

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Anticuerpos biespecíficos en mieloma múltiple: un nuevo paradigma

Bispecific antibodies in multiple myeloma: a new paradigm

Virginia Abello¹, Paola Omaña¹, Jorge Daza¹

1. Unidad Funcional Clínica Leucemia, Mieloma, Linfoma, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)

Resumen

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad altamente heterogénea e incurable; aún con los grandes avances que ha tenido el campo en los últimos 20 años, la gran mayoría de los pacientes terminarán presentando recaídas sucesivas, con periodos libres de enfermedad cada vez más cortos. Los pacientes recaídos que han sido expuestos a agentes de los grupos de tratamiento disponibles (triple-expuestos, cuádruple-expuestos) o refractarios (MMRR), tienen opciones de tratamiento muy limitadas y un pronóstico ominoso. Los anticuerpos biespecíficos (AcBe) representan un mecanismo novedoso de acción; están diseñados para ligar al mismo tiempo un blanco en la célula tumoral y una célula T efectora citotóxica, lo que resulta en activación de esta última y muerte de la célula tumoral. En el caso del MM se han desarrollado AcBe dirigidos a nuevos blancos (BCMA, GPRC5D, CD38 y FcRH5), que han resultado en tasas de respuesta mayores al 50 % en la mayoría de los estudios, con repuestas profundas en un significativo porcentaje de los pacientes y un perfil de seguridad aceptable. Los eventos adversos (EA) más significativos son el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), las citopenias y las infecciones; la mayoría manejables y con una baja tasa discontinuación y mortalidad relacionadas con EA. Teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios involucran pacientes fuertemente tratados, los resultados sugieren que los AcBe se convertirán en un nuevo paradigma en el tratamiento de pacientes con MMRR. Seguramente los estudios en líneas más tempranas, en combinación con otros agentes activos cambiarán una vez más el panorama en el tratamiento del MM. La introducción de estos nuevos agentes a la práctica clínica supondrá varios retos que no se pueden dejar de mencionar. Su financiación significará una carga para

Recibido:
1 de noviembre, 2023

Aceptado:
15 de noviembre, 2023

Correspondencia:
vabello@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2308

los sistemas de salud del mundo, en especial en países de recursos medios a bajos. En segundo lugar, por tratarse de tratamientos indefinidos, será un reto asegurar la adherencia. Por último, el personal de salud tendrá que familiarizarse con los EA propios de esta nueva forma de inmunoterapia. Esta revisión se enfoca en los resultados de los principales agentes de los cuales disponemos información publicada de estudios fase 2.

Palabras clave: Mieloma múltiple; Anticuerpos bispecíficos; Teclistamab; Elranatamb; Talquetamab; Livoseltamab.

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a highly heterogeneous and incurable disease; even with the significant advances the field has made in the last 20 years, most patients will end up presenting successive relapses with increasingly shorter disease-free periods. Relapsed patients exposed to agents from the available treatment groups (triple-exposed, quadruple-exposed) or refractory (MMRR) have minimal treatment options and an ominous prognosis. Bispecific antibodies (AcBe) represent a novel mechanism of action; they are designed to bind both a tumor cell target and a cytotoxic effector T cell simultaneously, resulting in activation of the latter and tumor cell death. For MM, AcBe directed to new targets (BCMA, GPRC5D, CD38, and FcRH5) have been developed, resulting in response rates greater than 50 % in most studies, with deep responses in a significant percentage of patients and an acceptable safety profile. The most common adverse events (AEs) are cytokine release syndrome (CRS), cytopenia's, and infections; most are manageable and with a low discontinuation rate and AE-related mortality. Considering that most studies involve heavily treated patients, the results suggest that AcBe will become a new paradigm in treating patients with MM. Studies in earlier lines, in combination with other active MM agents, will probably, once again, change the landscape in the treatment of MM. Introducing these new agents into clinical practice will pose several challenges that cannot go unmentioned. Their financing will burden the world's health systems, especially in middle- to low-resource countries. Secondly, ensuring adherence will be a challenge because they are indefinite treatments. Finally, healthcare personnel must become familiar with the AEs inherent to this new form of immunotherapy. This review focuses on the results of the leading agents for which we have published information from phase 2 studies.

Keywords: Multiple myeloma; Bispecific antibodies; Teclistamab; Elranatamb; Talquetamab; Livoseltamab.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más prevalente en países de altos ingresos, con una incidencia anual de 4,5-6 casos por 1000.000 hab., representando el 1,3 % de todas las malignidades y el 15 % de las neoplasias del sistema hematopoyético. La edad promedio de diagnóstico está alrededor de la séptima a octava década de la vida y tiene una mortalidad estimada en 4,1 por 100.000 por año **(1)**. En Colombia, según información de la Cuenta de Alto Costo, para el 2020 se reportaron 480 diagnósticos nuevos de MM y 3.581 casos prevalentes, siendo la segunda neoplasia hematológica en frecuencia en el país **(2)** (**Figura 1**). Globocan por su parte, reporta para el mismo periodo 1.376 casos nuevos (1,2 % de todos los tipos de cáncer), 1,035 muertes (1,9 % de todos los tipos de cáncer) y una prevalencia en 5 años de 3,340 casos, para una proporción por 100.000 hab. de 6,56 **(3)**. Desde la introducción exitosa de los inhibidores de proteosomas (IPs) a principios de siglo, múltiples ensayos clínicos sucesivos llevaron a establecer como terapia estándar en el tratamiento del MM las combinaciones de inmunomoduladores (IMiDs), alquilantes y corticosteroides. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) sigue haciendo parte de la terapia inicial en quienes se consideren en condiciones para tolerarlo.

En Colombia, según información publicada por los investigadores de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y su registro RENEHOC, 90 % de los pacientes elegibles a TAPH y 71 % de los no elegibles son tratados en primera línea con inhibidores de proteosomas (Bortezomib), siendo el protocolo CyBORd (Ciclofosfamida, Bortezomib, Dexametasona) la combinación más frecuentemente usada en el país (33,8 %), seguido de VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona) y VD (Bortezomib, Dexametasona). Después de la inducción, los pacientes elegibles que son llevados a trasplante reciben una terapia de mantenimiento, que en cerca del 70 % de los casos se hace con Lenalidomida **(4)**. Lo que

quiere decir que la mayoría de los pacientes RR habrán sido expuestos a IMiDs e IP en la primera línea. Los anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-CD38 (Daratumumab e isatuximab) han demostrado una importante actividad en pacientes con MM recaído/refractario (MMRR); en particular el daratumumab en diferentes combinaciones produce respuestas objetivas en más del 80 % de los casos en esta situación al ser usado temprano. Sin embargo, la mayoría terminarán recayendo aún con el uso de estos agentes **(5)**.

La mayoría de los pacientes tendrán eventualmente varias fases perceptibles de la enfermedad; con cada recaída el tiempo a la progresión se hace más corto y la profundidad de la respuesta suele ser menor; igualmente en líneas posteriores aparecen mayores toxicidades y las comorbilidades se hacen más relevantes, llevando con mayor frecuencia a la discontinuación del tratamiento **(6)**. Según información del grupo de investigadores de RENEHOC, en Colombia, hasta enero de 2021 se habían registrado en esa base de datos 949 casos de MM, de ellos 383 (40,3 %) ya habían requerido una segunda línea (310 por recaída y 73 por refractariedad), en una mediana de seguimiento de 18,5 meses. El promedio de tiempo entre el final de la primera línea y el inicio de la segunda es solo de 16,29 meses. 190 pacientes recibieron una tercera línea, en promedio 9,48 meses (DS 17,1) después de la segunda. La SLE2 (desde la segunda hasta la tercera línea) estimada a 5 años 49,9 % **(7)**. Un análisis posterior del mismo grupo, sobre 390 pacientes en primera recaída, mostró que el factor pronóstico más importante en esta población, independientemente del tipo de rescate (con o sin IP) fue la respuesta al rescate; los pacientes que lograron al menos una respuesta parcial tuvieron una SG de 79 meses en comparación con 32 meses para los pacientes no-respondedores (refractarios) ($p=0,0001$) **(8)**. Esta información describe una población de particularmente mal pronóstico, como son los pacientes refractarios (que no responden) a la primera línea y la quimioterapia de rescate.

Necesidades insatisfechas

A pesar de los avances en este campo, es evidente que se requieren terapias nuevas con mecanismos de acción diferentes, para tratar a los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad que han fallado a los inhibidores de proteosomas (IP), inmunomoduladores (IMiDs), AcMo y quimioterapia convencional. De la tercera línea en adelante, la mayoría de los pacientes habrán estado expuestos, fallando previamente a todos los grupos de tratamiento disponibles. Los pacientes que han recibido y son resistentes o progresan tempranamente a IMiDs e IP, que además han sido expuestos a alquilantes, progresarán rápidamente con SLP y SG de tan solo 5,0 y 15,2 respectivamente meses si reciben tratamiento y una SG menor a 3 meses si no son candidatos a terapia adicional (9).

El panorama también es desalentador para quienes han recibido anticuerpos monoclonales previamente. El estudio multicéntrico, retrospectivo, MAMMOTH, demostró que los pacientes “Pentarrefractarios (refractarios a 1 AcMo+2 IP+2 IMiDs9)”, “triple-refractarios (refractario a 1 AcMo+1 IP+1 o 2 IMiDs, o 1 AcMo + 1 o 2 IP + 1 IMiDs), o “no triples refractarios”; tiene una mediana de supervivencia global (SG) de tan solo 5,6, 9,2 y 11,2 meses respectivamente (5). Hallazgos similares describe el estudio LocoMMotion, que analizó en forma prospectiva el pronóstico de 248 pacientes que habían recibido al menos 3 líneas de tratamiento, de los cuales más del 90 % había recibido AcMo antiCD38. Las respuestas a la siguiente línea no fueron profundas, solo 30 % tuvo una respuesta parcial o mejor y la duración de la misma fue muy corta (7,4 meses). La SLP fue de 4,6 meses (95 % CI, 3,9-5,6) y la SG 13,8 meses (95 %, CI 10,8-17) para este grupo (10).

En el estudio ITMISE, se entrevistó a 202 hematólogos en 10 países, durante el 2020. Los participantes estimaron que solo un 55 % de pacientes triplemente expuestos (a inmunomodulador, inhibidor de proteosoma y anticuerpos monoclonales, TCE), recibirán tratamiento activo. Solo 22 % recibirán una segunda línea adicional y 4 %

una tercera (11). Las observaciones de vida real de grupos internacionales confirman las bajas tasas de respuesta a líneas adicionales de manejo, la alta heterogeneidad de tratamientos debido a la falta de una terapia estándar y el pobre pronóstico de esta población (12).

Anticuerpos biespecíficos: Mecanismo de acción

Los anticuerpos (Ac) terapéuticos ejercen su actividad mediante la unión y neutralización con moléculas extracelulares en la célula tumoral. La ventaja de estos compuestos es que hacen uniones fuertes con antígenos específicos, bloqueando vías de señalización intracelular al bloquear interacciones entre proteínas, lo cual maximiza la eficacia y la seguridad. A pesar de lo atractivo del mecanismo, muy pocas neoplasias son totalmente dependientes de una única vía de señalización, por lo tanto rara vez son capaces de curar enfermedades tan complejas como el cáncer.

Se han desarrollado dos estrategias para superar las limitaciones de los anticuerpos:

- ◆ **Anticuerpos conjugados con medicamentos:** permite la administración de un medicamento específicamente a las células cancerosa, eliminando únicamente las células que expresan el antígeno específico, mientras que evita exposición innecesaria a las células normales.
- ◆ **Anticuerpos biespecíficos (AcBe):** Los AcBe se diseñaron para unir en un solo Ac simultáneamente dos blancos, un blanco en la célula tumoral y una célula efectora citotóxica del sistema inmune (linfocitos T/natural killer) (13).

La cantidad de anticuerpos biespecíficos sigue aumentando. Un reporte del año 2020 daba cuenta de más de 100 con diferentes blancos. Se han descrito dos categorías específicas:

- ◆ **Anticuerpos biespecíficos basados en fragmentos (AcBbf),** que consisten en dos o más fragmentos de anticuerpos unidos por un co-

nectores peptídicos, enlaces disulfuro y/o interacciones no covalentes interdominio. En general son más pequeños, por lo tanto se eliminan más rápido y tiene mejor penetración en los tejidos.

- ◆ **Anticuerpos biespecíficos simétricos basados en Fc.** La región del fragmento cristalizante (Fc) es la responsable de la función efectora del anticuerpo al unir la FcγRs y el C1q. Estos tipos de anticuerpos son más grandes y tienen vidas medias más largas, por lo que permiten dosis menos frecuentes. En el caso específico del MM, los AcBe en desarrollo en su gran mayoría son basados en Fc.

Blancos moleculares para AcBe en MM

BMCA

El antígeno de maduración del linfocito B (BCMA) o CD269 es un factor de necrosis tumoral ligado a la membrana celular miembro de una familia de receptores expresado en un pequeño subgrupo de

células B maduras normales, células plasmáticas y células de MM (**Figura 1**). El BCMA está involucrado en la proliferación de las células del linaje B, su maduración, supervivencia y en la diferenciación de las células B normales a plasmocitos. Este antígeno no está expresado en células B “naive” ni en progenitores hematopoyéticos; con muy baja expresión en general en otros tejidos (**14**). Se ha descrito una sobre-expresión de BCMA soluble durante la progresión de MGUS a MM. La expresión selectiva del BCMA en plasmablastos y plasmocitos normales, además de su sobreexpresión en plasmocitos tumorales, lo hace un nuevo blanco molecular de interés en el tratamiento del MM (**15**). Se han aprobado tres terapias dirigidas al BCMA: Belantamab mafodotin (Conjugado anticuerpo-medicamento) y dos Terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T): Idecabtagen vicleucel y Ciltacabtagene autoleucel. Actualmente existen al menos ocho AcBe que tienen como blanco BMCA en diferentes fases de desarrollo (Teclistamab, Elranatamab, Pavulratamab, Pacanalotamab, Liveseltamab, RO7297089, ABBV-383, WVT078) (**14, 16**).

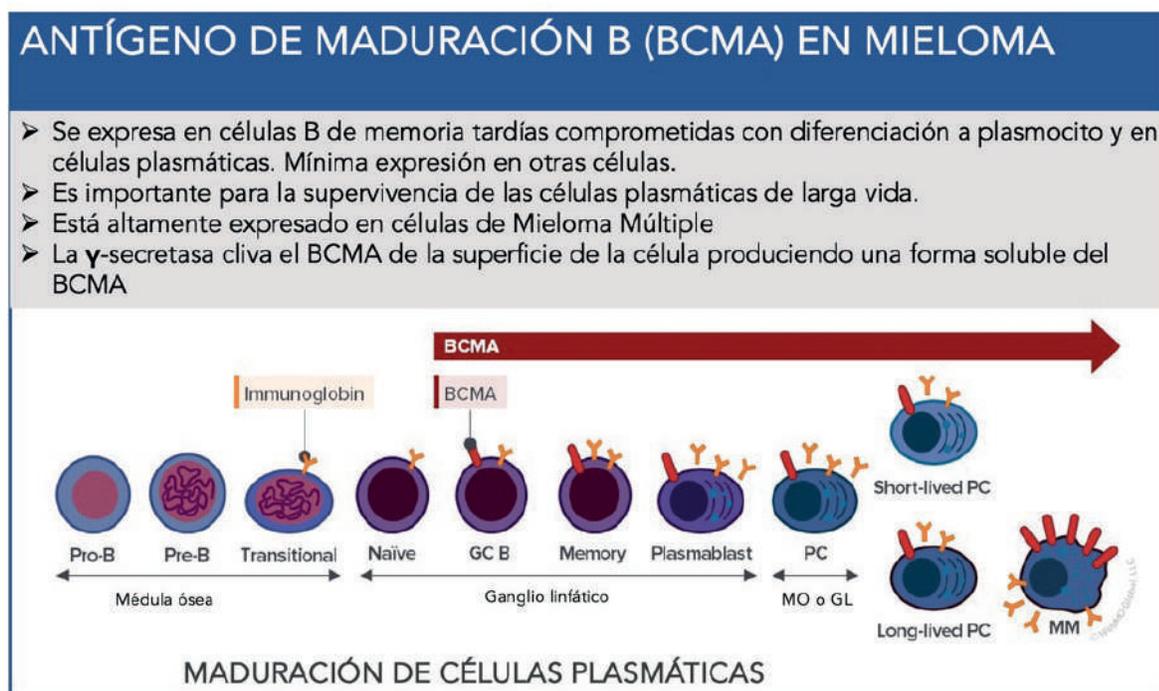


Figura 1. Antígeno de Maduración B (BCMA) en la maduración de las células plasmáticas (**17**).

CD38

El CD38 es una glicoproteína de superficie que se encuentra en células plasmáticas, y proporciones menores en células de linaje mieloide, linfoide, NK, glóbulos rojos y plaquetas. Este marcador se expresa en cantidades variables en otros tejidos no hematopoyéticos incluyendo células del músculo estriado de la vía área, pancreáticas, tubulares renales, corneales y del sistema neuronal. Esta expresión no hematopoyética del CD38 es la responsable de los efectos adversos de los anticuerpos antiCD38 (Daratumumab e Isatumumab) y supone un reto para el desarrollo de bispecíficos; sin embargo, al menos dos AcBe cuyo blanco es CD38 están en estudio en pacientes con MM **(18)**. Hay evidencia de la capacidad del Daratumumab para causar depleción de las células supresoras mieloides CD38 positivas y al mismo tiempo producir expansión clonal de las células T citotóxicas y ayudadoras. Esta respuesta T aumentada del daratumumab ha estimulado el estudio de la forma de combinarlo con AcBe no dirigidos a CD38 (anti-BCMA y anti-GPRC5D) **(14)**. El ISB1342 es el primer AcBe CD38/CD3, el estudio fase 1 de este compuesto está todavía realizándose **(16)**.

CPRC5D

El CPRC5D (Receptor G clase C grupo 5 miembro D) es un receptor cuya función es desconocida, que está altamente expresado en células plasmáticas de la médula ósea y en estructuras queratinizadas como el pelo, las uñas y la parte central de la lengua, pero no en otras células sanas. La sobreexpresión de CPRC5D en MM se asocia con mal pronóstico. Este blanco ha sido utilizado en el desarrollo de terapia CAR-T y es el blanco al que se dirige el talquetamab, compuesto para el cual están corriendo 4 estudios fase I y II **(14)**. Otros compuestos dirigidos al mismo blanco son el RG2634 y GPRC5D TRAB, ambos en etapas tempranas de investigación **(16)**.

FcRH5

El receptor Fc homólogo 5 se expresa únicamente en células de linaje B, desde las células pre-B hasta las células plasmáticas. Este receptor también está sobreexpresado en células de MM, por lo que lo hace un blanco atractivo, por lo tanto está en investigación. Este es el blanco del cevostamab, que está siendo explorado en un estudio fase I **(14)**.

Evidencia clínica disponible

Un sinnúmero de publicaciones se han escrito sobre el tema. Un metaanálisis publicado recientemente revisó los estudios clínicos disponibles hasta diciembre de 2022, 18 estudios (doce en fase 1, uno en fase 2, cuatro en fase 1/2 y uno en fase 3), aleatorizados o no, que reportaban desenlaces específicos en pacientes con MMRR mayores de 18 años fueron analizados. 1.283 pacientes fueron incluidos en esas publicaciones, la mediana de edad varió entre 62 y 68 años y la mediana de líneas de tratamiento fueron 2 a 6. Aunque durante el año 2023 varias publicaciones reportaron datos adicionales de algunos compuestos, este metaanálisis permite analizar en conjunto lo que se puede esperar de los AcBe en términos de eficacia y seguridad; 80 % de los pacientes en los estudios son triple-refractarios y 37 % penta-refractarios. Aunque los grupos son heterogéneos, agentes antiBCMA logran tasas de respuesta global (RG) de 25-100 %, respuesta completa (RC) de 7-38 % y muy buena remisión parcial (MBRP) de 5-92 %. Los seguimientos de todos los estudios hasta ahora son cortos. De los 18 analizados en el metaanálisis fue 1,7 a 12 meses y la duración media de la respuesta varió de 3,8 a no alcanzada a la fecha de corte. La disminución en el BCM soluble y las cadenas livianas libres, así como el aumento de la proliferación de linfocitos T fueron marcadores confiables de una buena respuesta **(16)**.

La **Tabla 1** resume los principales AcBe que han publicado resultados de estudios fase 2, su blanco molecular, y la vía y dosis de administración.

Agente	Blanco	Vía	Dosis
Teclistamab (19)	BCMAxCD3	SC	0,006 mg/kg subcutáneo (SC) día 1 0,3 mg/kg día 4 1,5 mg/kg día 7 Dosis semanales de 1,5 mg/kg hasta la progresión o muerte, desde el día 14.
Elranatamab (20)	BCMAxCD3	SC	600 mcg/kg o dosis fija de 44 mg día 1 1.000 mcg/kg o dosis fija de 76 mg semanal o cada dos semanas.
Livoseltamab (21)	BCMAxCD3	IV	50 y 200 mg semanal y después cada 2 semanas. Escalonamiento de dosis en 9 dosis.
Talquetmab (22)	GPRC5DxCD3	SC	400 mcg/kg semanal o 800 mcg/kg cada dos semanas.

Tabla 1. Principales AcBe en Mieloma Múltiple refractario/recaído.

Seguridad

Los eventos adversos más comúnmente observados con el uso de los AcBe son el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (17 - 82 %), la fiebre (8 - 39 %), ICANS (0 - 9 %), reacciones infusionales (24 - 48 %), infección (13 - 75 %), anemia (5 - 52 %), neutropenia (12 - 75 %), trombocitopenia (12 - 75 %), diarrea (13 - 38 %) y fatiga (8 - 44 %). Ninguno de los estudios reporta mortalidad relacionada con el tratamiento (16).

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Este ocurre por la fuerte activación de los linfocitos T citotóxicos y la consecuente liberación de citoquinas proinflamatorias, en particular la IL-6. La frecuencia reportada de esta complicación varía entre 21 y 79 % (mediana 66 %), con muy pocos casos de graves (1,3 % casos grado 3 - 4) (Tabla 2) (23). El SLC grado 1 (fiebre, sin hipoxemia o hipotensión) puede ser manejado con medidas de soporte con acetaminofén, aunque algunos expertos recomiendan considerar el uso de tocilizumab para prevenir

manifestaciones más serias. Los grados mayores de SLC deben ser manejados con tocilizumab (8 mg/kg) o corticoides, además de las medidas de soporte para hipotensión o hipoxemia, además de reanimación con cristaloides, vasopresores y oxígeno suplementario. Las dosis de corticoides varían desde prednisona 10 mg/d para el grado 1 a 1-2 g de metilprednisolona IV para la grado IV. Para los pacientes en quienes el SLC recurre, se pueden utilizar dosis adicionales de tocilizumab, hasta 3 dosis (24).

Síndrome de neurotoxicidad mediada por asociada por células efectoras (ICANS)

El ICANS es mucho menos frecuente en los AcBe que en la terapia CAR-T, y es mucho menos frecuente que el SLC en pacientes con MMRR tratados con AcBe, con una frecuencia menor del 3 %, sin eventos graves en la gran mayoría de los casos. Sin embargo, se debe tener alta sospecha de ICANS y utilizando el índice de encefalopatía por células inmunoefectores (ICE) hacer una adecuada graduación de los síntomas. Los corticoides y la terapia de

soporte son la base del tratamiento del ICAN. Desde los primeros síntomas se debe dar profilaxis con Levetiracetam para evitar síndrome convulsivo. El manejo del ICANS grado 2 o mayor requiere uso de corticoides a dosis altas, con una disminución rápida cuando mejoran los síntomas (24).

Toxicidad hematológica

La neutropenia es reportada en la mayoría de los estudios como un evento adverso muy frecuente, esta aumenta el riesgo de infecciones serias y neutropenia febril. En pacientes con alto riesgo de infecciones se recomienda el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) de forma profiláctica, siempre evitando su administración durante los periodos de riesgo de SLC. Las recomendaciones de uso de Teclistamab sugieren no administrar el tratamiento si hay un recuento absoluto de neutrófilos <500 o si se presenta neutropenia febril (25).

Infecciones

Los estudios clínicos que reportan el uso de AcBe en pacientes con MMRR son muy heterogéneos. Es evidente que las infecciones son uno de los efectos adversos reportados con mayor frecuencia. Estos estudios invariablemente incluyen pacientes con exposición previa a múltiples agentes, lo cual aumenta su riesgo de infecciones. La tasa de infecciones supera el 50 % en la mayoría de los reportes. Un metanálisis recientemente publicado, que analizó información de 1.666 pacientes incluidos en 16 estudios, la tasa global de infección encontró que la prevalencia de infecciones es del 56 %, de las cuales 24 % son mayores de grado 3. Las infecciones son significativamente más frecuentes en los pacientes que reciben AcBe en combinación con otros medicamentos (71 vs. 52 %) (26, 27). Son de especial interés las infecciones por *pneumocystis jirovecii*, las reactivaciones de citomegalovirus y de virus de hepatitis, todas típicas de alteración de la inmunidad mediada por linfocitos T.

En todos los pacientes se debe hacer una evaluación inicial del riesgo de infecciones, teniendo en

cuenta los factores relacionados con el paciente (edad, funcionalidad, comorbilidades, etc.), con el tratamiento, con la enfermedad (afección de la función renal, líneas previas, refractariedad, etc.) y con la historia de infecciones previas. El uso de AcBe se ha relacionado con hipogamaglobulinemia prolongada, por lo que expertos recomiendan su medición y suplementación en casos seleccionados (25, 28).

Se recomienda también administrar en todos los pacientes profilaxis con aciclovir y mantener una alta sospecha de la posibilidad de reactivación de citomegalovirus (CMV). No se recomienda monitoría con PCR para CMV o Epstein Barr, pero si tener disponible la prueba y realizarla en forma temprana en caso de sospecha clínica. En todos los pacientes se debe hacer estudio de hepatitis antes del inicio del tratamiento (25, 28). La frecuencia de neumonías por *P. jirovecii* en paciente con MMRR tratados con AcBe es de alrededor del 4 %, teniendo en cuenta la alta mortalidad de esta complicación se recomienda profilaxis para todos los pacientes.

Las recomendaciones usuales de vacunación en pacientes inmunosuprimidos deben seguirse, teniendo en consideración que las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas (25, 28).

Compuestos con estudios fase 2

Esta revisión se enfoca en los AcBe de los cuales se ha reportado resultados de estudios fase 2 al menos, ya que muchos de los compuestos prometedores en investigación preclínica o en estudios fase 1 nunca llegan a la aprobación clínica.

Teclistamab

Es un anticuerpo anti-CD3/anti-BCMA que ejerce su acción antitumoral uniendo las células T CD3(+) con los plasmocitos tumorales BCMA(+), lo cual produce la activación de la célula T, seguida de muerte y lisis celular. Este medicamento fue el

Agente-Estudio	Fase	No.	MBRP	RC	SLC	Infecciones	Seguimiento
Teclistamab							
Majestic-1 (Parte 1) (29)	I/II	39	58 %	21 %	63 %	42 %	7,8 meses
MajesTEC1 (30)	I/II	165	58 %	39 %	72 %	63 %	No alcanzada
TRIMM-2 (Teclistamab+ Daratumumab) (31)	Ib	46	71 %	30 %	61 %	63 %	7,2 meses
Teclistamab+Dara+Lena (32)	Ib	32	92 %	NR	81 %	75 %	5,8 meses
Elranatamab							
MagnetisMM-1 (33)	I	55	56 %	38 %	67 %	NR	12 meses
MagnetisMM-3 (34)	II	123	56 %	35 %	56 %	69,9 %	14,7 meses
Elranatamab+Dara (35)	III	28	NR	NR	50 %	NR	
Linvoseltamab (REGN5458)							
NCT03761108(36)	I/II	167	38 %		48 %	NR	
Linker-MM1(21)	I/II						
50mg		104			53 %	59 %	4,7 meses
200mg		75			37 %	43 %	2,3 meses
Talquetamab							
MonumenTAL-1 (37)	Fase I/II	143	58 %	29 %	79 %	57 %	11 meses
Talquetamab+Dara(38)	Fase Ib	46	65 %	20 %	65 %	50 %	4 meses

Tabla 2. Principales estudios con AcBe en pacientes con MMRR.

primer AcBe aprobado por la FDA, en octubre de 2022 para pacientes con MM RR que han recibido al menos 4 líneas previas de tratamiento (39). El Teclistamab (JNJ-64007957) fue evaluado en estudios preclínicos, demostrando una potente actividad contra 4 líneas celulares, 48 de 49 muestras de médula ósea de pacientes con mieloma y 5 de 6 muestras de pacientes con leucemia de células plasmáticas. Su actividad fue estimulada por la exposición previa a Daratumumab (15). La parte 1 del estudio fase 1 de teclistamab, los niveles de BCMA soluble fueron medidos como potencial marcador tumoral y de respuesta. Se observó una disminución rápida de los niveles, durante el primer mes de tratamiento, en 40 de los 59 (68 %) pacientes en que fueron evaluados y obtuvieron al menos una respuesta parcial.

Los cambios en los niveles de BCMA soluble se relacionaron con la respuesta, variando desde una disminución de 82 % para los pacientes con respuestas completa estrictas (27 pacientes) hasta un aumento del 522 % en quienes tuvieron enfermedad estable (6 pacientes) y de 1,437 % en aquellos que progresaron (2 pacientes) (40).

Usmani reportó los resultados de la porción de fase 1 del estudio **MajesTEC-1**, se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con MM recaídos o refractarios (MMRR), que habían recibido previamente IP e IMiDs. 157 pacientes, con una mediana de 6 líneas previas de tratamiento, recibieron al menos una dosis de teclistamab; 101 (64 %) descontinuaron el tratamiento, la mayoría por progresión de

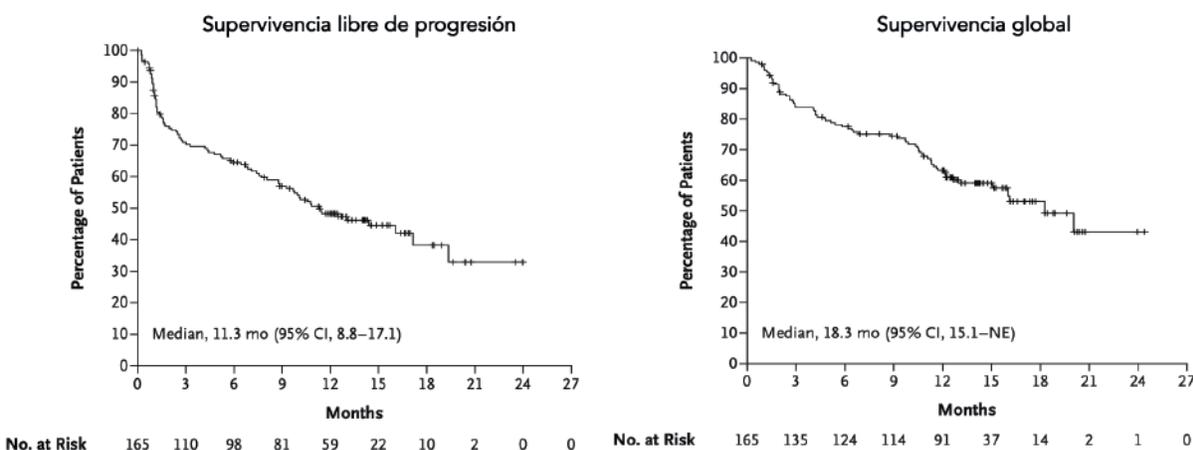


Figura 2. Supervivencia libre de progresión y global ensayo MajesTEC-1.

la enfermedad. No se alcanzó una dosis máxima tolerada, pero la dosis de 1.500 mcg/kg semanal subcutánea fue el primer nivel de dosis con exposición consistentemente sobre el establecido en un ensayo de toxicidad ex vivo. La tasa de respuesta en los 40 pacientes tratados por una mediana de 6,1 meses con la dosis escogida fue 65 %; 58 % logró MBRP y 40 % al menos RC. Las respuestas fueron duraderas y se profundizaron con el tratamiento continuo. De los 26 pacientes que respondieron, 22 (85 %) continuaban vivos y en tratamiento a la fecha de corte del reporte. De los pacientes en que se evaluó la enfermedad mínima residual, 69 % lograron una EMR negativa ($<10^5$) (30).

En un reporte más actualizado, para marzo 2022, 70 (42,4 %) todavía estaban recibiendo el medicamento, la mediana de tratamiento para ese momento era de 8,5 meses (0,2 a 24). Más de la mitad habían recibido al menos por 6 meses el medicamento (40); 104 de los 165 pacientes incluidos en este segundo análisis (63 %, 95 % IC 55,2 a 70,4), tuvieron una respuesta, de los cuales 97 (58,8 %) tuvo al menos una MBRP y 65 (39,4 %) una respuesta completa. Las respuestas en quienes respon-

dieron fueron rápidas (mediana 1,2 meses, rango 0,2 - 5,5). A pesar de tratarse de pacientes en fases tan avanzadas, 44 (26,7 %) lograron una respuesta profunda con ERM negativa (10^5). La mediana de duración de la respuesta fue 18,3 meses (IC 95 %, 14,9 a no estimable), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) 11,3 meses (IC 95 %, 8,8 a 17,1 meses) y la supervivencia global (SG) 18,3 (IC 95 %, 15,1 a no estimable). La **Figura 2** ilustra los resultados en términos de SLE y SG.

En el análisis de subgrupos, las respuestas fueron similares en todos los pacientes, incluyendo aquellos con anormalidades citogenéticas de alto riesgo o enfermedad refractaria a todos los tipos de tratamiento disponibles; excepto quienes padecen una enfermedad extramedular o compromiso extenso en médula ósea (>60 % de células plasmáticas) (41). Para el reporte de ASCO 2023, la mediana de seguimiento ya era de 22 meses, el tiempo estimado de respuesta 24 meses y la mediana de SG 21,9 meses (16 - no alcanzada) (19).

Aunque no se han realizado estudios comparativos directos, un grupo de investigadores liderados por la Dra. María Victoria Mateos, publicó una

comparación indirecta de los datos individuales de los pacientes incluidos en el estudio MajesTEC1 con un grupo control de pacientes incluidos en los estudios para pacientes con MM en recaída o refractarios basados en Daratumumab (POLLUX3 [NCT02076009], CASTOR4 [NCT02136134], EQUULEUS5 [NCT01998971], y APOLLO6 [NCT03180736]), que fueron tratados con otro protocolo, escogido por el médico tratante después de discontinuar el tratamiento de los estudios (42). De 1.577 pacientes en los estudios de Daratumumab, fueron seleccionados como grupo control 806 pacientes que habían recibido 3 o más líneas de tratamiento. Las tasas de RG o \geq MBRP fueron significativamente mejores con teclistamab que con el tratamiento elegido por los investigadores (62,7 vs 28 % y 58,7 vs. 11,2 %, respectivamente). La SG, SLP y el tiempo al siguiente tratamiento (TST) también fueron significativamente superiores (18,2 vs. 12 meses, 10 vs. 6 meses y no alcanzada vs. 4 meses respectivamente). Al menos dos estudios más de diseño similar, mostraron que teclistamab es superior para todos los desenlaces estudiados a las terapias disponibles para un paciente triplemente expuesto refractario o en recaída (43, 44).

La terapia estándar en MM ha sido desde hace muchos años basada en combinaciones de compuestos con diferentes mecanismos de acción, teniendo en cuenta el buen perfil de seguridad que han demostrado estos agentes, es lógico que el siguiente paso sea utilizarlos en combinación, ya que los estudios pivotaes de los medicamentos que usamos hoy en día han mostrado el beneficio de la adición de un tercer agente en términos de supervivencia global. Varios ensayos que buscan probar este principio están en marcha.

En el ensayo **TRIMM-2** se combinó teclistamab con daratumumab en pacientes con MMRR. Su uso conjunto demostró estimular las células T CD38+/CD8+T y las citoquinas proinflamatorias, lo cual sugiere un efecto sinérgico de los dos medicamentos. Los reportes del ensayo clínico han demostrado que el uso conjunto es seguro y bien tolerado en pacientes que han recibido muchas líneas de tratamiento pre-

vio, con una tasa de RG alta (74 - 100 %). Aunque es un grupo pequeño de pacientes y el seguimiento es corto (7,2 meses), las tasas de respuesta son prometedoras, especialmente teniendo en cuenta que la mediana de tratamientos previos fue de 6 (74 % triplemente expuestos, 63 % penta-expuestos y 15 % expuestos previamente a terapias anti-BCMA). La frecuencia de eventos adversos es similar a lo observado en otros estudios, sin haber identificado ninguna toxicidad limitante; 44 % de los pacientes tuvieron infecciones, se presentaron 4 muertes de las cuales ninguna fue relacionada con el tratamiento (31).

Otro estudio fase Ib combinó teclistamab-daratumumab-lenalidomida (25mg), iniciando el teclistamab en dosis escalonadas (aumento semanal de 0,72 o 1,5 mg/kg). Con una mediana de seguimiento corto de 4,17 meses, la respuesta global fue del 81 % (32).

El estudio **MajestTEC-3** es un estudio fase 3 se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad de teclistamab+daratumumab vs la elección del investigador entre dara-poma-dexa (DPd) o dara-bortezomib-dexa (DVd) en pacientes con MMRR, que han recibido 1 a 3 líneas previas, y se espera que confirme el beneficio de teclistamab-dara sobre otras terapias para pacientes en recaída.

Efectos adversos

En el estudio fase 1 MajesTEC1 100 % de los 157 pacientes tuvo algún efecto adverso, de ellos 85 % fueron grado 3-4, siendo los más frecuentes los hematológicos que se presentaron hasta 60 % de ellos. Como es de esperarse en este tipo de tratamientos, el síndrome de liberación de citoquinas fue frecuente (57 %) pero en ningún caso se presentó en grados 3-4. A la dosis de 1,500 mcg/kg, los EA grado 3-4 no hematológicos fueron inusuales (30).

En el estudio fase 1/2 MajesTEC1 reportado por el Dr. Moreau y cols. en junio de 2022, todos los pacientes tuvieron eventos adversos, en 156 (94,5 %) fueron grado 3 o 4. Más del 60 % de los pacientes tuvieron ajustes de dosis o se dejaron de recibir dosis por EA. Dos pacientes discontinuaron por

eventos adversos. Los EA más frecuentes y relevantes fueron los hematológicos, seguidos de las infecciones y el síndrome de liberación de citoquinas. 24 pacientes presentaron eventos neurotóxicos, incluyendo un paciente que convulsionó. En total 68 (41,2 %) murieron, la mayoría por progresión; 19 pacientes murieron por eventos adversos, incluyendo 12 por COVID-19 (19).

Elranatamab

Es un AcBe cuyos blancos son el BCMA y el CD3, activando y dirigiendo los linfocitos T citotóxicos contra los plasmocitos tumorales. En el estudio fase I (MagnetisMM-1), que todavía está en curso, 55 pacientes que habían recibido en promedio 5 líneas previas, recibieron el agente en monoterapia. 67 % de los pacientes presentaron SLC, todos grados 1 o 2. La tasa de respuesta global fue del 64 %, de las cuales 56 % fueron MBRP o más. El anticuerpo fue efectivo incluso en pacientes que ya habían recibido otra terapia antiBCMA. La mediana de duración de las respuesta estimada fue 17,1 meses (20).

El estudio fase 2 (MagnetisMM-3) incluyó 187 pacientes que habían recibido o no terapias antiBCMA previamente (Grupo B n=64 y grupo A=123 respectivamente). De los pacientes del grupo A el promedio de líneas previas fue de 5, el 76,4 % tenía al menos y factor de mal pronóstico y 96,7 % eran triple-refractarios. El tiempo medio de tratamiento fue 5,6 meses (0,03-24,4 meses), la causa más frecuente de discontinuación fue progresión (41,5 %) y a marzo de 2023 33,3 % de los pacientes continuaban en tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 14,7 meses, 56,1 % de los pacientes lograron al menos una MVRP. De los pacientes que lograron remisión completa (35 %) 89,7 % logró ERM negativa. La probabilidad estimada de mantener la respuesta a los 15 meses fue 71,5 %. La SG estimada a los 15 meses fue de 56,7 %; para los pacientes que lograron al menos respuesta completa 89,5 % (45).

El estudio fase 3, Magnetismm-5, evaluó la seguridad del medicamento en combinación con daratu-

mumab. Elranatamab se administró como un régimen de inducción en la primera semana, seguido de una dosis semanal por los primeros 6 ciclos y una dosis cada dos semanas desde el séptimo ciclo. La tasa de SLC fue del 50 % (35).

Eventos adversos

Todos los pacientes reportaron eventos adversos, de ellos 87 (70,7 %) fueron grado 3-4; 28,5 % tuvieron que reducir la dosis por EA y 77,2 % tuvieron interrupciones; 55 (44,7 %) pacientes murieron, la mayoría por progresión de la enfermedad (30,1 %, n=37); 8 pacientes murieron por complicaciones infecciosas. El estudio estaba corriendo durante la pandemia por SARS-Cov-2, como es de esperarse las infecciones por este virus fueron un problema importante en la población del estudio, 59 % presentaron complicaciones relacionadas con COVID-19, de las cuales 15,4 % fueron grado 3-4. La toxicidad hematológica más frecuente fue neutropenia (grado 3 - 4: 48,8 %), seguida de anemia (grado 3 - 4: 37,4 %). La mayoría de los pacientes que tuvieron suspensiones por EA hematológicos o infecciosos pudieron reiniciar exitosamente el tratamiento, 56,3 % de los pacientes presentó un SLC, ninguno de ellos mayor de grado 2, la gran mayoría ocurrió durante las primeras 4 dosis (98,8 %). 22,7 % de pacientes usaron Tocilizumab; 3,4 % de los pacientes presentó ICANS. La incidencia de disfunción motora y neuropatía sensitiva fue del 17,1 % y 13,8 % respectivamente (34).

Liveseltamab

El liveseltamab también tiene como blanco el BCMA y CD3. En el estudio fase 1, 167 pacientes fueron tratados con un esquema escalonado para disminuir el riesgo de SLC. La tasa de RG fue 52 %, con una RC de 38 %, los pacientes tratados con 200 mg o más tuvieron mejores tasas de respuesta (75 %) (46).

El estudio fase 1/2 LINKER-MM1 buscaba establecer la dosis óptima del compuesto. 252 pacientes con MMRR que habían recibido en promedio 5 (rango

1-16) líneas de terapia previas habían sido incluidos. Aunque el reporte inicial tiene un seguimiento muy corto, la tasa de respuesta global estuvo alrededor del 60 % con una probabilidad de mantener la respuesta 6 meses de casi 90 %. El perfil de seguridad parece ser similar a lo reportado previamente para este tipo de medicamentos, con una tasa de SLC grado 3 únicamente del 1 % e ICANS grado 3 o más en 2 %. 26 % de los pacientes tuvieron un EA infeccioso grave. La dosis de 200 mg demostró ser más efectiva e igualmente segura que la de 50 mg, por lo tanto será utilizada en estudios posteriores (21).

Talquetamab

Es un AcBe IgG4 antiGPRC5D/CD3 primero en su clase. En el estudio TRIMM-2 se combinó talquetamab con daratumumab, en pacientes que habían recibido en promedio 5 líneas previas (rango 2-16), 37 % de los cuales habían recibido productos anti-BCMA. Casi 65 % de los 34 pacientes reportados tuvieron al menos muy buena remisión parcial; 96 % de los pacientes tuvo al menos un EA. La frecuencia de SLC fue del 65 %, todos grados 1-2; los EA hematológicos graves se presentaron en 20 % de los pacientes y las infecciones grados 3-4 se presentaron en 13 % de los casos; 2 pacientes presentaron ICANS, los dos grado 1 (47).

Los estudios MonumenTAL-3 y MonumenTAL-5 en los que se comparará el uso talquetamab en combinación con daratumumab y pomalidomida con daratumumab-pomalidomida en pacientes con MMRR, y talquetamab *vs.* belantamab-mafodotin en pacientes con MMRR permitirá definir el papel del medicamento en comparación con otras opciones.

Conclusiones

A pesar de los múltiples tratamientos novedosos que han cambiado la historia del MM en los últimos 15 años, esta continúa siendo una enfermedad incurable. Sin embargo, cada vez los pacientes sobreviven más tiempo, resultando en recaídas más resistentes y

atípicas. En este escenario el rescate en estos casos se hace cada vez más difícil y el pronóstico es reservado. Los anticuerpos biespecíficos y otras terapias dirigidas a la activación específica de linfocitos T pueden convertirse en una forma novedosa de superar la resistencia en pacientes que han agotado otras líneas de tratamiento. Los estudios publicados revelan que los AcBe tienen un excelente potencial en pacientes con MMRR avanzado, si se tiene en cuenta que los pacientes incluidos en los estudios estaban en una fase muy avanzada de la enfermedad, donde se han agotado todas las posibilidades de tratamiento y la gran mayoría de ellos eran triple-refractarios. A pesar del mal pronóstico conocido de esta situación, algunos AcBe reportan respuestas globales hasta del 100 % cuando se usan en combinación con daratumumab, con respuestas completas que varían entre 7 y 63 %, tasas de negativización de la enfermedad residual hasta del 30 % y duraciones de respuesta de más de un año en algunos casos. Los seguimientos son cortos por ahora, por lo cual se requiere prudencia en la interpretación de la información disponible; sin embargo, es evidente que los AcBe tienen un comportamiento diferente que impacta los desenlaces. Teniendo en cuenta el envejecimiento del linfocito T y la disminución de su función durante el tratamiento con MM, seguramente los resultados mejorarán con su uso más temprano. Además, ya algunos estudios han mostrado que es segura la combinación con otros agentes, en especial con daratumumab; incluso la combinación en tripleta de teclistamab con inmunomodulador demostró ser segura y muy eficaz.

Las comparaciones indirectas, realizadas por tres grupos de investigadores, específicamente para pacientes tratados con teclistamab, mostraron que, al comparar esta terapia con las alternativas escogidas por los médicos tratantes en situaciones similares, el AcBe resultó significativamente más eficaz. Esta situación eventualmente será evaluada con los demás medicamentos de esta clase y seguramente los resultados serán similares, ya que las tasas de respuesta son francamente superiores, lo que ha sido reportado previamente.

Los resultados se comparan favorablemente con otras terapias en estudio en otras latitudes de muy alto costo, que por el momento no están disponibles en Colombia a corto plazo, como la terapia CAR-T. En comparación con esta, los AcBe tienen la ventaja de la disponibilidad inmediata, con más fácil administración, y disponibilidad en un mayor número de centros que no cumplen con todos los requisitos y no pueden organizar toda la logística que requiere una terapia celular, haciendo el tratamiento más accesible a un número mayor de pacientes. Se debe tener en cuenta que en el caso de los AcBe se trata de tratamientos por ahora diseñados para ser recibidos hasta la progresión, mientras que la terapia CAR-T es una infusión única administrada después de una terapia de condicionamiento. El uso de las dos terapias implicará un reto en término de costos para los sistemas de salud del mundo; en el caso de los AcBe será un reto enorme para los equipos médicos garantizar la adherencia de los pacientes a un tratamiento de uso prolongado. Se requiere todavía mucha más información y experiencia con el manejo de estos agentes novedosos para definir el paciente, el momento y la secuencia en que deban ser utilizados.

Por otra parte, los pacientes con MM sometidos a tratamientos con AcBe presentarán reacciones adversas muy típicas que el clínico debe aprender a reconocer tempranamente. Se debe evaluar el riesgo de infección individual de cada paciente, monitorizar atentamente la evolución clínica para hacer detección temprana, instituir una política de profilaxis antimicrobiana apropiada a las condiciones de cada centro, y medir y reponer de forma rutinaria inmunoglobulinas. Se han publicado en los últimos dos años varias recomendaciones de expertos que los clínicos debemos revisar atentamente y adoptar al momento de considerar el uso de alguno de estos agentes (25, 28).

Referencias

1. Das S, Juliana N, Yazit NAA, Azmani S, Abu IF. *Multiple Myeloma: Challenges Encountered and Future Options for Better Treatment*. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
2. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo CdACC. *Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2020*. 2021.
3. Cancer IAfRi. *Globocan Colombia 2020*. [Internet]. Organización Mundial de la Salud [Consultado junio 1 de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>.
4. Abello V, Mantilla WA, Idrobo H, Sossa CL, Salazar LA, Pena A, et al. *Real-World Evidence of Epidemiology and Clinical Outcomes in Multiple Myeloma, Findings from the Registry of Hemato-Oncologic Malignancies in Colombia, Observational Study*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(6):e405-e13.
5. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. *Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy*. *Leukemia*. 2019;33(9):2266-75.
6. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice*. *Br J Haematol*. 2016;175(2):252-64.
7. Abello V, Sossa C, Mantilla W, Idrobo H, Quintero G. *Mieloma Múltiple Recaído Refractario en Colombia: Reporte de los Investigadores de RENEHOC-ACHO*. Congreso Nacional de Investigación ACHO2021.
8. Martínez-Cordero H, Abello V, Mantilla Duran WA, Gomez R, Reyes J, Idrobo H, et al. *Outcomes after First Rescue Treatment in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Colombia*. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):4745.
9. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastiris E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, et al. *Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study*. *Leukemia*. 2017;31(11):2443-8.
10. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. *LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma*. *Leukemia*. 2022;36(5):1371-6.
11. Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C, Dhanda DS, Davies FE, Rodriguez-Otero P. *Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients*

With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. *Clin Ther.* 2021;43(11):1983-96.e3.

12. Morè S, Corvatta L, Manieri MV, Olivieri A, Offidani M. Real-world assessment of treatment patterns and outcomes in patients with relapsed-refractory multiple myeloma in an Italian haematological tertiary care centre. *Br J Haematol.* 2023;201(3):432-42.
13. Shim H. Bispecific Antibodies and Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy: Technological Considerations. *Biomolecules.* 2020;10(3).
14. Lancman G, Sastow DL, Cho HJ, Jagannath S, Madhuri D, Parekh SS, et al. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future. *Blood Cancer Discov.* 2021;2(5):423-33.
15. Frerichs KA, Broekmans MEC, Marin Soto JA, van Kessel B, Heymans MW, Holthof LC, et al. Preclinical Activity of JNJ-7957, a Novel BCMA \times CD3 Bispecific Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma, Is Potentiated by Daratumumab. *Clin Cancer Res.* 2020;26(9):2203-15.
16. Khanam R, Ashruf OS, Waqar SHB, Shah Z, Batoool S, Mehreen R, et al. The Role of Bispecific Antibodies in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Antibodies (Basel).* 2023;12(2).
17. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;9:1821.
18. Fuller R, Moshier E, Jacobs SE, Tremblay D, Lancman G, Coltoff A, et al. Practicing Antimicrobial Stewardship: De-Escalating Antibiotics in Patients With Acute Myeloid Leukemia and Neutropenic Fever. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(5):ofaa138.
19. Moreau P GA, Bhutani M OA, Nooka AK MT, Rosiñol L, Mateos M-V, Bahlis NJ, et al. Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) \times CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 2023;41:8011.
20. Raje N. Elranatamab, a BCMA Targeted T-Cell Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Clinical and Molecular Responses for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood.* 2022;120:388-90.
21. Lee H, Bumma N, Ryan Richter J, Dhodapkar M, Hoffman J, Jagannath S. Linker-MM1 study: Livonseltamab (REGN5458) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma 2023; 41(16).
22. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2232-44.
23. Swan D, Murphy P, Glavey S, Quinn J. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Opportunities to Enhance Efficacy and Improve Safety. *Cancers (Basel).* 2023;15(6).
24. Pan D, Richter J. Teclistamab for Multiple Myeloma: Clinical Insights and Practical Considerations for a First-in-Class Bispecific Antibody. *Cancer Manag Res.* 2023;15:741-51.
25. Raje N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):116.
26. Noori M, Yazdanpanah N, Rezaei N. Safety and efficacy of T-cell-redirecting bispecific antibodies for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2023;23(1):193.
27. Reynolds G, Cliff ERS, Mohyuddin GR, Popat R, Midha S, Liet Hing MN, et al. Infections following bispecific antibodies in myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2023;7(19):5898-903.
28. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol.* 2022;9(2):e143-e61.
29. Popat M, Usmani S, Garfall A, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel J, et al. Updated results from MajesTEC-1: phase 1/2 study of teclistamab, a B-cell maturation antigen \times CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma Oral presentation presented at: 63rd American Society of Hematology (ASH) Meeting & Exposition; December 11-14, 2021. 2021.
30. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen \times CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet.* 2021;398(10301):665-74.
31. Rodríguez Otero PdS, Anita Niels, Donna Reece Van de Donk, Wcj Chari, Ajai Krishnan, Amrita Martin, Thomas Mateos, et al. Teclistamab in combination with daratumumab, a novel, immunotherapy-based approach for the treatment of relapsed/refractory Multiple Myeloma: updated phase 1B results. *HemaSphere.* 2022(6):89-90.

32. Searle E, Quach H, Wong SW, Costa LJ, Hulin C, Andrew S. Teclistamab in Combination with Subcutaneous Daratumumab and Lenalidomide in Patients with Multiple Myeloma: Results from One Cohort of MajesTEC-2, a Phase1b, Multicohort Study. *Blood*. 2022;140.
33. Raje N, Bahlis NJ, Bhagirathbhai Dholaria C, Lesokhin AM. Elranatamab, a BCMA Targeted T-Cell Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Clinical and Molecular Responses for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Boold*. 2022;140:380-90.
34. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med*. 2023;29(9):2259-67.
35. Grosicki S, Mellqvist U-H, Pruchniewski L, Crafoord J, Koh Y. Elranatamab in Combination with Daratumumab for Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results from the Phase 3 MagnetisMM-5 Study Safety Lead-in Cohort. *Blood*. 2022;140:4407-8.
36. Bumma N, Richter J, Brayer J, Zonder JA, Dhodapkar M, Shah MR, et al. Updated Safety and Efficacy of REGN5458, a BCMAxCD3 Bispecific Antibody, Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Phase 1/2 First-in-Human Study. *Blood* 2022;140(Supplement 1):10140–10141. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-159969>.
37. Chari A, Touzeau C, Schinke C, Minnema MC, Berdeja J, Oriol A, et al. Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Phase 1/2 Results from MonumenTAL-1. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):384–387. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-159707>.
38. van de Donk NWB, N. Mateos, M.-V. Weisel, K. Dholaria, B. Garfall, A. L. Goldschmidt, H. Martin, et al. S183: Novel combination immunotherapy for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: Updated phase 1b results for talquetamab (a GPRC5D x CD3 bispecific antibody) in combination with daratumumab. *HemaSphere*. 2022;6:24-5.
39. Tanenbaum B, Mielt T, Patel SA. The emerging therapeutic landscape of relapsed/refractory multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2023;102(1):1-11.
40. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022.
41. Touzeau C, A Cyrille A, Moreau P, Perrot A, Garfall AL. Efficacy and safety of teclistamab (tec), a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) after exposure to other BCMA-targeted agents. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40:8013.
42. Mateos MV, Chari A, Usmani S, Moreau P. Indirect treatment (tx) comparison of teclistamab (tec) in MajesTEC-1 versus physician's choice of therapy in the long-term follow-up of the CASTOR, POLLUX, EQUULEUS, and APOLLO trials in patients (pts) with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_Suppl 8034).
43. de Donk N, Moreau P, Delforge M, Mateos MV. Comparative efficacy of teclistamab (tec) versus current treatments (tx) in real-world clinical practice in the prospective LocoMMotion study in patients (pts) with triple-class exposed (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl): 8016.
44. Amrita Y, Krishnan, Nooka AK, Chari A, Garfall AL, Martin TG, Nair S, et al. Comparative effectiveness of teclistamab versus real-world treatments for patients with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40, no.16_suppl (June 01, 2022):8036.
45. 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.
46. Raab MS, Cohen YC, Schjesvold F, Aardalen K, De Vita S. P937: PRECLINICAL DISCOVERY AND EARLY FINDINGS FROM THE PHASE I, DOSE-ESCALATION STUDY OF WVT078, A BCMA-CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH R/R MULTIPLE MYELOMA. *HemaSphere*. 2022;6(Suppl):827-828. DOI: 10.1097/01.HS9.0000846616.21003.5d.47. Mateos M-VW, K. Dholaria, B. Garfall, A. L. Goldschmidt, H. Martin, T. G. Morillo, D. et al. Relapsed/refractory multiple myeloma: updated phase 1b results for talquetamab (a GPRC5D x CD3 bispecific antibody) in combination with daratumumab. *HemaSphere*. 2022;6:84-5.