INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-300/V1/18072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de melfalán flufenamida (Pepaxti®) en combinación con dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas de tratamientos anteriores, cuya enfermedad sea resistente a al menos un inhibidor del proteosoma, un fármaco inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han demostrado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento

Fecha de publicación: 18 de julio de 2024

Índice

Introducción 1
Melfalán flufenamida (Pepaxti®) 3
Farmacología 4
Eficacia 4
Estudio HORIZON 4
Estudio OCEAN 6
Seguridad 8
Discusión 10
Conclusión 14
Grupo de expertos 16
Anexo 17
Referencias 20

Introducción

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación clonal de Células Plasmáticas (CP) principalmente en la Médula Ósea (MO) (o también como masas extramedulares denominadas plasmocitomas). Las CP del MM generalmente producen y secretan Inmunoglobulinas (Ig) monoclonales patológicas (componente monoclonal (CM) o proteína M, que se pueden detectar en el suero o en la orina (1). Habitualmente cursa con fallo funcional de la MO (induciendo citopenias), inmunoparesia, insuficiencia renal, dolor, destrucción ósea (lesiones líticas y/o fracturas patológicas), infecciones recurrentes, síndrome de hiperviscosidad e hipercalcemia.

El MM constituye el 1-1,8% de todos los cánceres y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (10 %) con una incidencia anual en el año 2020 en España de 5,3-6,9/100.000 habitantes/año, y una mortalidad de 3,9-4,9/100.000 habitantes/año (2). La prevalencia total reportada, del año 2020 fue de 8.925 en hombres y de 7.382 en mujeres (3). La edad media en el momento del diagnóstico es de 65-70 años y menos de un 15 % de los casos se dan en pacientes menores de 50 años (4, 5).

Los criterios utilizados en el diagnóstico de MM sintomático, definidos por el Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés, *International Myeloma Working Group*), son: presencia de ≥10 % de CP y/o plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia, asociado a daño orgánico atribuible al mieloma: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, síntomas CRAB (por sus siglas en inglés, en base a los sistemas afectados: *Calcium*, *Renal*, *Anemia*, *Bone*) (6, 7). Además, también puede diagnosticarse cuando está presente al menos uno de los siguientes marcadores de malignidad: células plasmáticas clonales en MO ≥60 %, ratio de cadenas ligeras libres clonales (*involved*)/policlonales (*uninvolved*) ≥100, y ≥1 lesión focal de 5 mm o más, detectada por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (8, 9). Existe también un MM indolente, asintomático o quiescente (MMq) que no presenta manifestaciones clínicas (6, 7).

El pronóstico del MM depende de muchos factores, entre ellos edad, estadio al diagnóstico, perfil citogenético de las células tumorales, presencia de comorbilidades, y carga tumoral. Entre los factores pronósticos más importantes están la ß2-microglobulina sérica y la albúmina, recogidos en el Sistema Internacional de Estratificación (ISS, por sus siglas en inglés, *International Staging System*) y que permiten clasificar a los pacientes en ISS I, II o III (10). El ISS revisado (R-ISS) incluye además la Lactato-Deshidrogenasa (LDH) y alteraciones citogenéticas asociadas a un peor pronóstico [t (4; 14), del (17p13), t (14; 16)], que pueden ser detectadas mediante la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés, *Fluorescent In Situ Hybridization*) (7, 11).

A pesar de los grandes avances en el tratamiento y manejo de la enfermedad, el MM sigue siendo incurable en la mayoría de los pacientes. El objetivo principal del tratamiento del MM es frenar la progresión de la enfermedad, reducir los síntomas asociados y con ello mejorar la supervivencia. La medición de la Enfermedad Medible Residual (EMR) (por citometría de flujo o secuenciación molecular de alta sensibilidad) (12, 13), y la utilización de técnicas de imagen (como la tomografía por emisión de positrones o la tomografía computarizada) son técnicas que pueden permitir predecir los resultados y evaluar la respuesta al tratamiento (14, 15, 16, 17).

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPHA) ha demostrado que prolonga la supervivencia en el MM de nuevo diagnóstico aunque prácticamente todos los pacientes finalmente recaen. El uso del trasplante alogénico en MM es muy limitado, ya que incluso los candidatos ideales, tienen una alta tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento (inmunosupresión, infecciones recurrentes y riesgo de sufrir Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR)) y su eficacia no está completamente establecida (18).

En los pacientes candidatos para recibir TPHA, el tratamiento de inducción de primera línea suele consistir en una combinación de un Inhibidor del Proteosoma (IP) (bortezomib, [V de Velcade®]), un medicamento inmunomodulador (IMID) (talidomida [T], lenalidomida [R, de Revlimid®]) y dexametasona (D), o la combinación cuádruple de daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona (DaraVTD), seguidos del TPHA. Los pacientes que han recibido TPHA y obtienen respuesta, se beneficiarán de un tratamiento continuado de mantenimiento; el único autorizado en España como mantenimiento post-trasplante es la lenalidomida (8).

En los pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a un TPHA, las guías recomiendan como primera opción la combinación de lenalidomida, un corticoide y un tercer medicamento, que puede ser bortezomib (VRD) o daratumumab (DaraRD), o la combinación cuádruple de daratumumab, bortezomib, melfalan y prednisona (DaraVMP) (19).

Con la aprobación de daratumumab y su uso en combinación en las primeras líneas de tratamiento para MM, ha aparecido una población de pacientes refractaria a estos tratamientos, incluido daratumumab. El MM suele reaparecer de manera más agresiva tras cada recaída, con una menor duración de la respuesta y culmina en una situación de enfermedad resistente al tratamiento con muy breve tiempo de supervivencia (16). En la actualidad, las opciones de rescate para los pacientes con MM en recaída y/o refractario (MMRR) son mayores, y se basan preferiblemente en combinaciones de 3-4 fármacos no usados anteriormente o frente a los que no se presenta resistencia (8). En el estudio LocoMMotion (prospectivo, no intervencionista), se probaron hasta 92 distintas combinaciones de tratamientos en pacientes triple-expuestos y no se identificó un tratamiento estándar, siendo la progresión de la enfermedad rápida, con resultados muy modestos en todos los casos (20).

Las opciones de tratamiento aprobadas para MMRR que han recibido al menos tres tratamientos previos, refractarios a un IP, un IMD y un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD38 son muy reducidas. No obstante, en pacientes con MMRR, el escenario terapéutico puede cambiar drásticamente con la disponibilidad de tratamientos dirigidos. Hoy en día, los tratamientos incluyen conjugados de anticuerpo y fármaco (ADC) y anticuerpos de células T Biespecíficos anti-BCMA y anti-GPRC5D (AcBi).

La guía de práctica clínica de la Asociación Europea de Hematología y la Sociedad Europea de Oncología Médica (EHA-ESMO, por sus siglas en inglés, *European Hematology Association-European Society for Medical Oncology*) (19) y la Guía de Mieloma Múltiple del Grupo Español de Mieloma (21) recomiendan diversos tratamientos para los pacientes previamente tratados con varias líneas. Se dispone de terapias CAR-T anti-BCMA (idecabtagén vicleucel (ide-cel) (22) y ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel) (23)), que poseen indicación para el tratamiento de pacientes que hayan recibido al menos uno (cilta-cel) o dos (ide-cel) tratamientos previos (incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38, y que han demostrado progresión con el último tratamiento). Además, están autorizados dos AcBi anti BCMA (teclistamab y elranatamab) (24, 25) y talquetamab (un AcBi dirigido contra GPRC5D de los linfocitos T) (26). Se trata de fármacos que se usan en monoterapia, para el tratamiento del MMRR en pacientes que han recibido al menos tres tratamientos previos (incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 y han demostrado progresión con el último tratamiento). Por otro lado, melfalán flufenamida en combinación con dexametasona (27), está también autorizado en esta indicación, pero sólo para pacientes triple refractarios. Por último, selinexor en combinación con dexametasona está autorizado en pacientes adultos que han recibido al menos 4 tratamientos previos y cuya enfermedad es refractaria al menos a dos IP, dos IMD y un AcMo anti-CD38 y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento (28).

Melfalán flufenamida (Pepaxti®)

Melfalán flufenamida (Pepaxti®) está indicado, en combinación con dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas de tratamientos anteriores, cuya enfermedad sea resistente a al menos un inhibidor del proteosoma, un fármaco inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han demostrado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento. En el caso de los pacientes con un trasplante autólogo de células madre, el tiempo transcurrido hasta la progresión deberá ser de al menos 3 años desde el trasplante (29).

Se presenta en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión y se administra por perfusión intravenosa. La dosis inicial recomendada es de 40 mg de melfalán flufenamida el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. En pacientes con un peso corporal de 60 kg o menos, la dosis inicial recomendada es de 30 mg el día 1 de cada ciclo de 28 días. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. En caso de reacciones adversas, la dosis inicial de melfalán flufenamida puede reducirse de acuerdo con las instrucciones especificadas en su ficha técnica (29).

La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. En pacientes de 75 años o más, la dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg.

Se debe valorar si se debe administrar un tratamiento profiláctico concomitante con antibióticos para reducir el riesgo de infecciones. Deben administrarse antieméticos antes y durante el tratamiento con melfalán flufenamida, a criterio del médico y de acuerdo con la práctica local (29).

Farmacología

Melfalán flufenamida es un fármaco alquilante conjugado con un péptido. El fármaco está compuesto por un dipéptido y una fracción alquilante del grupo de análogos de la mostaza nitrogenada. El conjugado lipofílico del péptido intacto se distribuye rápidamente por transporte pasivo en las células, donde se une y cataliza, mediante esterasas y peptidasas, al metabolito melfalán. Al igual que ocurre con otros fármacos del tipo de la mostaza nitrogenada, la reticulación de ADN está implicada en la actividad antitumoral de melfalán. En ensayos celulares, melfalán flufenamida inhibió la proliferación e indujo la apoptosis de las células tumorales hematopoyéticas. Se demostró retención de la actividad citotóxica en las células del mieloma múltiple con una funcionalidad ausente o alterada de p53. La administración de melfalán flufenamida mostró citotoxicidad sinérgica con dexametasona en líneas celulares de mieloma múltiple resistentes y no resistentes a melfalán (29).

Eficacia

La eficacia de melfalán flufenamida (melflufén) en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR deriva principalmente del estudio OP-106 (HORIZON; NCT02963493), que consistió en un estudio de fase 2 multicéntrico y de un solo grupo. Adicionalmente, se consideraron datos de apoyo derivados del estudio O-12-M1 (EudraCT: 2012-004315-31; NCT01897714) de fase 1/2, de búsqueda de dosis. También se tuvieron en cuenta los resultados del OP-103 (OCEAN; EudraCT: 2016-003517-95; NCT03151811), de fase 3, aleatorizado y controlado, como datos confirmatorios (27).

Estudio HORIZON

Diseño

El estudio HORIZON consistió en un ensayo de fase 2, multicéntrico y de un solo grupo. Los pacientes incluidos debían ser adultos (≥18 años) con diagnóstico de MM y progresión de la enfermedad documentada. Debían haber recibido al menos 2 líneas de tratamiento previamente, incluyendo un IMD y un IP, y ser refractarios a pomalidomida y/o un AcMo anti-CD38 (pacientes que recayeron durante el tratamiento o tras 60 días o menos desde la última dosis). Además, debían presentar ECOG ≤2 y cumplir determinados criterios hematológicos (27). Se excluyeron del estudio, entre otros, los pacientes refractarios primarios (es decir, aquellos que nunca respondieron a ninguna terapia previa), los pacientes con síndrome POEMS, los que presentaban efectos secundarios residuales derivados de la terapia previa de grado >1 (aunque se permitió la alopecia de cualquier grado y/o neuropatía de grado 2 sin dolor).

Todos los pacientes recibieron melflufén a dosis de 40 mg el día 1 y dexametasona a dosis de 40 mg (20 mg para los pacientes ≥75 años) los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. El tratamiento con dexametasona (1 vez a la semana) podía continuar en caso de que el ciclo se prolongase por un retraso en la administración de melflufén, según el criterio del investigador. Los pacientes recibieron tratamiento hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.

La variable principal fue la tasa de respuesta global (TRG), definida como la proporción de pacientes para los que la mejor respuesta global confirmada fue: respuesta completa estricta (RCe), respuesta completa (RC), respuesta parcial muy buena (RPMB) o respuesta parcial (RP), evaluada según los criterios del IMWG por los investigadores.

La variable secundaria clave fue la duración de la respuesta (DR), definida para los pacientes que alcanzaron una RP o mejor, como la duración en meses desde la primera documentación de la respuesta confirmada hasta la primera evidencia de progresión de la enfermedad confirmada o muerte por cualquier causa.

Otras variables secundarias incluidas fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG), tasa de beneficio clínico (definida como la proporción de pacientes con respuesta mínima o mejor confirmada), tiempo hasta la respuesta, tiempo hasta el siguiente tratamiento (excluyendo radioterapia) y resultados informados por el paciente (cambio desde el valor basal en las escalas QLQ-C30 y EQ-5D-3L).

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para la evaluación de la respuesta por un comité de revisión independiente (CRI).

Se especificó un subgrupo principal de interés, constituido por los pacientes resistentes a triple clase (RTC) (definidos como los refractarios al menos a un IP, un IMD y un AcMo anti-CD38). Se consideró que el estudio alcanzaba su objetivo principal si el límite inferior del IC 95% de la TRG era superior al 15% entre los pacientes RTC.

Resultados

El estudio incluyó a 157 pacientes, de los cuales 119 eran RTC. Dado que la indicación está restringida a los pacientes RTC, se proporcionan los datos de este grupo de pacientes.

La mediana de edad entre los pacientes RTC fue de 65,0 años; el 58,8% de los pacientes eran hombres y el 84,7% eran de raza caucásica. La media de tiempo desde el diagnóstico inicial fue de 6,7 años. El 35,0%, 30,8% y 30,8% de los pacientes presentaban categoría ISS de estadio I, II y III, respectivamente. El 63,0% presentaban ECOG de grado 1 y el 15,1% ECOG de grado 2.

La mayoría de los pacientes (97/119; 81,5%) eran al menos cuádruple resistentes y el 47% (56/119) eran pentarrefractarios. En total, 117/119 pacientes RTC habían recibido 3 líneas de terapia previa. El 68,1% (81/119) de los pacientes RTC se habían sometido previamente a trasplante autólogo.

Las tasas de respuesta de los pacientes RTC se muestran en la tabla 1. En el momento del corte de datos (14 de enero de 2020), la TRG en la población RTC fue del 26,1 % (IC 95%: 18,44-34,89), tanto en la evaluación del investigador como en la del comité de revisión independiente (CRI). Resultados exploratorios actualizados, con seguimiento adicional de 1,5 años, sugieren una TRG del 29,1% (IC 95%: 21,0-38,2%) para los pacientes RTC que habían recibido al menos 3 líneas previas (n=117).

La mediana de la duración de la respuesta fue de 4,4 meses (IC 95%: 3,4-7,6), de acuerdo con la evaluación del investigador. En una actualización posterior (corte de datos del 12 de agosto de 2021), la mediana de la duración de la respuesta fue de 6,97 meses (IC 95%: 3,88-9,79) para la población RTC que había recibido al menos 3 tratamientos previos (n=117).

La mediana de SLP en la población RTC fue de 3,94 meses (IC 95%: 3,02-4,63), de acuerdo con la evaluación del investigador; y de 3,98 meses (IC 95%: 3,02-4,53), de acuerdo con la evaluación del CRI. La mediana de SG en esta población fue de 11,24 meses (IC 95%: 7,66-13,17).

De acuerdo con la evaluación del investigador, el tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses y, de acuerdo con la evaluación del CRI, de 1,5 meses. La mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento o la muerte por cualquier causa fue de 5,3 meses (IC 95%: 4,5-6,3); la mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento (sin contar la muerte como evento) fue de 7,89 meses (IC 95%: 6,93-10,87).

En total, 36 pacientes cumplieron los criterios para resultados informados por el paciente evaluables en el ciclo 4. En la evaluación de EORTC-QLQ-C30, el cambio medio desde el nivel basal en la puntuación del estado global de salud fue de 2,8 (IC 95%: -4,8 a 10,4), en la puntuación de fatiga fue de 3,7 (IC 95%: -3,0 a 10,4) y en la puntuación de dolor fue de

0,9 (IC 95%: -7,8 a 9,7) (para el estado global de salud, los valores positivos indican mejora, mientras que para el dolor y la fatiga, la mejora viene indicada por valores negativos). Para los 27 pacientes RTC con resultados evaluables, se observaron cambios similares. Con respecto a la evaluación EQ-5D-3L, las puntuaciones se mantuvieron generalmente estables en el tiempo (27).

Tabla 1. Tasas de respuesta en la población resistente a triple clase (RTC) en las evaluaciones por el investigador y el comité de revisión independiente (CRI). Fecha de corte de datos: 14 de enero de 2020.

	Evaluación por el investigador	Evaluación por el CRI
Tasas de respuesta en la población RTC (N=119), % (IC 95 %)		
TRG (Variable principal)	26,1 % (18,4 a 34,9)	26,1 % (18,4 a 34,9)
TBC	39,5 % (30,7 a 48,9)	37,8 % (29,1 a 47,2)
Mejor respuesta global en la población RTC (N=119), n (%)		
RCe	0	0
RC	0	0
RPMB	13 (10,9 %)	14 (11,8 %)
RP	18 (15,1 %)	17 (14,3 %)
RM	16 (13,4 %)	14 (11,8 %)
EE	30 (25,2 %)	31 (26,1 %)
EP	35 (29,4 %)	30 (25,2 %)
NE	7 (5,9 %)	13 (10,9 %)

RTC: resistente a triple clase; CRI: comité de revisión independiente; TRG: tasa de respuesta global (TRG = RCe + RC + RPMB + RP); TBC: tasa de beneficio clínico (TBC = RCe + RC + RPMB + RP + RM); RCe: respuesta completa estricta; RC: respuesta completa; RPMB: respuesta parcial muy buena; RP: respuesta parcial; RM: respuesta mínima; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; NE: no evaluable.

En respuesta a una solicitud de información del CHMP, se presentaron resultados de un análisis de subgrupos post-hoc para la población RTC que había recibido más de 3 líneas de tratamiento en función del tiempo hasta la progresión desde un trasplante autólogo de células madre (27). Estos resultados se muestran en la tabla 2.

Estudio OCEAN

El estudio OCEAN se consideró de apoyo para la autorización de comercialización. Consistió en un ensayo de fase 3 aleatorizado, abierto y controlado, que evaluó la eficacia de melflufén + dexametasona en comparación con pomalidomida + dexametasona en pacientes con MMRR resistentes a lenalidomida.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los descritos para el ensayo HORIZON, aunque con algunas diferencias, principalmente en lo que respecta a las terapias previas recibidas. Los pacientes del ensayo OCEAN debían

haber recibido entre 2 y 4 líneas de tratamiento previas, incluyendo lenalidomida y un IP, y debían ser refractarios tanto a la última línea de tratamiento recibida como a lenalidomida. Además, se excluyeron los pacientes previamente expuestos a pomalidomida o con intolerancia conocida a IMD (27).

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio HORIZON en la población RTC que había recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas en función de si los pacientes recibieron previamente trasplante autólogo de células madre (TPHA) o no y del tiempo de progresión tras el mismo.

	No TPHA o progresión ≥36 meses tras TPHA N=52	Progresión en <36 meses tras TPHA N=58
TRG, % (IC 95%)	28,8 % (17,1-43,1)	22,4 % (12,5-35,3)
DR, meses (IC 95%)	7,6 meses (3,0-12,3)	3,9 meses (3,1-7,4)
SLP, meses (IC 95 %)	4,2 meses (2,1-5,4)	3,4 meses (2,8-4,2)
SG meses (IC 95%)	11,2 meses (6,4-12,7)	8,6 meses (5,6-13,2)

TPHA: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TRG: tasa de respuesta global; DR: duración de la respuesta; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

Se incluyeron un total de 495 pacientes que fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir melflufén + dexametasona (con la misma posología que en el estudio HORIZON) o pomalidomida (4 mg por vía oral los días 1-21 de cada ciclo de 28 días) + dexametasona (40 mg una vez a la semana, igual que en el estudio HORIZON). La aleatorización se estratificó por edad (≥75 años vs. <75 años), número de líneas de terapia recibidas previamente (2 vs. 3-4) y puntuación ISS (1 vs. ≥2).

De los 246 pacientes aleatorizados a melflufén + dexametasona, 18 no llegaron a recibir tratamiento; y de los 249 aleatorizados a pomalidomida + dexametasona, 3 no llegaron a recibir tratamiento. Los motivos más comunes en ambos brazos fueron valores de laboratorio por debajo del límite aceptado en el ensayo clínico (27). En el momento del corte de datos (3 de febrero de 2021), aproximadamente el 18% de los pacientes continuaban recibiendo el tratamiento. El motivo de interrupción del tratamiento más frecuente fue la progresión de la enfermedad (54,2 %), seguido de eventos adversos (15,4 %).

La mediana de edad fue de 68 años, con aproximadamente un 36 % de pacientes menores de 65. La proporción de hombres fue algo superior a la de mujeres (56,4 % vs. 43,6 %), el 90,1 % de los pacientes eran blancos y en torno al 90 % presentaban ECOG 0-1, con un 9,5 % con ECOG 2. Las características basales de los pacientes estuvieron en general balanceadas entre los brazos de tratamiento. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 3,93 años. El 49,1 %, 38,0 % y 12,9 % de los pacientes entraron al estudio con estadio ISS I, II y III, respectivamente. El 33,7 % y 34,5 % de los pacientes de los grupos melflufén + dexametasona y pomalidomida + dexametasona, respectivamente, presentaban citogenética de alto riesgo (34,1 % en la población global).

La mediana de regímenes de tratamiento previos recibidos por los pacientes fue de 3, siendo los más comunes los IP e IMD (100%), dexametasona (88,1%), agentes alquilantes (86,9%) y AcMo (21%). Todos los pacientes habían sido expuestos previamente a un IMD y un IP y 89 pacientes (18%) habían sido expuestos a triple clase (IP, IMD y AcMo anti-CD38), de los que 69 (14%) eran RTC. Se definió un subgrupo post-hoc con los pacientes que cumplían los criterios de la indicación actual (pacientes RTC que habían recibido al menos 3 terapias previas), compuesto por 31 pacientes.

La variable principal fue la SLP evaluada por el CRI. El objetivo principal se alcanzó para la población global, con medianas de SLP de 6,83 (IC 95%: 4,96-8,54) para los pacientes tratados con meflufen + dexametasona y de 4,93 (IC

95%: 4,24-5,72) para los pacientes tratados con pomalidomida + dexametasona (HR=0,792; IC 95%: 0,640-0,981; p=0,0319).

Las variables secundarias clave fueron la TRG y la SG. La hipótesis de superioridad no se cumplió en ninguna de estas dos variables en la población global. La TRG en el grupo melflufen + dexametasona fue del 32,5% (IC 95%: 26,71-38,76) y en el grupo pomalidomida + dexametasona, la TRG fue del 26,9% (IC 95%: 21,5-32,87). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,1422). El análisis de supervivencia global sugirió un efecto perjudicial del tratamiento con melflufen + dexametasona en comparación con pomalidomida + dexametasona (HR=1,104; IC 95%: 0,846-1,441; p=0,4667). La mediana de SG fue de 19,75 meses (IC 95%: 15,08-25,56) para melflufen + dexametasona y de 25,00 meses (IC 95%: 18,14-31,87) para pomalidomida + dexametasona.

Debido a la discrepancia encontrada entre los resultados de SLP y SG, se llevaron a cabo análisis exploratorios adicionales. Se llevó a cabo un análisis multivariable para explorar cualquier señal de modificación del efecto para diferentes subgrupos. Se observó una fuerte señal de modificación del efecto para el subgrupo post-hoc de tiempo <36 meses hasta la progresión después de un trasplante autólogo de células madre, en comparación con los pacientes que no habían recibido trasplante autólogo o habían progresado ≥36 meses tras el trasplante (HR=2,02; IC 95%: 1,26-3,25). Por esta razón, se presentaron los resultados del estudio OCEAN en función del tiempo hasta la progresión tras trasplante autólogo, encontrándose que los resultados mejoran cuando el tiempo hasta la progresión tras trasplante autólogo era mayor o cuando los pacientes no habían recibido previamente trasplante autólogo. Se encontraron resultados de eficacia a favor de melflufén + dexametasona en los pacientes que no habían recibido trasplante autólogo o que habían recibido trasplante autólogo y habían tardado ≥36 meses en progresar tras el mismo. Estos resultados fueron consistentes para las variables de SLP y TRG (tabla 3).

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio OCEAN en pacientes que no han recibido previamente trasplante autólogo de células madre o que lo han recibido y han progresado ≥36 meses desde el trasplante.

	Melflufén + dexametasona N=145	Pomalidomida + dexametasona N=148	HR (IC 95%)
SLP, meses (IC 95%)	9,26 (7,16-11,49)	4,63 (3,65-6,28)	0,577 (0,438-0,760)
SG, meses (IC 95%)	23,56 (18,86-27,96)	19,84 (12,62-26,48)	0,833 (0,620-1,120)
TRG, % (IC 95%)	42,1 (33,9-50,5)	26,4 (19,5-34,2)	p=0,0046

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TRG: tasa de respuesta global; HR: *Hazard ratio*.

Seguridad

Se disponen de datos de seguridad de melflufén de 495 pacientes (población de seguridad) procedentes de 5 ensayos clínicos en MMRR. De ellos, 422 recibieron la dosis recomendada de 40 mg de melflufén en el día 1 de cada ciclo de 28 días (población diana de seguridad), tanto en combinación con dexametasona (388 pacientes procedentes de 4 estudios, incluyendo los estudios HORIZON y OCEAN), como en combinación con dexametasona y bortezomib (n=7) o con dexametasona y daratumumab (n=27). La proporción de pacientes RTC fue más alta en la población del estudio HORIZON (76%) que en la población diana de seguridad (34,6%).

En el momento del corte de datos, la mediana de la duración del tratamiento para la población diana de seguridad fue de 17,9 semanas (rango: 4-117) y la mediana de ciclos de tratamiento completos fue de 3,0 (rango: 0-28). El 34,1% de los pacientes recibieron tratamiento durante ≥6 meses y el 10,9% durante ≥12 meses. En el estudio HORIZON, la mediana

de duración del tratamiento fue de 16,71 semanas y la mediana de ciclos iniciados fue de 3,0 (rango 1-17), el 28,7% de los pacientes recibieron tratamiento durante ≥6 meses y el 5,7% durante ≥12 meses.

En el momento del corte de datos, 26 (16,6%) pacientes de la población del estudio HORIZON y 118 (28,0%) de la población diana de seguridad continuaban recibiendo tratamiento. La mayor parte de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad.

En el estudio HORIZON, todos los pacientes presentaron al menos 1 evento adverso (EA) y el 94,9% presentaron EA relacionados con el tratamiento. Ocurrieron EA de grado 3-4 en el 93,6% de los pacientes y el 89,8% estuvieron relacionados con el tratamiento. Se produjeron EA graves en el 49,0% de los pacientes y EA graves relacionados con el tratamiento en el 23,6% de los pacientes.

El 23,6% de los pacientes presentaron al menos un EA que llevó a la interrupción del tratamiento, el 21,7% presentaron EA que llevaron a la interrupción de melflufén y el 15,9% presentaron EA que llevaron a la interrupción de dexametasona. La trombocitopenia fue el EA que más frecuentemente llevó a la interrupción de melflufén (10,2%).

Los EA más frecuentes en el estudio HORIZON fueron los hematológicos, incluyendo anemia (70,7%), trombocitopenia (59,9%), neutropenia (55,4%), disminución del recuento de leucocitos (28,0%) y disminución del recuento de plaquetas (22,9%). Los EA no hematológicos más frecuentes fueron náuseas (31,8%), fatiga (29,3%), astenia (26,8%), diarrea (26,8%), pirexia (24,2%) e infección del tracto respiratorio superior (15,9%). Los resultados de la población diana de seguridad fueron comparables.

Los EA de grado 3/4 más frecuentes fueron los hematológicos, incluyendo trombocitopenia (56,7%), neutropenia (52,9%), anemia (42,7%), descenso en el recuento de leucocitos (26,1%), neutrófilos (23,6%) y plaquetas (21,0%). Los EA de grado 3/4 no hematológicos más frecuentes fueron neumonía (10,2%) e hipopotasemia (5,1%). Los resultados en la población diana de seguridad fueron comparables.

En la población diana de seguridad, fallecieron 176 pacientes (41,7%) durante los estudios; 12 de ellos (2,8%) lo hicieron en los 30 días desde la última dosis de melflufén y 164 (38,9%) más de 30 días después de la última dosis de melflufén. De estos 164, 122 fallecieron por progresión de la enfermedad. En total, 23 pacientes (5,4%) fallecieron debido a EA, incluyendo 9 que fallecieron en los 30 días tras la última dosis de melflufén y 14 que lo hicieron más de 30 días después de la última dosis. En total 6 eventos se consideraron relacionados con melflufén, todos ellos clasificados como infecciones e infestaciones. En el estudio HORIZON fallecieron 88 pacientes (56,1%), 76 más de 30 días después de la última dosis, 68 debido a progresión de la enfermedad. Se produjeron EA fatales en 10 pacientes (6,4%): insuficiencia cardiopulmonar, mieloma de células plasmáticas, daño alveolar difuso, fallo renal agudo, deterioro físico general y leucemia de células plasmáticas (1 paciente cada uno) e insuficiencia respiratoria y deterioro físico general (2 pacientes cada uno). Ninguno de estos eventos se consideró relacionado con melflufén.

El 49% de los pacientes del estudio HORIZON presentó al menos un EA grave. Los más frecuentes fueron neumonía (8,9%), neutropenia febril (5,1%) y trombocitopenia, descenso del recuento de plaquetas, infección del tracto respiratorio, daño renal agudo, deterioro físico general e hipercalcemia (2,5% cada uno). La población diana de seguridad no reveló ninguna señal adicional.

El 16% de los pacientes del estudio HORIZON presentó trombocitopenia de grado 3/4 y hemorragia concomitantemente. La frecuencia global de hemorragias fue del 28%. No se produjeron modificaciones de la dosis de melflufén debido a las hemorragias.

El 29,9% de los pacientes presentó infecciones junto con neutropenia de grado 3/4; el 11% presentó una infección de grado ≥3 junto con neutropenia de grado ≥3. En la población diana de seguridad hubo 3 pacientes con infecciones y neutropenia de grado 3/4 concomitantes que llevaron a la muerte.

En el estudio HORIZON, 7 pacientes (4,5%) presentaron segundas neoplasias primarias; 2 presentaron síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda y 5 otras neoplasias.

Presentaron eventos cardiovasculares un total de 22 pacientes (14,0%), de los cuales 10 (6,4%) se consideraron relacionados con el tratamiento: taquicardia (n=5) y bradicardia, insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía, palpitaciones y taquicardia sinusal (1 paciente cada uno).

Con respecto a la comparación entre los brazos melflufén + dexametasona vs. pomalidomida + dexametasona en el estudio de fase 3 OCEAN, los EA hematológicos de grado ≥3 fueron los más frecuentes en ambos grupos de tratamiento, siendo más frecuentes en el brazo melflufén (79,4% vs. 52,0%). La proporción de pacientes que presentaron al menos un EA no hematológico de grado 3 fue similar en ambos brazos (32,5% vs. 32,9% en los grupos melflufén y pomalidomida, respectivamente) y la proporción de pacientes con al menos un EA no hematológico de grado 4 fue inferior en el grupo melflufén (2,2% vs. 6,1%, respectivamente).

Los EA hematológicos fueron más frecuentes en los pacientes que habían recibido previamente trasplante de células madre hematopoyéticas, principalmente la trombocitopenia (92,0% vs. 81,9%) y anemia (71,4% vs. 62,9%). También se observó una tendencia a una mayor frecuencia de EA que llevaron a la interrupción o modificación de la dosis entre los pacientes con trasplante previo.

Discusión

A pesar de los importantes avances en el tratamiento del MM, las recidivas siguen siendo muy frecuentes. Un aspecto clave del tratamiento de la recaída es establecer el grado de sensibilidad o resistencia a los fármacos empleados con anterioridad. Aunque es posible obtener algún tipo de respuesta con combinaciones o dosis distintas de fármacos a los que el paciente ya se ha mostrado refractario, la evidencia apoya el uso preferente de combinaciones de fármacos a los que el paciente no haya sido expuesto o al menos a los que no haya demostrado refractariedad.

Los pacientes que han recibido 3 o más líneas de tratamiento, incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38, disponen de pocas opciones de tratamiento y constituyen una población, en general, difícil de tratar. En el estudio LocoMMotion (20) se evidenció que estos pacientes no presentan una tasa de respuesta superior al 29,8 %, sin prácticamente RC, con una SLP de 4,6 meses y una esperanza de vida de 12,4 meses. De las 92 combinaciones de de tratamiento recibidas por los pacientes en este estudio, no se determinó un estándar de tratamiento claramente definido para pacientes expuestos a tres clases terapéuticas en la práctica real.

Melflufén en combinación con dexametasona (Md) ha demostrado eficacia en pacientes con MM que han recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento y con enfermedad resistente a triple clase (RTC) en un ensayo clínico de fase 2 y de un solo grupo (HORIZON), con datos de apoyo del estudio OCEAN, de fase 3, aleatorizado y controlado con pomalidomida + dexametasona (Pd). La población de interés del ensayo HORIZON cambió varias veces durante el desarrollo del mismo, pero el objetivo del estudio se cumplió para la población global (además de para la población RTC). La población incluida en el estudio HORIZON se considera más joven y en mejor forma que la población diana de la indicación, teniendo en cuenta que aproximadamente la mitad de los pacientes era menor de 65 años (siendo la edad media de diagnóstico del MM de 70 años) y casi el 85% presentaban ECOG de 0 a 1 (27).

El diseño de un solo brazo es aceptable para la población RTC teniendo en cuenta que en el momento en que comenzó el estudio HORIZON, no existía un tratamiento estándar para esta población. Sin embargo, el diseño de brazo único impide una interpretación adecuada de variables relevantes como la SLP y la SG. Los datos del estudio OCEAN, que sí proporciona resultados comparados de SLP y SG, se consideran de apoyo. Se debe tener en cuenta que éste se llevó a cabo en pacientes en líneas de tratamiento más tempranas, aunque también se incluyeron algunos pacientes representativos de la población diana de la indicación autorizada (31 pacientes RTC tras al menos 3 líneas previas de tratamiento). Las TRO de los estudios HORIZON y OCEAN (para el grupo de pacientes tratados con

melflufén + dexametasona) fueron comparables (29,3% en la población global del estudio HORIZON vs. 32,5% en el grupo tratado con melflufén + dexametasona del estudio OCEAN); pero la duración de la respuesta fue mayor en el estudio OCEAN (6,7 meses vs. 11,2 meses, respectivamente) (27).

En el estudio OCEAN, la SG para melflufén + dexametasona fue menor que para pomalidomida + dexametasona, lo que dio lugar a una alerta de la FDA y a la retirada de la autorización de comercialización (30).

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el cambio de los valores basales en los cuestionarios de calidad de vida, aunque hay que destacar que el número de pacientes con resultados evaluables es muy reducido (27 pacientes con enfermedad triple refractaria) y que los resultados informados por el paciente se añadieron post-hoc, tras el análisis de la variable principal, por lo que se consideran exploratorios (27).

La combinación de melflufén + dexametasona presenta un perfil de seguridad complejo, caracterizado principalmente por eventos hematológicos y gastrointestinales. Los EA más importantes son la trombocitopenia y la neutropenia, por las posibles consecuencias graves que pueden tener en pacientes debido a hemorragias e infecciones. Los datos de seguridad a largo plazo son limitados, considerando una mediana de duración del tratamiento de 17 semanas y de 3 a 4 ciclos de tratamiento en el estudio HORIZON; sin embargo, los datos aportados se ven apoyados por la larga experiencia de uso de melfalán, que ha sido utilizado como agente antitumoral durante más de 60 años (27).

En cuanto a los pacientes sometidos previamente a trasplante autólogo de células madre, se debe mencionar que el umbral de tiempo desde el trasplante hasta la progresión de 36 meses (3 años), se definió post-hoc en base al tiempo de respuesta que se considera suficientemente bueno como para considerar un segundo trasplante en la práctica clínica (19). El análisis multivariable y el análisis de subgrupos del estudio OCEAN sugieren que el subgrupo de pacientes que progresan en los 3 años siguientes al trasplante autólogo es el mayor contribuyente al posible efecto deletéreo sobre la SG de melflufén + dexametasona en comparación con pomalidomida + dexametasona. Los pacientes que han recibido previamente trasplante autólogo y han mostrado progresión de la enfermedad en los 3 años siguientes al mismo, parecen tener una menor tolerabilidad al tratamiento con melflufén, con mayor proporción de pacientes que interrumpen el tratamiento. Sin embargo, la proporción de pacientes con EA graves y EA que produjeron la muerte fue similar en los subgrupos de pacientes con o sin trasplante autólogo previo, por lo que es poco probable que la diferencia en tolerancia sea la causa principal del efecto deletéreo sobre la SG. Posibles explicaciones a este resultado incluyen que los pacientes que han progresado temprano tras un trasplante autólogo (que requiere melfalán en altas dosis), pueden responder peor a otro régimen basado en un agente alquilante y además, pueden tener un riesgo mayor de mielotoxicidad por una menor reserva de médula ósea tras el trasplante reciente (27).

Teniendo en cuenta el mal pronóstico de los pacientes con MMRR altamente pre-tratados, cuya enfermedad es resistente al menos a un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38, el resultado obtenido en el ensayo HORIZON (TRO actualizada del 29,1% para la población RTC que había recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento, en combinación con una duración de la respuesta de 6,97 meses), puede considerarse clínicamente relevante. Sin embargo, es necesario ponerlo en el contexto de la actividad alcanzada por otras opciones de tratamiento recientemente autorizadas en esta población (27).

Las terapias CAR-T (ide-cel y cilta-cel) fueron inicialmente autorizadas para pacientes que habían recibido 3 o más tratamientos previos. En los ensayos de fase 2 y de un solo brazo que dieron lugar a la autorización de esta indicación, se incluyó un elevado porcentaje de pacientes RTC (83,6 % en el ensayo de ide-cel y 88,5 % en el de cilta-cel). Los resultados de eficacia fueron superiores a los observados en el estudio HORIZON. Ide-cel obtuvo una TRG del 73,4 % (IC 95%: 65,8-81,1) y una tasa de RC del 32,8 % tras una mediana de seguimiento de 19,9 meses, siendo la mediana de DR de 21,5 meses. En el caso de cilta-cel, con una mediana de seguimiento de 27,7 meses, la TRG fue del 97,9 % en la población tratada y el 84,1 % en la población sometida a leucaféresis. En la población tratada, la tasa de RCe fue del

82,5%, con TRG del 73,4 % y el 84,1 %. Se observaron respuestas muy duraderas, sin que se alcanzara la mediana de DR (IC 95%: 23,3 meses-NE). Recientemente se han publicado resultados de los ensayos de fase 3 con estas terapias:

- El ensayo KarMMa-3 (de fase 3, abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado), comparó el tratamiento con ide-cel frente a distintos esquemas de tratamiento que incluyeron las combinaciones de daratumumab, pomalidomida y dexametasona (DPd), daratumumab, bortezomib y dexametasona (DVd), ixazomib, lenalidomida y dexametasona (IRd), carfilzomib y dexametasona (Kd) o elotuzumab, pomalidomida y dexametasona (EPd). Los pacientes habían recibido entre 2 y 4 esquemas previos contra el mieloma y el 65,5 % eran RTC. Con una mediana de seguimiento de 30,9 meses, las medianas de SLP fueron de 13,8 meses para ide-cel y 4,4 meses para el brazo control (HR=0,49; IC 95%: 0,38-0,63). En el momento del análisis final de la SLP, se había alcanzado el 74 % de los acontecimientos previstos de SG. A los pacientes que recibieron esquemas de referencia se les permitió recibir ide-cel una vez confirmada la progresión de la enfermedad, por lo que los datos de SG se vieron afectados por los datos de 74 (56,1 %) pacientes del grupo de esquemas de referencia que recibieron ide-cel como tratamiento posterior. Las medianas de SG para fueron de 41,4 meses y 37,9 meses para ide-cel y el brazo control, respectivamente (HR = 1,01; IC 95 %: 0,73-1,40) (31).
- El ensayo CARTITUDE-4 (de fase 3, aleatorizado y controlado), comparó el tratamiento con cilta-cel con un estándar de tratamiento que incluía las combinaciones de daratumumab, pomalidomida y dexametasona o bortezomib, pomalidomida y dexametasona. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 (intervalo 1-3) líneas de tratamiento previas y el 15% eran RTC. Tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de SLP fue de 11,8 meses para el grupo control y no se alcanzó en el grupo cilta-cel (HR=0,26; IC 95%: 0,18-0,38). La mediana de SG tampoco se alcanzó en el grupo cilta-cel, frente a 26,7 meses del grupo control (HR=0,78; IC 95%: 0,50-1,20) (32).

Los resultados de estos ensayos de fase 3 han llevado a la reciente modificación de las indicaciones de cilta-cel e ide-cel autorizadas en la UE, de tal forma que la indicaciones actuales reflejadas en sus respectivas fichas técnicas son para pacientes que han recibido al menos 1 (cilta-cel) o 2 (ide-cel) tratamientos previos. A pesar de que los ensayos realizados con estas terapias han incluido un elevado porcentaje de pacientes RTC (a excepción del ensayo de fase 3 de cilta-cel, que sólo incluyó un 15%), estas nuevas indicaciones junto con sus buenos resultados de eficacia sitúan a estas terapias en líneas de tratamiento anteriores a melflufén + dexametasona (33, 34, 35). Cabe mencionar que, tras la evaluación por parte del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC, por sus siglas en inglés), de 38 casos de neoplasias secundarias notificados entre 42.500 pacientes que habían recibido terapia con CAR-T, la AEMPS ha informado de la importancia de realizar una vigilancia durante toda la vida de los pacientes tratados con estas terapias para detectar posibles neoplasias secundarias (36, 37).

Respecto a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos, teclistamab, talquetamab y elranatamab están autorizados para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos 3 tratamientos previos, inlcuyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. Su indicación no es exactamente igual a la de melflufén, puesto que no indica que los pacientes deban ser necesariamente RTC. Sin embargo, las poblaciones de pacientes estudiadas en sus ensayos clínicos estuvieron compuestas mayoritariamente por pacientes RTC (69,0%-96,7%), por lo que los pacientes RTC que han recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas son candidatos al tratamiento, tanto con estos tres fármacos en monoterapia como con melflufén + dexametasona (38, 39, 40). En la tabla A1 (anexo) se recogen las principales características de estas opciones de tratamiento.

Al igual que melflufén + dexametasona, tanto teclistamab como talquetamab y elranatamab han sido autorizados en base a ensayos clínicos abiertos y de un solo grupo. No existen comparaciones directas entre ellos y tampoco se han encontrado comparaciones indirectas ajustadas o metaanálisis publicados que comparen la eficacia y seguridad de

melflufén + dexametasona con estas otras opciones terapéuticas. A continuación se describen los principales resultados obtenidos en sus respectivos estudios.

La eficacia de teclistamab en monoterapia se evaluó en el ensayo MajesTEC-1 (de fase 1/2, abierto y de un solo grupo). La población de eficacia constó de 165 pacientes, con mediana de edad de 64 años y un 15% de pacientes de ≥75 años de edad. El 26% de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo y el 17% enfermedad extramedular. La mediana de tratamientos previos fue de 5, con un 23% de pacientes que habían recibido 3 o más y un 78% de pacientes RTC. Con una mediana de seguimiento de 22,8 meses, la TRG fue del 63,0% (IC 95%: 55,2-70,4), con tasas de RC o mejor del 39,4%, mediana de duración de la respuesta de 18,4 meses (IC 95%: 14,9-NE) y tasas de enfermedad medible residual (EMR) negativa del 26,7% (IC 95%: 20,1-34,1). Con respecto a su perfil de seguridad, presentaron EA graves el 65% de los pacientes tratados con teclistamab, siendo los más frecuentes: neumonía (16 %), COVID-19 (15 %), síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (8 %), sepsis (7 %), fiebre (5 %), dolor musculoesquelético (5 %), lesión renal aguda (4,8 %), diarrea (3,0 %), celulitis (2,4 %), hipoxia (2,4 %), neutropenia febril (2,4 %) y encefalopatía (2,4 %) (24, 39).

La eficacia de talquetamab en monoterapia se evaluó en el ensayo MonumenTAL-1 (de fase 1/2, de un solo grupo, abierto y multicéntrico). La evaluación de la eficacia se centró en 2 grupos de pacientes que corresponden a las 2 dosis que aparecen en ficha técnica: 143 pacientes tratados con 0,4 mg/kg semanales y 145 pacientes tratados con 0,8 mg/kg cada dos semanas. La mediana de edad en estos grupos de pacientes fue de 67 años. El 31% y 29% de los pacientes, respectivamente, presentaba citogenética de alto riesgo y el 23% y 26% presentaba enfermedad extramedular. La mediana de tratamientos previos fue de 5 en ambos grupos y el 74% y 69% de los pacientes, respectivamente, era RTC. Con una mediana de seguimiento de 18,8 meses para los pacientes tratados con 0,4 mg/kg y 12,7 meses para los tratados con 0,8 mg/Kg, las TRG fueron del 74,1% (IC 95%: 66,1-81,1) y 71,7% (IC 95%: 63,7-78,9), respectivamente, con tasas de RC o mejor del 33,6% y 38,7%, medianas de duración de la respuesta de 9,5 meses (IC 95%: 6,7-NE) en el grupo tratado con 0,4 mg/kg y no alcanzada en el grupo tratado con 0,8 mg/kg. Las tasas de enfermedad medible residual (EMR) negativa fueron del 30,8% (IC 95%: 23,3-39,0) y 29,7 % (IC 95%: 22,4-37,8), respectivamente. Con respecto a su perfil de seguridad, presentaron EA graves el 48,7% de los pacientes tratados con talquetamab, siendo los más frecuentes: SLC (13 %), pirexia (5 %), ICANS (3,8 %), sepsis (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), infección bacteriana (2,4 %), neumonía (2,4 %), infección vírica (2,4 %), neutropenia (2,1 %) y dolor (2,1 %) (26, 38).

La eficacia de elranatamab en monoterapia se evaluó en el ensayo MagnetisMM-3 (de fase 2, abierto y de un solo grupo). Sus datos de eficacia están basados en 123 pacientes que no habían recibido tratamiento previo dirigido contra el BCMA (cohorte principal A), con mediana de edad de 68 años y un 19,5% de pacientes de ≥75 años de edad. El 25,2% de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo y el 31,7% enfermedad extramedular. La mediana de tratamientos previos fue de 5, con un 96,0% de pacientes que habían recibido 3 o más y un 96,7% de pacientes RTC. Con una mediana de seguimiento de 15,2 meses, la TRG fue del 61,0% (IC 95%: 51,8-69,6), con tasas de RC o mejor del 35,8%, mediana de duración de la respuesta no alcanzada y tasas de enfermedad medible residual (EMR) negativa del 21,1%. Con respecto a su perfil de seguridad, evaluado sobre la población total del ensayo (que incluyó pacientes previamente tratados con terapias ADC o CART dirigidas a BCMA), presentaron EA graves el 69,1% de los pacientes tratados con elranatamab, siendo los más frecuentes: neumonía (30,6 %), sepsis (15,3 %), SLC (12,6 %), anemia (5,5 %), infección del tracto respiratorio superior (4,9 %), infección del tracto urinario (3,3 %), neutropenia febril (2,7 %), disnea (2,2 %) y pirexia (2,2 %) (40).

A pesar de las limitaciones de las comparaciones indirectas, especialmente si no están ajustadas, los resultados de eficacia observados en los estudios de teclistamab, talquetamab y elranatamab son superiores a los observados con melflufén + dexametasona, con TRGs de entre el 61,0 y el 74,1%, frente al 28,8% para melflufén + dexametasona (si tenemos en cuenta los resultados de los 52 pacientes RTC del estudio HORIZON que habían recibido al menos 3 líneas previas y que no habían recibido trasplante autólogo o habían progresado más de 36 meses después del mismo, población diana según la indicación) y tasas de RC superiores al 30% frente a 0 en el estudio HORIZON. Las medianas

de duración de la respuesta también fueron superiores en los estudios de teclistamab, talquetamab y elranatamab (18,4 meses para teclistamab, 9,5 meses para talquetamab 0,4 mg/kg y mediana no alcanzada tras un seguimiento mayor a 12 meses con talquetamab 0,8 mg/kg y no alcanzada tras un seguimiento de más de 15 meses con elranatamab; frente a 7,6 meses en los 52 pacientes del estudio HORIZON que cumplían los criterios de la indicación). En la tabla A2 (anexo) se muestran las tasas de respuesta, duración de la respuesta y proporción de pacientes con enfermedad RTC de la población global de los estudios llevados a cabo con estos fármacos.

Con respecto a la seguridad, melflufén + dexametasona, a pesar de su perfil de seguridad complejo, parece presentar un mejor perfil que teclistamab y elranatamab, con una menor proporción de pacientes que sufrieron EA graves (65% y 69,1%, respectivamente, frente al 49% de los pacientes tratados con melflufén + dexametasona). La proporción de pacientes que sufrieron EA graves en el estudio de talquetamab (48,7 %) fue similar a la observada con melflufén + dexametasona. Los perfiles de seguridad son diferentes, el tratamiento con teclistamab, talquetamab y elranatamab se asocia a eventos de síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad, mientras que el perfil de toxicidad de melflufén + dexametasona es principalmente hematológico.

Selinexor en combinación con dexametasona tiene indicación para el tratamiento del MM en pacientes adultos que han recibido al menos cuatro tratamientos y cuya enfermedad es resistente al menos a dos IP, dos IMD y un AcMo anti-CD38, y que han presentado evolución de la enfermedad en el último tratamiento. Por lo tanto, es un tratamiento dirigido a pacientes más pre-tratados que la población diana de melflufén + dexametasona y que son penta-refractarios. Su eficacia se evaluó en el estudio STORM, de fase 2, multicéntrico, abierto y de un solo grupo. El estudio incluyó 83 pacientes penta-refractarios, con mediana de edad de 65 años (15% ≥75 años) y mediana de 8 tratamientos previos recibidos. El 57 % presentaban citogenética de alto riesgo. La TRG fue del 25,3% (IC 95%: 16,4-36) y la duración de la respuesta fue de 3,8 meses (IC 95%: 2,3-10,8). Aunque los resultados parecen inferiores a los obtenidos en el estudio de melflufén + dexametasona, especialmente en términos de duración de la respuesta, las diferencias no son tan llamativas como las observadas en la comparación con teclistamab, talquetamab y elranatamab y además la población analizada en el estudio STORM es notablemente diferente, con pacientes más pre-tratados y con una mayor proporción de pacientes con citogenética de alto riesgo, por lo que, en ausencia de comparaciones directas o comparaciones indirectas ajustadas de calidad, no es posible sacar conclusiones al respecto.

En base a la evidencia disponible, la combinación de melflufén + dexametasona puede considerarse una opción de tratamiento para pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas y con enfermedad resistente al menos a un IP, un IMD y un AcMo anti-CD38 (excluyendo aquellos pacientes que hayan progresado menos de 3 años después de un trasplante autólogo de células madre). Aunque no existen comparaciones directas ni comparaciones indirectas ajustadas, los resultados de eficacia obtenidos con teclistamab, talquetamab y elranatamab se consideran superiores a los obtenidos con melflufén + dexametasona. Por lo tanto, en pacientes triple-refractarios, los AcBi (teclistamab, talquetamab y elranatamab) se consideran opciones preferentes de tratamiento. Tras ellos o, en pacientes no candidatos a recibir estas nuevas formas de inmunoterapia, estaría melflufén en combinación con dexametasona. Por último, en pacientes penta-refractarios, puede utilizarse además selinexor en combinación con dexametasona.

Conclusión

Melfalán flufenamida está indicado, en combinación con dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas de tratamientos anteriores, cuya enfermedad sea resistente al menos a un inhibidor del proteosoma (IP), un fármaco inmunomodulador (IMD) y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han demostrado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento. En el caso de los pacientes con un trasplante autólogo de células madre, el tiempo transcurrido hasta la progresión deberá ser de al menos 3 años desde el trasplante.

La eficacia de melfalán flufenamida + dexametasona deriva principalmente del estudio HORIZON, de fase 2, multicéntrico y de un solo grupo. En la población diana de la indicación, melfalán flufenamida + dexametasona obtuvo una TRG del 28,8 % (IC 95%: 17,1-43,1) y una mediana de DR de 7,6 meses (IC 95%: 3,0-12,3). Ningún paciente obtuvo respuesta completa. Teniendo en cuenta el mal pronóstico de los pacientes con MM altamente pretratados y con enfermedad resistente a triple clase (RTC), este resultado se considera clínicamente relevante, aunque se debe poner en el contexto de los resultados obtenidos por otras opciones terapéuticas disponibles para esta población.

Aunque las terapias CAR-T (ide-cel y cilta-cel) fueron inicialmente autorizadas para pacientes que habían recibido 3 o más tratamientos previos, su indicación ha sido recientemente modificada a líneas de tratamiento anteriores, para pacientes que han recibido al menos 1 (cilta-cel) o 2 (ide-cel) tratamientos previos. Estas nuevas indicaciones, junto con sus buenos resultados de eficacia, sitúan a estas terapias en líneas de tratamiento anteriores a melflufén + dexametasona.

Los anticuerpos biespecíficos (AcBi) teclistamab, talquetamab y elranatamab están autorizados para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. Aunque la población diana de su indicación es más amplia que la de melfalán flufenamida + dexametasona (por no estar restringida a pacientes RTC), solapa ampliamente con la misma.

Todos estos fármacos han sido autorizados en base a estudios abiertos de un solo grupo y no existen comparaciones directas o comparaciones indirectas ajustadas entre ellos. Sin embargo, los resultados de eficacia obtenidos por los AcBi, en poblaciones con elevada proporción de pacientes RTC (69,0%-96,7%), son notablemente superiores a los obtenidos con melfalán flufenamida + dexametasona, con TRG en el rango del 61,0-79,1 %, tasas de RC o mejor superiores al 30 % en todos los casos y medianas de DR de 9,5 meses para la dosis de 0,4 mg/kg de talquetamab, 18,4 meses para teclistamab y no alcanzadas para los demás (con seguimientos superiores a un año en todos los casos).

La combinación de melfalán flufenamida con dexametasona tiene un perfil de seguridad complejo, aunque manejable mediante una monitorización adecuada de los pacientes y ajustes o retiradas de dosis. Su perfil de seguridad se caracteriza fundamentalmente por eventos hematológicos y gastrointestinales, siendo los más importantes la trombocitopenia y la neutropenia. En comparación con los perfiles de toxicidad de las otras opciones de tratamiento, la proporción de pacientes con EA graves con melfalán flufenamida + dexametasona fue inferior a la observada en los estudios de teclistamab y elranatamab (49 % vs. 65 % y 69,1 %, respectivamente) y similar a la observada con talquetamab (48,7 %). No se han reportado casos de SLC o toxicidad neurológica con melfalán flufenamida + dexametasona, eventos que sí se asocian con los AcBi.

Por lo tanto, en pacientes con MM y enfermedad resistente al menos a un IP, un IMD y un AcMo anti-CD38, que han recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas y que no han recibido trasplante autólogo de células madre o que lo han recibido y el tiempo desde el mismo hasta la progresión ha sido de al menos 3 años, melfalán flufenamida, en combinación con dexametasona, constituye una opción de tratamiento. Los AcBi teclistamab, talquetamab y elranatamab son opciones de tratamiento preferentes sobre melfalán flufenamida + dexametasona.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple (CEMMp), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento en la indicación evaluada.

Nombre	Melfalán flufenamida	Teclistamab	Talquetamab	Elranatamab
Presentación	Polvo para concentrado para solución para perfusión.	Solución inyectable por vía SC, 10 y 90 mg/ml.	Solución inyectable con 2 o 40 mg de talquetamab.	Solución inyectable por vía SC, 40 mg/ml.
Posología	40 mg de melfalán flufenamida el día 1 de cada ciclo de 28 días, junto con 40 mg de dexametasona los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 dias (1 vez a la semana).	1,5 mg/kg semanales mediante inyección subcutánea precedidas de escalada de dosis de 0,06 mg/kg y 0,3 mg/kg. En pacientes que presentan RC o mejor durante un mínimo de 6 meses, se puede considerar una reducción en la frecuencia de dosis a 1,5 mg/kg cada 2 semanas.	Administración subcutánea en pauta semanal o quincenal. Los pacientes que con la pauta posológica semanal de 0,4 mg/kg alcanzan una respuesta clínica adecuada confirmada en al menos 2 evaluaciones consecutivas de la enfermedad, pueden ser considerados para cambiar a la dosificación de 0,8 mg/kg cada 2 semanas.	Dosis de escalada de 12 mg el día 1 y 32 mg el día 4, seguidas de una dosis de tratamiento completa de 76 mg a la semana desde la semana 2 hasta la semana 24. Para los pacientes que hayan recibido al menos 24 semanas de tratamiento y hayan logrado una respuesta, el intervalo de administración debe pasar a cada 2 semanas.
Indicación	En combinación con dexametasona en el tratamiento de adultos con MM que hayan recibido al menos 3 líneas de tratamientos anteriores, cuya enfermedad será resistente al menos a un IP, un IMD y un AcMo anti-CD38 y que han demostrado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento. En el caso de los pacientes con un trasplante autólogo de células madre, el tiempo transcurrido hasta la progresión deberá ser de al menos 3 años desde el trasplante.	Indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluidos un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.		

Efectos adversos	Los EA más frecuentes son trombocitopenia (83 %), neutropenia (72 %), anemia (66 %), náuseas (21 %), diarrea (19 %) y pirexia (19 %). Los EA graves más frecuentes son neumonía (11 %), trombocitopenia (5 %) e infección de las vías respiratorias (4 %).	Los EA más frecuentes fueron hipogammaglobulinemia (75 %), SLC (72 %), neutropenia (71 %), anemia (55 %), dolor musculoesquelético (52 %), fatiga (41 %), trombocitopenia (40 %), reacción en la zona de inyección (38 %), infección de las vías respiratorias altas (37 %), linfopenia (35 %), diarrea (28 %), neumonía (28 %), náuseas (27 %), fiebre (27 %), cefalea (24 %), tos (24 %), estreñimiento (21 %) y dolor (21 %). Los EA graves incluyeron neumonía (16 %), COVID-19 (15 %), SLC (8 %), sepsis (7 %), fiebre (5 %), dolor musculoesquelético (5 %), lesión renal aguda (4,8 %), diarrea (3,0 %), celulitis (2,4 %), hipoxia (2,4 %), neutropenia febril (2,4 %) y encefalopatía (2,4 %).	Los EA más frecuentes fueron SLC (77 %), disgeusia (72 %), hipogammaglobulinemia (67 %), trastorno de las uñas (56 %), dolor musculoesquelético (48 %), anemia (47 %), trastorno de la piel (43 %), fatiga (43 %), pérdida de peso (40 %), erupción (39 %), boca seca (36 %), neutropenia (35 %), pirexia (33 %), xerosis (32 %), trombocitopenia (30 %), infección del tracto respiratorio superior (29 %), linfopenia (27 %), disfagia (24 %), diarrea (25 %), prurito (23 %), tos (23 %), dolor (22 %), apetito disminuido (22 %) y cefalea (20 %). Los EA graves incluyeron SLC (13 %), pirexia (5 %), ICANS (3,8 %), sepsis (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), infección bacteriana (2,4 %), neumonía (2,4 %), infección vírica (2,4 %), neutropenia (2,1 %) y dolor (2,1 %).	Los EA más frecuentes en la población global del ensayo MagnetisMM-3 (cohortes A y B) son SLC (57,9 %), anemia (54,1 %), neutropenia (44,8 %), fatiga (44,3 %), infección del tracto respiratorio superior (38,8 %), reacción en el lugar de inyección (38,3 %), diarrea (37,7%), neumonía (37,2 %), trombocitopenia (36,1 %), linfopenia (30,1%), apetito disminuido (26,8 %), pirexia (27,3 %), erupción (26,2 %), artralgia (25,1 %), hipopotasemia (23,0 %), náuseas (21,3 %) y piel seca (21,3 %). Los EA graves son neumonía (30,6 %), sepsis (15,3 %), SLC (12,6 %), anemia (5,5 %), infección del tracto respiratorio superior (4,9 %), infección del tracto urinario (3,3 %), neutropenia febril (2,7 %), disnea (2,2 %) y pirexia (2,2 %).
Utilización de recursos	Administración intravenosa	Administración subcutánea		

Tabla A2. Tasas de respuesta de las principales opciones de tratamiento para la población evaluada. Se muestran los resultados obtenidos en la población global de los estudios y la proporción de pacientes con enfermedad resistente a triple clase.

	Melflufén + dexametasona *	Teclistamab	Talquetamab, dosis de 0,4 y 0,8 mg/kg	Elranatamab
TRG, % (IC 95%)	29,3 (22,3-37,1)	63,0 (55,2-70,4)	**0,4 mg/kg**: 74,1 (66,1-81,1) **0,8 mg/kg**: 71,7 (63,7-78,9)	61,0 (51,8-69,6)
≥RC	0,6 %	39,4 %	**0,4 mg/kg**: 33,6 % **0,8 mg/kg**: 38,7 %	35,8 %
RPMB	10,8 %	19,4 %	**0,4 mg/kg**: 25,9 % **0,8 mg/kg**: 22,1 %	20,3 %
DR, meses (IC 95%)	5,5 (3,9-7,6)	18,4 (14,9-NE)	**0,4 mg/kg**: 9,5 (6,7-13,3) **0,8 mg/kg**: no alcanzada	No alcanzada
Población RTC (%)	75,8 %	78 %	**0,4 mg/kg**: 74,1 % **0,8 mg/kg**: 69,0 %	96,7 %

TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; RPMB: respuesta parcial muy buena; DR: duración de la respuesta; RTC: resistente a triple clase; NE: no evaluada.

* Se muestran los resultados de la población global (no sólo los pacientes con enfermedad RTC), por comparabilidad con los datos mostrados para el resto de fármacos.

Referencias

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. N Engl J Med, 2011; 364 (11):1046-60.
2. ECIS- European Cancer Information System. Estimates of cáncer incidence and mortality in 2020. Disponible en: https://ecis.jrc.ec.europa.eu
3. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España, 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
4. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc, 2016. 91:101-19.
5. Asociación Española contra el Cáncer: https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/mieloma-multiple.
6. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammapathies, multiple mieloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Vol. 121, British Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd; 2003. P.749-57.
7. Van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple mieloma. Lancet. 2021; 397: 410–27.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014. 15(12):e538–48.
9. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2016. 36, e418-e423.
10. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005. 23(15):3412–20.
11. Palumbo A, Avet-Loisea H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Revised International Stating System for multiple myeloma: a report from International Working Group. J Clin Oncol, 2015. 33.2863-2869.
12. Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Procedure No. EMA/CHMP/459559/2018.
13. Duarte P. Importancia clínica de la evaluación de la enfermedad mínima residual en mieloma múltiple. Hematología, 2017. 21 (extraordinario):152-157.
14. Russel SJ, Rajkumar SV. Multiple Myeloma and the road to personalised medicine. Lancet Oncol. 2011. 12(7):617-619.
15. Mickhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of multiple myeloma and risk-adapted therapy consensus guidelines 2013. Mayo Clin Proc. 2013. 88 (4):360-376.
16. Munshi NC, Avet-Loisea H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv. 2020. 4 (23): 5988-99.
17. Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple mieloma studies. Adopted by CHMP 4 October 2021. EMA/49401/2022.
18. Koehne G, Giralt S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: curative but not the standard of care. Curr Opin Oncol. 2012. 24(6):720-6.
19. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021. 32(3):309–22.
20. 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 May;36(5):1371-1376.
21. Guía de Mieloma Múltiple, 2021. Grupo Español de Mieloma. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.
22. EPAR Abecma ®. International non-proprietary name: idecabtagene vicleucel Procedure No. EMEA/H/C/004662/II/0031.
23. EPAR Carvykti ®. International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel Procedure No. EMEA/H/C/005095/II/0021.

24. EPAR Tecvayli ®. International non-propietary name: teclistamab. Procedure No. EMEA/H/C/005865/0000.
25. EPAR Elrexfio®. International non-proprietary name: Elranatamab. Procedure No. EMEA/H/C/005908/0000.
26. EPAR. Talvey ®. International non-propietary name: talquetamab. Procedure No. EMEA/H/C/005864/0000.
27. EPAR Pepaxti ®. International non-proprietary name: melphalan flufenamide. Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000.
28. EPAR Nexpovio ®. International non-proprietary name: selinexor. Procedure No. EMEA/H/C/005127/0000.
29. Ficha técnica de Pepaxti® (melfalán flufenamida). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221669001/FT_1221669001.html.
30. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Final decisión on the proposal to withdraw approval of Pepaxto (melphalan flufenamide) for injection. Docket No. FDA-2023-N-3167. February 23, 2024. Disponible en: https://www.fda.gov/media/176510/download?attachment.
31. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023. 388 (11):1002-1014.
32. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023 Jul 27;389(4):335-347.
33. Ficha técnica de Abecma® (idecabtagén vivleucel). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/abecma-epar-product-information_es.pdf.
34. Ficha técnica de Carvykti® (ciltacabtagén autoleucel). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_es.pdf.
35. EPAR Carvykti®. International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel. Procedure no. EMEA/H/C/005095/II/0021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/carvykti-h-c-005095-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
36. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 June 2024. CAR T-cell medicines: PRAC identifies risk of secondary malignancies of T-cell origin.
37. Nota de seguridad AEMPS. La AEMPS informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T. Categoría: Medicamentos de Uso Humano, Seguridad. Referencia; MUH (FV), 03/2024. Fecha De publicación 17.06.24.
38. Ficha técnica de Talvey® (talquetamab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/talvey-epar-product-information_es.pdf.
39. Ficha técnica de Tecvayli® (teclistamab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_es.pdf.
40. Ficha técnica de Elrexfio® (elranatamab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/elrexfio-epar-product-information_es.pdf.