Informe de Posición de la SEHH

Melflufen (Pepaxti ®) en el tratamiento del mieloma múltiple refractario o en recidiva (MMRR)

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por la expansión clonal de células plasmáticas en la médula ósea (MO) que producen una paraproteína monoclonal. Es el segundo cáncer hematológico más frecuente, tras los linfomas, representando aproximadamente el 10 % de las neoplasias hematológicas (1,2). En Europa, su incidencia se estima entre 4,5 y 6,0 por 100.000 h/año, diagnosticándose en España unos 3.000 casos anuales (3,4). El pronóstico del MM ha mejorado radicalmente hace varios años por la disponibilidad de nuevos agentes entre los que destacan los inmunomoduladores, como la talidomida, la lenalidomida, y la pomalidomida (5,6,7); los inhibidores del proteasoma, como el bortezomib y carfilzomib (8,9) y los anticuerpos monoclonales anti-CD38, daratumumab e isatuximab (10-12).

El tratamiento con una combinación de estos fármacos junto con el empleo de autotrasplante de sangre periférica (TASPE), en los pacientes más jóvenes, constituyen la terapia actual en el MM en la primera línea y en el primer rescate, como se indica en las guías actuales de ESMO (13). Esto ha conseguido elevar la mediana de supervivencia entre 6 y 8 años con una fracción de pacientes que puede considerarse con potencial curabilidad (13-16). A pesar de esta mejoría del pronóstico, la mayoría de los pacientes recae tras estos tratamientos por lo que se han desarrollado nuevos agentes, actualmente, con indicación de rescate y que tienen mecanismos diferentes a los mencionados (13-16).

Entre estos destacan las estrategias de inmunoterapia como son los anticuerpos biespecíficos *Bite* - TCE (T-*Cell engagers*) (17,18) que se unen por un lado a un antígeno de la célula de mieloma y por otro al linfocito T al que dirigen contra el tumor. La diana tumoral de estas estrategias es el BCMA (B-cell maturation antigen), aunque se están desarrollando otras dianas como GPRC5d o FcRH5. Ya hay agentes biespecíficos aprobados por la FDA y la EMA como son el Teclistamab (17) y el Talquetamab (18). La segunda estrategia de inmunoterapia es la terapia celular adoptiva con linfocitos T modificados mediante ingeniería genética con un receptor de antígeno quimérico (*Chimeric Antigen Receptor)* o células CAR-T. Esta opción conlleva una gran complejidad y coste y por lo que ha de realizarse en centros acreditados. Ya hay dos agentes aprobados por FDA y EMA con el BCMA como diana: Idecel (19) y el Ciltacel (20) con resultados muy buenos en MMRR triple refractarios. Estos agentes aún no están financiados en España.

Existen además otros agentes recientes no inmunoterápicos que han sido aprobados por diferentes agencias reguladoras como son el anticuerpo monoclonal anti-BCMA conjugado, Belantamab Mafodotina (21), Selinexor, un inhibidor de la exportina (22) o Melflufen, molécula que transporta melfalán inactivo que se activa intracelularmente alcanzando elevadas concentraciones en la célula tumoral (23). Este último agente alquilante es el que será revisado en este documento de IPS.

SITUACIÓN REGULATORIA DEL MELFLUFEN

La FDA aprobó en marzo de 2021 melflufen (melfalán flufenamida) en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída o refractario (MMRR) que habían recibido al menos cuatro líneas de terapia previas y que eran triple refractarios a un inhibidor de proteasoma, a un agente inmunomodulador y a un anticuerpo monoclonal (anti-CD38). El melflufen era el primer agente que combinaba fármaco + péptido (23). Este tratamiento obtuvo una aprobación acelerada basada en el estudio HORIZON, fase II en MMRR (26). Los datos heterogéneos del posterior estudio pivotal Fase III OCEAN con una SLP superior en el brazo de melflufen + dexametasona, pero con una SG un 10% superior en el brazo control con pomalidomida (27,28), conllevaron la emisión de una alerta por parte de la FDA en julio de 2021.

El análisis posterior de subgrupos justificó este hallazgo, como luego se comentará, y se objetivó un resultado favorable de forma global para la rama del melflufen, volviéndose a solicitar el registro en la FDA.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó el melflufen en junio de 2022 (27) en las mismas indicaciones, basado en los resultados de los estudios HORIZON y OCEAN (26-29), con la modificación posterior de que en los pacientes con autotrasplante (TASPE) previo, se precisaba un intervalo mínimo de 36 meses desde el autotrasplante para su uso. Estas indicaciones han sido corroboradas de forma detallada en un análisis beneficio *versus* riesgo de ambos estudios en un artículo recientemente publicado con un largo seguimiento (29).

Por otra parte, en septiembre de 2023 el CHMP, parte de la European Medicines Agency (EMA) emitió un informe positivo para la indicación de melflufen en pacientes adultos con MMRR en etapas más precoces, para los que hayan recibido al menos dos líneas y cuya enfermedad haya sido refractaria a lenalidomida y a la última línea de tratamiento (30). Esta decisión se ha basado en los estudios de subgrupos del estudio pivotal OCEAN, pero la compañía farmacéutica decidió finalmente abandonar esta indicación para centrarse en pacientes en donde existía la necesidad terapeútica. En este documento comentaremos la farmacología y el mecanismo de acción de este agente y los resultados de los estudios pivotales HORIZON y OCEAN (26-30). Además, se han realizado estudios de melflufen en combinación con daratumumab o bortezomib, con resultados favorables (31,32).

INDICACIONES ACTUALES DEL MELFLUFEN POR PARTE DE LA EMA.

Ficha técnica

-Melflufen está aprobado en MMRR por la EMA tras el informe positivo, por parte del CHMP, con la siguiente indicación (27):

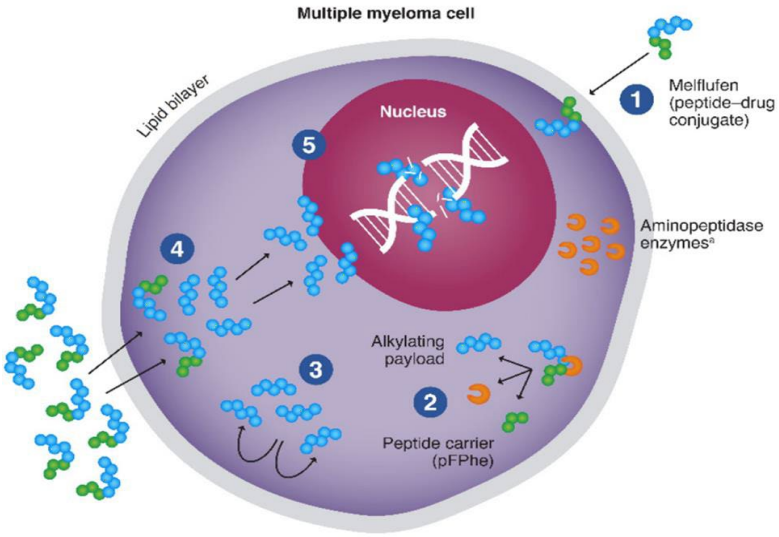
"En combinación con dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas de tratamientos anteriores, cuya enfermedad sea resistente a al menos un inhibidor del proteosoma, un fármaco inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que 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".

MECANISMO DE ACCIÓN DEL MELFLUFEN. FARMACOLOGÍA

El melfalán flufenamida (melflufen) es un fármaco alquilante conjugado con un péptido que tiene una acción rápida alquilante sobre las células tumorales incluyendo células de mieloma. Una vez dentro de la célula de mieloma, el melfalán flufenamida sufre una escisión inmediata por parte de las aminopeptidasas lo cual origina metabolitos alquilantes hidrofílicos. Las peptidasas se expresan en varios tipos de cáncer, incluidos los tumores sólidos y las neoplasias malignas hematológicas. Las células de mieloma captan rápidamente melfalán flufenamida debido a su alta lipofilicidad por lo que este agente es 50 veces más potente que el melfalán al lograrse una alta concentración alquilante intracelular. Este mecanismo induce de forma rápida daños irreversibles en el DNA que conllevan la apoptosis de las células tumorales del mieloma. Melflufen muestra *in vitro* actividad citotóxica en líneas celulares de mieloma resistentes a otros tratamientos, incluidos los alquilantes y ha demostrado un efecto de inhibición de la angiogénesis e inhibición de la reparación funcional del DNA (33,34). Melflufen presentó además citotoxicidad sinérgica con la dexametasona en líneas celulares de MM tanto resistentes como no resistentes a melfalán (23, 33,34). La farmacología de este agente, incluyendo su presentación, su forma de administración, ajuste de dosis y recomendaciones en situaciones especiales se encuentran en la ficha técnica traducida de la EMA. (27).

Figura 1. Mecanismo de acción antitumoral de melflufen



ESTUDIOS CLÍNICOS PIVOTALES DE MELFLUFEN + DEXAMETASONA

ENSAYO CLÍNICO DE FASE II (OP-106) (HORIZON)

Este estudio Fase II incluyó un total de 157 pacientes (26). Los pacientes recibieron melflufen 40 mg por vía iv el día 1 de cada ciclo de 28 días más 40 mg de dexametasona oral semanalmente (20 mg en pacientes >75 años) hasta progresión, toxicidad inaceptable o decisión del paciente.

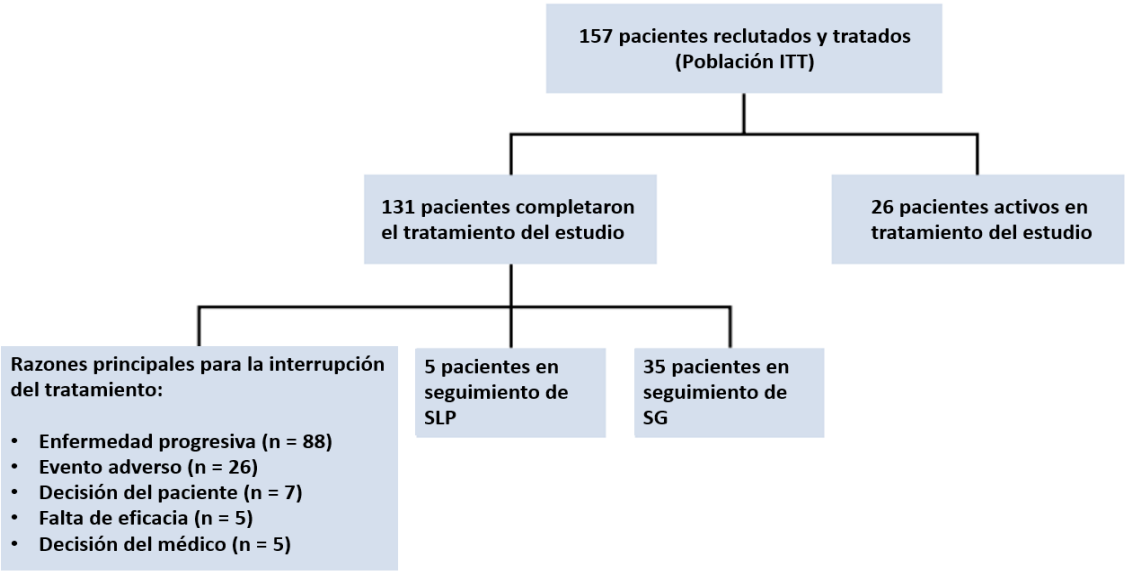
La posología y el diseño de este ensayo se basó en el estudio previo fase I/II O-12-M1 en MMRR con ≥2 líneas incluyendo bortezomib y lenalidomida que mostró ≥ RP en un 31 % de los casos y una OS de 20.7 m con un TNT de 7, 9 m (24,25).

Disposición y características de los pacientes

Se incluyeron 157 pacientes que recibieron al menos una dosis de medicación. Al inicio del estudio, la mediana de edad era de 65 años (35-86) y los pacientes habían recibido una mediana de cinco líneas de tratamiento previas (2-12). Del total de pacientes, 154 (98 %) tenía enfermedad refractaria a la última línea de tratamiento recibida, 119 (76 %) tenía enfermedad triple refractaria (TR), 55 (35 %) tenía enfermedad extramedular y 92 (59 %) era refractario a agentes alquilantes (26). 59 pacientes (38 %) tenía alto riesgo citogenético.

En la Figura 1 se presenta la disposición de los pacientes con fecha de corte de enero a 2020, momento en el que la duración mediana del tratamiento con melflufen más dexametasona fue de 3,8 meses. 131 pacientes (83 %) había interrumpido el tratamiento y los 26 (17 %) restantes seguían en tratamiento. Los motivos de interrupción fueron la progresión de la enfermedad (56 %) y los efectos adversos (EA) (17 %).

Figura 2. Disposición de los pacientes en el estudio HORIZON (26)



Eficacia antitumoral

Se presentan los datos en la población y global y en la triple refractaria (TR).

Variable primaria

En la población general la tasa de respuestas objetivas (TRO) evaluada por el investigador fue de 29 %. Del total de los 157 tratados, un paciente alcanzó una Remisión Completa estricta (RCe), 17 alcanzaron una RP muy buena y 28 una RP (Tabla 1). Un total de 25 pacientes únicamente logró una respuesta mínima resultando en una tasa de beneficio clínico de 45 %. En la población triple refractaria (TR) (n=119) la TRO fue de 26 %, con 13 pacientes que lograron

una RP muy buena y 18 una RP (Tabla 1). En los pacientes con enfermedad extramedular (n=55) la TRO fue de 24 %.

Tabla 1. Tasas de respuestas en el estudio Horizon (26)

Categoría de respuesta	Población Global (N = 157) (%)	Población Triple Refractaria (n = 119) (%)
Mejor respuesta general[a]		
sRC	sRC 1 (1) 0	sRC 1 (1)
RC	RC 0 (0)	RC 0 (0)
RP muy buena	17 (11)	13 (11)
RP	28 (18)	18 (15)
Respuesta mínima	25 (16)	16 (13)
TRO[b]	46 (29) [22 a 37]	31 (26) [18 a 35]
TBC[c]	71 (45) [37 a 53]	47 (39) [31 a 49]

RC: Respuesta Completa, sRC: Respuesta Completa estricta, RP: Respuesta parcial; TBC: Tasa de beneficio clínico; TR: Triple refractaria; TRO: Tasa de respuesta objetiva
[a] Evaluada por el investigador según los criterios uniformes de respuesta del IMWG.
[b] Definida como la proporción de pacientes con una RP o mejor.
[c] Definida como la proporción de pacientes con una respuesta mínima o mejor.

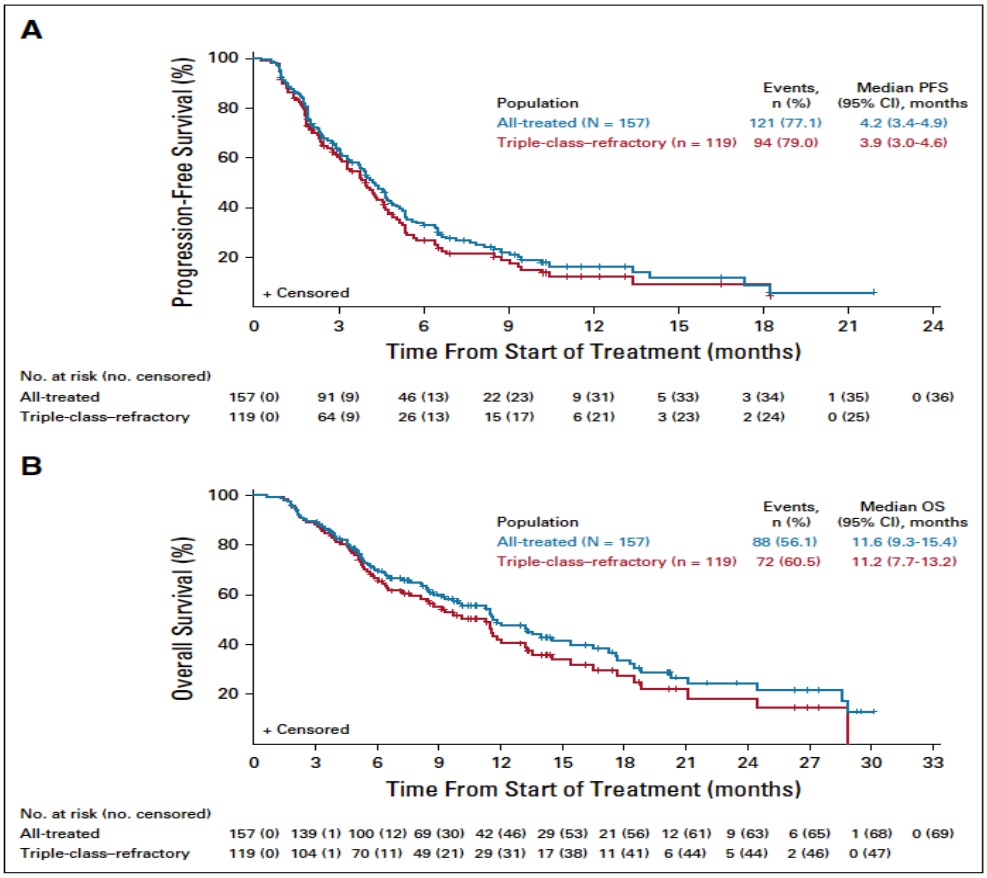
Similarmente, la TRO evaluada mediante un comité de revisión independiente fue de 29 % en la población general (n=157) y de 26 % en la población TR (n=119) (26). Entre los pacientes con MM refractario a un tratamiento alquilante previo, la TRO fue de 21 % y la TBC fue de 34 %. Entre aquellos pacientes refractarios a un alquilante en una línea de tratamiento previa la TRO fue de 28 % y la TBC de 40 % (26).

Variables secundarias

La mediana de tiempo transcurrido hasta lograr como mínimo una RP fue de 1,9 meses (rango: 1,0-7,4 meses) en la población general y de 1,9 meses (rango: 1,0-6,1 meses) en la población TR. Por otro lado, la mediana de la duración de la respuesta (DR) fue de 5,5 m (IC 95 %: 3,9-7,6 meses) en la población total y de 4,4 meses (IC 95 %: 3,4-7,6 m) en los pacientes TR (26,27).

La mediana de SLP en la población general y en la población TR fue de 4,2 m (IC 95 %: 3,4-4,9 m) y de 3,9 m (IC 95 %: 3,0-4,6 m), respectivamente (Figura 2). La mediana de la SG fue de 11,6 meses (IC 95 %: 9,3-15,4 m) y de 11,2 m (IC 95 %: 7,7-13,2 m), con una tasa libre de eventos a un año de 48,8 % (IC 95 %: 39,6 %-57,4 %) y de 41,9 % (IC 95 %: 31,6 %-51,8 %), respectivamente (26,27). Entre aquellos pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de SLP fue de 8,5 m (IC 95 %: 5,4-13,4 m) y de 8,5 m (IC 95 %: 5,3-13,4 m) y la SG fue de 17,6 m (IC 95 %: 13,2-28,9 m) y de 16,5 me (IC 95 %: 11,5-18,5 m) en la población total y en los pacientes TR, respectivamente.

Figura 3. Curvas de SLP (A) SLP y SG (B) SG en la población total del estudio (N = 157) y en los pacientes TR (n = 119) (26,27)



Eficacia en el subgrupo de pacientes 3L+ TR sin TASPE o ≥ 36 meses desde TASPE (n=52) (población diana)

Este grupo que incluyó pacientes que habían recibido 3 o más líneas + TR sin TASPE o aquéllos en que el TASPE se había realizado al menos 36 meses antes, se consideró población diana y mostró un beneficio clínico mayor que el resto de los pacientes del estudio global (26,27). La TRO para el subgrupo de pacientes mencionado fue del 28,8 %. La mediana de la DR fue de 7,6 m (IC 95 %: 3,0-12,3 m) y el tiempo hasta la primera respuesta confirmada fue de 2,3 m (rango: 1,0-10,5 m). Por último, la mediana de SLP y de SG fue de 4,2 m (IC 95 %: 2,1-5,4 meses) y 11,2 m (IC 95 %: 6,4-12,7 meses), respectivamente (Tabla 2) (27).

Tabla 2. Resultados de eficacia en pacientes TR y sin TASPE o que han progresado más de 36 meses desde un TASPE y pacientes que han progresado dentro de los 36 meses desde un TASPE en el estudio HORIZON.

Población	**3L+ y TR (n=110)**	**3L+, TR sin TASPE o con progresión ≥ 36 meses desde TASPE* (n=52) (población diana)**	**3L+, TR con progresión < 36 meses desde TASPE (n=58)**
Tasa de respuesta objetiva TRO, IC 95% (%)	28 (25,5) [17,6%; 34,6%]	**15 (28,8) [17,1%; 43,1%]**	13 (22,4) [12,5; 35,3]
Mediana de duración de la respuesta (DR), IC 95% (meses)	5,4 (3,5-8,1)	**7,6 (3,0-12,3)**	3,9 (31,1-7,4)
Mediana de tiempo hasta la primera respuesta (rango)	2,1 (1,0-15,3)	**2,3 (1,0-10,5)**	1,9 (1,0-15,3)
Mediana de supervivencia libre de progresión (SLP), IC 95% (meses)	3,7 (2,8-4,4)	**4,2 (2,1-5,4)**	3,4 (2,8-4,2)
Mediana de supervivencia global (SG), IC 95% (meses)	9,5 (6,4-12,0)	**11,2 (6,4-12,7)**	8,6 (5,6-13,2)

DR = Duración de la respuesta; IC = Intervalo de confianza; SG = Supervivencia global; SLP = Supervivencia libre de progresión; TASPE = Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TR = Triple refractarios; TRO = Tasa de respuesta objetiva *Población de la indicación aprobada por la EMA Fuente: (CHMP, 2022) (25)

Como se observa, los resultados del subgrupo de pacientes de la población diana resultaron ser superiores a los resultados obtenidos por la población 3L+ y TR del estudio global HORIZON y, más ampliamente, también demostraron un mayor beneficio clínico frente al subgrupo de pacientes con un TASPE en los últimos 36 meses. Estos resultados se presentaron como resultados post-hoc de análisis de subgrupos en el estudio HORIZON y junto con los resultados del análisis *post-hoc* del estudio Fase III OCEAN, que posteriormente se comentará, sirvieron como base para la aprobación de la indicación de melflufen por parte de la EMA en 2.022 (26,27).

Efectos Adversos-Seguridad

Se notificaron efectos adversos (EA) de cualquier grado en el 100 % de la población tratada y de grado 3/4 en el 89 % de los pacientes. Los EA de grado 3/4 más comunes fueron hematológicos: neutropenia (79 %), trombocitopenia (76 %) y anemia (43 %). Los EA no hematológicos de grado 3/4 más comunes fueron neumonía (10 %) e hipofosfatemia (5 %). Un total de 10 pacientes (6 %) sufrieron EA mortales, aunque en ninguno de los casos se correlacionaron con el tratamiento con melflufen. Los EA mortales más comunes fueron el deterioro general de la salud física asociado a la progresión de la enfermedad (2 %) y la insuficiencia respiratoria (1 %). A pesar de que las citopenias fueron frecuentes, la incidencia de hemorragias o infecciones significativas fue baja. En un análisis exploratorio posterior se concluyó que los EA hematológicos fueron comunes pero que, en general, estos eventos dieron lugar a pocas hospitalizaciones (26).

En el 27 % de los pacientes se tuvo que aplicar una reducción de dosis mientras que el 22 % de los pacientes presentaron al menos un EA que obligó a interrumpir el tratamiento. El 65 % de los pacientes recibió transfusiones concomitantes de glóbulos rojos o plaquetas, el 43 % únicamente transfusiones de plaquetas y el 68 % precisó apoyo con factores de crecimiento (26).

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DE FASE III (OP-103) [OCEAN]

El estudio OCEAN es un estudio en fase III, aleatorizado, abierto y de comparación directa de melflufen+dexametasona frente a pomalidomida más dexametasona (28).
Este ensayo se consideró como estudio de soporte para la aprobación condicionada de la indicación ya autorizada.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) en los dos brazos del estudio para recibir:

- 40 mg de melflufen por vía i.v durante 30 minutos el día 1 de cada ciclo en ciclos de 28 días + 40 mg (o 20 mg en pacientes > 75 años) de dexametasona oral los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo; o
- 4 mg de pomalidomida por v.o. diariamente del día 1 al día 21 de cada ciclo en ciclos de 28 días + 40 mg (o 20 mg en pacientes > 75 años) de dexametasona oral los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.

El tratamiento de los pacientes se mantuvo hasta que se documentó progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o decisión del paciente o el médico responsable del tratamiento (28).

Se estratificaron los pacientes por edad (<75 años vs ≥75 años), número de líneas de tratamiento previas (2 vs 3-4) y puntuación en el *International Staging System* (ISS) (I vs ≥II or III) (28). La variable primaria del estudio fue la SLP. Las principales variables secundarias fueron la TRO, la SG y la seguridad comparada entre ambos grupos del estudio.

En análisis exploratorios, se evaluó la SLP y la SG en varios subgrupos predefinidos, incluidos los factores de estratificación de la aleatorización, además de comparación de subgrupos según si habían recibido o no un TASPE, la edad, sexo, superficie corporal, raza, región geográfica, refractariedad a alquilantes, refractariedad a anticuerpo monoclonal anti-CD38, refractariedad a IP y fármaco inmunomodulador distinto al anticuerpo monoclonal anti-CD38, enfermedad extramedular, máxima afectación de CP al inicio, aclaramiento de creatinina basal, deshidrogenasa láctica basal, albúmina basal y grupos de riesgo citogenético. Los resultados que se presentan derivan de los datos obtenidos en la fecha de corte: 3 de febrero de 2021 (CHMP 2022) (28), en el caso de la SG, los datos derivan de un análisis posterior más reciente con fecha de corte: 3 de febrero de 2022 (CHMP 2022) (29).

Características de los pacientes

Las características clínicas basales del total de los 495 pacientes que participaron en el estudio se recogen en la 3. La población de estudio OCEAN incluye pacientes con MMRR altamente tratados, que habían recibido de dos a cuatro líneas de tratamiento previas, incluyendo lenalidomida y un IP. Además, los pacientes debían haber mostrado refractariedad a lenalidomida y a la última línea de tratamiento recibida. Aproximadamente la mitad de los pacientes se había sometido a un TASPE previo y un 87 % había mostrado refractariedad a lenalidomida en la última línea de tratamiento.

Tabla 3. Características clínicas basales de los pacientes en el estudio OCEAN.

Características	**Melflufen + Dex (N=246)**	**Pom + Dex (N=249)**
Edad, mediana (IQR), años	68 (60-72)	68 (61-72)
< 65 años, n (%)	96 (39)	85 (34)
65 a < 75 años, n (%)	113 (46)	125 (50)
≥ 75 años, n (%)	37 (15)	39 (16)
Hombres, n (%)	139 (57)	140 (56)
Estado funcional ECOG (0 / 1 / 2), %	37 / 53 / 11	37 / 55 / 8
Puntuación ISS (I / II / III) al ingresar al estudio, %	48 / 38 / 13	50 / 38 / 12
Citogenética de alto riesgo al ingresar al estudio*	83 (34)	86 (35)
Enfermedad extramedular al ingresar al estudio	31 (13)	31 (12)
Líneas de terapia previas, mediana (IQR), n	3 (2-3)	3 (2-3)
2 vs 3 o 4, %	46 / 54	45 / 55
TASPE previo, n (%)	125 (51)	120 (48)
Refractario a la línea de terapia anterior, n (%)		
Alquilante	78 (32)	75 (30)
Lenalidomida	245 (>99)	248 (>99)
Lenalidomida en la última línea de tratamiento	213 (87)	217 (87)
Inhibidor del proteosoma	163 (66)	163 (65)
Anticuerpo monoclonal anti-CD38 monoclonal	48 (20)	39 (16)
Enfermedad refractaria a doble clase**		
Enfermedad TR***	39 (16)	30 (12)
Última línea de terapia****	245 (>99)	247 (99)

Dex = Dexametasona; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IQR = Rango intercuartílico; ISS = International Staging System; Pom = Pomalidomida; TASPE = Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TR = Triple refractaria

** Alto riesgo definido como t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), ganancia(1q21), o ganancia 1q(+1q) por FISH*

Eficacia en la población general del estudio

Variable primaria: Supervivencia libre de progresión (SLP)

Tras una mediana de seguimiento de 15,5 meses, en la población ITT (población de análisis por intención de tratar) la mediana de SLP fue de 6,8 m (IC 95 %: 5,0-8,5 meses; 165 [67 %] de 246 pacientes mostraron progresión) en el grupo de melflufen y en el grupo control de pomalidomida y dexametasona, tras una mediana de seguimiento de 16,3 m, la mediana de SLP fue de 4,9 m (IC 95 %: 4,2-5,7 m 190 [76 %] de 249 pacientes mostraron progresión) (HR=0,79; IC 95%: 0,64-0,98; *log-rank* p=0,032). Por este motivo se confirma que el tratamiento con melflufen más dexametasona alcanzó el objetivo primario de SLP con significación estadística frente a pomalidomida. (27-29).

Variable secundaria: Supervivencia global (SG)

En la fecha de corte de los datos, 3 de febrero de 2022, el brazo de melflufen alcanzó una mediana de SG de 20,2 m (IC 95 %: 15,84-24,34 m) frente a 24,0 m (IC 95 %: 19,06-28,71 m) en el brazo de pomalidomida (HR=1,144; IC 95 %: 0,912-1,434) (28).

Variable secundaria: Tasa de respuesta objetiva (TRO)

La TRO fue del 33 % (IC 95 %: 27 %-39 %; 80 de los 246 pacientes tuvieron como mínimo una RP) en el grupo de melflufen y del 27 % (IC 95 %: 22 %-33 %; 67 de los 249 pacientes tuvieron como mínimo una RP) en el grupo de pomalidomida. Estos resultados favorecen a melflufen, aunque los datos no alcanzaron una significancia estadística (p=0,14) (28).

Un mayor número de pacientes en el grupo de melflufen alcanzó una RC, una RP muy buena o una RP. Un total de 7 (3 %) de los pacientes alcanzó una RC en el grupo de melflufen frente a 3 (1 %) en el grupo de pomalidomida. En cuanto a RPP muy buena, 23 (9 %) de los pacientes frente a 18 (7 %) y en cuanto a una RPP 50 (20 %) frente a 46 (18 %) alcanzaron este tipo de respuesta, en cada uno de los grupos del estudio, respectivamente (Tabla 4) (28).

Figura 4. SLP en el Estudio OCEAN

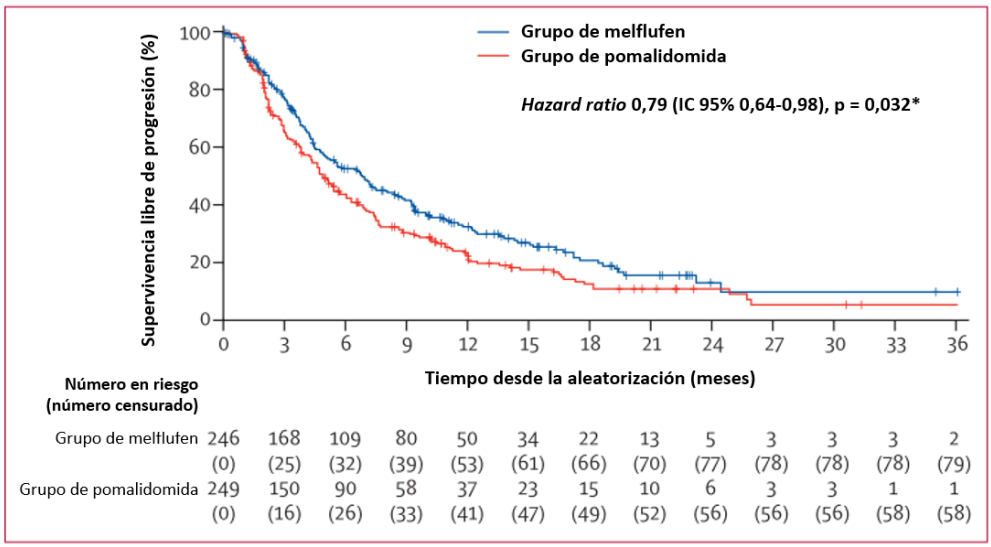


Tabla 4. Tasas de respuesta objetiva (TRO) y mejor respuesta confirmada evaluada en la población ITT

Categoría de respuesta	Grupo melflufen (N=246)	Grupo pomalidomida (N=249)
Tasa de respuesta general, n (% [IC 95%])*	80 (33 [27-39])	67 (27 [22-33])
TBC, n (% [IC 95%]) †	122 (50 [43-56])	102 (41 [35-47])
Mejor respuesta confirmada ‡		
RPCe	0 (0)	0 (0)
RPC	7 (3)	3 (1)
RPP muy buena	23 (9)	18 (7)
RPP	50 (20)	46 (18)
Respuesta mínima	42 (17)	35 (14)
Enfermedad estable	68 (28)	72 (29)
Enfermedad progresiva	36 (15)	60 (24)
No evaluable	20 (8)	15 (6)

CRI = Comité de revisión independiente; IMWG = International Myeloma Working Group; población ITT = población por intención de tratar; RPC = Respuesta patológica completa; RPP = Respuesta patológica parcial; TBC = Tasa de beneficio clínico; TRO = Tasa de respuesta objetiva
** Definida como la proporción de pacientes con una respuesta parcial o mejor.*
† Definida como la proporción de pacientes con una respuesta mínima o mejor.
‡ Evaluado por los investigadores del estudio según los criterios uniformes de respuesta del IMWG. Todas las categorías de respuesta requerían dos evaluaciones consecutivas.
Fuente: (Schjesvold et al., 2022) *(fecha de corte: 3 de febrero de 2021)*

Análisis de subgrupos de la SG

Se observó que melflufen más dexametasona resultó en una SG significativamente más larga en comparación con pomalidomida y dexametasona en dos subgrupos de pacientes que constituyeron posteriormente la población diana: los pacientes mayores de 75 años tratados con melflufen más dexametasona (HR=0,46) y, además, aquéllos que no habían recibido un TASPE (HR=0,78).

Eficacia en el análisis exploratorio en función de TASPE previo

Tras analizar los resultados de las principales variables del estudio OCEAN para la población general, se consideró útil un estudio posterior de los parámetros de SG, SLP y TRO en subgrupos de pacientes definidos según si habían recibido un TASPE previo y en función del tiempo que había transcurrido desde el TASPE hasta la progresión de la enfermedad (Tabla 5). La evidencia que surgió de este análisis se consideró relevante para evaluar la eficacia de melflufen en el subgrupo diana del estudio HORIZON. Como se ha mencionado tanto los resultados de los subgrupos que se presentarán a continuación del ensayo OCEAN como los resultados del subgrupo del ensayo HORIZON finalmente se presentaron a la EMA y sirvieron como evidencia para la posterior aprobación de la indicación finalmente autorizada de melflufen, de modo que su uso se restringe a pacientes cuyas características les permiten beneficiarse en mayor medida del tratamiento (26-29). Los resultados de este análisis exploratorio permitieron ver que el beneficio clínico aportado por el tratamiento con melflufen es sustancialmente mayor en los pacientes que han recaído después de tres años del trasplante o en los pacientes que no se

sometieron al TASPE. Este cambio de tendencia a los 3 años fue consistente con lo que se observó en los resultados obtenidos en el estudio HORIZON y conllevó la modificación de la indicación basada en dicho hallazgo.

Tabla 5. Análisis de supervivencia para el subgrupo de pacientes sin TASPE o con TASPE y tiempo de progresión ≥ 36 meses post-TASPE

	Melflufen	Pomalidomida	
Sin TASPE o TP ≥ 36 meses	**N = 145**	**N = 148**	
SLP mediana (IC 95%)	9,3 (7,16-11,79)	4,6 (3,65-6,28)	HR: 0,577 (0,438-0,760) p = 0,0001
SG mediana (IC 95%)	23,6 (18,86-27,96)	19,8 (12,62-26,48)	HR: 0,833 (0,620-1,120) p = 0,2249
TRO (IC 95%), %	42,1 (33,9-50,5)	26,4 (19,5-34,2)	p = 0,0046
TASPE con TP < 36 meses	**N = 101**	**N = 101**	
SLP mediana (IC 95%)	4,3 (3,68-5,06)	5,2 (4,27-7,39)	HR: 1,277 (0,920-1,772)
SG mediana (IC 95%)	15,7 (11,89-20,47)	28,7 (20,17-34,07)	HR: 1,803 (1,274-2,551) p = 0,0007
TRO (IC 95%), %	18,8 (11,7-27,8)	27,7 (19,3-37,5)	p = 0,1349

SG = Supervivencia global; SLP = Supervivencia libre de progresión; TASPE = Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TP = Tiempo hasta progresión; TRO = Tasa de respuesta objetiva (fecha de corte: 3 de febrero de 2021 para la SLP y TRO; 3 de febrero de 2022 para la SG) (28,29)

Efectos adversos-seguridad

En la Tabla 5 se presentan en detalle los AE del estudio OCEAN. Los más frecuentes fueron hematológicos, (siendo de grado 3 ó 4 en los grupos de melflufen y pomalidomida): neutropenia (54 % frente a 41 %), trombocitopenia (63 % frente a 11 %) y anemia (43 % frente a 18 %). El EA no hematológico de grado 3 o 4 más común fue la neumonía (4 % en el grupo de melflufen y 8 % en el grupo de pomalidomida) (28). Las frecuencias globales de pacientes con EA graves fueron comparables entre ambos grupos de tratamiento y las infecciones fueron los más frecuentes. En el grupo de melflufen, los EA graves notificados con mayor frecuencia fueron la neumonía (5,7 % frente a 8,7 % en el grupo de pomalidomida), trombocitopenia (3,9 % frente a 1,2 %) y anemia (3,1 % frente a 2,0 %). Los AE severos hematológicos y del sistema linfático fueron más frecuentes en el grupo de melflufen (9,2 %) que en el de pomalidomida (4,5 %) 28.

A pesar de que las trombocitopenias relacionadas con el tratamiento de grado 3 o 4 fueron más frecuentes en el grupo de melflufen que en el grupo de pomalidomida, únicamente se produjeron hemorragias de grado 3 en dos de los pacientes del grupo de melflufen frente a ninguna en el grupo de pomalidomida y ninguna de grado 4. A su vez, el elevado número de eventos de neutropenia en el grupo de melflufen tampoco se tradujo en un mayor número de infecciones, ya que se produjeron infecciones de grado 3 o 4 en un 13 % de los pacientes del grupo de melflufen frente a un 22 % de los pacientes del grupo de pomalidomida (28,29).

En cuanto a las dosis planeadas, el 60 % de los pacientes del grupo de melflufen sufrieron al menos un retraso de la dosis, en comparación con 44 % en el grupo de pomalidomida. Un 47 % sufrieron una reducción de dosis en el grupo de melflufen frente a un 15 % de los pacientes en el grupo de pomalidomida. En un 26 % de los pacientes del grupo de melflufen se interrumpió el

tratamiento de forma permanente frente al 22 % de los pacientes de pomalidomida, debido tanto a EA hematológicos como no hematológicos relacionados con el tratamiento (28,29).

El número de EA no hematológicos relacionados con el tratamiento fue similar en ambos grupos del estudio, pese a que los pacientes del grupo de pomalidomida presentaron más infecciones de grado 3 o 4 (28,29). A pesar de que los retrasos y reducciones de dosis fueron frecuentes en el grupo de melflufen, la mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento (28,29).

Tabla 6. Relación de Efectos adverso del Estudio OCEAN (28)

	Melflufen group (n=228)				Pomalidomide group (n=246)			
	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Haematological treatment-emergent adverse events								
Any haematological treatment-emergent adverse event	18 (8%)	75 (33%)	120 (53%)	2 (1%)	29 (12%)	89 (36%)	52 (21%)	0
Neutropenia	13 (6%)	64 (28%)	59 (26%)	1 (<1%)	11 (4%)	65 (26%)	37 (15%)	0
Anaemia	55 (24%)	92 (40%)	5 (2%)	0	48 (20%)	42 (17%)	2 (1%)	0
Thrombocytopenia	17 (7%)	72 (32%)	71 (31%)	0	22 (9%)	15 (6%)	11 (4%)	0
Neutrophil count decreased	2 (1%)	18 (8%)	10 (4%)	0	5 (2%)	15 (6%)	7 (3%)	0
Platelet count decreased	7 (3%)	18 (8%)	15 (7%)	0	5 (2%)	5 (2%)	1 (<1%)	0
Leukopenia	9 (4%)	13 (6%)	2 (1%)	0	4 (2%)	5 (2%)	2 (1%)	0
White blood cell count decreased	8 (4%)	7 (3%)	7 (3%)	0	4 (2%)	2 (1%)	0	0
Lymphopenia	2 (1%)	4 (2%)	4 (2%)	0	0	0	0	0
Pancytopenia	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
Non-haematological treatment-emergent adverse events								
Any non-haematological treatment-emergent adverse event	100 (44%)	74 (32%)	5 (2%)	26 (11%)	96 (39%)	81 (33%)	15 (6%)	32 (13%)
Fatigue	32 (14%)	0	0	0	38 (15%)	2 (1%)	1 (<1%)	0
Asthenia	27 (12%)	4 (2%)	0	1 (<1%)	22 (9%)	6 (2%)	0	0
Pyrexia	30 (13%)	3 (1%)	0	0	13 (5%)	3 (1%)	0	0
Nausea	29 (13%)	1 (<1%)	0	0	16 (7%)	1 (<1%)	0	0
Diarrhoea	28 (12%)	3 (1%)	0	0	20 (8%)	1 (<1%)	0	0
Upper respiratory tract infection	26 (11%)	3 (1%)	0	0	24 (10%)	1 (<1%)	0	0
Pneumonia	7 (3%)	10 (4%)	0	3 (1%)	8 (3%)	19 (8%)	1 (<1%)	4 (2%)
Constipation	16 (7%)	0	0	0	29 (12%)	0	0	0
Bronchitis	10 (4%)	3 (1%)	0	0	21 (9%)	5 (2%)	0	0
COVID-19 pneumonia	0	4 (2%)	0	7 (3%)	1 (<1%)	4 (2%)	0	4 (2%)
Urinary tract infection	9 (4%)	0	0	2 (1%)	9 (4%)	7 (3%)	0	0
Lower respiratory tract infection	2 (1%)	2 (1%)	0	0	3 (1%)	3 (1%)	0	1 (<1%)
Pulmonary embolism	0	3 (1%)	0	1 (<1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)	0
Renal failure	2 (1%)	0	0	2 (1%)	2 (1%)	5 (2%)	0	2 (1%)
Respiratory failure	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
General physical health deterioration	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	3 (1%)
Abdominal mass	0	0	0	2 (1%)	0	0	0	0
Multiple organ dysfunction syndrome	0	0	0	2 (1%)	0	0	0	2 (1%)
Sepsis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	3 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)
Brain oedema	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Cardiac arrest	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	2 (1%)
Cardiac failure acute	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Cerebral haemorrhage	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Escherichia sepsis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
Myelodysplastic syndromes	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)

Oesophageal carcinoma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Pleural effusion	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)
Post-procedural complication	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Pulmonary oedema	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Subdural haematoma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Sudden cardiac death	0	0	0	0	0	0	0	2 (1%)
Septic shock	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Cerebrovascular insufficiency	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)
Craniocerebral injury	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)
Death for unknown reason	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)
Respiratory arrest	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)
Sudden death*	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)

All data are n (%). Treatment-emergent adverse events of any grade, which were reported in at least 10% of patients in either treatment group or grade 3 or 4 treatment-emergent adverse events that were reported in at least 3% of patients, and all grade 5 treatment-emergent adverse events are shown. Treatment-emergent adverse events o any grade, which were reported in at least 10% of patients in either treatment group, or any grade 3, 4, or 5 treatment-emergent adverse events are in the appendix (p 23) in either treatment group, are listed in the safety population (by preferred term). *Patient died suddenly at home on cycle 18 day 15 of therapy, 22 days after the last dose of pomalidomide and 7 days after the last dose of dexamethasone. No autopsy was performed and the investigator considered the sudden death to be unrelated to study medication.

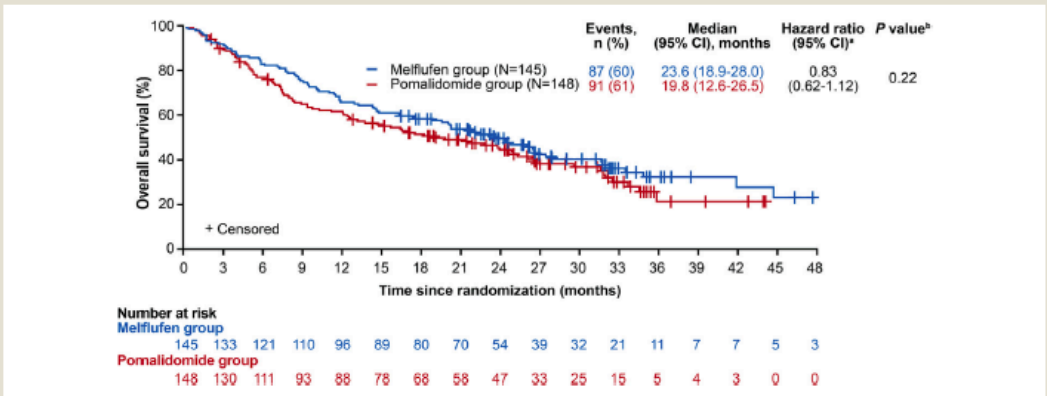
ANÁLISIS DE BENEFICIO Vs RIESGO DEL MELFLUFEN EN MMRR: RESULTADO DE UN LARGO SEGUIMIENTO DE LOS ESTUDIOS HORIZON Y OCEAN

Supervivencia

Recientemente se ha publicado un análisis conjunto de eficacia vs seguridad de melflufen en MMRR de los estudios HORIZON y OCEAN con un largo seguimiento (29). Como se ha comentado existía un aspecto controvertido basado en el hallazgo de que melflufen + dexametasona demostró en el estudio OCEAN una PFS superior en la rama de melflufen pero una SG algo menor respecto al brazo control de Pomalidomida + Dexametasona ([HR] 1,10). Se realizó este estudio de beneficio vs riesgo para investigar más a fondo los subgrupos pronósticos que impactaron en la supervivencia con datos actualizados del estudio OCEAN a 3 de febrero de 2022 (29).

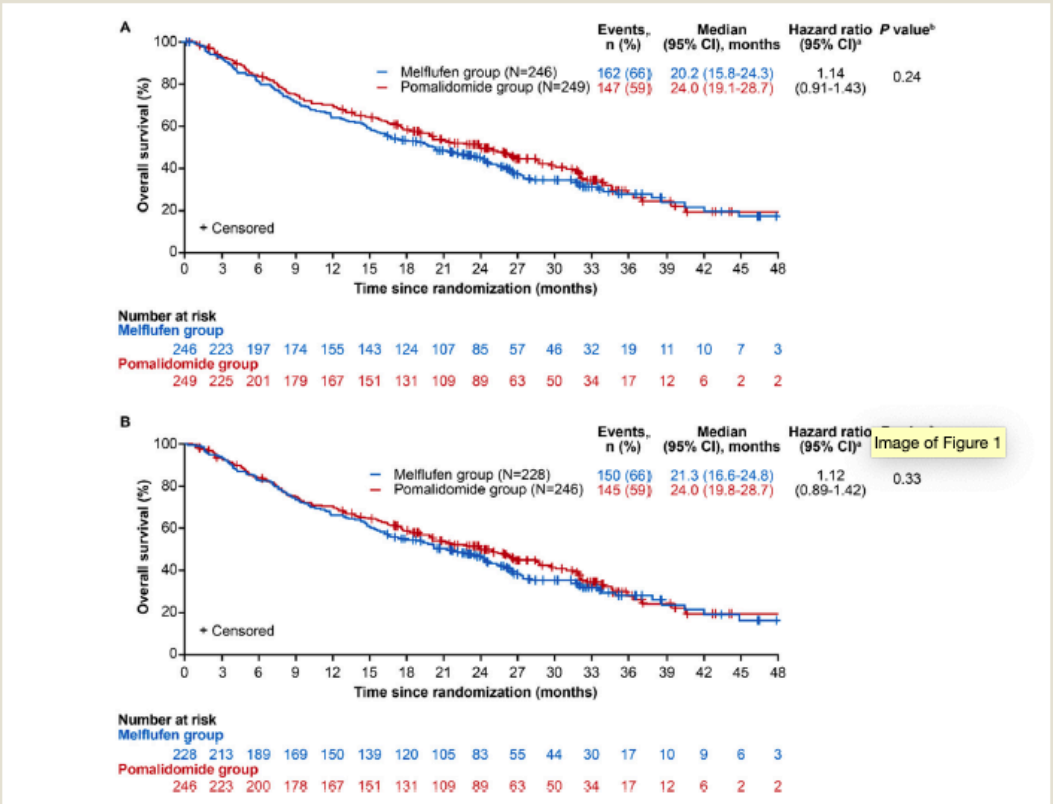
Los subgrupos pronósticos de SG fueron edad (p = 0,011); < 65 años favoreciendo a la pomalidomida y la ausencia de TASPE); y progresión > 36 meses después de TASPE (p = 0,001) favoreciendo al melflufen. En general, 245 de 495 (49 %) pacientes aleatorizados habían recibido un TASPE previo, de los cuales, 202 (82%) habían progresado en los 36 meses siguientes. Al excluir a los pacientes que habían progresado < 36 meses después del TASPE (grupo melflufen, n = 145; pomalidomida, n = 148), la mediana de SG fue de 23,6 meses con melflufen y de 19,8 meses con pomalidomida (HR, 0,83 [95% CI, 0,62- 1,12]; P = 0,22). Ver Figuras Anexas (29).

Figure 2 Overall survival when excluding patients who progressed <36 months after a previous ASCT. [a]Unstratified hazard ratio. [b]Log-rank *P* value. ASCT, autologous stem cell transplant.



Entre los pacientes con enfermedad triple refractaria en HORIZON, los pacientes que habían progresado < 36 meses después del TASPE (n 58) presentaron una tasa de respuesta más baja y menor duración de respuesta y PFS que los pacientes restantes (n 52). La seguridad era consistente con los resultados previamente reportados. Estos análisis demuestran un beneficio consistente para melflufen y dexametasona en pacientes con MMRR que no han recibido un TASPE o han progresado > 36 meses después de recibir el TASPE. En resumen, la interpretación de los resultados del estudio OCEAN se vio afectada por la heterogeneidad de la población, con la edad y la duración de la respuesta del TASPE previo identificados como factores pronósticos.

Figure 1 Overall survival in the intention-to-treat population (A) and safety population (B). [a]Stratified hazard ratio. [b]Log-rank P value.



Puntos clave del estudio beneficio vs riego (29):

1.- En base a los resultados de los estudios HORIZON y OCEAN la EMA aprobó melflufen + dexametasona para su uso en pacientes con MMR que han recibido ≥3 líneas previas de tratamiento, cuya enfermedad era triple refractaria, y que han demostrado progresión de la enfermedad. En los pacientes con un TASPE previo debe haber transcurrido un tiempo de progresión (TTP) ≥3 años desde el trasplante.

2.- La evaluación del estudio OCEAN mostró como melflufen + dexametasona resultó en una PFS más prolongada pero no en SG en comparación con pomalidomida y dexametasona. Esto conllevó a realizar unos estudios *post hoc* con el objetivo de caracterizar los beneficios y riesgos

de melflufen + dexametasona en los estudios OCEAN y HORIZON e intentar identificar poblaciones más específicas que se beneficiaran de melflufen más dexametasona.

3.- Los análisis *post-hoc* del subgrupo OCEAN mostraron que un TTP < 36 meses después de un ASCT anterior era un factor pronóstico negativo para la supervivencia con melflufen y dexametasona, mientras que la edad más avanzada era un factor pronóstico negativo para la supervivencia con pomalidomida y dexametasona; los análisis de subgrupos de HORIZON fueron coherentes con los de OCEAN.

4.- Melflufen + dexametasona mostró un perfil de seguridad consistente en ambos estudios caracterizado principalmente por eventos adversos hematológicos clínicamente manejables y monitorizables, con eventos adversos no hematológicos siendo poco frecuentes y, en general, de grado 1/2.

5.- Lo más significativo, desde el punto de vista práctico es que melflufen + la dexametasona ha demostrado eficacia significativa en adultos con MMR TR que habían recibido ≥3 líneas previas y no han recibido un TASPE o que tenían un TTP > 36 meses después del autotrasplante.

DISCUSIÓN

En los pacientes con MMRR que son triple refractarios el pronóstico es muy adverso. En un estudio denominado LocoMMotion, observacional y prospectivo, se evaluó la eficacia y seguridad de pacientes que habían recibido tres líneas de tratamiento, habían sido expuestos a inhibidor de proteasoma, inmunomoduladores y anti-CD38 y eran refractarios al menos a los dos primeros.

Este estudio, que incluyó 248 pacientes y un número importante de pacientes de nuestro país, mostró una tasa de respuestas de un 30 %, la SLP fue de 4.6 meses y la SG de 12.4 meses (35). Pero lo más relevante es que estos pacientes recibieron más de 90 regímenes diferentes indicando la falta de estándar de tratamiento en la recaída cuando los pacientes son ya triple expuestos. Otro estudio, también observacional, pero retrospectivo (*MaMMoth*), mostró una supervivencia global de 5.6 meses para los pacientes MMRR tras esquemas de Daratumumab (36).

En los casos de los pacientes con MM pentarefractarios, pacientes que han recibido lenalidomida, pomalidomida, bortezomib, carfilzomib y antiCD38, el pronóstico es más adverso aún dada escasez o ausencia de alternativas disponibles. En estos pacientes pentarefractarios, la tasa de respuestas y la PFS son aún más bajas y las opciones disponibles son más limitadas. Los nuevos tratamientos inmunoterápicos como biespecíficos y CART presentan resultados muy favorables, pero están aún pendientes de autorizarse en España, donde sólo están disponibles en ensayos clínicos.

En nuestro país, actualmente, para los pacientes triple refractarios, sólo está disponible el Belantamab Mafodotin aprobado en MMRR triple refractarios tras cuatro líneas previas con un 32 % de respuestas globales y una SG de 13.7 meses (21). Esta indicación, además, está pendiente de la valoración final por la EMA tras la apelación por parte de la compañía a la decisión de la EMA de retirar belantamab del mercado y, por tanto, ya no está disponible en algunas instituciones. Otra indicación similar tiene la combinación Selinexor-dexametasona que ha mostrado eficacia en pacientes pentarefractarios pero que aún no está aprobado en España (22).

Como tercer agente en estos casos multirefractarios se ubicaría el melflufen objeto de este documento. Con los datos referidos el melflufen es una opción que ha demostrado eficacia en dos estudios y uno de ellos pivotal y randomizado, y que está aprobado por la EMA en estos casos avanzados de MMRR. Su mecanismo original de fármaco alquilante conjugado con péptido le confiere un alto potencial antitumoral. Los datos de los estudios pivotales actualizados con mayor seguimiento en un estudio beneficio/riesgo apoyan el uso de melflufen + dexametasona en MMRR triple refractarios como rescate en pacientes que no han recibido un TASPE o si lo han recibido hayan recaído > 36 meses después.

El perfil de seguridad es favorable y el hecho que se administre mensualmente hace que sea un fármaco cómodo para los pacientes. Es difícil ubicar este agente en el contexto de los nuevos agentes de inmunoterapia, pero, no están disponibles todavía, y existen pacientes que pudieran tener contraindicación para recibirlas y en estos tendría hueco en la práctica real este nuevo agente alquilante. Su efecto en enfermedad extramedular y en pacientes con refractariedad a terapia previa con melfalán clásico le confieren mayor interés en futuros estudios de forma combinada con otros agentes. Incluso en un escenario de estrategias de inmunoterapia más precoces asociadas a agentes clásicos sin autotrasplante podría ser útil disponer de un agente alquilante eficaz considerando que muchos pacientes nunca habrían sido expuestos a un citostático alquilante.

Por otro lado, y en el caso de aprobación de las nuevas estrategias de inmunoterapia, la secuenciación de la terapia CAR-T y los biespecíficos es muy importante y podría servir de terapia a considerar tras un anticuerpo biespecífico y antes de un CAR-T con el objetivo de vencer el agotamiento del sistema inmune.

CONCLUSIONES Y POSICIONAMIENTO DE LA SEHH

- Melflufen está aprobado en MMRR por la EMA por haber demostrado un significativo efecto como rescate del MMRR avanzado con la siguiente indicación:

"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".

- Melflufen ha mostrado eficacia antitumoral en MMRR avanzado rescatando pacientes triples refractarios sin otras opciones, de acuerdo con la actualización y al análisis de beneficio vs riesgo con pacientes en largo seguimiento de los estudios pivotales HORIZON y OCEAN.

- Melflufen tiene un mecanismo de acción original conjugando un alquilante con un péptido que origina una gran potencia de efecto alquilante contra la célula de mieloma.

- Su efecto en determinados subgrupos como son enfermedad extramedular, pacientes tras un número elevado de líneas, y su mecanismo alquilante original aporta una opción no inmunoterápica original en MMRR.

-El perfil de seguridad del melflufen es aceptable y de fácil manejo.

Por los motivos expuestos la SEHH considera que es necesario disponer de melflufen en nuestro país para las indicaciones aprobadas por la EMA porque puede aportar un claro beneficio al arsenal terapéutico de los pacientes con mieloma múltiple.

REFERENCIAS:

1. Cancer Statistics Explorer Network SEER*Explorer
Updated June 8, 2023, Available at: https://seer.cancer.gov/statistics-network/

2. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death

3. Documento de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). Las cifras del cáncer en España 2.021. https://seom.org/images/Las cifras_del cáncer_en_España_2023.pdf.

4. Sung H, Ferlay J Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021 Feb 4. doi: 10.3322/caac.21660.

5. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 1999;341(21):1565-71.

6. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357(21):2123-32.

7. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-66.

8. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005;352(24):2487-98.

9. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016;17(1):27-38.

10. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015;373(13):1207-19.

11. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10214):2096-107.

12. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10292):2361-71.

13. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up J Clin Oncol 2021, 32:3, 309-322.

14. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. Blood. 2017; 130: 1507-1513.

15. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? Hematol Oncol. 2019 Jun;37 Suppl 1(Suppl 1):62-65.

16. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021;22(3):105–118.

17. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022;387(6):495-505.

18. O'Neill C, van de Donk N. T-cell redirecting bispecific antibodies in multiple myeloma: Current landscape and future directions. eJHaem. 2023; 4:811–822.

19. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah Net al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2021;384(8):705-16.

20. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet. 2021;398(10297):314-24.

21. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(2):207-21.

22. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M. et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2019;381(8):727-38.

23.- Wickstrom M, Nygren P, Larsson R, Harmenberg J, Lindberg J, Sjoberg P, et al. Melflufen - a peptidase-potentiated alkylating agent in clinical trials. Oncotarget. 2017; 8:66641–55.

24.- Richardson PG, Bringhen S, Voorhees P et al. Melflufen plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma(O-12-M1): a multicentre, international, open-label, p 1–2 study. Lancet Hematology 2020;7 (5):395-407.

25.-Bringhen S, Voorhees P, Plesner T et al. Melflufen plus dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: long-term survival follow-up from the Phase II study O-12-M1. Br J Hematol 202119 (6): 1105-1109.

26.- Richardson PG, Oriol A, LaRocca A et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. (HORIZON Primary Study) J Clin Oncol. 2021;39(7):757-67.

27.-https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pepaxti. Ficha técnica adjunta.

28- Schjesvold FH, Dimopoulos M, Delimpasi, S et al. MD Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study Lancet Haematology 2022; 9 (2): 98-110.

29.- Sonneveld P, Richardson PG, Ludwig H Benefit Versus Risk Assessment of Melflufen and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Analyses From Longer Follow-up of the OCEAN and HORIZON Studies – F Schjesvold / Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2023; 23 (9): 687-696.

30.- EMA/CHMP/405889/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CHMP issue's positive opinion on Type II variation to extend the therapeutic indication of Pepaxti based

on OCEAN trial results. Ema.europa.eu/chmp-post-authorisation-s_-opinion-pepaxti—ii-02_en.pdf. Oncopeptides' web site.

31.-Ocio et al. ANCHOR: melflufen plus dexamethasone and daratumumab or bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma-final results of a phase I/IIa study. Open access link: https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283490.

32.- Pour et al. Efficacy and safety of melflufen plus daratumumab and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: results from the randomized, open-label, phase III LIGHTHOUSE study. Open access link: https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283509.

33.-. Chauhan D, Ray A, Viktorsson K, Spira J, Paba-Prada C, Munshi N, et al. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel alkylating agent, melphalan-flufenamide, against multiple myeloma cells. Clin Cancer Res. 2013; 19:3019–31.

34.-. Ray A, Ravillah D, Das DS, Song Y, Nordstrom E, Gullbo J, et al. A novel alkylating agent Melflufen induces irreversible DNA damage and cytotoxicity in multiple myeloma cells. Br J Haematol. 2016;174:397–409.

35. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Leukemia2022;36(5):1371-6.

36.- Gandhi U, Robert F Cornell, RF Lakshman A et al Outcomes of Patients with Multiple Myeloma Refractory to CD38-Targeted Monoclonal Antibody Therapy. (Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure, the MAMMOTH study) Leukemia. 2019 Sep; 33(9): 2266–2275.