, tanto en el porcentaje de pacientes que son sensibles (prácticamente el 100%) y la duración de las respuestas (mediana superior a 2 años de supervivencia libre de progresión). El perfil de toxicidad es aceptable y, en general, bastante similar con el ya conocido para otras células CAR-T, requiriendo, sin embargo, un entrenamiento específico y una vigilancia y monitorización estrecha para efectos específicos tales como síndrome de liberación de citocinas, citopenias, infecciones y, muy especialmente, neurotoxicidad aguda y tardía. Deben tenerse en cuenta las medidas para la reducción del riesgo y la identificación precoz de casos de parkinsonismo, que tienen un curso muy desfavorable.

Por tanto, la SEHH considera el uso de la terapia celular autóloga con ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) como un tratamiento de altísima eficacia en pacientes con MM recaído y refractario y tratamiento previo con, al menos, un inhibidor de proteasoma, un inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal contra CD38.

REFERENCIAS

1. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016 Jan;91(1):101-19
2. Diaz-Tejedor A, Lorenzo-Mohamed M, Puig N, et al. Immune System Alterations in Multiple Myeloma: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies to Reverse Immunosuppression. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 17;13(6):1353.
3. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA.* 2022 Feb 1;327(5):464-477.
4. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):309-322.
5. 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 Mar;22(3):e105-e118.
6. 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 Mar;22(3):e105-e118.
7. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia.* 2019 Sep;33(9):2266-2275.
8. 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 May;36(5):1371-1376.
9. 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 Feb;21(2):207-221.
10. Rasche L, Hudecek M, Einsele H. What is the future of immunotherapy in multiple myeloma? *Blood.* 2020 Nov 26;136(22):2491-2497.
11. Rosiñol L, Jiménez R, Rovira M, et al. Allogeneic hematopoietic SCT in multiple myeloma: long-term results from a single institution. *Bone Marrow Transplant.* 2015 May;50(5):658-62.
12. Lancman G, Sastow DL, Cho HJ, et al. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future. *Blood Cancer Discov.* 2021 Aug 17;2(5):423-433.
13. Moreau Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022 Jun 5. doi: 10.1056/NEJMoa2203478. Epub ahead of print.

14. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/tecvayli>
15. Lakshman A, Kumar SK. Chimeric antigen receptor T-cells, bispecific antibodies, and antibody-drug conjugates for multiple myeloma: An update. *Am J Hematol.* 2022 Jan 1;97(1):99-118.
16. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018 Aug 10; 9:1821.
17. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Feb;18(2):71-84.
18. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):705–16.
19. Zhao WH, Wang BY, Chen LJ, et al. Four-year follow-up of LCAR-B38M in relapsed or refractory multiple myeloma: a phase 1, single-arm, open-label, multicenter study in China (LEGEND-2). *J Hematol Oncol.* 2022 Jul 6;15(1):86.
20. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019 Mar;34:45-55.
21. Perez-Amill L, Suñe G, Antoñana-Vildosola A, et al. Preclinical development of a humanized chimeric antigen receptor against B cell maturation antigen for multiple myeloma. *Haematologica.* 2021 Jan 1;106(1):173-184.
22. Fernandez de Larrea C, Staehr M, Lopez AV, et al. Defining an Optimal Dual-Targeted CAR T-cell Therapy Approach Simultaneously Targeting BCMA and GPRC5D to Prevent BCMA Escape-Driven Relapse in Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discov.* 2020 Sep;1(2):146-154.
23. Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, et al. SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7+ normal lymphocytes. *Blood.* 2017 Dec 28;130(26):2838-2847.
24. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>
25. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/carvykti>
26. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, 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 Jul 24;398(10297):314-324.
27. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2022 Jun 4: JCO2200842. doi: 10.1200/JCO.22.00842. Epub ahead of print.

- 28.** Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):e328-e346.
- 29.** Van Oekelen O, Aleman A, Upadhyaya B, et al. Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of parkinsonism after BCMA-targeting CAR-T cell therapy. *Nat Med.* 2021 Dec;27(12):2099-2103.
- 30.** Cohen AD, Parekh S, Santomasso BD, et al. Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies. *Blood Cancer J.* 2022 Feb 24;12(2):32.