

Anticuerpos biespecíficos para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída/refractario: recomendaciones de expertos para la administración en los centros españoles

Bispecific monoclonal antibodies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: expert recommendations for their administration in Spanish centers

M.^a Victoria Mateos^{1*}, Josep M. Martí-Tutusa², Esperanza Lavilla³, M.^a Esther Clavero⁴, Alexia Suárez-Cabrera⁵, M.^a Jesús Blanchard⁶ y M.^a José Cejalvo⁷

¹Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; ²Departamento de Hematología, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona; ³Departamento de Hematología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo; ⁴Departamento de Hematología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; ⁵Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas; ⁶Departamento de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ⁷Departamento de Hematología, Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva. España

Resumen

Los anticuerpos biespecíficos (AcBs) surgen como una nueva opción de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario (MMRR) debido a la alta eficacia demostrada en esta población, previéndose un incremento en su uso en los próximos años. Su perfil de seguridad requiere de una formación adecuada. Este consenso de expertos describe los requisitos mínimos necesarios para la introducción segura de los AcBs en los hospitales españoles. La presencia de unidad de cuidados intensivos, la disponibilidad de tocilizumab y profesional sanitario presencial adecuadamente formado, son requisitos esenciales para la administración de AcBs. Además, establecer circuitos para atender rápidamente a los pacientes tratados con AcBs, permitiría prevenir eventos adversos graves y optimizar su uso. Los centros que no cuentan con estos requisitos mínimos podrían establecer acuerdos con hospitales de referencia para derivar a los pacientes durante la administración de la fase de escalada del AcBs, mientras que el seguimiento a largo plazo puede realizarse en cualquier centro con capacidad para tratar a pacientes con mieloma múltiple. El uso de medidas profilácticas reduce significativamente la incidencia de eventos adversos. En el futuro, la incorporación de medidas preventivas y un mayor conocimiento en el manejo de los AcBs, podría facilitar su administración ambulatoria.

Palabras clave: Mieloma múltiple. Anticuerpos biespecíficos. Requisitos mínimos. Recomendaciones administración. Circuitos asistenciales.

Abstract

Bispecific antibodies (AcBss) have emerged as a novel therapeutic option for optimizing the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (MM), due to their efficacy in this subset of patients, which suggests an increase in their use in the upcoming years. Their safety profile requires appropriate training for their clinical use. This expert consensus

*Correspondencia:

M.^a Victoria Mateos
E-mail: mvmateos@usal.es

Fecha de recepción: 04-08-2025

Fecha de aceptación: 15-10-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.M25000089

Disponible en internet: 10-12-2025

Sangre. 2025;44(3):82-93

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2025 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

outlines the minimum requirements that should be considered for the safe integration of AcBs into the therapeutic arsenal of Spanish hospitals. The presence of an intensive care unit, the availability of tocilizumab, and adequate training of on-site healthcare professionals are essential requirements for the administration of AcBs. Furthermore, the establishment of rapid-response healthcare circuits for patients receiving AcBs could help prevent serious adverse events, optimizing patient management. In healthcare centers lacking these requirements, it would be advisable to establish agreements and protocols for referring patients to specialized hospitals for the safe administration of initial doses (step-up phase), while long-term follow-up may be conducted at any center equipped to manage MM patients. The use of prophylactic measures is crucial to prevent/significantly reduce the incidence of adverse events. In the future, the incorporation of preventive strategies and a deeper understanding of AcBs-associated toxicities may facilitate their outpatient administration.

Keywords: Multiple myeloma. Bispecific antibodies. Minimum requirements. Recommendations for their administration. Healthcare circuits.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más frecuente después de los linfomas, representando el 10% de todas las neoplasias hematológicas¹. Se espera que su prevalencia aumente en los próximos 18 años¹, con una estimación de 3.731 nuevos casos en España para el año 2025².

Las opciones terapéuticas disponibles para el MM han mejorado significativamente la supervivencia global (SG) de los pacientes^{3,4}. Desde SG de 3 años con la quimioterapia convencional, el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y las combinaciones farmacológicas efectivas (dobles, triples y cuádruples que combinan inhibidores del proteasoma [IP], fármacos inmunomoduladores [IMiD] y anticuerpos monoclonales anti-CD38 [AcMo])⁴, se ha logrado aumentar la supervivencia de los pacientes hasta 8-10 años¹.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes eventualmente presentan recurrencias del MM y se vuelven refractarios a los tratamientos anti-MM estándar, acumulando múltiples líneas sucesivas de tratamiento^{5,6}. Para superar esta resistencia terapéutica, se han desarrollado nuevos agentes con mecanismos de acción innovadores, basados en la redirección de linfocitos T para atacar directamente las células tumorales (por ejemplo, los anticuerpos biespecíficos [AcBs] y las células T con receptores quiméricos de antígenos [CAR-T])⁷. Ambas estrategias terapéuticas, aprobadas en España, presentan diferencias relevantes en su manejo.

Las terapias CAR-T, pese a la ventaja de ser una opción de tratamiento única sin necesidad de terapia de mantenimiento continua⁸, requieren planificación y fabricación personalizada (barreras logísticas) y solo pueden administrarse en centros especializados. En cambio, los AcBs son tratamientos “listos para usar” (*off the shelf*), que pueden administrarse de forma

inmediata en la mayoría de los centros sanitarios que tratan a pacientes con MM^{6,9,10}.

En la actualidad, existen cuatro AcBs autorizados y tres disponibles en España para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario (MMRR) que han recibido al menos tres terapias previas (incluido un IP, un IMiD y un AcMo anti-CD38) y han demostrado progresión de la enfermedad tras la última línea terapéutica¹¹⁻¹³: elranatamab, teclistamab, talquetamab y linvoseltamab (este último aún no disponible). Estos agentes se fijan simultáneamente a un antígeno tumoral expresado en las células del mieloma (el antígeno de maduración de células B [BCMA] para elranatamab y teclistamab, o el receptor acoplado a la proteína G clase C grupo 5 miembro D [GPCR5D] para talquetamab) y al CD3 de los linfocitos T¹. Esta doble unión permite redirigir los linfocitos T del paciente hacia las células de mieloma, activándolos y desencadenando una respuesta inmunológica específica contra las células tumorales¹.

En pacientes con MMRR muy pretratados, los AcBs han demostrado respuestas profundas y sostenidas¹⁴, con tasas de respuesta global elevadas (61,0% para elranatamab¹⁵, 63% para teclistamab¹⁶ y 74% para talquetamab¹⁷) y una mediana prolongada de supervivencia libre de progresión (SLP)^{1,18}: 17,2 meses [intervalo de confianza (IC) 95%, 9,8-no estimable] para elranatamab¹⁹; 11,3 meses [IC 95%, 8,8-17,1] para teclistamab¹⁶; y 11,2 meses [IC 95%, 8,4-16,9] para talquetamab¹⁷.

Impulsados por la eficacia de los AcBs en monoterapia en recaídas avanzadas, se están desarrollando ensayos clínicos que evalúan estos agentes, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos anti-MM^{1,14,18,20}, en recaídas más tempranas e incluso en el MM de nuevo diagnóstico¹⁴, con el objetivo de optimizar el tratamiento desde las fases iniciales de la enfermedad.

Los AcBs presentan un perfil de seguridad novedoso y manejable, distinto al de los tratamientos anti-MM convencionales. Además de las citopenias —una toxicidad común en estos tratamientos—, se han descrito dos reacciones inmunomediadas de aparición temprana asociadas a estos nuevos fármacos^{1,14,21}: el síndrome de liberación de citocinas (SLC), con una incidencia del 57,7% (0% grado ≥ 3) para elranatamab, 72% (0,6% grado ≥ 3) para teclistamab para teclistamab y el 79% (2% grado 3) y 75% (1% grado ≥ 3) para talquetamab administrado semanalmente (QW) o cada dos semanas (Q2W), respectivamente^{15,17,22}; y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes (ICANS), con incidencias del 3,4% para elranatamab (todos < grado 3), 3% para teclistamab (todos < grado 3) y 11% (2% grado ≥ 3) y 10% (3% grado ≥ 3) para talquetamab QW y Q2W, respectivamente^{15,17,22}. Estos eventos adversos (EA) suelen presentarse durante las dosis de escalada, por lo que requieren una monitorización estrecha y un manejo adecuado para prevenir reacciones graves. Además, se ha observado un aumento del riesgo de infecciones durante el tratamiento con AcBs²³⁻²⁵. Aunque las infecciones también se asocian con otras terapias anti-MM y con el curso natural de la enfermedad, se ha descrito una mayor gravedad y frecuencia de infecciones oportunistas en pacientes tratados con AcBs, especialmente con aquellos dirigidos contra BCMA^{15,26}. En cambio, los AcBs dirigidos a GPRC5D se han asociado a eventos relacionados con su diana terapéutica, como toxicidad oral, cutánea y ungüea^{17,27,28}.

Dado el perfil de seguridad de los AcBs, es fundamental la formación continua y adecuada de los profesionales sanitarios para optimizar los beneficios de estas terapias. Existen ya varias recomendaciones internacionales que buscan mejorar el manejo de los EA asociados a los AcBs²⁹⁻³¹. No obstante, debido a su reciente desarrollo y aprobación, los AcBs aún no se han incorporado en todos los hospitales, y no existen guías o consensos establecidos sobre los aspectos prácticos necesarios para su implementación y manejo en la práctica clínica. Por tanto, disponer de recomendaciones específicas sobre aspectos prácticos podría ayudar a definir los requisitos mínimos para el uso de estas terapias y garantizar un acceso equitativo a todos los pacientes.

El presente documento tiene como objetivo ofrecer una guía de consenso de expertos que defina los requisitos mínimos para la introducción efectiva de los AcBs en los hospitales españoles, así como emitir recomendaciones para su correcta administración en

la práctica clínica, acordadas por un grupo de especialistas en el manejo de AcBs en MM, representando distintas regiones del país.

Material y métodos

Este consenso se desarrolló a partir de las opiniones de un panel de expertos, como resultado del debate acerca de las necesidades no cubiertas identificadas en este ámbito, y debatidas durante una reunión de expertos celebrada el 10 de marzo de 2025 de manera virtual. En primer lugar, se realizó una revisión bibliográfica sobre el uso de los AcBs en el tratamiento del MM utilizando la base de datos PubMed, sin aplicar filtros de fecha de publicación ni de idioma. La búsqueda se centró en los requisitos y desafíos para la administración de AcBs en centros sanitarios, con especial atención al entorno español, así como en las recomendaciones y consensos previamente publicados sobre este tema. La información recopilada se utilizó para elaborar un cuestionario, cuyo contenido incluyó: (1) la experiencia de los participantes con AcBs; (2) consideraciones para la administración de AcBs (dificultades e infraestructura, servicios y especialidades implicadas); (3) manejo de EA; y (4) necesidades formativas y acciones requeridas.

El cuestionario se envió por correo electrónico a un panel de 7 hematólogos pertenecientes a hospitales de tercer nivel, seleccionados en función de su experiencia en el manejo de AcBs tanto en investigación como en la práctica clínica, garantizando la representación de diferentes áreas geográficas del país. Todas las afirmaciones y recomendaciones que alcanzaron consenso total fueron ratificadas durante la reunión. Aquellas que no lograron un acuerdo unánime fueron discutidas hasta alcanzar un consenso. De acuerdo con publicaciones previas sobre paneles de recomendaciones, independientemente de la metodología utilizada, se consideró que existía consenso cuando al menos el 75% de los expertos estaban de acuerdo^{32,33}.

El panel de expertos fue requerido para desarrollar criterios unificados sobre los requisitos para el uso de AcBs en los centros sanitarios, basados en su experiencia clínica con pacientes con MM refractario a tres clases terapéuticas. Los siete autores participaron plenamente en las discusiones posteriores a la reunión y en el desarrollo de las recomendaciones finales de este consenso.

Resultados – Recomendaciones de consenso

Todos los expertos incluidos en el panel completaron los cuestionarios antes de la reunión de asesoría. Todos habían utilizado AcBs tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica, y el 28% adicionalmente a través de programas de uso compasivo o de acceso expandido. La mayoría (71%) contaba con una experiencia extensa con AcBs (> 10 pacientes tratados).

Requisitos esenciales para la administración de AcBs

A la fecha de elaboración de este consenso, el esquema de dosificación recomendado para todos los AcBs disponibles en el tratamiento del MM incluye una fase inicial de escalada de dosis, en la que se incluye premedicación para reducir la incidencia y la gravedad del SLC y del ICANS (posteriormente, sigue una fase de dosis completa, cuya frecuencia de administración varía entre los diferentes AcBs³⁴⁻³⁶. Asimismo, todos los AcBs autorizados para el tratamiento de pacientes con MMRR deben administrarse hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable³⁴⁻³⁶.

Para la administración de los 3 AcBs actualmente disponibles, las consideraciones difieren entre las dos fases principales del tratamiento: fase de escalada de dosis y fase de dosis completa.

FASE DE ESCALADA DE DOSIS

El consenso de expertos estableció 3 requisitos esenciales para la administración de AcBs durante esta fase en cualquier hospital, en concordancia con la evidencia publicada (Fig. 1):

Unidad de cuidados intensivos (UCI)^{1,29,33,37}

La disponibilidad de una UCI en el centro sanitario es necesaria durante la fase de escalada de dosis, independientemente de si existe o no un hematólogo presencial las 24 horas (ya sea en el hospital o de guardia localizada).

El personal de la UCI debe estar entrenado en el manejo de los EA secundarios a los AcBs, particularmente SLC e ICANS.

Acceso a tocilizumab

El uso de tocilizumab está ampliamente recomendado para el tratamiento del SLC según consensos y guías internacionales^{29,31,33,37}. Se aconseja disponer

de acceso directo al fármaco en la unidad de hospitalización, asegurando la preparación inmediata de dos dosis equivalentes a 8 mg/kg para su uso en caso necesario. Esto previene demoras en su administración en hospitales sin farmacéutico de guardia o con horarios restringidos de dispensación.

El personal de enfermería a cargo de los pacientes hospitalizados durante la fase de escalada, debe estar entrenado en el manejo y administración segura de tocilizumab, garantizando una actuación rápida y eficaz ante un SLC.

Presencia de profesionales sanitarios capacitados

El hematólogo debe ser el principal especialista responsable del manejo de los pacientes tratados con AcBs. Si bien no es estrictamente necesaria su presencia física las 24 horas, debe existir cobertura mediante un hematólogo de guardia localizada, además del apoyo de un especialista en medicina interna o equivalente, con formación adecuada en el manejo de SLC e ICANS³⁷⁻³⁹. Aunque la incidencia de EA graves que requieren ingreso en UCI es baja, los especialistas deben estar capacitados para identificar precozmente los síntomas de toxicidad y derivar al paciente de manera inmediata cuando sea necesario. La formación transversal y práctica en el manejo de SLC e ICANS dentro del hospital es fundamental para evitar la progresión de EA leves y aumentar la confianza del equipo en el uso de AcBs. Asimismo, el personal de enfermería debe recibir formación específica para reconocer y monitorizar los EA de aparición temprana. Esta capacitación debe adaptarse a los recursos y características del hospital, bajo la coordinación del hematólogo responsable, quien liderará el entrenamiento e involucrará a todas las especialidades implicadas en la atención de pacientes con MM tratados con AcBs. Siempre que sea posible, es preferible la realización de sesiones formativas multidisciplinares en el hospital a la asistencia exclusiva a congresos o cursos externos, ya que ofrece un aprendizaje más inmediato y aplicable. En este sentido, puede ser útil consultar centros de referencia, sociedades médicas u otras entidades que puedan ofrecer programas formativos estructurados y multifuncionales.

Cuando un hospital no disponga de hematólogo de guardia propia, se recomienda establecer acuerdos interhospitalarios para garantizar su disponibilidad (presencial o localizada) durante la fase de escalada de dosis.



Figura 1. Requisitos para la administración de AcBs durante la fase de escalada de dosis. *Hematólogo de guardia especial: considerar acuerdos formalizados para: a) incorporar un hematólogo de guardia durante la fase de escalada de dosis, o b) establecer un contrato formal y soporte entre el centro y el hospital de referencia. AcBs: anticuerpo biespecífico; SLC: síndrome de liberación de citocinas; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes; UCI: unidad de cuidados intensivos.

FASE DE DOSIS COMPLETA

Durante la fase de dosis completa, el perfil de EA suele ser más conocido por los hematólogos especializados en MM, y los expertos coinciden en que puede manejarse en cualquier centro que atienda a pacientes con MM en régimen ambulatorio. Los EA más relevantes a tener en cuenta son las infecciones –especialmente en el caso de los AcBs dirigidos a BCMA– y las toxicidades off-tumor pero relacionadas con la diana terapéutica típicas de los AcBs dirigidos a GPRC5D. El personal sanitario responsable del tratamiento debe estar entrenado en la detección y manejo de infecciones, toxicidad cutánea, pérdida de peso y otros EA, siguiendo las recomendaciones específicas de cada AcB para asegurar un control y resolución adecuados durante el tratamiento. Además, deben mantenerse alerta ante toxicidades de aparición tardía o nuevos EA que puedan describirse con la experiencia clínica.

Circuitos asistenciales y especialistas implicados en la administración de AcBs

Basándose en los requisitos esenciales, las recomendaciones para el uso de AcBs deben adaptarse a

las características específicas de cada hospital. Deben establecerse circuitos asistenciales y protocolos estandarizados que garanticen el acceso a los AcBs para todos los pacientes con MM candidatos a estos tratamientos innovadores en España, independientemente del hospital, la ubicación geográfica u otros factores locales individuales.

En los hospitales con experiencia limitada en el uso de AcBs en MM, puede ser valioso designar a una persona responsable de los servicios directamente implicados en el manejo de los pacientes en tratamiento con AcBs, además de hematología, como medicina interna, especialmente si no hay hematólogos de guardia presenciales las 24 horas del día. Además de los profesionales sanitarios capacitados mencionados anteriormente, la participación de otros servicios variará en cada centro, en función de sus necesidades específicas y recursos disponibles. Asimismo, cuando se hospitalice a un nuevo paciente con MM para iniciar tratamiento con un AcBs, se recomienda mantener informado a todo el equipo, incluidos todos los especialistas (medicina interna, neurólogos, personal de UCI, entre otros) cuya intervención pudiera ser necesaria en caso de toxicidad.

Aunque no es obligatorio realizar una evaluación neurológica basal a todos los pacientes tratados con AcBs (aunque sí debería recomendarse), en

determinados casos puede ser apropiada la participación de estos especialistas desde el inicio. En caso de que se desarrollen EA neurológicos, el neurólogo debe evaluar cuidadosamente al paciente.

Durante el tratamiento con AcBs, si los pacientes acuden al servicio de urgencias, se recomienda identificarlos de forma rápida a su llegada y establecer canales de comunicación directa con el servicio de hematología. Las tarjetas de identificación de pacientes u otros materiales visuales pueden ser una estrategia adecuada para facilitar su reconocimiento inmediato. Esto resulta especialmente importante durante la fase de escalado de dosis –especialmente cuando los AcBs se administran de forma ambulatoria desde las dosis iniciales–, así como a lo largo de todo el programa de tratamiento, ya que contribuye a reducir los tiempos de espera y optimizar la atención. Además, la participación de especialistas en enfermedades infecciosas puede ser beneficiosa para la detección precoz, el manejo y el seguimiento a largo plazo de los pacientes en tratamiento con AcBs.

Hospitalización

Aunque la hospitalización durante el tratamiento con AcBs no es obligatoria según las fichas técnicas europeas (FTs) de los AcBs disponibles para MM, la recomendación general del panel de expertos –especialmente relevante en centros con poca experiencia en su manejo– es hospitalizar a los pacientes durante el periodo de escalado de dosis, siguiendo los protocolos de los ensayos clínicos. En concreto, las FTs indican la necesidad de 2, 3 o 4 dosis de escalada para elranatamab, teclistamab/talquetamab-QW y talquetamab-Q2W, respectivamente.

No obstante, debe tenerse en cuenta que la disponibilidad rápida de camas puede convertirse en un problema en un futuro próximo⁴⁰, especialmente en centros con alto volumen de pacientes o en hospitales pequeños. Para anticipar esta situación, los centros de referencia con un alto nivel de experiencia en el uso de AcBs podrían considerar la administración ambulatoria individual, lo que requiere estrategias y protocolos estandarizados que permitan una intervención rápida por parte del personal sanitario en caso de aparición temprana de EA.

Recomendaciones para el manejo de las toxicidades secundarias a AcBs

Las principales toxicidades de los AcBs son SLC/ICANS, citopenias, infecciones y, en el caso de los

AcBs dirigidos contra GPRC5D, toxicidades off-tumor pero relacionadas con la diana terapéutica, como alteraciones cutáneas y ungueales, y disgeusia³⁷.

SLC/ICANS

Según las recomendaciones internacionales sobre el manejo de las toxicidades de los AcBs, el SLC y el ICANS pueden requerir estrategias de prevención para reducir su incidencia y gravedad^{29,31}. En este sentido, se recomienda la premedicación antes de iniciar las dosis iniciales del esquema de escalada, tal como se indica en la información de prescripción aprobada para cada AcBs disponible³⁴⁻³⁶. Pueden hacerse necesarias estrategias adicionales, independientemente del grado del EA. En consecuencia, la disponibilidad de tocilizumab, así como de personal sanitario capacitado para su administración, es esencial para un manejo adecuado del SLC y el ICANS, como se ha descrito anteriormente.

CITOPENIA Y OTRAS TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS

Las toxicidades hematológicas son frecuentes entre los tratamientos anti-mieloma. Su manejo es bien conocido por los hematólogos y no requiere estrategias adicionales o específicas en el caso de la administración de AcBs. Pueden considerarse retrasos de dosis y medidas de soporte para controlar estas toxicidades, siguiendo las recomendaciones individuales de cada AcBs aprobado^{29,31,34-36}. En general, si se requiere el uso de factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), se recomienda evitar su administración durante la pauta de escalado⁴¹.

INFECCIONES^{29,31,42}

Las infecciones son comunes en pacientes tratados con AcBs para MM, especialmente en aquellos dirigidos contra BCMA²⁰. Es esencial conocer en profundidad estos EA para identificar de forma rápida los agentes infecciosos y proporcionar un manejo individualizado en cada caso. Todos los expertos del panel coincidieron plenamente en las siguientes recomendaciones para prevenir infecciones y su posible gravedad durante el tratamiento con AcBs, en consonancia con consensos previos^{29,31,42}:

- Recomendaciones antes de iniciar el tratamiento con AcBs:

- Evaluar la presencia de infecciones activas y realizar cribado de hepatitis B/C y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
 - Profilaxis antiviral con aciclovir, valaciclovir o equivalente en todos los pacientes bajo tratamiento.
 - Profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* (PJP) en todos los pacientes.
 - Profilaxis antibacteriana y antifúngica solo en pacientes con alto riesgo de infección (neutropenia prolongada o crónica a pesar del tratamiento con G-CSF, antecedentes de infecciones bacterianas o fúngicas recurrentes, o uso prolongado de corticoides a dosis altas [> 2 semanas])⁴².
 - Revisión y actualización del estado vacunal (se recomienda la vacunación frente a VZV en pacientes con MMRR)⁴².
 - Cribado basal de citomegalovirus (CMV), incluyendo serología y PCR si los niveles de IgG son positivos.
- Recomendaciones durante el tratamiento con AcBs:
- Suplementación con inmunoglobulinas exógenas (intravenosas [IV] o subcutáneas [SC]) en caso de hipogammaglobulinemia, definida como niveles de IgG < 400 mg/dl⁴³.
 - Uso de G-CSF si se presenta neutropenia grado 3-4 fuera del periodo de escalada⁴¹.
 - Uso de agonistas del receptor de TPO en caso de trombocitopenia grado 3-4^{44,45}.
 - Continuar con las medidas profilácticas específicas iniciadas antes del tratamiento.

Además, otras recomendaciones sin consenso completo entre los expertos podrían considerarse durante el tratamiento con AcBs en MMRR:

- Para reducir la probabilidad de infecciones graves y oportunistas, considerar la administración de inmunoglobulinas exógenas (IV o SC) como profilaxis primaria, iniciada al comienzo del tratamiento con AcBs dirigidos contra BCMA y continuada mensualmente mientras el tratamiento se administre de forma semanal, independientemente de los niveles de inmunoglobulinas. Una vez que la frecuencia de dosis se reduzca y en ausencia de infecciones graves, la administración profiláctica puede espaciarse en consecuencia.
- Monitorización de CMV durante el tratamiento: el cribado rutinario de reactivación del CMV no se recomienda universalmente durante la terapia con AcBs, y la práctica de los expertos varía. El test serológico basal (CMV IgG) y la cuantificación de la carga viral antes de iniciar el tratamiento con AcBs pueden ser útiles para la monitorización posterior, especialmente

si aparecen síntomas clínicos durante la terapia. Ante síntomas sugestivos, se recomienda realizar pruebas de CMV de forma inmediata. Si se confirma una infección sintomática por CMV, el manejo debe seguir los protocolos institucionales locales. Sin embargo, en pacientes asintomáticos, no existen guías establecidas para el manejo de la positividad del CMV detectada al inicio o durante el tratamiento.

- El cribado serológico de otras infecciones virales y bacterianas relevantes puede considerarse según el juicio clínico.
- COVID-19: debido a la situación actual de esta infección, se acordó considerarla como cualquier otra infección respiratoria en cuanto a su diagnóstico y manejo.

Aunque igualmente necesarias, algunos expertos consideran que medidas profilácticas, tales como la profilaxis primaria con suplementación de inmunoglobulinas, podrían ser más flexibles en el tratamiento con AcBs dirigidos contra GPRC5D.

TOXICIDADES RELACIONADAS CON GPRC5D

El GPRC5D, además de expresarse en las células del mieloma, también se co-expresa en tejidos diferenciados que producen queratina dura⁴⁶, como la piel, las membranas mucosas y las glándulas salivales, provocando toxicidades fuera del tumor pero relacionadas con la diana terapéutica. En este sentido, los EA cutáneos, la disgeusia o la pérdida de peso son toxicidades frecuentes observadas en pacientes tratados con AcBs dirigidos contra GPRC5D^{17,20,27,47-49}. A este respecto, aún no se han establecido recomendaciones claras para el manejo de estos EA, pero las modificaciones de dosis (principalmente el espaciamiento, junto con reducciones, retrasos o saltos de dosis)⁴⁹ del AcBs, junto con las medidas de soporte, parecen ser las estrategias más eficaces. Algunas de estas medidas de cuidado incluyen:

- Hidratación cutánea mediante el uso de emolientes y tratamientos endurecedores de uñas.
- Saliva artificial, estimulantes salivales, enjuagues con dexametasona, antihistamínicos orales u otros medicamentos complementarios.
- Suplementos nutricionales, modificaciones dietéticas y control del peso corporal.

Los expertos coincidieron en que se debe promover el uso de emolientes hidratantes como medida profiláctica. Además, durante el tratamiento con AcBs dirigidos contra GPRC5D, pueden ser necesarias consultas con dermatólogos y nutricionistas para

Tabla 1. Lista de verificación para confirmar la capacidad de administrar AcBs en MM

Requisitos para la administración de AcBs	
Requisitos esenciales para la pauta de escalado de dosis	
UCI UCI el personal de la unidad de cuidados intensivos debe estar adecuadamente capacitado en el manejo del SLC y ICANS graves.	Check
Tocilizumab (al menos 2 dosis) Si las dosis se almacenan en el área de hospitalización, se debe garantizar la formación del personal de enfermería para su correcta manipulación y/o administración.	Check
Profesionales sanitarios capacitados presencialmente para manejar cualquier EA secundario a AcBs: Debe cumplirse una de las siguientes condiciones Hematólogo de guardia presencial 24 horas en el hospital. Se recomienda que otros especialistas estén formados en SLC/ICANS. Hematólogo de guardia localizado 24 horas+especialistas formados en SLC/ICANS. Hematólogo de guardia localizado durante el periodo de hospitalización* + especialistas formados en SLC/ICANS (internistas, intensivistas, etc.).	Check Check Check
Hospitales que cumplen los requisitos esenciales	
Requisitos recomendados	
Establecer protocolos y circuitos asistenciales. Evaluar la posibilidad de hospitalizar a los pacientes para la administración de las dosis de escalada. Asegurar que todos los especialistas implicados en el manejo de los EA secundarios a AcBs sean informados de forma inmediata cuando se inicien nuevos tratamientos. Formar a todos los especialistas en el manejo de las dosis iniciales, y de las toxicidades generales, y a largo plazo asociadas al uso de AcBs.	
Hospitales que no cumplen los requisitos esenciales para el uso de AcBs	
Recomendaciones	
Si el hospital ya atiende a pacientes con MM, evaluar la posibilidad de incorporar los requisitos esenciales en el propio centro.	
Derivar a los pacientes a un centro de referencia para el periodo de dosis de escalada Generar protocolos y circuitos de derivación Establecer acuerdos regulados entre los centros remitentes y los centros de referencia	
Si el hospital dispone de un área ambulatoria con especialistas encargados del manejo de pacientes con MM, valorar la posibilidad de que los pacientes continúen el tratamiento en su centro local después de la primera dosis completa del tratamiento en régimen ambulatorio, en ausencia de incidencias.	
Formar a los especialistas responsables del seguimiento de los pacientes tratados con AcBs en el manejo de toxicidades frecuentes, y las que aparecen a largo plazo, como las infecciones.	

*Acuerdo formalizado con un hematólogo localizado de guardia del hospital de referencia, o posibilidad de disponer de un hematólogo de guardia localizado del centro original, únicamente durante el periodo específico de hospitalización de cada paciente.

EA: eventos adversos; AcBs: anticuerpos bispecíficos; SLC: síndrome de liberación de citocinas; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes; UCI: unidad de cuidados intensivos; MM: mieloma múltiple.

optimizar el manejo de estas toxicidades. En cualquier caso, los expertos acordaron que la hospitalización de los pacientes por estos EA solo debe indicarse o recomendarse cuando la toxicidad no pueda manejarse de forma ambulatoria, independientemente del tipo o grado del evento.

Asimismo, el desarrollo de toxicidad neurológica no ICANS, observada en pacientes tratados con AcBs dirigidos contra GPRC5D, es una consideración importante para algunos expertos. Por ello, se sugirió que una recomendación adicional para estos tratamientos es involucrar activamente a neurólogos, independientemente de la

participación de hematólogos e internistas, para el manejo de estas toxicidades en caso de que se presenten.

Estrategias para apoyar la falta de requisitos mínimos

Tras evaluar si el hospital puede incorporar los requisitos mínimos necesarios para administrar AcBs de forma segura desde las dosis iniciales según las recomendaciones de los expertos (Tabla 1), los hospitales que no puedan hacerlo no deberían iniciar el tratamiento con AcBs. La ausencia de recursos o instalaciones para manejar

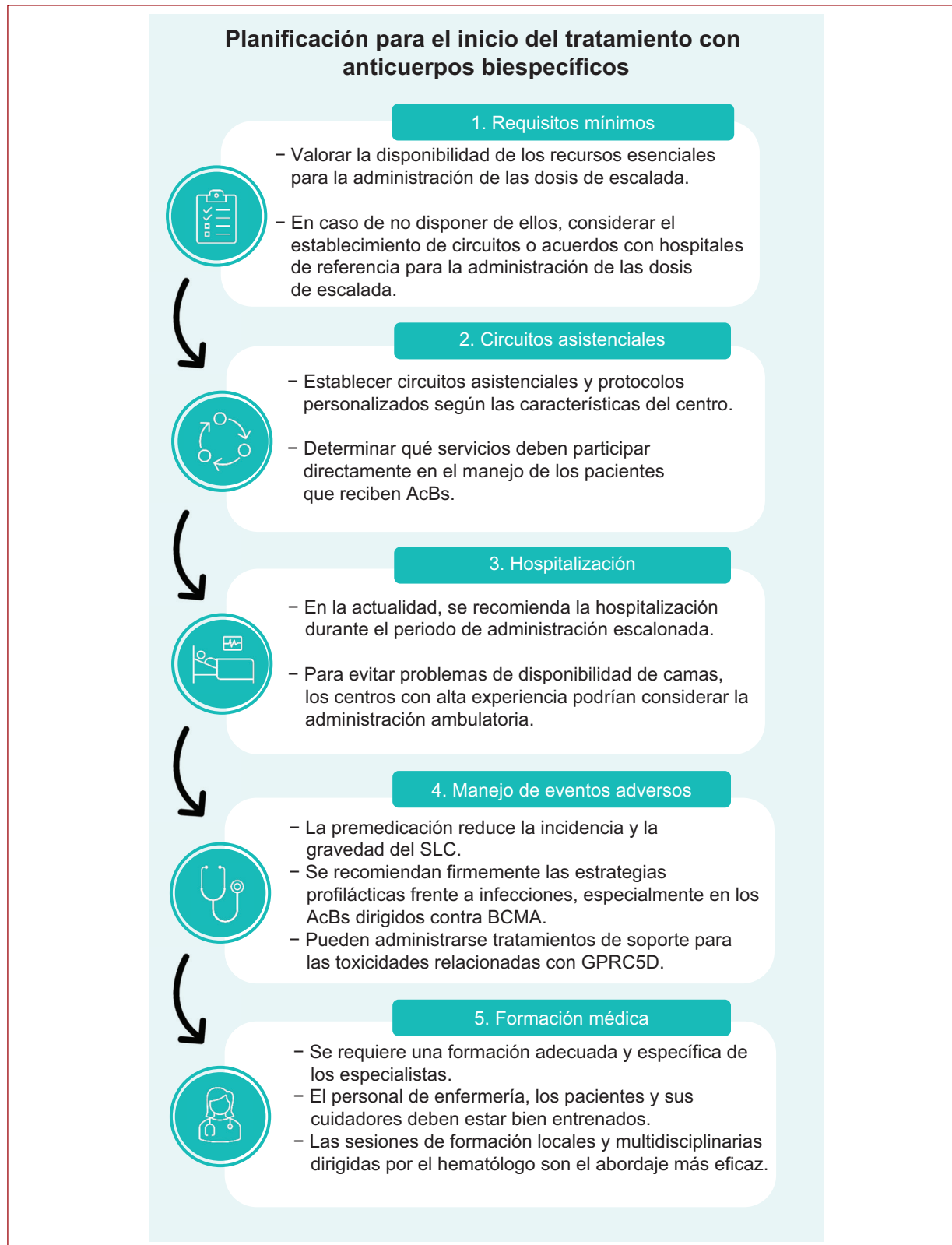


Figura 2. Consenso sobre los requisitos y recomendaciones para iniciar la administración de anticuerpos biespecíficos. AcBs: anticuerpo biespecífico; SLC: síndrome de liberación de citocinas.

posibles complicaciones derivadas de toxicidades durante el periodo de escalada de dosis es la principal preocupación en estos centros sanitarios.

RECOMENDACIONES

- Comunicarse con los expertos en MM del centro de referencia para evaluar la posibilidad de derivar a los pacientes para recibir la pauta de escalada.
 - Establecer protocolos o circuitos de derivación locales o regionales resultará valioso.
 - Formalizar acuerdos entre centros remitentes y de referencia podría ayudar a tener una buena capacidad y facilitar el traslado de pacientes para las dosis iniciales de AcBs.
- Los expertos recomiendan que, tras el periodo de escalada, los pacientes vuelvan a su hospital de origen para continuar con la administración completa del tratamiento (en régimen ambulatorio), con la posibilidad opcional de permanecer en el centro de referencia durante el primer ciclo completo.
- Una vez que los pacientes se encuentren en su centro local, se requiere la formación de todos los especialistas responsables del seguimiento del tratamiento del MM, así como del servicio de urgencias del centro, en relación con el perfil general de EA y la forma de abordar las toxicidades a largo plazo observadas con los AcBs.

Conclusiones

Las nuevas terapias que están emergiendo en el tratamiento del MM, como los AcBs, requieren un manejo adecuado para optimizar su beneficio clínico de forma segura. Su introducción en el arsenal terapéutico de los centros sanitarios a nivel nacional permitirá el acceso a terapias innovadoras para todos los pacientes que las necesiten. Las recomendaciones establecidas en este artículo de consenso tienen como objetivo guiar y apoyar a los hematólogos en la incorporación eficaz de los AcBs dentro de las opciones terapéuticas de cada centro sanitario.

El panel de expertos que discutió los aspectos clave del tratamiento con AcBs alcanzó el siguiente consenso (Fig. 2):

- Es necesario establecer medidas de monitorización de los EA para reconocer y tratar precozmente las posibles toxicidades relacionadas con el tratamiento. Para iniciar el tratamiento durante la fase de escalada, es esencial contar con acceso a una UCI, disponibilidad de tocilizumab en la unidad de

hospitalización y un equipo multidisciplinar bien entrenado. Es importante informar a los pacientes y sus cuidadores sobre las posibles toxicidades para garantizar su detección y tratamiento tempranos.

- Es fundamental establecer circuitos hospitalarios que aseguren una atención rápida a los pacientes tratados con AcBs, especialmente en el ámbito ambulatorio, implicando al personal de urgencias para una derivación ágil a los especialistas en hematología. El desarrollo de este consenso, junto con checklists y materiales de apoyo, puede resultar útil para la formación del personal médico.
- La hospitalización durante el periodo de escalada de dosis resulta esencial en centros con poca experiencia en el inicio del tratamiento con AcBs. La administración ambulatoria podría ser una cuestión a tener en cuenta en hospitales con un alto nivel de capacitación y experiencia en el manejo de estas terapias, especialmente cuando haya escasez de camas hospitalarias.
- Se reconoce la importancia de aplicar medidas profilácticas para reducir de forma significativa la aparición de EA, lo cual podría facilitar que centros con menor experiencia incorporen estos tratamientos. Entre estas medidas, las más utilizadas actualmente son el empleo de inmunoglobulinas como profilaxis infecciosa⁵⁰ y las estrategias preventivas frente al SLC^{29,31}. También se están evaluando otras estrategias para las toxicidades cutáneas u orales. Entre ellas, se incluyen el uso de tocilizumab o, más recientemente, dexametasona, que podrían ayudar a disminuir la incidencia de SLC durante la fase de escalado de dosis de los AcBs⁵¹.
- Los centros que no dispongan de los recursos mínimos para la administración de la pauta de escalada de dosis deben establecer acuerdos de derivación con centros de referencia especializados, garantizando un acceso equitativo a los AcBs para todos los pacientes candidatos. Los hematólogos locales deben mantener la responsabilidad del seguimiento a largo plazo, con acceso a la consulta con el experto adecuado, en caso de complicaciones.

Fortalezas y limitaciones

Estas recomendaciones son válidas en el momento de su redacción, ya que se basan en el contexto actual y deben considerarse flexibles, pues se espera que evolucionen con la aparición de nuevos datos. Deberán actualizarse en el futuro debido al rápido avance del panorama terapéutico del MM. Como ha ocurrido con otros tratamientos, una mayor

familiaridad, uso clínico y experiencia acumulada con los AcBs, junto con la disponibilidad creciente de datos clínicos de la experiencia en vida real, permitirá reevaluar y adaptar estas recomendaciones con mayor confianza en su manejo. Entre los aspectos que probablemente cambien con el aumento de la evidencia y la experiencia clínica se incluyen: la duración de la terapia de reemplazo con IgG durante el tratamiento continuo, la necesidad de estrategias preventivas adicionales o distintas debido al riesgo de infecciones a largo plazo en supervivientes, o la necesidad real de soporte en UCI, dada la baja incidencia de EA de grado ≥ 3 (como SLC/ICANS). Respecto a este último requisito, la administración de AcBs podría considerarse en centros sin UCI, pero con un servicio de urgencias bien equipado y una UCI en un centro de referencia a menos de una hora. No obstante, se recomienda firmemente que los profesionales de los centros remitentes cuenten con experiencia y formación adecuada.

Ante este contexto cambiante, el presente documento se centra en los requisitos actuales para el uso de AcBs, considerando también las recomendaciones internacionales vigentes para su uso óptimo y el manejo de las toxicidades asociadas³¹.

Otra limitación es que el panel de expertos incluyó únicamente hematólogos de centros de tercer nivel de referencia, sin representación de especialistas de centros remitentes. Esta limitación deriva de la necesidad de contar con experiencia en el manejo de AcBs. Los ensayos clínicos se realizan en este tipo de hospitales y, posteriormente, los mismos continúan con la administración del fármaco tras su aprobación y financiación. Asimismo, la mayoría de los hematólogos participantes en el panel de expertos, mantienen colaboración con profesionales de centros remitentes y conocen sus perspectivas y necesidades.

Por otro lado, gracias al consenso alcanzado entre los expertos españoles, se prevé que los requisitos y recomendaciones presentados faciliten la integración de los AcBs en la práctica clínica de los hospitales remitentes, garantizando el acceso a estos tratamientos para todos los pacientes con MMRR candidatos.

Contribución de los autores

M.V. Mateos coordinó el proyecto y revisó los cuestionarios previos a la discusión. Todos los autores contribuyeron a los resultados de la encuesta y/o a la interpretación de los datos, así como a la revisión crítica del manuscrito. Todos los autores tuvieron acceso completo a los datos y participaron en su interpretación. Todos realizaron una revisión final del manuscrito. El autor de correspondencia asumió la responsabilidad final de la decisión de enviarlo para su publicación.

Financiamiento

Este proyecto fue financiado por Pfizer. El apoyo editorial y de redacción para la elaboración de esta publicación fue proporcionado por Pilar López (LIDSEEC) y financiado por Pfizer. Todos los autores fueron consultores remunerados por Pfizer en relación con el desarrollo de este manuscrito.

Conflicto de intereses

M.V. Mateos ha recibido honorarios por conferencias y participación en consejos asesores de Johnson & Johnson, BMS, Amgen, Pfizer, GSK, Regeneron, Oncopptides, Abbvie, Sanofi, Kite y Roche. J.M. Martí Tutusaus ha recibido honorarios por conferencias y participación en consejos asesores de Johnson & Johnson, Pfizer y Menarini. A. Suárez-Cabrera ha recibido honorarios por conferencias y participado en consejos asesores de Johnson & Johnson, Amgen, Sanofi, Abbvie, Astra-Zeneca y BMS. M.J. Blanchard ha recibido honorarios por conferencias y participado en consejos asesores de Johnson & Johnson, Pfizer, BMS, Amgen, GSK, Sanofi y Menarini. M.E. Clavero ha recibido honorarios por conferencias y participado en consejos asesores de Johnson & Johnson, Pfizer, Sanofi y BMS. M.J. Cejalvo ha recibido honorarios por su participación en consejos asesores de Pfizer. E. Lavilla ha recibido honorarios por conferencias y participado en actividades de BeiOne, GSK, Incyte, Sobi, Sanofi, Abbvie, Amgen, Johnson & Johnson, Alexion, Roche, Pfizer, Novartis y BMS.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos con seres humanos ni con animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. Las directrices SAGER no aplican.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Besliu C, Tanase AD, Rotaru I, Espinoza J, Vidal L, Poelman M, et al. The evolving landscape in multiple myeloma: from risk stratification to T cell-directed advanced therapies. *Cancers (Basel)*. 2025;17:525.
2. REDECAN. Estimaciones de la Incidencia Del Cáncer en España; 2025. Available from: <https://redcan.org/storage/documentation/442e1d1a-4040-4674-81cf-5e6a67af6458.pdf> [Last accessed on 2025 Apr 22].

3. Mettias S, ElSayed A, Moore J, Berenson JR. Multiple myeloma: improved outcomes resulting from a rapidly expanding number of therapeutic options. *Target Oncol.* 2025;20:247-67.
4. Kumar SK. What is the ideal approach-doublet, triplet, or quadruplet(s)? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024:551-60.
5. Stalker ME, Mark TM. Clinical management of triple-class refractory multiple myeloma: a review of current strategies and emerging therapies. *Curr Oncol.* 2022;29:4464-77.
6. Kawasaki Y, Winger S, Esteghamat N, Rosenberg A, Beechinor R. Practical insights into bispecific antibody therapy in multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2024;24:1209-19.
7. Asensi Cantó P, Arnao Herraiz M, De La Rubia Comos J. Immunotherapy in multiple myeloma. *Med Clin (Barc).* 2024;162:485-93.
8. Reddy ST, Hosoya H, Mikilineni L. CAR T-cell therapy to treat multiple myeloma: current state and future directions. *Cancer Metastasis Rev.* 2024;44:14.
9. Zhou X, Kortuem KM, Rasche L, Einsele H. Bispecific antibody and chimeric antigen receptor (CAR) modified T-cell in the treatment of multiple myeloma: where do we stand today? *Presse Med.* 2025;54:104265.
10. Verma V, Sharma G. Bispecific antibodies in clinical practice: understanding recent advances and current place in cancer treatment landscape. *Clin Exp Med.* 2024;25:11.
11. Ficha Técnica de Talvey. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231748001/ft_1231748001.html
12. Ficha Técnica de Tecvayli. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221675001/ft_1221675001.html
13. Ficha Técnica de Elrexfio. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231770001/ft_1231770001.html
14. Devasia AJ, Chari A, Lanctot G. Bispecific antibodies in the treatment of multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2024;14:158.
15. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elnatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 Magnetis-MM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29:2259-67.
16. Moreau P, Garfall AL, Van De Donk N, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387:495-505.
17. Chari A, Touzeau C, Schinke C, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, et al. Safety and activity of talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MonumenTAL-1): a multicentre, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Haematol.* 2025;12:e269-81.
18. Mouhieddine TH, Costa BA, Richter J. Advancements in bispecific antibodies for multiple myeloma: what's new and what lies ahead. *Semin Hematol.* 2025;62:58-70.
19. Prince HM, Bahlis NJ, Rodríguez-Otero P, Karlin L, Akard L, Varshavsky-Yanovsky A, et al. Magnetis-MM-3: long-term update and efficacy and safety of less frequent dosing of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2024;144:4738.
20. Waldschmidt JM, Rasche L, Kortüm KM, Einsele H. Comprehensive review of bispecific antibody constructs in multiple myeloma: affinities, dosing strategies and future perspectives. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2025;25:309-15.
21. Bangolo A, Amoozgar B, Mansour C, Zhang L, Gill S, Ip A, et al. Comprehensive review of early and late toxicities in CAR T-cell therapy and bispecific antibody treatments for hematologic malignancies. *Cancers (Basel).* 2025;17:282.
22. Sidana S, Moreau P, Garfall A, Bhutani M, Oriol A, Nooka A, et al. Long-term follow-up from majestec-1 of teclistamab, a b-cell maturation antigen (BCMA) X CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Hemasphere.* 2023;7:879.
23. Encinas C, Blanchard MJ, Fernández RA, Hernández-Rivas J, Tamayo RR, Machado-Vilchez M, et al. Factors increasing the risk of infection in patients with multiple myeloma: from biology to prevention. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2025;25:e844-6.e1.
24. Encinas C, Hernández-Rivas J, Oriol A, Rosiñol L, Blanchard MJ, Bellón JM, et al. A simple score to predict early severe infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2022;12:68.
25. Encinas C, Hernández-Rivas JA, Blanchard MJ, Machado M, Alonso R, Ríos Tamayo R. Guía Clínica/Infecciones en Mieloma Múltiple: Desde la Biología Hasta la Prevención. Available from: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones> [Last accessed on 2025 Sep 16].
26. Nooka AK, Rodríguez C, Mateos MV, Manier S, Chastain K, Banerjee A, et al. Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study. *Cancer.* 2024;130:886-900.
27. Catamero D, Ray C, Purcell K, Leahy S, Esler E, Rogers S, et al. Nursing considerations for the clinical management of adverse events associated with talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Semin Oncol Nurs.* 2024;40:151712.
28. Lee H, Neri P, Bahlis NJ. BCMA- or GPRC5D-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma: efficacy, safety, and resistance mechanisms. *Blood.* 2024;143:1211-7.
29. Ludwig H, Terpos E, Van De Donk N, Mateos MV, Moreau P, Dimopoulos MA, 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. *Lancet Oncol.* 2023;24:e255-69.
30. Mahmoudjafari Z, Ali A, Davis J, Sandahl T, Nachar V, Mancini R. Seamless Navigation of Bispecific Therapies: Optimizing Management and Outpatient Access With a Focus on Coordination. *J Adv Pract Oncol.* 2024 Sep 11:1-16. doi: 10.6004/jadpro.2024.15.8.15. Epub ahead of print. PMID: 39802527; PMCID: PMC11715450.
31. Rodríguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, Van De Donk N, Leleu X, Gállego Pérez-Llarraya J, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2024;25:e205-16.
32. Buske C, Dreyling M, Alvarez-Larrán A, Apperley J, Arcaini L, Besson C, et al. Managing hematological cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO-EHA Interdisciplinary Expert Consensus. *ESMO Open.* 2022;7:100403.
33. Popat R, Basu S, Henshaw S, Karunanithi K, Ramasamy K, Singh I, et al. The UK consensus supporting effective introduction of novel treatments for multiple myeloma in the National Health Service. *EJHaem.* 2024;5:1133-43.
34. Elrexfio. Ficha Técnica o Resumen de las Características Del Producto. Elnatamab. AEMP. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/elrexfio-epar-product-information_es.pdf
35. Talvey. Ficha Técnica o Resumen de las Características Del Producto. Teclistamab. AEMP. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/talvey-epar-product-information_es.pdf
36. Tecvayli. Ficha Técnica o Resumen de las Características Del Producto. Teclistamab. AEMP. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_es.pdf
37. Equity in Multiple Myeloma Bispecific Research and Access (EMMBRAce) Bispecific Antibody Implementation Group. Consensus Framework for the Optimal Delivery of Bispecific Antibodies for patients with Multiple Myeloma. V1.0, Oct 2024. [Internet] Available at: https://www.ucl.ac.uk/lifesciences-faculty/sites/lifesciences_faculty/files/consensus_framework_for_the_optimal_delivery_of_bispecific_antibodies_for_patients_with_multiple_myeloma_v1_oct_2024.pdf Last access: 14th may 2025
38. Donnellan WB, Abbas J, Berdeja JG, Byrne M, Chandler JC, Cassoli L, et al. Use of bispecific antibodies (AcBs) in community practices: key attributes to develop logistics and workflow for management of cytokine release syndrome (CRS). *J Clin Oncol.* 2024;42:e13575.
39. Association of Community Cancer Centers (ACCC)- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC). Best Practices in Expanding Access to Bispecific Antibodies and Adverse Event Management. Considerations and Recommendations. United States: Association of Community Cancer Centers; 2024.
40. Ahmadi P, Alsdorf W, Leybold L, Kosch R, Schaeffers C, Gagemann N, et al. T cell redirection as a new standard of care for relapsed multiple myeloma: impact on inpatient capacity, financial burden and infrastructural requirements in Germany. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60:538-40.
41. Heerma Van Voss MR, Molenaar RJ, Korst CL, Bartelink IH, Baglio SR, Kruyswijk S, et al. T-cell redirecting bispecific antibody treatment in multiple myeloma: current knowledge and future strategies for sustained T-cell engagement. *Expert Opin Biol Ther.* 2024;24:889-901.
42. 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;13:116.
43. Yee AJ. Improving outcomes with anti-BCMA bispecific antibodies with attention to infection. *Blood Cancer J.* 2024;14:110.
44. Mancuso K, Talarico M, Manzato E, Barbato S, Tacchetti P, Zamagni E, et al. T-cell redirecting therapies in multiple myeloma: pathogenesis and management of toxicities beyond CRS and ICANS. *Cancers (Basel).* 2025;17:1514.
45. Markouli M, Ullah F, Unlu S, Omar N, Lopetegui-Lia N, Duco M, et al. Toxicity profile of chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapies in multiple myeloma: pathogenesis, prevention and management. *Curr Oncol.* 2023;30:6330-52.
46. Inoue S, Nambu T, Shimomura T. The RAIG family member, GPRC5D, is associated with hard-keratinized structures. *J Invest Dermatol.* 2004;122:565-73.
47. Tacchetti P, Barbato S, Mancuso K, Zamagni E, Cavo M. Bispecific antibodies for the management of relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancers (Basel).* 2024;16:2337.
48. Schinke C, Dhakal B, Mazzoni S, Shenoy S, Scott SA, Richards T, et al. Real-world experience with clinical management of talquetamab in relapsed/refractory multiple myeloma: a qualitative study of US healthcare providers. *Curr Med Res Opin.* 2024;40:1705-11.
49. Chari A, Krishnan A, Rasche L, Ye JC, Garfall A, Popat R, et al. Clinical management of patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with talquetamab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024;24:665-93.e14.
50. Mohan M, Szabo A, Cheruvath H, Clennon A, Bhatlapenumarthi V, Patwari A, et al. Effect of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Supplementation on infection-free survival in recipients of BCMA-directed bispecific antibody therapy for multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2025;15:74.
51. Davis JA, Snyder J, Rice M, Moore DC, Cahoon C, Julian K, et al. Dexamethasone for the management of CRS Related to teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2025;15:32.