

Informe de Posición de la SEHH

Belantamab en combinación con bortezomib y dexametasona o en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o progresión

1. Introducción

El tratamiento de primera línea del mieloma se fundamenta en la actividad sinérgica de inhibidores del proteasoma, agentes inmunomoduladores, anticuerpos anti-CD38 y dexametasona. Las resistencias primarias a combinaciones de estos fármacos son excepcionales, sin embargo, una gran proporción de pacientes van a progresar al tratamiento de primera línea. Puesto que los agentes inmunomoduladores y los anticuerpos anti-CD38 se administran típicamente hasta progresión o durante un periodo prolongado, en el momento de la recaída, la enfermedad presentará ya criterios de resistencia a estos, lo que limita la adecuación de las opciones de segunda línea que se han empleado en los últimos años. Los fármacos dirigidos contra BCMA son las alternativas emergentes. Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), un CAR-T anti-BCMA fue aprobado desde la segunda línea en pacientes expuestos a inhibidor del proteasoma y resistentes a lenalidomida, en febrero de 2025, y diversos anticuerpos biespecíficos están siendo evaluados en ensayos fase 3 en este mismo contexto. Los anticuerpos conjugados tienen un mecanismo de acción diferenciado del de los anticuerpos desnudos, anticuerpos biespecíficos o CAR-Ts. Belantamab mafodotina es el primer anticuerpo conjugado anti-BCMA desarrollado para el tratamiento del mieloma múltiple.

2. Aspectos farmacológicos de belantamab mafodotina

Belantamab mafodotina (Blenrep; GSK2857916) es un anticuerpo conjugado compuesto por una inmunoglobulina IgG1 humanizada, unida mediante un enlace maleimidocaproyl, un citostático inhibidor de la formación de los microtúbulos, la monometil auristatina F (MMAF). La fucosilación del anticuerpo mejora la capacidad de unión a receptores FcγRIIIa de células “natural killer” (NK) y macrófagos, amplifica la citotoxicidad dependiente de anticuerpo y la fagocitosis. Tras su unión a BCMA, el fármaco es internalizado y transportado a los lisosomas donde se libera MMAF que se une a la tubulina. Esto lleva a una interrupción del ciclo celular en G2-M y, finalmente, a la apoptosis de la célula plasmática. Otros mecanismos indirectos podrían contribuir también a la actividad antitumoral del fármaco *in vivo*.

3. Tratamientos aprobados para el mieloma múltiple en progresión o recaída a partir de la segunda línea de tratamiento

Las siguientes combinaciones disponen de aprobación y condiciones de precio en el SNS a partir de la segunda línea de tratamiento:

- Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DVD)
- Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PVD)
- Selinexor, bortezomib, dexametasona (SVD)
- Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRD)
- Isatuximab, carfilzomib, dexametasona (IKD)

Adicionalmente, tienen condiciones de financiación restringidas a tercera línea o posteriores:

- Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DRD)
- Isatuximab, pomalidomida, dexametasona (IPD)

Todas estas combinaciones tienen una aprobación derivada de ensayos clínicos fase 3 de registro y, por tanto, con alto grado de evidencia, sin embargo, estos estudios se realizaron en distintos periodos de tiempo e incluyen pacientes con distintos perfiles, particularmente, en lo respectivo a tratamientos previos y resistencia a fármacos. Los resultados de eficacia, resumidos en la **Tabla 1**, no son necesariamente extrapolables a pacientes actuales,

específicamente a pacientes expuestos y refractarios a un anticuerpo anti-CD38 y a lenalidomida.

Ensayo (ref)	Pacientes	Ramas	TRG/TRC/TMRDneg %	Mediana PFS meses	Mediana OS meses
CASTOR	Btz naive	DVD VD	85 / 30 / 14 63/10/2	17 [8 en len ref] 7 [5 en len ref]	50 38
OPTIMISMM	Len exp	PVD VD	82 / 49 / ND 50 / 17 / ND	12 [18 en len ref*] 7 [9 en len ref*]	36 32
BOSTON	Len exp	SVD VD	76 / 17 / ND 62 / 11 / ND	14 [10 en len ref] 9 [7 en len ref]	NA 25
ASPIRE	Len sens	KRD RD	87 / 32 / ND 67 / 9 / ND	26 17	78 40
IKEMA	MoAb	IKD KD	73 / 40 / 30 56 / 28 / 13	36 [len ref ND] 19 [len ref ND]	NA 51
POLLUX	Len sens	DRD RD	93 / 57 / 33 76 / 23 / 7	44 17	68 52
ICARIA	Len ref, L3+	IPD PD	63 / 4 / ND 33 / 2 / ND	11 todos len ref 6 todos len ref	25 18

*La tabla no es exhaustiva, excluye ensayos pivotaes de combinaciones sin aprobación financiada en España como TOURMALINE (IxaRD vs RD), CANDOR (DKD vs KD), APOLLO (DPD vs PD), Eloquent-2 (EloRD vs RD) o Eloquent-3 (EloPD vs PD). ND: no disponible; NA: no alcanzada. * Datos para lenalidomida refractarios en segunda línea solamente.*

La otra opción aprobada en este contexto es Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), indicado en pacientes expuestos a un inhibidor del proteasoma y refractarios a lenalidomida. El estudio pivotal que dio la aprobación a cilta-cel (CARTITUDE-4) incluía un 20% de pacientes expuestos a un anticuerpo anti-CD38.

4. Revisión de la evidencia para la combinación de belantamab mafodotina con bortezomib y dexametasona (ensayo DREAMM-7)

El ensayo DREAMM-7 fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico fase 3 que comparó belantamab mafodotina, bortezomib y dexametasona (BVd) con daratumumab, bortezomib y dexametasona (DVd) en pacientes con mieloma múltiple y, al menos, una línea previa de tratamiento. Se incluyeron 494 pacientes (243 fueron tratados con BVd y 251 con DVD).

4.1. Características de los pacientes

Las características demográficas de los pacientes incluidos fueron acordes a las esperadas para la población con mieloma múltiple, con una mediana de edad de 65 años y un ligero predominio del género masculino, la población de raza negra estuvo infrarepresentada. Las ramas de tratamiento estuvieron bien balanceadas. Aproximadamente la mitad de los pacientes había recibido una única línea de tratamiento previa, la mitad había sido expuesta a lenalidomida y un tercio era refractaria a ésta. El 86% había sido expuesto a bortezomib y el 1% a daratumumab, por criterios de inclusión no podían ser refractarios o intolerantes a bortezomib o a anticuerpos anti-CD38.

4.2. Análisis de eficacia

El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Los resultados fueron favorables para la rama experimental (BVd), tanto para el objetivo principal como para objetivos secundarios relevantes. La mediana de SLP fue de 36,6 meses para BVd frente a 13,4 meses para DVd (*Hazard ratio* [HR] 0.41; $P < 0.001$), BVd fue superior también en términos de respuesta y profundidad de respuesta, con tasas de respuesta global (TGR), respuesta completa (RC) y enfermedad mínima residual negativa (MRDneg) de 83% vs 71%, 35% vs 17% y 25% vs 10%, respectivamente. BVd fue también superior en términos de duración de la respuesta (DR), 36,5 meses vs 17,8 meses. El seguimiento posterior demostró también una ventaja en supervivencia global (SG), con una HR 0,6 (IC95% 0,4–0,8) y medianas de SG no alcanzadas en ambos grupos (proyectadas a 84 y 51 meses, respectivamente).

4.3. Perfil de seguridad

La rama experimental presentó mayor frecuencia de efectos adversos graves, 50% frente a 37%. El factor diferencial fueron los efectos adversos oculares, experimentados por el 79% de los pacientes en la rama de BVd y el 29% en la de DVd. El manejo de estos efectos adversos fue, esencialmente, reducciones de dosis (44%), retrasos (78%) o discontinuaciones (9%), con lo que la mediana de intensidad de dosis relativa de belantamab mafodotina decreció con el tiempo hasta el 28% a los 12 meses. Los síntomas oculares más frecuentemente referidos fueron visión borrosa 66% (11% en rama control), ojo seco 51% (frente a 7%) y fotofobia 47% (frente a 2% en rama control). Otros efectos adversos frecuentes fueron las citopenias, principalmente, trombocitopenia y anemia y las infecciones. A pesar de ello, las evaluaciones de calidad de vida reportadas por los pacientes no fueron inferiores para la rama experimental.

5. Revisión de la evidencia para la combinación de belantamab mafodotina con pomalidomida y dexametasona (Ensayo DREAMM-8)

El ensayo DREAMM-8 fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico fase 3 que comparó belantamab mafodotina, pomalidomida y dexametasona (BPd) con pomalidomida, bortezomib y dexametasona (PVD) en pacientes con mieloma múltiple y, al menos, una línea previa de tratamiento que debía incluir lenalidomida. Se incluyeron 302 pacientes (155 tratados con BPd y 147 con PVD).

5.1. Características de los pacientes

La mediana de edad fue de 67 años, con ligero predominio del género masculino, y representación minoritaria de la población de raza negra. Las ramas de tratamiento estuvieron bien balanceadas. Aproximadamente, la mitad de los pacientes había recibido una única línea de tratamiento previa, pero todos ellos habían sido, por criterios de inclusión, expuestos a lenalidomida y cerca del 80%, además, refractarios a ésta. Más del 90% había sido expuestos a inhibidores del proteasoma (bortezomib o carfilzomib) y el 25% era refractario a alguno de ellos. La exposición previa a daratumumab o isatuximab fue del 26% y la mayoría de estos pacientes era también refractario al fármaco.

5.2. Análisis de eficacia

En el momento del análisis para el objetivo principal, ninguna de las ramas había alcanzado aún la SLP, la SLP a los 12 meses fue del 71% para BPd y del 51% para PVD (HR 0,52; $P < 0.001$). Otros objetivos de eficacia también fueron favorables a la rama experimental. Las diferencias en TRG, RC y RC MRDneg fueron 77% vs 72%, 40% vs 16% y 24% vs 5%, respectivamente. Para BPd y PVD, la duración de la respuesta a 12 meses fue también favorable a BPd (79% vs 61%). Una actualización reciente con 28 meses de seguimiento estableció la mediana de SLP en 32,6 meses (IC95% 21-NA) para BPd y 12,5 meses (IC95% 9-17,6) para PVD. La HR fue similar a la del análisis primario: 0,49 (IC95% 0.35-0.68). No se observaron diferencias, por el momento, en términos de SG.

5.3. Perfil de seguridad

Los datos de seguridad fueron consistentes con los observados en DREAMM-7. Hubo más efectos adversos grado 3 o superior en la rama experimental, 94% frente a 76%, y más efectos adversos graves, 63% frente a 45%. Las diferencias más relevantes fueron las relacionadas con síntomas oculares, visión borrosa 79% vs 15%, ojo seco 61% vs 10% y

sensación de cuerpo extraño 61% vs 6%. Como en el estudio anterior, estos efectos fueron reversibles tan solo con ajustes de dosis, con lo que la intensidad de dosis relativa de belantamab mafodotina fue de 52,5%. Los efectos adversos oculares no tuvieron un impacto negativo en las valoraciones de calidad de vida referidas por los pacientes.

6. Perfil de seguridad de belantamab mafodotina y particularidades de manejo

Se han descrito reacciones infusionales tras la infusión endovenosa de belantamab mafodotina, aunque habitualmente leves (21% de pacientes en el estudio DREAMM-2 en monoterapia, de las cuales el 3% grado 3 o superior). El manejo de estas reacciones es muy similar al de otros anticuerpos monoclonales empleados en mieloma múltiple y otras patologías. La toxicidad hematológica, trombocitopenia grado 3 o superior, entre el 22% y el 32% de pacientes, anemia grado 3 o superior, en el 4%, o neutropenia, en el 15%. Su manejo es igual al de otros tratamientos empleados en este contexto. Los problemas infecciosos, las infecciones graves y la hipogammaglobulinemia fueron las esperables en el contexto de pacientes con mieloma múltiple en recaída. En el estudio DREAMM-3, que comparó belantamab mafodotina en monoterapia con pomalidomida y dexametasona, las infecciones grado 3 o superior se observaron en un 13% de pacientes tratados con belantamab mafodotina frente al 25% en la rama de pomalidomida y dexametasona.

Los efectos adversos característicos y diferenciales del fármaco fueron los corneales, puesto que MMAF puede acumularse en el epitelio corneal. La queratitis corneal es típicamente reversible y se manifiesta habitualmente como ojo seco, visión borrosa o pérdida de agudeza visual. Esta queratopatía aparece en cerca del 75% de los pacientes y, de mediana, alrededor de 37 días tras el inicio de la terapia. No se requiere ni se recomienda un tratamiento específico, las alteraciones visuales son reversibles mediante la suspensión o retraso de dosis y en la mayoría de los casos no reaparecen después de ajustar el intervalo de dosis. En el estudio DREAMM-2, tan solo se discontinuó a 1-3% de los pacientes de forma permanente por eventos oculares de resolución tórpida. Estos datos son consistentes con el tiempo de recambio del epitelio corneal, que se regenera completamente en un periodo de 7-10 días. Diversos estudios han observado una relación dosis-respuesta en la incidencia de eventos corneales y han demostrado una incidencia muy baja de reaparición de eventos con un aumento del intervalo entre dosis a 6-8 semanas una vez resuelto el evento primario.

7. Combinaciones de belantamab mafodotina frente a alternativas

Los ensayos DREAMM-7 y DREAMM-8 demuestran un claro beneficio de ambas combinaciones (BDd y BPd) sobre sus respectivos comparadores (DVD y PVD). No se dispone de comparaciones directas con otras combinaciones de agentes inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales anti-CD38 disponibles para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o progresión (resumidos en la tabla 1). A pesar de ello, en el contexto de la primera línea actual, la mayor parte de pacientes presentará en la recaída criterios de refractariedad a lenalidomida, posiblemente también a anticuerpos anti-CD38 y, al menos, exposición previa a bortezomib. Esta situación ya limita considerablemente la idoneidad de combinaciones que incluyan lenalidomida y/o anticuerpos anti-CD38. Incluso así, la SLP de cualquiera de estas combinaciones, en pacientes lenalidomida refractarios, es típicamente inferior a 1-2 años y, globalmente, parecen inferiores a las de las combinaciones evaluadas.

Otra alternativa competitiva con las combinaciones de belantamab mafodotina es el CAR-T anti-BCMA cilta-cel. El ensayo CARTITUDE-4, evaluando cilta-cel, demostró un beneficio de este tratamiento sobre su comparador (DPD o PVD) en términos de SLP, SG, tasa de respuestas globales y completas. Con 33 meses de seguimiento, la SLP mediana de la rama experimental no había sido alcanzada y está proyectada más allá de los 3 años. A diferencia de cilta-cel, las combinaciones de belantamab mafodotina presentan ventajas en términos de disponibilidad inmediata y logística. Cilta-cel está indicado y financiado por el SNS en pacientes expuestos a inhibidor del proteasoma y refractarios a lenalidomida. No es una opción recomendada en casos con insuficiencia renal grave o en progresiones agresivas, donde las posibilidades de control durante el tiempo de manufactura del CAR-T sean bajas.

Los ensayos DREAMM-7 y DREAMM-8 incluyen perfiles de pacientes distintos. La exposición previa a bortezomib fueron similares (86%), pero hubo diferencias en cuanto a la proporción de pacientes refractarios a lenalidomida (33% vs 81%) y exposición a anticuerpos anti-CD38 (1% vs 25%). Estos datos deben tenerse en cuenta en la elección entre uno u otro tratamiento.

8. Posicionamiento terapéutico

-Las combinaciones de belantamab mafodotina con bortezomib dexametasona o pomalidomida dexametasona parecen las alternativas más adecuadas para pacientes con mieloma múltiple en progresión o recaída cuando cilta-cel no sea una opción factible, no esté disponible con la suficiente celeridad o no se encuentre indicado.

-La combinación de pomalidomida y dexametasona con belantamab mafodotina fue evaluada en una población más refractaria a lenalidomida y más expuesta a anticuerpos anti-CD38, por lo que sería la recomendada prioritariamente.

-La combinación de belantamab mafodotina con bortezomib sería la alternativa preferible en pacientes intolerantes a pomalidomida y no expuestos o sensibles a bortezomib.

-Tomadas en conjunto, ambas combinaciones serían las opciones terapéuticas de elección en pacientes en segunda o tercera línea no elegibles para terapia CAR-T.