

Anticuerpos biespecíficos dirigidos al GPRC5D en el mieloma múltiple con recaída o refractario: consenso práctico de expertos sobre un nuevo objetivo con acontecimientos adversos únicos

Objetivos de aprendizaje

- Implementar las prácticas recomendadas para el reconocimiento, la clasificación, la profilaxis y el control de los acontecimientos adversos del tratamiento dirigido al GPRC5D en pacientes con mieloma múltiple.
- Implementar modificaciones en la dosis y el esquema para optimizar la respuesta y la duración del tratamiento dirigido al GPRC5D, además de la calidad de vida del paciente.

El GPRC5D como objetivo en el mieloma múltiple

El receptor acoplado a la proteína G clase C grupo 5 miembro D (GPRC5D) es un nuevo antígeno objetivo para el tratamiento del mieloma múltiple. Este es un receptor huérfano que se expresa principalmente en células plasmáticas y tejidos queratinizados duros, pero que tiene baja expresión en tejidos humanos normales.¹⁻⁹ Por ello, es un objetivo atractivo para la redirección de células T. El talquetamab es el primer anticuerpo biespecífico (BsAb) de su clase que se une tanto al CD3 como al GPRC5D para inducir la destrucción de las células del mieloma que expresan al GPRC5D mediante el reclutamiento y la activación de células T.^{3,9} Está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple con recaída o refractario (MMRR) que hayan recibido al menos 4 líneas de tratamiento previas, entre ellas un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.¹⁰ El talquetamab se aprobó sobre la base de los resultados del estudio de fase 1/2 MonumentAL-1, que mostró tasas de respuesta global superiores al 70 %, con una duración promedio de la respuesta de 9,5 meses en pacientes con un promedio de cinco tratamientos previos.¹ Se están investigando otras terapias dirigidas a GPRC5D para el tratamiento del MMRR, como el BsAb forimtamig y los tratamientos con células CAR-T MCRH109, OriCAR-017 y BMS-986393.¹¹

Perfil de seguridad del talquetamab

El perfil de seguridad de los BsAb disponibles para el MMRR es generalmente similar; sin embargo, en comparación con los anticuerpos biespecíficos dirigidos a BCMA, las tasas de toxicidades hematológicas registradas en los ensayos clínicos fueron inferiores con talquetamab en comparación con teclistamab y elrantamab.^{1,12,13} Las tasas de infección, en particular las infecciones de grado 3 y 4, también fueron inferiores con talquetamab en comparación con teclistamab y elrantamab. Los regímenes combinados de investigación que incluyen talquetamab se toleran bien, y los datos indican que no hay pruebas de toxicidad hematológica aditiva cuando se combina con pomalidomida¹⁴ ni nuevas señales de seguridad cuando se combina talquetamab con daratumumab.¹⁵

Acontecimientos adversos relacionados con terapias dirigidas al GPRC5D

Con talquetamab se producen acontecimientos adversos orales y cutáneos relacionados y no relacionados con el tumor.^{1,11,16} Por lo general, estas toxicidades son de grado bajo y rara vez provocan la interrupción del tratamiento. Entre las estrategias para que los pacientes continúen con el tratamiento se incluyen la atención de apoyo temprana y constantes y el mantenimiento o la modificación de la dosis.^{11,16} Cabe destacar que, según datos recientes, los pacientes que notificaron un acontecimiento adverso en el objetivo tenían un 20 % más de probabilidades de responder al tratamiento con talquetamab.¹⁷

Por lo general, las toxicidades de la piel y las uñas relacionadas con el tratamiento con talquetamab pueden ser tratadas por el hematólogo u oncólogo y no suelen requerir la consulta a un dermatólogo. Es importante educar a los pacientes y a sus familias con respecto a las toxicidades que produce talquetamab en la piel y las uñas antes de iniciar el tratamiento e identificar estrategias para abordarlas con el fin de minimizar el impacto negativo en la calidad de vida, o el riesgo de interrupción, debido a estos acontecimientos adversos. Las estrategias de control de las toxicidades de la piel y las uñas se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Estrategias de control recomendadas para las toxicidades de la piel y las uñas relacionadas con el tratamiento con talquetamab.^{1,11,16,18,19}

<p>Toxicidades de la piel sin erupción</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emolientes, lubricantes o cremas pesadas, crema de triamcinolona al 0,1 %, crema de lactato de amonio al 12 %^{16,18} • Casos graves/Grado 3 <ul style="list-style-type: none"> ○ Contener hasta resolución a grado 1 o llegar al valor inicial¹⁹
<p>Erupción y reacción en el lugar de inyección</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistamínicos de administración oral¹⁸ • Esteroides tópicos¹⁸ • Casos graves/Grado 3 <ul style="list-style-type: none"> ○ Contener hasta resolución a grado 1 o llegar al valor inicial¹⁹ ○ Medrol Dosepak¹⁸ ○ Tratamiento con glucocorticoides de administración oral y tópica¹
<p>Toxicidades de las uñas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endurecedor o fortalecedor de uñas que se aplica antes del inicio del tratamiento y durante este¹⁸ • Loción de vitamina E¹⁸ • Productos para el cuidado de las cutículas¹⁸ • Casos graves/Grado 3¹⁸ <ul style="list-style-type: none"> ○ Contener hasta resolución a grado 1 o llegar al valor inicial¹⁹

Aunque los efectos adversos orales suelen ser leves, pueden afectar negativamente a la continuación del tratamiento. También puede producirse pérdida de peso (por ejemplo, como consecuencia de trastornos del gusto, mucositis u odinofagia), a veces de forma significativa. Es importante tener en cuenta el posible impacto de las toxicidades orales en el peso, y puede ser necesario modificar la dosis de los medicamentos basados en el peso (p. ej., tratamientos hipotensores e hipoglucemiantes).¹¹ En caso de toxicidad oral de grado 2 o 3, no debe administrarse talquetamab hasta que se alcance el grado 1; en caso de toxicidad oral de grado 4, debe suspenderse de forma permanente.¹⁹ En la Tabla 2, se muestran las estrategias de control de las toxicidades orales.

Tabla 2. Control de las toxicidades orales^{11,18}

<ul style="list-style-type: none"> • Recomendar el uso de enjuagues y espráis bucales
<ul style="list-style-type: none"> • Promover una buena higiene bucal y revisiones dentales periódicas
<ul style="list-style-type: none"> • Recomendar a los pacientes que ingieran bocados más pequeños y que beban mucho líquido cuando comen

- Consultar con un especialista en nutrición en caso de pérdida de peso progresiva o significativa
- Evaluar la presencia de candida oral y tratarla con rapidez

Control de los TEAE cutáneos y orales con modificaciones de las dosis y la intensidad

El talquetamab se administra con una dosis de 0,4 mg/kg semanales o con una dosis de 0,8 mg/kg cada dos semanas.¹⁹ Datos recientes indican que las toxicidades cutáneas y orales que emergen del tratamiento con talquetamab pueden tratarse con modificaciones de la dosis y del esquema, mientras se mantiene la respuesta.¹⁷ El estudio de fase 1-2 MonumentAL-1 comprendió 2 cohortes diseñadas prospectivamente para examinar las reducciones de la intensidad de la dosis. Los pacientes que obtuvieron una respuesta parcial confirmada o mejor mientras recibían talquetamab 0,8 mg/kg cada 2 semanas podían cambiar en el siguiente ciclo a (A) 0,4 mg/kg cada 2 semanas (intensidad de dosificación reducida); o (B) 0,8 mg/kg cada 4 semanas (frecuencia de dosificación reducida). El conjunto de datos mostró que a los 6 meses de cambiar al régimen de intensidad de dosificación reducida, aproximadamente el 90 % de los pacientes que respondieron mantuvieron la respuesta.¹⁷ Además, estos esquemas de dosificación modificados produjeron mejoras en las toxicidades de la piel, las uñas y la boca, y mantuvieron la eficacia. Como se mencionó anteriormente, los pacientes que notificaron un acontecimiento adverso relacionado con el GPRC5D en objetivo tenían un 20 % más de probabilidades de responder al tratamiento con talquetamab.¹⁷

Síndrome de liberación de citocinas

El síndrome de liberación de citocinas (SLC) es quizás el acontecimiento adverso emergente del tratamiento más difícil en la comunidad. Ocurre principalmente después de la exposición inicial al tratamiento con BsAb (en la mayoría de los casos, con la segunda dosis), pero puede producirse durante dosis escalonadas posteriores. Aproximadamente tres cuartos de los pacientes desarrollan SLC durante el escalonamiento de la dosis. Entre los factores de riesgo de SLC se encuentran la carga tumoral elevada, las dosis altas de tratamiento y las enfermedades concomitantes.²⁰ En la experiencia real, la mayoría de los pacientes que desarrollan SLC experimentan síntomas leves (grado 1 o 2) con fiebre baja y dolores musculares, lo que permite una intervención temprana para evitar su progresión (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación por consenso del SLC según la ASTCT²¹

Parámetro de SLC	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre*	Temperatura ≥ 38 °C	Temperatura ≥ 38 °C	Temperatura ≥ 38 °C	Temperatura ≥ 38 °C
		Con		
Hipotensión	Ninguno	No requiere vasopresores	Requiere un vasopresor con o sin vasopresina	Requiere múltiples vasopresores (excepto vasopresina)
		Y/o+		
Hipoxia	Ninguno	Requiere cánula nasal de bajo	Requiere cánula nasal de alto	Requiere presión positiva (p. ej.,

		flujo± o administración por soplo acercado	flujo,± mascarilla, mascarilla sin reinhalación o mascarilla tipo Venturi	CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)
--	--	--	---	---

El SLC de grado 5 se define tradicionalmente como la muerte debida a SLC en la que no existe otra causa que sea el principal factor de mortalidad. Las toxicidades de los órganos asociadas al SLC pueden clasificarse según los CTCAE versión 5.0, pero no influyen en la clasificación del SLC.

* Fiebre se define como una temperatura ≥ 38 °C que no se puede atribuir a ninguna otra causa. En los pacientes que presentan SLC y luego reciben tratamiento antipirético o anticitocinas como tocilizumab o esteroides, la fiebre ya no es necesaria para calificar la gravedad posterior del SLC. En este caso, la clasificación del SLC depende de la hipotensión o la hipoxia.

†El grado del SLC se determina por el evento más grave: hipotensión o hipoxia que no se puede atribuir a ninguna otra causa.

Por ejemplo, un paciente con una temperatura de 39,5 °C, una hipotensión que requiera 1 vasopresor y una hipoxia que requiera una cánula nasal de bajo flujo se clasifica como SLC de grado 3.

‡La cánula nasal de bajo flujo se define como oxígeno suministrado a ≤ 6 L/minuto. El flujo bajo también incluye la administración de oxígeno por soplo acercado, que a veces se utiliza en pediatría. †La cánula nasal de alto flujo se define como oxígeno suministrado a >6 L/minuto.

Todas las instituciones que administran BsAb y terapias de células CAR-T deben obtener la certificación a través de sus respectivos programas REMS; por lo tanto, todo el personal clínico involucrado en la gestión de los pacientes que reciben estas terapias debe estar capacitado para manejar el SLC. La interrupción temporal del medicamento en el tratamiento del SLC se indica ocasionalmente, y la premedicación con tocilizumab puede reducir la incidencia y la gravedad del SLC con BsAb.²⁰ Al igual que con otros anticuerpos biespecíficos, el talquetamab se administra en un esquema de dosificación escalonada para reducir el riesgo de SLC.¹⁹ La etiqueta de la FDA indica que los pacientes deben ser hospitalizados durante 48 horas después de todas las dosis durante la fase de dosificación escalonada; sin embargo, algunas instituciones tratan a los pacientes de forma ambulatoria. Los medicamentos de pretratamiento con corticosteroides, antihistamínicos y antipiréticos también deben administrarse entre 1 y 3 horas antes de cada dosis durante la fase de dosificación escalonada.

El tocilizumab desempeña una función importante en el tratamiento del SLC. En el estudio esencial de fase 1, aproximadamente un tercio de los pacientes necesitaron tocilizumab para tratar el SLC. Sin embargo, muchos médicos administran tocilizumab para cualquier grado de SLC, incluso de grado 1, para prevenir la progresión y las complicaciones. Se ha demostrado que el uso temprano de tocilizumab reduce el grado de SLC y también la recurrencia.²² Hay estudios en curso que evalúan la premedicación con tocilizumab.

En la Tabla 4 se muestran otras estrategias de control del SLC.^{19,20}

Tabla 4. Estrategias de control del síndrome de liberación de citocinas según el grado^{19,20}

Grado 1
<ul style="list-style-type: none"> • No administrar talquetamab hasta que se resuelva el SLC • Administrar el medicamento de pretratamiento antes de la siguiente dosis • Si hay fiebre, tratar por protocolo de infecciones neutropénicas • Considerar la administración de tocilizumab en caso de fiebre persistente (>3 días) y refractaria
Grado 2
<ul style="list-style-type: none"> • No administrar talquetamab hasta que se resuelva el SLC • Administrar el medicamento de pretratamiento antes de la siguiente dosis

<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes deben ser hospitalizados durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de tratamiento • Bolo de fluido intravenoso entre 500 y 100 ml para mantener la PAS >90 mmHg • Administrar tocilizumab (infusión de 8 mg/kg durante 1 hora) de forma temprana si la fiebre persiste a ≥ 39 °C, hipotensión tras el bolo inicial de fluidos o inicio de suplementación con oxígeno • Si persiste la hipotensión tras 2 bolos de fluidos y tocilizumab, considerar tratamiento vasopresor en dosis bajas • Añadir 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas si persiste la hipotensión tras el tratamiento con tocilizumab, riesgo alto de SLC grave, agravamiento de la hipoxia o preocupación clínica 	
Grado 3	
<ul style="list-style-type: none"> • Se debe considerar la hospitalización en la UCI • Administrar tocilizumab • Continuar en 24 horas con dexametasona • 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas <ul style="list-style-type: none"> ○ Si es refractario, aumentar a 20 mg por vía intravenosa cada 6 horas • Si la enfermedad no responde, añadir 2 mg/kg de anakinra al día durante 3 a 5 días • Considerar anticuerpos anti-TNF según sea clínicamente <ul style="list-style-type: none"> • adecuado • Realizar ecocardiograma si persiste la hipotensión 	<p><u>Duración <48 horas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No administrar talquetamab hasta que se resuelva el SLC • Administrar el medicamento de pretratamiento antes de la siguiente dosis <ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes deben ser hospitalizados durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de tratamiento <p><u>Recurrente o duración ≥ 48 horas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender permanentemente el talquetamab
Grado 4	
<ul style="list-style-type: none"> • Suspender permanentemente el talquetamab • Se debe tratar al paciente en la UCI • Administrar tocilizumab • Dosis altas de metilprednisolona 1 g/día por vía intravenosa • Si la enfermedad no responde, añadir anakinra • Si la enfermedad no responde, considerar el uso de agentes alternativos como los anti-TNF y otros agentes adecuados 	

ICANS

El síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS) suele aparecer después de que se resuelven los síntomas del SLC; sin embargo, el SLC y el ICANS rara vez ocurren simultáneamente.¹⁹ No obstante, algunos pacientes pueden desarrollar ICANS sin SLC previo. Otros factores de riesgo de desarrollar ICANS son la edad temprana, las afecciones neurológicas preexistentes y una carga tumoral elevada. En ensayos clínicos, se registró ICANS en el 10 % de los pacientes tratados con talquetamab.¹⁷

Se debe interrumpir la administración de talquetamab a los pacientes que desarrollen ICANS y se debe interrumpir permanentemente en caso de persistencia del grado 3 o de cualquier grado 4.¹⁹ Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas neurológicos en todos los grados de ICANS, y consultar a un neurólogo para una evaluación y tratamiento adicionales. Se debe administrar dexametasona cuando sea clínicamente adecuado hasta la resolución a grado 1 o inferior y, luego, disminuir gradualmente. También puede considerarse el uso de medicamentos anticonvulsivos no sedantes para la profilaxis de las convulsiones.

Infecciones

Como se mencionó anteriormente, las tasas de infecciones fueron inferiores con talquetamab comparado con teclistamab y elrantamab en los ensayos clínicos.^{1,12,13,22} Las tasas de muertes por COVID y neutropenia fueron considerablemente inferiores con talquetamab. También se registraron menos infecciones oportunistas con talquetamab que con elrantamab y teclistamab. Sin embargo, es importante recordar que la enfermedad de los pacientes elegibles para las terapias con BsAb y células CAR-T está muy pretratada, lo que conlleva un mayor riesgo de desarrollar infecciones. La Tabla 5 muestra los factores de riesgo de infección en pacientes con MMRR que reciben anticuerpos biespecíficos.

Tabla 5. Factores de riesgo en pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractario que reciben tratamiento con anticuerpos biespecíficos.²²

Factores relacionados con el paciente	Factores relacionados con la enfermedad	Factores relacionados con el tratamiento	Antecedentes de infecciones
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Estado funcional • Comorbilidades • Citopenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Carga tumoral • Refractario a ≥ 3 líneas de tratamiento previas • Tipo de enfermedad (p. ej., tipo de anticuerpo, IgD, IgE), estado secretor, estado genético • Disfunción renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis acumulada de glucocorticoides o uso previo de glucocorticoides y duración • Tratamiento intensivo previo, como trasplante autólogo, trasplante alogénico o trasplante <1 año antes de iniciar BsAb • Tratamiento reciente con células CAR-T • Línea de tratamiento del mieloma más reciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Número y tipo de infecciones previas • Antecedentes de hospitalización por infección • Gravedad de la infección previa • Exposición inicial a virus ADN, incluidos VVZ, CMV y VHB

Los pacientes que tienen programado un tratamiento con BsAb deben recibir las vacunas recomendadas y controlar los niveles de IgG y los siguientes pacientes deben complementar mensualmente con inmunoglobulina intravenosa (IGIV)²²:

- Pacientes con niveles de IgG <400 mg/dL

- Pacientes que han tenido ≥ 2 infecciones recurrentes graves por bacterias encapsuladas, independientemente del nivel de IgG
- Pacientes con una infección potencialmente mortal
- Pacientes con infección bacteriana documentada sin respuesta o con respuesta insuficiente al tratamiento con antibióticos

Conclusión

Las terapias dirigidas al GPRC5D se asocian a altas tasas de respuesta de $>70\%$ en pacientes con mieloma altamente pretratado, e incluso con modificaciones en la dosis y la intensidad, las tasas de respuesta se mantienen, lo que indica que estas terapias son de gran eficacia en el MMRR. Por lo tanto, es fundamental que los médicos de la comunidad adquieran más experiencia en el uso de terapias dirigidas al GPRC5D, como el talquetamab, y se sientan más cómodos a la hora de controlar su perfil de toxicidad único. Para los pacientes que recaen después de recibir un tratamiento de redirección de células T BCMA, la utilización de terapias dirigidas al GPRC5D es de vital importancia. Además, ya que se están investigando otras terapias dirigidas al GPRC5D, los médicos deberían confiar en el uso de terapias de esta clase para cuando estos agentes en investigación estén disponibles.

Referencias

1. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell–redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. (Talquetamab, un anticuerpo biespecífico de GPRC5D redireccionador de células T para el mieloma múltiple). *N Engl J Med*. 2022;387-2232-2244.
2. Atamaniuk J, Gleiss A, Porpaczy E, et al. Overexpression of G protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma (La sobreexpresión del receptor 5D acoplado a proteína G en la médula ósea está asociado a un mal pronóstico en pacientes con mieloma múltiple). *Eur J Clin Invest*. 2012; 42:953-960.
3. Pillarisetti K, Edavettal S, Mendonça M, et al. A T-cell-redirecting bispecific G-protein-coupled receptor class 5 member D x CD3 antibody to treat multiple myeloma (Anticuerpo biespecífico CD3 x D, miembro de la clase 5 de receptores acoplados a la proteína G, redireccionador de células T, para el tratamiento del mieloma múltiple). *Blood*. 2020;135:1232-1243.
4. Inoue S, Nambu T, Shimomura T. The RAIG family member, GPRC5D, is associated with hard-keratinized structures (El miembro de la familia RAIG, el GPRC5D, se asocia con estructuras queratinizadas duras). *J Invest Dermatol*. 2004;122:565-573.
5. Smith EL, Harrington K, Staehr M, et al. GPRC5D is a target for the immunotherapy of multiple myeloma with rationally designed CAR T cells (El GPRC5D es un objetivo para la inmunoterapia del mieloma múltiple con células CAR-T diseñadas racionalmente). *Sci Transl Med*. 2019;11(485):eaau7746.
6. Goldsmith R, Cornax I, Ma JY, Yao X, Peng P, Carreira V. Normal human tissue expression of G protein-coupled receptor class C group 5 member D (GPRC5D), a promising novel target for multiple myeloma, is restricted to plasma cells and hard keratinized tissue (La expresión en tejido humano normal del receptor acoplado a la proteína G clase C grupo 5 miembro D [GPRC5D], un nuevo objetivo prometedor para el mieloma múltiple, está limitada a las células plasmáticas y al tejido queratinizado duro). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(Suppl 2):S91.
7. Cornax I, Yao X, Ma JY, Goldsmith RB, Carreira V. Histology-guided in silicotarget expression analysis to support immunooncology therapeutic development (Análisis de expresión de

objetivos guiado por histología para apoyar el desarrollo terapéutico inmunooncológico). Presentado en el 40.º Simposio Anual de la Sociedad de Patología Toxicológica de 2021; Virtual; del 28 al 30 de junio de 2021. Póster 25.

8. Kodama T, Kochi Y, Nakai W, et al. Anti-GPRC5D/CD3 bispecific T cell-redirecting antibody for the treatment of multiple myeloma (Anticuerpo biespecífico redireccionador de células T anti-GPRC5D/CD3 para el tratamiento del mieloma múltiple). *Mol Cancer Ther.* 2019; 18:1555-1564.
9. Verkleij CPM, Broekmans MEC, van Duin M, et al. Preclinical activity and determinants of response of the GPRC5DxCD3 bispecific antibody talquetamab in multiple myeloma (Actividad preclínica y factores determinantes de la respuesta de talquetamab, un anticuerpo biespecífico GPRC5DxCD3, en el mieloma múltiple). *Blood Adv.* 2021;5:2196-2215.
10. FDA.gov. FDA grants accelerated approval to talquetamab-tgvs for relapsed or refractory multiple myeloma [press release] (La FDA concede la aprobación acelerada a talquetamab-tgvs para el mieloma múltiple en recaída o refractario [comunicado de prensa]). Consultado el 28 de marzo de 2024. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-talquetamab-tgvs-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>
11. Rodriguez-Otero P, van de Donk NWCJ, Pillarisetti K, et al. GPRC5D as a novel target for the treatment of multiple myeloma: a narrative review (GPRC5D como nuevo objetivo para el tratamiento del mieloma múltiple: una revisión narrativa). *Blood Cancer J.* 2024;14(1):24.
12. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma (Teclistamab en el mieloma múltiple con recaída o refractario). *N Engl J Med.* 2022;387:495-505.
13. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elrantamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results (Elrantamab en el mieloma múltiple con recaída o refractario: resultados del ensayo de fase 2 MagnetisMM-3). *Nat Med.* 2023;29(9):2259-2267.
14. Matous JV, Biran N, Perrot A, et al. Talquetamab + pomalidomide in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: safety and preliminary efficacy results from the phase 1b MonumentAL-2 study (Talquetamab + pomalidomida en pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractario: seguridad y resultados preliminares de eficacia del estudio de fase 1b MonumentAL-2), *Blood.* 2023;142(suplemento):1014.
15. Dholaria BR, Wiesel K, Mateos M-V, et al. Talquetamab (tal) + daratumumab (dara) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated TRIMM-2 results (Talquetamab [tal] y daratumumab [dara] en pacientes [pac.] con mieloma múltiple con recaída o refractario [MMRR]: resultados actualizados de TRIMM-2). *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):8003.
16. Mancia SS, Farrell A, Louw K, et al. Characterization and management of oral and dermatological toxicities in patients receiving the CD3 X GPRC5D bispecific antibody talquetamab (JNJ-64407564) for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma (Caracterización y control de las toxicidades orales y dermatológicas en pacientes que reciben el anticuerpo biespecífico CD3 X GPRC5D talquetamab [JNJ-64407564] para el tratamiento del mieloma múltiple con recaída o refractario). *Blood.* 2021;138(suplemento 1):1658.
17. Chari A, Oriol A, Krishnan A, et al. Efficacy and safety of less frequent/lower intensity dosing of talquetamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from the phase 1/2 MonumentAL-1 study (Eficacia y seguridad de una dosificación menos frecuente/de menor

intensidad de talquetamab en pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractario: resultados del estudio de fase 1/2 MonumentAL-1). *Blood*. 2023;142(suppl 1):1010.

18. Aronson E. Characterization and management of oral and dermatological toxicities in patients receiving the CD3 X GPRC5D bispecific antibody talquetamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma (Caracterización y control de las toxicidades orales y dermatológicas en pacientes que reciben el anticuerpo biespecífico CD3 X GPRC5D talquetamab para el tratamiento del mieloma múltiple con recaída o refractario). Resumen presentado en: 6.º Simposio Anual de Enfermería de la Sociedad Internacional del Mieloma; Los Ángeles, California; del 25 al 27 de agosto de 2022. NS-001.
19. Talquetamab. Información para la receta médica. Janssen Biotech, Inc.; 2023.
20. Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network (Prevención y control de acontecimientos adversos durante el tratamiento con anticuerpos biespecíficos y células CAR-T en el mieloma múltiple: informe de consenso de la Red Europea del Mieloma). *Lancet Oncology*. 2023;24:e255-269.
21. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells (Clasificación de consenso de la ASTCT para el síndrome de liberación de citocinas y la toxicidad neurológica asociada a células efectoras inmunitarias). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:625-638.
22. Scott SA, Marin EM, Maple KT, et al. Prophylactic tocilizumab to prevent cytokine release syndrome CRS with teclistamab: a single-center experience (Profilaxis con tocilizumab para prevenir el síndrome de liberación de citocinas [SLC] con teclistamab: experiencia en un solo centro). *Blood Cancer J*. 2023;13:191.
23. Raje N, Anderson K, Einsele H, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel (Seguimiento, profilaxis y tratamiento de infecciones en pacientes con MM que reciben tratamiento con anticuerpos biespecíficos: recomendaciones consensuadas de un panel de expertos). *Blood Cancer J*. 2023;13(1):116.