

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-216/VI/19012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de selinexor (Nexpovio®) en combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo

Fecha de publicación: 19 de enero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Selinexor (Nexpovio®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	8
Seguridad.....	8
EA de especial interés.....	10
Valoración del beneficio clínico.....	11
Discusión.....	11
Conclusión.....	16
Grupo de expertos.....	17
Anexo.....	18
Referencias.....	26

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 plasmocitoma. Las células plasmáticas clonales del MM generalmente producen y secretan inmunoglobulinas monoclonales patológicas (componente monoclonal o 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). Según el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) del año 2022, la prevalencia total de MM en el 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 $\geq 10\%$ de CP, plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia y uno más de los siguientes criterios de daño orgánico atribuible al mieloma: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, conocidos conjuntamente como clínica CRAB (por sus siglas en inglés, en base a los sistemas afectados: Calcium, Renal, Anemia, Bone) (6, 7). Además, también puede diagnosticarse cuando uno o más de los siguientes marcadores de malignidad están presentes, incluso sin síntomas CRAB, porque indican un riesgo inminente de progresión: células plasmáticas clonales en MO $\geq 60\%$, ratio de cadenas ligeras libres clonales (involved)/policlonales (uninvolved) ≥ 100 , y ≥ 1 lesión focal ≥ 5 mm 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 $\beta 2$ -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), t (14; 16), del (17p13)], 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. 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 células madre hematopoyéticas (ASCT, por sus siglas en inglés, *Autologous Stem Cell Transplantation*) ha demostrado que prolonga la supervivencia en el MM de nuevo diagnóstico (NDMM, por sus siglas en inglés, *Newly Diagnosed Multiple Myeloma*), 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 de Injerto Contra Receptor (EICR)) y su eficacia no está completamente establecida (18).

En los pacientes candidatos para recibir un ASCT, el tratamiento de primera línea en MM suele consistir en una combinación de un inhibidor del proteasoma (IP) (bortezomib [V de Velcade®]), un medicamento inmunomodulador (IMD) (talidomida, lenalidomida [R de Revlimid®]) y dexametasona (d), o la combinación cuádruple de daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona (DaraVTD), seguidos del ASCT, como consolidación. Los pacientes que han recibido ASCT 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 ASCT las guías recomiendan como primera opción la combinación de lenalidomida, un corticoide y un tercer fármaco, que puede ser bortezomib (VRd) o daratumumab (DaraRd), o la combinación cuádruple de daratumumab, bortezomib, melfalan y prednisona (DaraVMP) (19).

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, el tratamiento para los pacientes con MM en recaída y refractario (MMRR) se basa preferiblemente en combinaciones de 3-4 medicamentos no usados anteriormente o frente a los que no se presenta resistencia (8). En pacientes que han recibido una línea de terapia previa, la guía EHA-ESMO recomienda un segundo ASCT para los pacientes que previamente respondieron al mismo y mantuvieron la remisión durante ≥ 36 meses. Para pacientes que no han recibido previamente lenalidomida o daratumumab, la guía recomienda regímenes basados en lenalidomida y dexametasona, en combinación con carfilzomib (KRd), daratumumab (DaraRd), ixazomib (IRd) o elotuzumab (EloRd). La hematogúía de mieloma del grupo de estudio de gammapatías monoclonales de Castilla y León, considera además como opciones de segunda línea, para pacientes sensibles a lenalidomida y daratumumab, la combinación de bortezomib y dexametasona junto con daratumumab (DaraVd) o Selinexor (SVd), así como la combinación de carfilzomib y dexametasona (Kd) (20). Para pacientes refractarios a lenalidomida, las opciones recomendadas por la guía EHA-ESMO son pomalidomida junto con bortezomib y dexametasona (PomVd), o la combinación de carfilzomib y dexametasona junto con daratumumab (DaraKd) o isatuximab (IsaKd) (19). Además de estas opciones, la guía de Castilla y León, considera opciones de segunda línea las combinaciones DaraVd, DaraPd (daratumumab, pomalidomida y dexametasona), SVd y Kd para pacientes refractarios a lenalidomida pero sensibles a daratumumab. Para pacientes refractarios a daratumumab, las opciones consideradas son KRd, PVd, Kd y SVd (20). La tabla 1 del anexo recoge las principales características diferenciales de las distintas combinaciones que no contienen lenalidomida y que están autorizadas en la UE para el tratamiento del MM en pacientes que han recibido al menos una línea previa de tratamiento.

Las opciones de tratamiento aprobados para MMRR que han recibido al menos tres terapias previas, refractarios a un IP, un IMD y un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD38 son muy reducidas. De acuerdo con la guía EHA-ESMO (19) y la Guía de Mieloma Múltiple del Grupo Español de Mieloma (211), los tratamientos disponibles para estos pacientes son: belantamab mafodotin (un anticuerpo conjugado, actualmente en estado de re-evaluación tras la recomendación de no renovación de la autorización del CHMP) (22, 23), para pacientes que han recibido al menos cuatro terapias previas, dos terapias CAR-T recientemente autorizadas para pacientes que han recibido al menos tres terapias previas: idecabtagén vicleucel (ide-cel) (244) y ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel) (255) y melfalán flufenamida en combinación con dexametasona (266). Otras opciones recientemente autorizadas son teclistamab y talquetamab, ambos en monoterapia (27, 28). Además de la indicación objeto de este informe, selinexor está autorizado en combinación con dexametasona para pacientes con MM penta-refractarios que han recibido al menos cuatro tratamientos previos (cuya enfermedad es refractaria al menos a dos IP, dos IMD y un AcMo anti-CD38).

Selinexor (Nexpovio®)

Selinexor (Nexpovio®), en combinación con bortezomib y dexametasona, está indicado para el tratamiento del MM en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo. Además, cuenta con otra indicación (no objeto de este informe) en combinación con dexametasona para el tratamiento del MM en pacientes adultos que han recibido al menos 4 tratamientos y cuya enfermedad es resistente al menos a 2 inhibidores del proteasoma, 2 agentes inmunomoduladores y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han presentado evolución de la enfermedad en el último tratamiento. Se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película que contienen 20 mg de selinexor.

El tratamiento se debe iniciar y vigilar bajo la supervisión de médicos con experiencia en el abordaje del mieloma múltiple. Las dosis recomendadas para selinexor, bortezomib y dexametasona (SVd), en función de un ciclo de 35 días, son las siguientes:

- Selinexor 100 mg por vía oral una vez a la semana el día 1 de cada semana. La dosis de selinexor no debe superar los 70 mg/m² por dosis.



- Bortezomib 1,3 mg/m² administrado por vía subcutánea una vez a la semana el día 1 de cada semana durante 4 semanas seguido de 1 semana de descanso.
- Dexametasona 20 mg por vía oral dos veces a la semana los días 1 y 2 de cada semana.

El tratamiento con SVd se debe prolongar hasta que se produzca la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Farmacología

El selinexor es un compuesto inhibidor selectivo de la exportación nuclear (SINE, por sus siglas en inglés), covalente y reversible, primero en su clase, que bloquea específicamente la exportina 1 (XPO1). La XPO1 es el mediador principal de la exportación nuclear de un gran número de proteínas de carga, incluidas las proteínas supresoras de tumores (PST), reguladores del crecimiento y ARNm de proteínas promotoras del crecimiento. La inhibición de la XPO1 por el selinexor origina una marcada acumulación de PST en el núcleo, la interrupción del ciclo celular, reducciones en varias oncoproteínas como c-Myc y ciclina D1 y la apoptosis de las células cancerosas. La combinación de selinexor y dexametasona o bortezomib demostró efectos citotóxicos sinérgicos en el mieloma múltiple *in vitro* con un aumento de la actividad antitumoral en modelos murinos de xenoinjerto de mieloma múltiple *in vivo*, incluidos los resistentes a los inhibidores del proteasoma.

Eficacia

La eficacia de selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona (SVd) se evaluó en el estudio KCP-330-023 (BOSTON) (EudraCT number: 2016-003957-14; NCT03110562), un estudio de fase 3 internacional, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo: bortezomib en combinación con dexametasona (Vd) (29, 30).

Los pacientes incluidos debían tener ≥ 18 años, presentar MM confirmado y medible conforme a los criterios del IMWG, haber recibido previamente entre 1 y 3 regímenes diferentes para el tratamiento del MM y presentar pruebas documentadas de evolución de la enfermedad en el régimen de tratamiento más reciente o posteriormente. A estos efectos, la terapia de inducción seguida de ASCT y terapia de consolidación/mantenimiento fueron consideradas como un único régimen. Los pacientes que habían recibido IP previamente (en monoterapia o combinación) debían haber tenido al menos una respuesta parcial al tratamiento y debían haber transcurrido al menos 6 meses desde el último tratamiento con IP, sin antecedentes de suspensión de bortezomib debido a toxicidad de grado 3 o superior. Los pacientes debían tener una puntuación ECOG ≤ 2 y función hepática, renal y hematopoyética adecuada.

Se consideraron criterios de exclusión, entre otros, la exposición previa a un inhibidor selectivo de la exportación nuclear (incluyendo selinexor) y la presencia de leucemia de células plasmáticas activa, amiloidosis de cadena ligera sistémica, mieloma del sistema nervioso central activo, neuropatía periférica de grado >2 o neuropatía dolorosa de grado 2 o síndrome de POEMS (por sus siglas en inglés, que incluye los siguientes síntomas: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel). También se excluyeron los pacientes que hubiesen recibido terapia anticancerosa en las dos semanas previas al primer ciclo, ASCT en el mes previo o trasplante de células alogénicas en los 4 meses previos, así como aquellos con enfermedad de injerto contra huésped activa, función cardiovascular alterada (isquemia sintomática, anomalías de conducción significativas no controladas, infarto de miocardio en los 3 meses previos al primer ciclo, insuficiencia cardíaca congestiva de clase ≥ 3 o fracción de eyección ventricular $<40\%$), infección por VIH o por el virus de la hepatitis A, B o C.

Los pacientes incluidos se aleatorizaron en proporción 1:1 a los siguientes grupos de tratamiento:

- Grupo SVd: Selinexor 100 mg una vez a la semana (administrado por vía oral el día 1 de cada semana), dexametasona 20 mg dos veces a la semana (administrada por vía oral los días 1 y 2 de cada semana) y



bortezomib 1,3 mg/m² una vez a la semana (administrado por vía subcutánea el día 1 de las semanas 1-4 con un descanso en la semana 5).

- Grupo Vd: bortezomib 1,3 mg/m² dos veces a la semana (administrado por vía subcutánea los días 1, 4, 8 y 11) con dexametasona 20 mg (administrada por vía oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12) de un ciclo estándar de 21 días para los primeros 8 ciclos, seguido de bortezomib 1,3 mg/m² por vía subcutánea una vez a la semana (el día 1 de las semanas 1-4 con un descanso en la semana 5) y dexametasona 20 mg dos veces a la semana (administrada por vía oral los días 1 y 2 de cada semana) para los ciclos ≥ 9 .

Los pacientes del grupo Vd con progresión de la enfermedad, evaluada de acuerdo con los criterios IMWG y confirmada por un comité de revisión independiente (CRI), podían cruzar a un régimen de tratamiento que incluyese selinexor:

- SVdX: selinexor, bortezomib y dexametasona, para los pacientes que podían tolerar el uso continuado de bortezomib.
- SdX: selinexor y dexametasona, para los pacientes que tuviesen problemas de tolerancia a bortezomib.

El tratamiento continuó en todos los grupos hasta la evolución de la enfermedad, muerte o toxicidad inaceptable. Con el objetivo de manejar la tolerancia al tratamiento, se permitió la modificación de las dosis de selinexor, dexametasona y bortezomib.

La respuesta al tratamiento se evaluó de acuerdo con los criterios del IMWG (31). Las evaluaciones del MM se llevaron a cabo cada 3 semanas hasta la semana 37 (12 evaluaciones) y posteriormente, cada 5 semanas hasta el final del estudio. Tras la interrupción del tratamiento de estudio, los pacientes serán seguidos para evaluar la supervivencia cada 3 meses hasta el final del estudio (es decir, cuando el último paciente tratado en el estudio haya sido seguido hasta 5 años después de su última dosis de SVd/Vd/SVdX/SdX).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el CRI. Las variables secundarias clave de eficacia fueron:

- TRG (tasa de respuesta global), evaluada por el CRI y definida como cualquier respuesta igual o mejor a una respuesta parcial (RP), es decir, RP, RP muy buena (RPMB), respuesta completa (RC) o RC rigurosa (RCr).
- Tasas de respuesta en cualquier momento previo a la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, medidas de forma agrupada y por separado para las siguientes respuestas: \geq RPMB, \geq RC, \geq RCr y enfermedad mínima residual-negativa (EMR-negativa) para los pacientes que alcanzaron una RC o RCr.

Otras variables secundarias evaluadas incluyeron la supervivencia global (SG), duración de la respuesta (DR), TRG y SLP para los pacientes SVdX, tiempo hasta el siguiente tratamiento, tiempo hasta la respuesta y SLP2 (definida como el tiempo transcurrido entre la primera dosis del tratamiento de estudio y la primera fecha en la que se detecte progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa con el tratamiento posterior). Además, se evaluó la neuropatía periférica mediante resultados reportados por el paciente con el instrumento QLQ-CIPN20, así como la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mediante los instrumentos QIQ-C30 y EQ-5D-5L.

Se planificaron dos análisis intermedios previos al análisis final; posteriormente, se modificó el protocolo para llevar a cabo el análisis final en el momento del segundo análisis intermedio. El análisis principal se llevó a cabo por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés: intention to treat), aunque se realizó también un análisis de apoyo por protocolo (PP). Adicionalmente, se llevaron a cabo diversos análisis de sensibilidad utilizando distintas reglas de censura y definición de eventos para evaluar la SLP (30).

Se aleatorizó a un total de 402 pacientes: 195 al grupo SVd (todos los cuales recibieron el tratamiento) y 207 al grupo Vd (de los cuales, 3 no llegaron a recibir tratamiento debido a retirada del consentimiento [n=1], fallecimiento [n=1] y



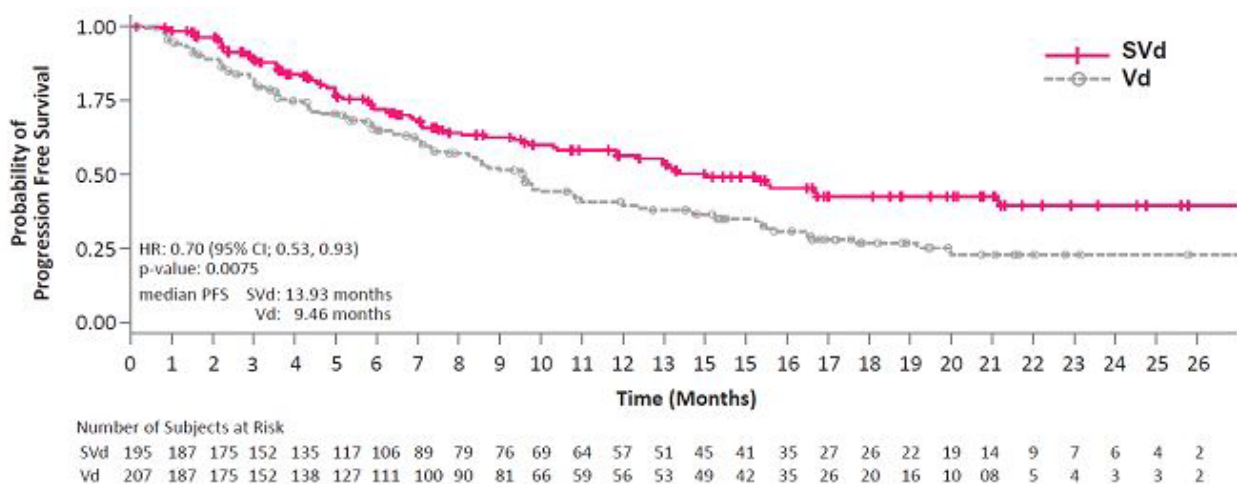
efectos adversos [n=1]). La aleatorización se estratificó en función de los siguientes criterios: terapia previa con IP (sí vs. no), número de regímenes previos frente al MM (1 vs. >1) y gravedad de la enfermedad al inicio del estudio (basada en el sistema internacional de estratificación revisado [R-ISS, por sus siglas en inglés]: estadio III vs. estadio I o II).

Los grupos de tratamiento estuvieron bien balanceados con respecto a las características demográficas basales y las características basales relacionadas con la enfermedad. La mediana de edad de los pacientes fue de 66 y 67 años en los brazos SVd y Vd, respectivamente, siendo la mayor parte de los pacientes incluidos de edad ≥ 65 años (55,9% en SVd y 63,8% en Vd) y en torno al 20% ≥ 75 años. El estudio incluyó más hombres que mujeres (59,0% y 55,6% de hombres en los grupos SVd y Vd, respectivamente) y la raza fue predominantemente blanca (82,6% y 79,7%, respectivamente). El 50,8% y el 47,8% de los pacientes de los grupos SVd y Vd, respectivamente, habían recibido 1 régimen de tratamiento previo frente al MM; el 33,3% y el 30,9%, respectivamente, habían recibido 2 regímenes previos y el 15,9% y 21,3% de los pacientes habían recibido 3 regímenes previos. En la tabla 2 del anexo se indican los tratamientos frente al MM a los que los pacientes habían estado expuestos previamente a su entrada en el estudio y la tabla 3 del anexo recoge la proporción de pacientes refractarios a tratamientos específicos.

La tabla 4 del anexo recoge los resultados de SLP, SG y TRG en el momento del análisis principal del estudio BOSTON.

De los 207 pacientes asignados al brazo Vd, hubo 63 que cruzaron a SVdX y 11 a SdX tras presentar progresión de la enfermedad. La supervivencia libre de progresión en el brazo control (Vd) fue similar a la reportada en estudios recientes (30). En el momento del análisis principal, la combinación SVd demostró superioridad frente a Vd, con una mejora estadísticamente significativa en la mediana de SLP (13,93 vs. 9,46 meses) y un hazard ratio (HR) de 0,70 (IC95%: 0,53-0,93; $p=0,0075$). La figura 1 muestra la curva de Kaplan Meier para el análisis principal de la SLP. La figura 1 del anexo muestra la curva de Kaplan Meier para la SLP en una actualización posterior solicitada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la SLP para los pacientes tratados con SVd o Vd en el análisis del CRI en la población ITT (análisis principal).



En un análisis post-hoc, se analizaron los resultados de eficacia y seguridad de aquellos pacientes asignados al brazo SVd a los que se les redujo la dosis de selinexor (en función de la gravedad de los eventos adversos) en comparación con aquellos a los que no se les redujo. En el estudio BOSTON, se redujo la dosis de selinexor en 126 pacientes (65%) (dosis media: 71,4 mg/semana). En los pacientes con reducciones de dosis frente a los que no la redujeron, la mediana de SLP fue de 16,6 meses (IC95%: 12,9-no evaluable [NE]) frente a 9,2 meses (IC95%: 6,8-15,5) (32).



Los resultados de la variable principal por lo general fueron consistentes en los múltiples análisis de sensibilidad llevados a cabo (incluyendo análisis según las reglas de censura de la EMA). Sin embargo, cuando la interrupción del tratamiento por cualquier motivo se consideró como evento para la SLP, no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento, obteniéndose una mediana de SLP de 6,7 meses (IC95%: 5,75-7,66) en el brazo SVd y de 6,97 meses (IC95%: 5,78-8,34) en el brazo Vd ($p=0,33$). Las TRG para los pacientes que interrumpieron el tratamiento sin haber alcanzado un evento fueron similares a las obtenidas en la población global y superiores en el brazo SVd ($N=78$; TRG=76,9%) que en el brazo Vd ($N=49$; TRG=63,3%) (30).

Los análisis de subgrupos mostraron resultados consistentes sobre la SLP independientemente de la edad, género, número de regímenes previos de terapia frente al MM, trasplante de células madres, presencia de anomalías cromosómicas indicativas de un alto riesgo, nivel de función renal, estado frágil o en forma y puntuación ECOG basal. Se encontraron diferencias más marcadas en el subgrupo de pacientes que no habían recibido IP previamente (HR=0,259; IC95%: 0,112-0,599) vs. los pacientes previamente tratados con IP (HR=0,78; IC95%: 0,58-1,06) (p de interacción=0,0168).

La TRG fue del 76,4% (IC95%: 69,8-82,2) en el brazo SVd y del 62,3% (IC95%: 55,3-68,9) en el brazo Vd, con un odds ratio (OR) de 1,963 (IC95%: 1,264-3,047; $p=0,0012$). Las tasas de \geq RPMB fueron del 44,6% y el 32,4% en los brazos SVd y Vd, respectivamente (OR=1,659; IC95%: 1,099-2,505; $p=0,0082$), y las tasas de RC/RCr fueron del 7,2%/9,7% en el brazo SVd y del 4,3%/6,3% en el brazo Vd ($p=0,037$). De 33 pacientes con RC o RCr en el brazo SVd, 9 presentaron EMR-negativa frente a 8 de 22 en el brazo Vd. Los análisis de subgrupos mostraron resultados de TRG y tasas de \geq RPMB consistentes con los encontrados en la población global (30). En los pacientes a los que se les redujo la dosis de selinexor, la TRG fue del 81,7% (IC95%: 73,9-88,1) y en aquellos pacientes a los que no se les redujo la dosis de selinexor, la TRG fue del 66,7% (IC95%: 54,3-77,6%) (32).

En el momento del análisis principal, la mediana de SG no se había alcanzado en el brazo SVd y fue de 24,97 meses (IC95%: 23,49-no evaluable) en el brazo Vd (HR=0,84; IC95%: 0,57-1,23; $p=0,8330$). En el análisis actualizado a fecha de 15 de febrero de 2021, la mediana de SG fue de 36,67 meses (IC95%: 30,19-no evaluable) en el brazo SVd y de 32,76 (IC95%: 27,83-no evaluable) en el brazo Vd (HR=0,88; IC95%: 0,63-1,22; $p=0,8350$). En una actualización de datos posterior (22 de marzo de 2022), se habían producido un total de 74 fallecimientos en el grupo SVd (37,9%) y 83 en el grupo Vd (40,1%), siendo la SG consistente con los análisis anteriores, sin que se detecte un efecto negativo sobre la SG por la adición de selinexor a la combinación de bortezumib y dexametasona. En este último análisis, el HR estimado (teniendo en cuenta el efecto del *crossover*) fue de 0,88 (IC95%: 0,64-1,22) (figura 2 del anexo). La mediana de SG fue similar en pacientes previamente sometidos a trasplante de células madre (36,67 meses; IC95%: 31,74-no evaluable) que en aquellos no sometidos a trasplante de células madre (31,41 meses; IC95%: 26,68-no evaluable).

La mediana de duración de la respuesta en pacientes con RP o mejor confirmada fue de 20,3 meses (IC95%: 12,55-no evaluable) en el brazo SVd y de 12,9 meses (IC95%: 9,26-15,77) en el brazo Vd ($p=0,1364$). En el análisis actualizado, las medianas de DR fueron de 17,3 meses (IC95%: 12,55-26,25) y de 12,9 meses (IC95%: 9,26-15,77), respectivamente ($p=0,1103$).

Un total de 69 pacientes del brazo SVd (35,4%) y 116 del brazo Vd (56,0%) recibieron un tratamiento posterior para el MM. La mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento fue de 16,13 meses en el brazo SVd y de 10,84 meses en el brazo Vd ($p=0,0012$). La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,41 y 1,61 meses, respectivamente ($p<0,0001$).

Las puntuaciones basales en los cuestionarios de calidad de vida EORTC-QLQ-CIPN20 y EORTC-QLQ-C30 fueron similares entre los grupos de tratamiento. Durante el estudio, se observó un cambio menor en el brazo SVd en la escala sensorial de EORTC-QLQ-CIPN20 ($p=0,0038$), indicando menor carga sintomática sensorial, sin que se detectasen cambios entre los brazos de tratamiento en las escalas motora y autónoma. Los pacientes del brazo Vd mostraron mayor puntuación en los síntomas de neuropatía periférica, especialmente durante los primeros 169 días del estudio (cuando los pacientes de este brazo estaban recibiendo bortezumib 2 veces a la semana). Con respecto al



cuestionario EORTC-QLQ-C30, durante el estudio los pacientes del brazo SVd presentaron puntuaciones menores en el dominio cognitivo (indicando un peor funcionamiento) y superiores en el dominio social (indicando un mejor funcionamiento), sin diferencias importantes en el resto de dominios funcionales. En cuanto a los síntomas, los pacientes del brazo SVd presentaron peores puntuaciones relativas a náuseas/vómitos y descenso del apetito, así como en estreñimiento. Aunque la puntuación de la fatiga se mantuvo igualada entre los brazos de tratamiento durante los 3 primeros meses, a partir de ahí la puntuación fue mayor (indicando peores síntomas) en el brazo SVd. La puntuación de dolor fue inferior en el brazo SVd (indicando una mejora de este síntoma). En el análisis post-hoc que comparó los pacientes asignados a SVd que redujeron la dosis de selinexor frente a los que no la redujeron, se observó una mejora de la calidad de vida en los primeros. El mejor cambio medio desde el inicio en la escala EORTC QLQ-C30 (estado global de salud) fue de $10,0 \pm 20,5$ en los pacientes que redujeron la dosis de selinexor, frente a $4,0 \pm 20,9$ en los pacientes sin reducciones de dosis (32).

En un análisis post-hoc, se analizaron los resultados de eficacia para el subgrupo de pacientes refractarios a lenalidomida (no pre-especificado); las medianas de SLP fueron de 10,2 meses y 7,1 meses en los grupos SVd y Vd, respectivamente (HR=0,52; IC95%: 0,31-0,88; p=0,012) y las medianas de SG (ajustada para el *crossover*) fueron 26,7 vs. 18,6 meses, respectivamente (HR=0,53; IC95%: 0,3-0,95; p=0,03) (33).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En general, el diseño del estudio BOSTON se considera aceptable; la población incluida se considera representativa de la población diana para la indicación autorizada y los pacientes europeos están bien representados. Sin embargo, cuenta con algunas limitaciones que conviene mencionar.

Por un lado, los pacientes del grupo SVd recibieron aproximadamente un 40% menos de bortezomib y un 25% menos de dexametasona que los pacientes del grupo Vd, lo que impide el enmascaramiento, por lo que se trata de un estudio con diseño abierto. El régimen Vd como grupo control, es aún una opción aceptable de tratamiento para pacientes con MMRR, sin embargo, el margen de mejora para pacientes previamente tratados con bortezomib parece limitado, por lo que en la actualidad puede considerarse un tratamiento subóptimo y existen otras opciones autorizadas (Rd, KRd, EloRd). Aunque la comparación con el régimen Vd es suficiente para la autorización de comercialización de la combinación SVd, no es de mucha utilidad para posicionar esta combinación entre las alternativas terapéuticas disponibles actualmente.

Durante el curso del ensayo, el protocolo sufrió varias modificaciones. Una modificación importante fue que se adelantó el análisis principal al momento previsto para el segundo análisis intermedio. La justificación para este cambio fue que no era esperable que se produjesen los 267 eventos previstos en un periodo de tiempo razonable. No obstante, los resultados continúan siendo estadísticamente significativos cuando en lugar de utilizar el umbral de p previsto para el análisis principal (0,025) se utiliza el resultante de la función de gasto alfa planificada para el segundo análisis secundario (0,0103), lo que apoya la fiabilidad de los resultados. Por otro lado, se llevaron a cabo inspecciones de buenas prácticas clínicas en las que se encontraron hallazgos críticos, identificándose un riesgo potencial de sesgo en las evaluaciones del comité de revisión independiente, lo cual, teniendo además en cuenta que se trata de un estudio abierto, pone en cuestión la robustez y fiabilidad de los resultados. Para abordar este problema, se llevaron a cabo diversos análisis de sensibilidad que produjeron resultados consistentes con el análisis principal (30).

Seguridad

Los datos de seguridad de la combinación SVd para esta indicación proceden principalmente del estudio BOSTON, con 195 pacientes aleatorizados al brazo SVd y 207 al brazo Vd. Como ya se ha mencionado previamente, los pacientes del brazo SVd recibieron bortezomib una vez a la semana, mientras que los pacientes del brazo Vd lo recibieron 2 veces a la semana durante los primeros 8 ciclos (de acuerdo con la ficha técnica de bortezomib). Adicionalmente, se

dispone de datos de seguridad del estudio STOMP (KCP-330-017), de fase 1b/2, con 42 pacientes tratados con SVd. Los datos del estudio STOMP se consideran de apoyo, ya que no todos los pacientes de este estudio recibieron las dosis de SVd recomendadas.

En general, la incidencia de efectos adversos (EA) fue superior en los pacientes tratados con SVd que en los tratados con Vd. Los EA más frecuentes fueron trombocitopenia (62,1% vs. 27,5% de los pacientes de los grupos SVd y Vd del estudio BOSTON, respectivamente), náuseas (50,3% vs. 10,3%), fatiga (42,1% vs. 18,1%), anemia (37,4% vs. 23,5%), reducción del apetito (35,4% vs. 5,4%) y diarrea (33,3% vs. 25,5%). La neuropatía periférica fue más frecuente en el brazo Vd (48,5% de los pacientes frente al 33,3% de los pacientes del grupo SVd). Otros EA menos frecuentes, pero con mayor incidencia en el grupo SVd, fueron: deficiencia visual (7,2% vs. 2,0%), infección del tracto respiratorio superior (20,5% vs. 14,7%), nasofaringitis (11,8% vs. 4,9%), shock séptico (2,1% vs. 0), hiponatremia (7,7% vs. 1,5%), hipofosfatemia (8,7% vs. 3,4%), mareos (12,3% vs. 4,4%), disgeusia (6,7% vs. 0,5%), estado confusional (8,2% vs. 1,0%), depresión (3,6% vs. 0) y dolor orofaríngeo (7,2% vs. 2%). Los EA cardíacos también fueron más frecuentes en el brazo SVd (17,4% vs. 7,8%), aunque no parece que sea debido a ningún EA en particular (30). También se produjeron más EA de hemorragias en el grupo SVd (17,4% vs. 7,4%), aunque la mayor parte fueron de grado 1 o 2. Las hemorragias graves ocurrieron en 7 pacientes del grupo SVd y 1 del grupo Vd; estas incluyen 2 eventos fatales: una hemorragia cerebral y un shock hemorrágico. La hemorragia cerebral ocurrió tras una única dosis de selinexor y en el contexto de enfermedad progresiva, por lo que su relación con el tratamiento es poco probable; sin embargo, no se puede descartar una relación entre el evento de shock hemorrágico y el tratamiento con selinexor, ya que ocurrió en un paciente con trombocitopenia, que es un EA conocido de selinexor.

Los EA de grado ≥ 3 se produjeron en el 78,5% de los pacientes del grupo SVd y el 56,4% de los pacientes del grupo Vd. Los más frecuentes fueron: trombocitopenia (40,5% y 17,6%), anemia (16,4% y 9,8%), fatiga (13,3% y 1,0%), neumonía (12,3% y 10,3%), neutropenia (9,2% y 3,4%) y cataratas (11,3% y 2,0%). La neuropatía periférica de grado ≥ 3 se reportó en el 8,8% de los pacientes del grupo Vd frente al 4,6% de los pacientes del grupo SVd.

Se produjeron 10 eventos de sobredosis en el grupo SVd (5,1%), 7 de ellos debidos a sobredosis de selinexor. De los 10 pacientes, 5 tuvieron un EA. También hubo un paciente que tomó por error 320 mg de selinexor y sufrió un EA grave de embolismo pulmonar que se resolvió. No se reportaron otros EA graves relacionados con sobredosis. Los errores de medicación se han incluido como un riesgo potencial importante en el plan de gestión de riesgos (30).

En el estudio BOSTON se produjeron 147 fallecimientos: 68 (34,9%) del brazo SVd y 79 (38,7%) del brazo Vd. La causa del fallecimiento más frecuente fue la progresión de la enfermedad, con incidencia similar en ambos grupos de tratamiento (33/68 pacientes del grupo SVd [48,5%] y 35/80 pacientes del grupo Vd [43,8%]). Un total de 34 pacientes (8,5%) fallecieron durante el tratamiento o en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis, con una frecuencia similar en ambos brazos de tratamiento (8,2% y 8,8% en SVd y Vd, respectivamente). La incidencia de EA que conllevaron la muerte fue similar en ambos brazos de tratamiento: 13 pacientes del brazo SVd (6,7%) y 14 pacientes del brazo Vd (6,9%). Los EA que conllevaron la muerte más comunes fueron neumonía (1,5%) y sepsis (1,5%) en el grupo SVd y neumonía (2,0%) en el grupo Vd.

Un total de 13 pacientes de la población SVdX (20,3%) y 1 de SdX (7,7%) fallecieron dentro de los 30 días desde la última dosis; 9 de los pacientes del grupo SVdX (14,1%) y el paciente del grupo SdX (7,7%) fallecieron debido a EA.

Los EA graves fueron más frecuentes en el brazo SVd que en el brazo Vd (54,4% vs. 38,7%, respectivamente). Los EA graves que se consideraron relacionados con el tratamiento se produjeron en el 29,7% de los pacientes del grupo SVd y el 11,8% de los pacientes del grupo Vd. Los EA graves más frecuentes (independientemente de la relación de causalidad) fueron neumonía (14,8% vs. 13,2%), cataratas (4,6% vs. 0) y sepsis (4,1% vs. 1,0%).

Se reportaron EA que llevaron a la interrupción del tratamiento en 41 pacientes (21,0%) del grupo SVd y 34 (16,7%) del grupo Vd. El EA que más frecuentemente llevó a la interrupción del tratamiento fue la neuropatía periférica, con una

incidencia superior en el grupo Vd (7,8% frente a 4,6% en SVd). La proporción de pacientes con EA que llevaron a una reducción de dosis fue superior en el brazo SVd (72,3%) que en el brazo Vd (52,0%). Los EA que más frecuentemente llevaron a una reducción de dosis fueron: neuropatía periférica (SVd: 20,0%; Vd: 28,4%), trombocitopenia (SVd: 33,3%; Vd: 4,4%) y fatiga (SVd: 10,8%, Vd: 2,5%).

En pacientes ≥ 65 años se ha observado una mayor frecuencia de EA graves (56,0% frente a un 46,5% en pacientes más jóvenes) e interrupciones del tratamiento debido a EA (27,5% vs. 12,8%); sin embargo, en el brazo control se observa un patrón similar. Los EA más frecuentes en pacientes ancianos fueron fatiga, mareos y confusión. El perfil de seguridad de selinexor también parece más desfavorable en mujeres, entre las que se ha observado una mayor incidencia de EA de grado 4 (21,3% en mujeres frente a 14,8% en hombres), EA graves (61,3% vs. 45,2%), reducciones de dosis (78,8% vs. 67,8%), interrupciones de dosis (91,3% vs. 81,7%) e interrupciones del tratamiento (26,3% vs. 17,4%). Los EA que se notificaron con mayor frecuencia en mujeres que en hombres fueron náuseas, fatiga, diarrea, pérdida de peso, vómitos, infecciones del tracto respiratorio superior, neutropenia, edema periférico e hipocalemia. La mayor incidencia de algunos EA en mujeres podría ser debido a un menor peso corporal y, por tanto, mayor exposición a selinexor.

En el brazo SVd se incluyeron 25 pacientes con insuficiencia hepática leve y ninguno con insuficiencia hepática moderada. En estos pacientes se observó una mayor incidencia de EA de grado 3/4 (84,0% vs. 77,2%), EA graves (72,0% vs. 52,1%) y EA que conllevaron la muerte (12,0% vs. 6,6%) que en pacientes con función hepática normal. Sin embargo, el número de pacientes con insuficiencia hepática leve es muy reducido y las diferencias observadas no parecen deberse a ningún EA en particular.

Los datos de reacciones adversas reportadas con el uso post-comercialización de selinexor son consistentes con el perfil de seguridad identificado en los estudios (30).

EA de especial interés

- Trombocitopenia: se reportó trombocitopenia en el 62,1% de los pacientes tratados con SVd, siendo el 40,5% de los eventos de grado 3/4 y 3 EA graves. Estos eventos se abordaron con modificación de dosis, agonistas del receptor de trombopoyetina y factores de crecimiento de plaquetas y transfusiones de plaquetas. Entre los pacientes con trombocitopenia de grado ≥ 3 , se notificaron eventos de sangrado en 4 pacientes del grupo SVd (5,1%) y 2 del grupo Vd (5,6%). Por tanto, a pesar de la mayor frecuencia de trombocitopenia en el brazo SVd, esta no parece asociarse con un incremento en los eventos de sangrado.
- Neutropenia: se reportó neutropenia en 31 pacientes del grupo SVd (15,9%) y 14 del grupo Vd (6,9%). Se notificaron eventos de grado 3/4 en el 9,7% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Estos eventos se abordaron con modificaciones de dosis y tratamiento con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).
- Sepsis: en el brazo SVd se notificaron 8 EA de sepsis (4,1%) frente a 2 en el brazo Vd (1,0%). Este desbalance se debe principalmente a 4 casos notificados en la India (3 de ellos fatales), posiblemente debido a un manejo inadecuado de estos pacientes. Tras la implementación de medidas adicionales en la India, no se identificaron casos adicionales y los EA graves se redujeron.
- Infecciones oportunistas: la incidencia de infecciones oportunistas fue del 8,2% en el grupo SVd y del 4,4% en el grupo Vd. La incidencia de EA graves fue similar en ambos grupos de tratamiento (1,5% vs. 1%) y no se reportaron eventos fatales. Las infecciones oportunistas más frecuentes fueron infecciones por *Candida*, herpes zóster, herpes y virus respiratorio sincitial. Las infecciones oportunistas graves que se notificaron en el brazo SVd fueron dos eventos de infección por virus respiratorio sincitial y un evento de meningitis tuberculosa.



- Visión borrosa y cataratas: la incidencia de cataratas fue superior en el brazo SVd (23,6%) que en el brazo Vd (7,4%). Se reportaron 11 casos de cataratas de grado 3/4 en el brazo SVd (11,3%) frente a 4 (2,0%) en el brazo Vd. Se produjeron 9 eventos graves en el brazo SVd frente a ninguno en el brazo Vd.
- Toxicidad neurológica: se notificó toxicidad neurológica en 48 pacientes del brazo SVd (24,6%) frente a 16 en el brazo Vd (7,8%). En el grupo SVd se reportaron 8 eventos de grado 3 (4,1%) y 3 graves (1,5%). Los eventos más frecuentes fueron mareos y confusión. La mayoría de estos eventos se consideraron relacionados con el tratamiento con selinexor.
- Eventos cardiovasculares: Se reportaron en el 10,8% de los pacientes del grupo SVd y el 3,4% de los pacientes del grupo Vd. Se presentaron EA de grado 3 en el 1,5% y el 0,5% de los pacientes de los grupos SVd y Vd, respectivamente, y EA graves en el 2,6% y el 1,0% de los pacientes, respectivamente. Los más frecuentes fueron taquicardia y fibrilación auricular. La taquicardia ya está incluida como un EA de selinexor. En el caso de la fibrilación auricular, no se ha podido establecer una relación clara con el tratamiento con selinexor.
- Síndrome de lisis tumoral: no se ha reportado ningún caso de síndrome de lisis tumoral en el estudio BOSTON.

Valoración del beneficio clínico

El tratamiento con la combinación SVd ha mostrado una mejora significativa en SLP en comparación con el régimen Vd estándar en pacientes adultos con MM que han recibido al menos un régimen de tratamiento previo. Estos resultados han mostrado consistencia con múltiples análisis de sensibilidad y de subgrupos pre-especificados. Adicionalmente, el beneficio en términos de SLP está apoyado por varias variables secundarias, como la TRG, la tasa de \geq RPMB, DR o el tiempo hasta la siguiente terapia. Por otro lado, los resultados de SG no muestran evidencia de un efecto perjudicial de la combinación SVd, teniendo en cuenta además que el ensayo permitió que los pacientes del brazo Vd con progresión de la enfermedad cruzasen al brazo SVd.

Discusión

A pesar de los importantes avances en el tratamiento del MM, éste se sigue considerando una enfermedad incurable en la que las recaídas son comunes incluso tras haber alcanzado la remisión completa (1). 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 (19, 21).

Las guías actuales abordan el tratamiento de los pacientes con MM que han recibido al menos una línea previa de tratamiento en función de si han sido expuestos o son refractarios al tratamiento con lenalidomida. De esta forma, para los pacientes no expuestos o no refractarios al tratamiento con lenalidomida se recomiendan tratamientos basados en lenalidomida y dexametasona (Rd). En la UE están autorizadas las combinaciones KRd (34), DaraRd (35), EloRd (36) e IRd (37). No obstante, teniendo en cuenta que la lenalidomida en monoterapia es el único fármaco de mantenimiento autorizado actualmente en la UE, es previsible que el uso como segunda línea de tratamiento de combinaciones que contengan lenalidomida sea limitado. Además, el nuevo paradigma que incluye la combinación DaraRd entre las opciones recomendadas en primera línea (un anticuerpo ant-CD38 y un inmunomodulador), limita el número de alternativas terapéuticas para los pacientes refractarios a los dos mecanismos de acción (19). Por lo tanto, existe una necesidad de fármacos eficaces y bien tolerados que ofrezcan un cambio en el mecanismo de acción en pacientes con MMRR después de la terapia de primera línea. Se dispone de diversas combinaciones que no contienen



lenalidomida y que pueden ser preferentes para pacientes refractarios o previamente tratados con la misma; en la UE están autorizadas las siguientes combinaciones:

- Bortezomib y dexametasona (Vd) junto con un tercer fármaco, que puede ser selinexor (SVd), pomalidomida (PVd), daratumumab (DaraVd) o panobinostat (PanVd).
- La combinación de carfilzomib y dexametasona (Kd) sola o junto con un tercer fármaco: daratumumab (DaraKd) o isatuximab (IsaKd).
- La combinación de pomalidomida y dexametasona (Pd) junto con un tercer fármaco: daratumumab (DaraPd) o isatuximab (IsaPd).

La tabla 1 del anexo recoge las principales características de estas combinaciones.

El régimen PVd demostró un aumento en la SLP frente a Vd (11,2 vs. 7,1 meses; HR=0,61; IC95%: 0,49-0,77) con una mediana de seguimiento de 15,9 meses, en un estudio de fase 3 aleatorizado y abierto que incluyó un 100% de pacientes previamente expuestos a lenalidomida, un 70% de pacientes refractarios a lenalidomida y un 73% de pacientes tratados previamente con bortezomib. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo. En el subgrupo pre-especificado de pacientes refractarios a lenalidomida, los resultados de SLP fueron consistentes con el análisis principal (HR=0,65; IC95%: 0,50-0,84). Según un análisis intermedio con una mediana de seguimiento de 26,2 meses, la mediana de SG fue de 40,5 meses en el grupo PVd y de 30,5 meses en el grupo Vd (HR=0,91; IC95%: 0,7-1,18) (38, 39).

El régimen DaraVd demostró un beneficio en SLP frente a Vd con un HR=0,39 (IC95%: 0,28-0,53) tras una mediana de seguimiento de 7,4 meses, en un estudio aleatorizado y abierto que excluyó a los pacientes refractarios a bortezomib. Aproximadamente el 22% de los pacientes incluidos presentaban citogenética de alto riesgo, el 33% eran refractarios a inmunomoduladores y el 28% eran refractarios a lenalidomida. En un análisis actualizado con una mediana de seguimiento de 40 meses, la mediana de SLP fue de 16,7 meses en el brazo DaraVd y de 7,1 meses en el brazo Vd (HR=0,31; IC95%: 0,24-0,39). En el subgrupo pre-especificado de pacientes que habían recibido una línea de terapia previa, la mediana de SLP fue de 27,0 meses en el grupo DaraVd vs. 7,9 meses en el grupo Vd (HR=0,22; IC95%: 0,15-0,32; p<0,0001). En el subgrupo pre-especificado de pacientes refractarios a inmunomoduladores también se observó un beneficio en términos de SLP (HR=0,46; IC95%: 0,31-0,66). Adicionalmente, este régimen ha demostrado una ventaja en la SG con respecto al grupo Vd, con medianas de SG de 49,6 vs. 38,5 meses, respectivamente (HR=0,74; IC95%: 0,59-0,92; p=0,0075). Con respecto al subgrupo de pacientes que sólo había recibido una línea de terapia previa, la mediana de SG no se alcanzó en los pacientes tratados con DaraVd (tras una mediana de seguimiento de 73,2 meses) y fue de 47,0 meses en el grupo Vd (HR=0,56; IC95%: 0,39-0,80). Lo mismo ocurrió con el subgrupo de pacientes refractarios a inmunomoduladores, (HR=0,96; IC95%: 0,67-1,38) (35, 40, 41).

El régimen Kd demostró su eficacia en un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto y multicéntrico en comparación con el régimen Vd. El estudio incluyó un 54% de pacientes tratados previamente con bortezomib, un 38% tratados previamente con lenalidomida y un 25% de pacientes refractarios a lenalidomida. El 23% de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo. El estudio mostró una mejora significativa en la SLP en pacientes del grupo Kd respecto a Vd, con medianas de SLP de 18,7 meses vs. 9,4 meses, respectivamente (HR=0,53; IC95%: 0,44-0,65; p<0,0001). Tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 37 meses, se observó una mejora estadísticamente significativa en la SG en pacientes del grupo Kd en comparación con Vd, con medianas de SG de 47,6 meses vs. 40,0 meses, respectivamente (HR=0,79; IC95%: 0,65-0,96; p=0,010). En un análisis exploratorio de subgrupos, se analizaron, entre otros, los resultados del subgrupo de pacientes refractarios a lenalidomida para la SLP (HR=0,80; IC95%:0,57-1,11) y SG (HR=0,86; IC95%: 0,62-1,18) (34, 42, 43).

El régimen DaraKd ha demostrado un beneficio en SLP frente a Kd (mediana de SLP no alcanzada en DaraKd vs. 15,8 meses en Kd), con un HR=0,63 (IC95%: 0,46-0,85), tras una mediana de seguimiento de 17 meses en un ensayo



aleatorizado y abierto que incluyó un 90% de pacientes pretratados con bortezomib, un 29% de pacientes refractarios al mismo y un 33% de refractarios a lenalidomida. Aproximadamente el 16% de los pacientes incluidos presentaban citogenética de alto riesgo. Los resultados actualizados tras una mediana de 50 meses de seguimiento muestran medianas de SLP de 28,4 meses en el grupo DaraKd vs. 15,2 meses en el grupo Kd (HR=0,64; IC95%: 0,49-0,83) y medianas de SG de 50,8 vs. 43,6 meses, respectivamente (HR=0,78; IC95%: 0,60-1,03; p=0,042). En el subgrupo pre-especificado de pacientes refractarios a lenalidomida el HR para la SG fue de 0,69 (IC95%: 0,46-1,05) (34, 44).

La combinación DaraPd está indicada en aquellos pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo que contuviese un IP y lenalidomida y son refractarios a lenalidomida. En un estudio de fase 3 aleatorizado y abierto, la mediana de SLP en los pacientes tratados con DaraPd fue de 12,4 meses frente a 6,9 meses en los pacientes tratados con Pd (HR=0,63; IC95%: 0,47-0,85). En el subgrupo pre-especificado de pacientes refractarios a lenalidomida, el HR para la SLP fue de 0,66 (IC95%: 0,49-0,90). Con una mediana de seguimiento de 39,6 meses, la mediana de SG fue de 34,4 meses en el brazo DaraPd y de 23,7 meses en el brazo Pd (HR=0,82; IC95%: 0,61-1,11). La mayoría de los pacientes eran refractarios a lenalidomida (80%), un IP (48%) o tanto a un inmunomodulador como a un IP (42%) y aproximadamente el 35% presentaban citogenética de alto riesgo. Esta combinación también está indicada en pacientes que han recibido al menos 2 tratamientos previos incluyendo lenalidomida y un IP y han presentado progresión durante o después del último tratamiento (35, 45).

El régimen IsaKd mostró una mejora en SLP frente a Kd, con una mediana de 35,65 meses frente a 19,15 meses en el grupo Kd (HR=0,58; IC95,4%: 0,42-0,79), en un estudio de fase 3 aleatorizado y abierto. El 89,7% de los pacientes incluidos habían sido tratados previamente con un IP, siendo el 33,1% refractarios. El 78,1% de los pacientes habían recibido inmunomoduladores previamente, siendo el 45,0% refractarios (incluyendo un 32,8% de refractarios a lenalidomida). El 20,5% de los pacientes eran refractarios tanto a IP como a inmunomoduladores. El 24,2% de los pacientes presentaba anomalías cromosómicas de alto riesgo (46). En la población de pacientes refractarios a lenalidomida, se mantiene el beneficio de IsaKd vs. Kd en términos de SLP (HR=0,59; IC95%: 0,35-0,97). Con una mediana de seguimiento de 56,61 meses, la mediana de SG no se alcanzó en el brazo de IsaKd frente a 50,6 meses del brazo Kd (HR=0,59; IC95%: 0,61-1,20) (46, 47).

Con respecto a la combinación IsaPd, está indicada en pacientes que han recibido al menos 2 tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un IP y han mostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. Demostró un beneficio en términos de SLP frente a Pd (11,53 meses vs. 6,47), con un HR=0,596 (IC95%: 0,436-0,814). El 92,5% de los pacientes incluidos en el estudio eran resistentes a lenalidomida, el 75,9% a un IP y el 72,6% a un inmunomodulador y un IP. El 19,5% de los pacientes presentaban anomalías cromosómicas de alto riesgo (46). En el subgrupo de pacientes refractarios a lenalidomida, el HR para la SLP fue de 0,59 (IC95%: 0,43-0,82) y para la SG, de 0,79 (IC95%: 0,59-1,05) (48, 49).

La combinación PanVd está indicada para pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos 2 tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador. Ha demostrado mejorar la SLP con respecto al tratamiento con Vd, con medianas de SLP de 12,0 y 8,1 meses, respectivamente (HR=0,63; IC95%: 0,52-0,76). La mediana de SG fue de 40,3 y 35,8 meses, respectivamente (HR=0,94; IC95%: 0,78-1,14) (43).

Por su parte, la combinación SVd ha demostrado mejorar la SLP con respecto a la combinación Vd, con un HR de 0,70 (IC95%: 0,53-0,93; p=0,0075) y una mediana de SLP de 13,93 meses frente a 9,46 meses, respectivamente. La TRG fue del 76,4% en el brazo SVd y del 62,3% en el brazo Vd (OR=1,963; IC95%: 1,264-3,047; p=0,0012). Hasta el momento, no se ha demostrado un beneficio en términos de SG de la combinación SVd con respecto a Vd, si bien tampoco se observa un efecto perjudicial sobre la misma. En el subgrupo de pacientes refractarios a lenalidomida, el HR para la SLP fue de 0,52 (IC95%: 0,31-0,88) (33).

El estudio BOSTON excluyó a los pacientes con isquemia sintomática, anomalías de conducción no controladas clínicamente relevantes, insuficiencia cardíaca congestiva de clase ≥ 3 o fracción de eyección del ventrículo izquierdo

<40%, así como los pacientes que hubiesen sufrido un infarto de miocardio en los 3 meses previos al inicio del primer ciclo. Por tanto, no se dispone de datos en pacientes de estas características. Con respecto a la seguridad, la adición de selinexor a Vd implica un incremento en la toxicidad, con mayor incidencia en EA de grado 3/4, EA graves, modificaciones de dosis e interrupciones del tratamiento. La incidencia de neuropatía periférica fue inferior en el brazo SVd que en el brazo Vd debido a la menor dosis de bortezomib recibida con la combinación SVd. En general, el perfil de seguridad de la combinación SVd es consistente con los perfiles de seguridad ya conocidos de sus componentes.

Recientemente, se ha publicado un análisis post-hoc del estudio BOSTON en el que se analizan los resultados de eficacia y seguridad de aquellos pacientes aleatorizados a SVd que redujeron la dosis de selinexor (en función de la gravedad de los EA presentados) en comparación con aquellos que no redujeron la dosis de selinexor. De acuerdo con este estudio, las tasas de EA se redujeron tras la reducción de dosis. Aunque el estudio sugiere en varias ocasiones que, además, los pacientes que redujeron la dosis obtuvieron mejores resultados de eficacia que los que la mantuvieron (mediana de SLP de 16,6 meses vs. 9,2 meses, respectivamente), esta conclusión es cuestionable teniendo en cuenta que los grupos de pacientes comparados no son resultado de una aleatorización, por lo que los resultados del análisis pueden estar sesgados por factores de confusión importantes; por ejemplo, como los autores mencionan al final de la discusión, la mejora en los resultados de eficacia puede ser debida a la interrupción más temprana del tratamiento en los pacientes que no redujeron la dosis con enfermedad estable o respuesta lenta (28). No obstante, los resultados de SLP de los pacientes que redujeron la dosis son similares o superiores a los de la población global asignada a SVd en el estudio BOSTON, lo que sugiere que es posible reducir la dosis de selinexor con el objetivo de controlar los EA, tal y como se recoge en el resumen de las características del producto, sin que aparentemente se vea perjudicada su eficacia (44).

El 38,3% de los pacientes incluidos en el estudio BOSTON habían sido previamente expuestos a lenalidomida y el 26,4% eran refractarios a la misma, por lo que la combinación SVd constituye una opción válida de tratamiento tanto para pacientes previamente expuestos o refractarios a lenalidomida como para pacientes no expuestos previamente a la misma. Además, los resultados de eficacia del subgrupo de pacientes refractarios a lenalidomida son consistentes con los obtenidos en la población global. En contraste, los ensayos clínicos realizados con combinaciones que contienen lenalidomida excluyeron a los pacientes refractarios a la misma, a excepción de un pequeño porcentaje de pacientes del estudio ASPIRE con KRd (7%), que habían mostrado refractariedad a lenalidomida, aunque no en la última línea de tratamiento previa al ensayo (34, 35, 36, 37).

Por otro lado, el 76,4% de los pacientes incluidos en el estudio BOSTON habían recibido tratamiento con algún IP previamente (mayoritariamente bortezomib) y el 14,4% eran refractarios a algún IP, aunque los criterios de inclusión establecían que los pacientes previamente expuestos a IP debían haber mostrado al menos una respuesta parcial a los mismos. Los resultados del análisis de subgrupos muestran una tendencia a un mayor beneficio del régimen SVd en los pacientes no tratados previamente con un IP; sin embargo, también se observa un efecto beneficioso en el subgrupo de pacientes previamente tratados con IP, consistente con el obtenido en la población global. Por tanto, aunque existe la posibilidad de que el tratamiento con SVd sea más beneficioso en pacientes no expuestos a IP, los pacientes previamente expuestos también pueden beneficiarse del mismo.

Por lo tanto, recapitulando, las combinaciones que contienen lenalidomida disponen de escasa o nula evidencia en pacientes refractarios a la misma mientras que los ensayos llevados a cabo con el resto de combinaciones han incluido proporciones variables de pacientes refractarios a lenalidomida u otros inmunomoduladores. Por otro lado, la inclusión de DaraRd entre las opciones recomendadas en primera línea para los pacientes con MMND no candidatos a recibir ASCT, limita el número de alternativas terapéuticas para los pacientes refractarios a los dos mecanismos de acción (inmunomoduladores y anti-CD38) (19).



De entre las combinaciones que no contienen lenalidomida, solo Kd y DaraVd han demostrado hasta el momento un beneficio estadísticamente significativo en términos de supervivencia global en comparación con Vd, aunque hay que tener en cuenta que en los estudios con DaraVd se excluyó a los pacientes refractarios a bortezomib, algo que no ocurre en los estudios llevados a cabo con el resto de combinaciones. Además, no todas las combinaciones se han comparado con Vd; los regímenes DaraKd e IsaKd han mostrado una mejora en la SLP con respecto a Kd (que a su vez demostró mejorar la SG frente a Vd).

Por otro lado, las combinaciones SVd, PomVd, DaraVd, Kd, DaraKd, IsaKd y DaraPd están autorizadas para pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo, aunque DaraPd está autorizada únicamente para pacientes refractarios a lenalidomida. Las combinaciones IsaPd y PanVd están indicadas para pacientes que han recibido al menos 2 tratamientos previos. Otro aspecto diferencial a destacar es la vía de administración: las combinaciones Kd, DaraKd, IsaKd e IsaPd se administran tanto por vía oral como intravenosa mientras que el resto se administran por vía oral y subcutánea (DaraVd y PomVd presentan también la opción de administrarse por vía oral e intravenosa). Por otro lado, con la combinación DaraVd, a partir de la semana 25, solo se administra daratumumab cada 4 semanas, algo que no ocurre con el resto de combinaciones (ver tabla 1 del anexo). También cabe destacar que selinexor presenta un mecanismo de acción novedoso, lo que convierte a la combinación SVd en una opción interesante en segunda línea al ofrecer la oportunidad de un doble cambio de clase de fármaco en pacientes previamente tratados con un anti-CD38 y un agente inmunomodulador (19).

No se dispone de comparaciones directas con ninguna de las combinaciones autorizadas en la UE para pacientes con MM que han recibido previamente al menos una línea de tratamiento. En ausencia de comparaciones directas, es difícil establecer diferencias cuantitativas entre los perfiles de seguridad de las distintas opciones autorizadas. Sin embargo, hay un aspecto de seguridad que es necesario mencionar: la combinación SVd utiliza una dosis de bortezomib más reducida que el resto de combinaciones basadas en Vd. Esto probablemente explica la menor incidencia de neuropatía periférica observada en los pacientes tratados con SVd en comparación con los tratados con Vd en el ensayo BOSTON, una reducción que no se ha observado en el resto de combinaciones que contienen Vd (PVd, DaraVd y PanVd) (45, 46, 47).

Un metaanálisis en red trató de comparar la eficacia de distintos regímenes de tratamiento del MM, tanto en segunda como en tercera línea (48). En este estudio, cuando se analizaron las mejoras obtenidas en SLP, la combinación SVd obtuvo un rango promedio de 7,2 entre los 21 regímenes incluidos como segunda línea de tratamiento. Los regímenes que obtuvieron rangos más favorables que SVd fueron DaraRd (rango=3,93), DaraVd (rango=1,18), PVd (rango=5,46), DaraKd (rango=2,42) y Kd (rango=4,01). De estos, solo DaraVd presentó una mejora estadísticamente significativa con respecto a SVd, algo que puede ser debido en parte a que el estudio incluido en el metaanálisis comparó DaraVd con respecto a Vd y el uso de bortezomib se interrumpió tras las primeras 24 semanas, lo que puede haber magnificado los beneficios del régimen DaraVd. Por otro lado, aproximadamente la mitad de los pacientes del ensayo BOSTON tenían una citogenética de alto riesgo, una subpoblación superior a la de otros estudios e intrínsecamente más difícil de tratar (48). Este metaanálisis consta de numerosas limitaciones y la red establecida para las comparaciones es relativamente compleja, por lo que sus resultados deben ser interpretados con cautela. Asimismo, no incluye todos los regímenes disponibles actualmente, como IsaKd, que las guías IMWG consideran como una de las opciones preferentes en primera recaída en pacientes refractarios a lenalidomida, junto con DaraKd y PVd (49).

Por lo tanto, el régimen SVd puede considerarse una opción adecuada para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos una línea previa de tratamiento. Aunque las comparaciones indirectas existentes en la literatura sugieren que el régimen SVd podría ser similar al resto de alternativas existentes, estas cuentan con numerosas limitaciones; y en ausencia de comparaciones directas no es posible establecer con certeza su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica con el resto de combinaciones disponibles. Por ello, la elección del tratamiento más adecuado para pacientes adultos con MM que han recibido al menos una línea previa de

tratamiento deberá llevarse a cabo de forma individualizada, teniendo en cuenta especialmente la exposición previa y la respuesta y tolerancia mostrada a los distintos agentes, así como el perfil de seguridad y contraindicaciones de las distintas combinaciones disponibles.

Conclusión

Selinexor proporciona un nuevo mecanismo de acción en el tratamiento del MM, siendo el primero de su clase. Su combinación con bortezomib y dexametasona (SVd) ha demostrado mejorar de forma estadísticamente significativa la SLP con respecto al régimen Vd en pacientes adultos con MM que habían recibido entre 1 y 3 regímenes previos de tratamiento (HR=0,70; IC95%: 0,53-0,93; p=0,0075). La mediana de SLP fue de 13,93 meses en el grupo SVd frente a 9,46 meses en el grupo Vd. Hasta el momento, no se ha demostrado un beneficio en términos de SG.

El perfil de seguridad de la combinación SVd es consistente con los perfiles de seguridad ya conocidos de sus componentes, con un incremento de la toxicidad con respecto a Vd. Los EA más frecuentes fueron los hematológicos y gastrointestinales. La neuropatía periférica también es frecuente (33,3% de los pacientes del grupo SVd) aunque inferior a la observada en el grupo Vd, ya que la dosis de bortezomib se reduce con la combinación SVd.

El régimen SVd puede considerarse una opción adecuada para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos una línea previa de tratamiento. El mecanismo de acción novedoso de selinexor convierte a la combinación SVd en una opción de tratamiento especialmente interesante en pacientes refractarios a inmunomoduladores y anti-CD38 que sigan siendo sensibles a IP, si bien el régimen SVd también representa una opción adecuada para pacientes no refractarios a inmunomoduladores y/o anti-CD38 y previamente expuestos a IP. En ausencia de comparaciones directas no es posible establecer con certeza su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica con el resto de combinaciones disponibles. Por ello, la elección del tratamiento más adecuado deberá llevarse a cabo de forma individualizada, teniendo en cuenta especialmente la exposición previa y la respuesta y tolerancia mostrada a los distintos agentes, así como el perfil de seguridad y contraindicaciones de las distintas combinaciones disponibles.



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 los comparadores, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple (CEMMp) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la SLP en un análisis posterior al análisis principal, con mediana de seguimiento de 22,1 meses.

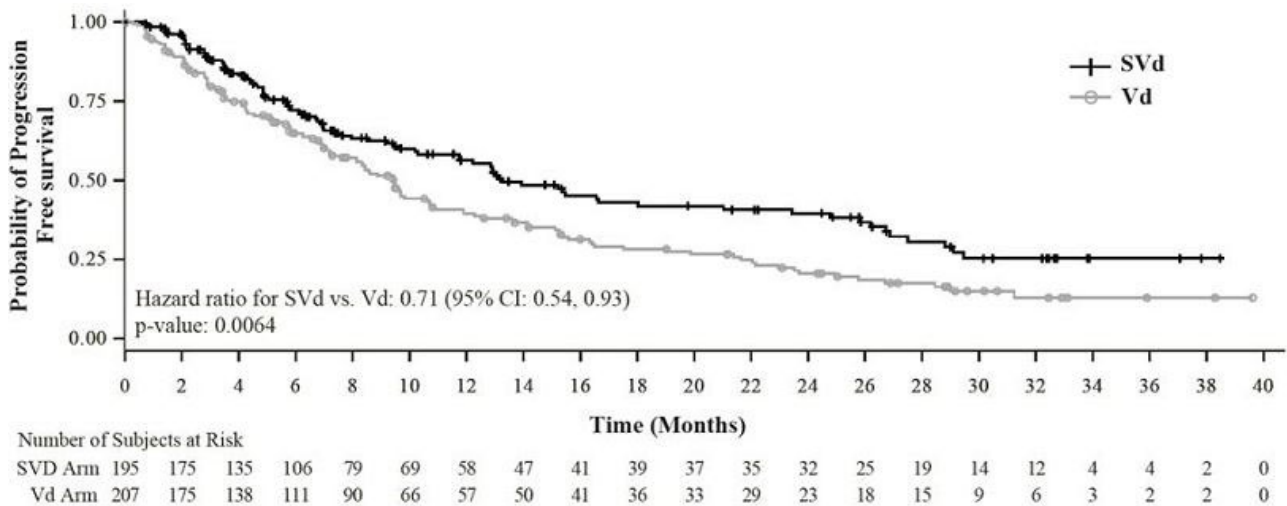


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la SG para los brazos de tratamiento (población ITT) en los análisis actualizados a fecha del 15 de febrero de 2021 y el 22 de marzo de 2022.

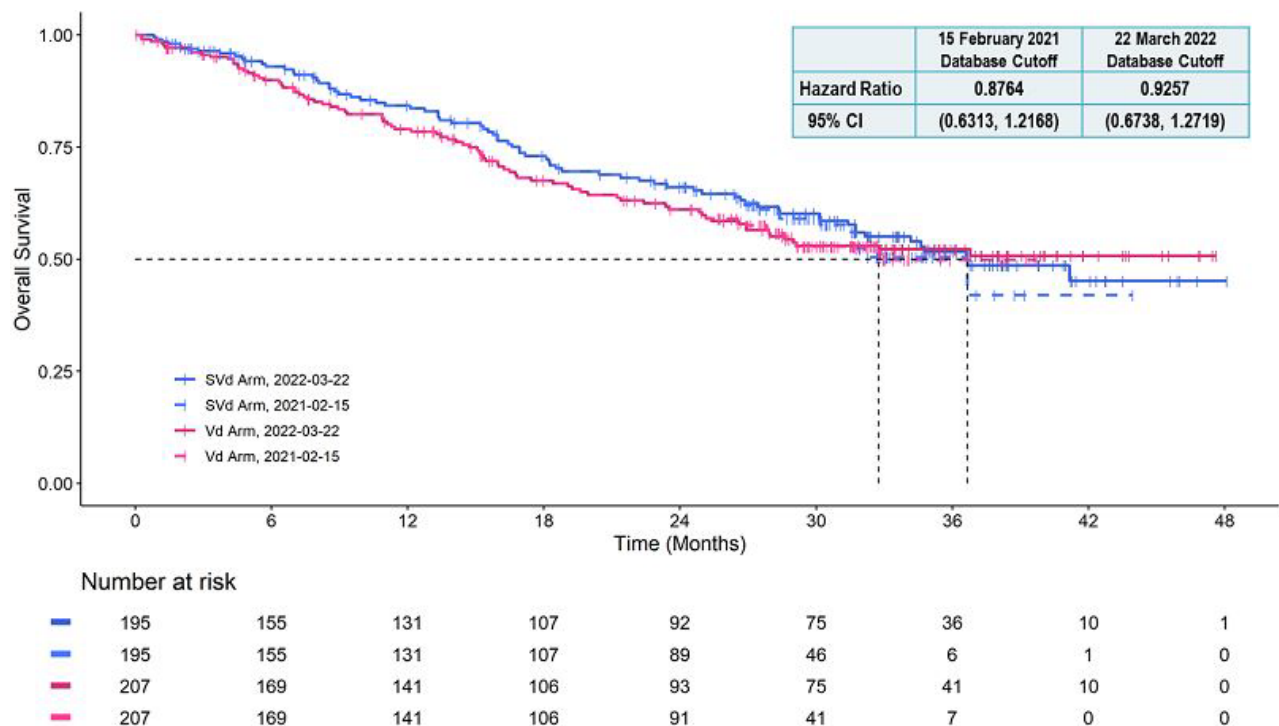


Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	SVd	PVd	DaraVd	PanVd	DaraKd	IsaKd	Kd	DaraPd	IsaPd
Presentación	Oral y subcutánea	Oral y subcutánea o intravenosa	Oral y subcutánea o intravenosa	Oral y subcutánea	Oral, subcutánea e intravenosa	Oral e intravenosa	Oral e intravenosa	Oral y subcutánea	Oral e intravenosa
Posología	<p>-Selinexor 100 mg vo el día 1 de cada semana.</p> <p>-Bortezomib 1,3 mg/m² sc el día 1 de cada semana durante 4 semanas, seguido de 1 semana de descanso.</p> <p>- Dexametasona 20 mg vo los días 1 y 2 de cada semana.</p>	<p>-Pomalidomida 4 mg vo una vez al día, en los días 1 a 14 de cada ciclo de 21 días.</p> <p>-Bortezomib 1,3 mg/m² sc/iv una vez al día los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días hasta el ciclo 8, y los días 1 y 8 de cada ciclo en ciclos posteriores.</p> <p>-Dexametasona 20 mg vo una vez al día los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de los 8 primeros ciclos y los días 1, 2, 8 y 9 de los ciclos posteriores.</p>	<p>-Daratumumab 16 mg/kg de peso sc/iv semanalmente durante las 9 primeras semanas, cada 3 semanas en las semanas 10-24 y cada 4 semanas posteriormente.</p> <p>-Dexametasona 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de los 8 primeros ciclos con bortezomib.</p> <p>-Bortezomib según la pauta indicada en su ficha técnica.</p>	<p>-Panobinostat 20 mg vo una vez al día los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 de un ciclo de 21 días durante 8 ciclos que se pueden extender 8 ciclos más si el paciente obtiene beneficio.</p> <p>-Bortezomib 1,3 mg/m² sc los días 1, 4, 8 y 11 de los primeros 8 ciclos y los días 1 y 8 de los ciclos posteriores.</p> <p>-Dexametasona 20 mg vo los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de los 8 primeros ciclos y los días 1, 2, 8 y 9 de los ciclos posteriores.</p>	<p>-Carfilzomib 20 mg/m² iv los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de un ciclo de 28 días. Si se tolera, la dosis se debe aumentar el día 8 del ciclo 1 a 56 mg/m².</p> <p>-Dexametasona 20 mg vo/iv los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y 40 mg vo/iv el día 22 de cada ciclo.</p> <p>-Daratumumab 1800 mg (sc) en los días 1, 8, 12 y 22 del ciclo 1 y en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2; después, cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos del 3 al 6) y, a continuación, cada 4 semanas en los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad. También puede administrarse por vía intravenosa.</p>	<p>-Isatuximab 10 mg/kg (iv), semanalmente durante el primer ciclo de 28 días y cada dos semanas en ciclos posteriores.</p> <p>-Carfilzomib y dexametasona según las pautas recomendadas en sus respectivas fichas técnicas.</p>	<p>-Carfilzomib 20 mg/m² (iv) en dos días consecutivos cada semana durante 3 semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguido de un periodo de descanso de 12 días (días 17 a 28).</p> <p>-Dexametasona 20 mg (vo/iv) en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de cada ciclo de 28 días. Se debe administrar entre 30 minutos y 4 horas antes que carfilzomib.</p>	<p>-Daratumumab 1800 mg sc semanalmente durante las primeras 8 dosis, cada 2 semanas para las siguientes 8 dosis y posteriormente, cada 4 semanas.</p> <p>-Dexametasona 40 mg/semana.</p> <p>-Pomalidomida según la pauta posológica indicada en su ficha técnica.</p>	<p>-Isatuximab 10 mg/kg (iv), semanalmente durante el primer ciclo de 28 días y cada dos semanas en ciclos posteriores.</p> <p>-Pomalidomida y dexametasona según las pautas recomendadas en sus respectivas fichas técnicas.</p>

Indicación	Tratamiento del MM en adultos que han recibido al menos un tratamiento previo.	Tratamiento del MM en adultos que han recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida.	Tratamiento de MM en adultos que han recibido al menos un tratamiento previo.	Tratamiento de MMRR en adultos que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador.	Tratamiento de MM en adultos que han recibido como mínimo un tratamiento previo.	Tratamiento de MM en adultos que han recibido al menos un tratamiento previo.	Tratamiento de MM en adultos que han recibido como mínimo un tratamiento previo.	Tratamiento de MM en adultos que han recibido un tratamiento previo conteniendo un IP y lenalidomida y fuesen refractarios a lenalidomida , o que han recibido al menos 2 tratamientos previos que incluyan lenalidomida y un IP y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento.	Tratamiento de pacientes adultos con MM resistente al tratamiento o recidivante que han recibido al menos 2 tratamientos previos , incluyendo lenalidomida y un IP y han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
------------	--	--	---	--	--	---	--	--	--

Efectos adversos	EA más frecuentes: trombocitopenia (62%), náuseas (50%), fatiga (42%), anemia (37%), apetito disminuido (35%), diarrea (33%) y neuropatía periférica (33%).	EA más frecuentes: neutropenia (46,8%), trombocitopenia (36,7%), anemia (28,4%) y neuropatía sensitiva periférica (47,8%).	EA más frecuentes: reacciones relacionadas con la perfusión, fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, fiebre, tos, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, neuropatía periférica sensitiva e infección del tracto respiratorio superior.	EA más frecuentes: diarrea, fatiga, náuseas, vómitos, trombocitopenia, anemia, neutropenia y linfopenia.	Los EA más frecuentes durante el tratamiento con carfilzomib fueron anemia, fatiga, trombocitopenia, náuseas, diarrea, pirexia, disnea, infección del tracto respiratorio, tos y neutropenia. Los EA graves más frecuentes en DaraKd (en comparación con Kd) fueron anemia, diarrea, pirexia, neumonía, gripe, sepsis y bronquitis.	EA más frecuentes: reacciones a la perfusión (45,8%), hipertensión (36,7%), diarrea (36,2%), infección del tracto respiratorio superior (36,2%), neumonía (28,8%), fatiga (28,2%), disnea (27,7%), insomnio (23,7%), bronquitis (22,6%) y dolor de espalda (22,0%).	Los EA más frecuentes durante el tratamiento con carfilzomib fueron anemia, fatiga, trombocitopenia, náuseas, diarrea, pirexia, disnea, infección del tracto respiratorio, tos y neutropenia.	EA más frecuentes: reacciones relacionadas con la inyección, fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, fiebre, tos, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, neuropatía periférica sensitiva e infección del tracto respiratorio superior.	EA más frecuentes: neutropenia, reacciones a la perfusión, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, diarrea y bronquitis.
------------------	---	--	--	--	--	---	---	--	--

Utilización de recursos	<p>Se debe administrar un tratamiento concomitante profiláctico con un antagonista 5-HT2 u otros antieméticos antes y durante el tratamiento con selinexor.</p>	<p>Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.</p>	<p>Se deben administrar de 1-3 horas antes de cada perfusión o inyección: un antipirético (vo), un antihistamínico (vo/iv) y la dosis de dexametasona correspondiente al tratamiento de base (iv) o premedicación.</p>		<p>Los pacientes deben recibir medicación previa a la perfusión con daratumumab (ver DaraVd).</p>	<p>Tratamiento previo a la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dexametasona a del tratamiento de base. -Paracetamol 650-1000 mg o equivalente (vo). - Difenhidramina a 25-50 mg o equivalente (vo/iv). 		<p>Tratamiento previo a la inyección (ver DaraVd)</p>	<p>Tratamiento previo a la perfusión (ver IsaKd).</p>
	<p>Se recomienda profilaxis antiviral en pacientes en tratamiento con bortezomib.</p>				<p>Carfilzomib: Se debe considerar la profilaxis antivírica para disminuir el riesgo de reactivación del herpes zóster y en pacientes con serología positiva para el VHB.</p> <p>Se recomiendan medidas profilácticas antitrombóticas.</p>				

Contraindicaciones	Selinexor: solo hipersensibilidad	<p>Pomalidomida:</p> <p>Embarazo.</p> <p>Mujeres con capacidad de gestación, salvo que se cumpla un programa de prevención de embarazo.</p> <p>Hombres incapaces de cumplir las medidas anticonceptivas requeridas.</p>	Daratumumab: solo hipersensibilidad.	Panobinostat: lactancia.	Daratumumab: solo hipersensibilidad.	Isatuximab: solo hipersensibilidad.	-	Daratumumab: solo hipersensibilidad	Isatuximab: solo hipersensibilidad.
	Bortezomib: Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.				Carfilzomib: Mujeres en periodo de lactancia.			<p>Pomalidomida:</p> <p>Embarazo.</p> <p>Mujeres con capacidad de gestación, salvo que se cumpla un programa de prevención de embarazo.</p> <p>Hombres incapaces de cumplir las medidas anticonceptivas requeridas.</p>	
	Dexametasona: Enfermedad vírica activa o psicosis no controlada.								

S: Selinexor, V: Bortezomib, d: Dexametasona, P: Pomalidomida, Dara: Daratumumab, K: Carfilzomib, Isa: Isatuximab, Pan: Panobinostat.

Tabla 2. Número de pacientes expuestos a cada medicamento contra el MM previamente a su entrada en el estudio.

	Brazo SVd (N=195)	Brazo Vd (N=207)	Total (N=402)
Bortezomib	134 (68,7%)	145 (70,0%)	279 (69,4%)
Carfilzomib	20 (10,3%)	21 (10,1%)	41 (10,2%)
Ixazomib	6 (3,1%)	3 (1,4%)	9 (2,2%)
Talidomida	78 (40,0%)	87 (42,0%)	165 (41,0%)
Lenalidomida	77 (39,5%)	77 (37,2%)	154 (38,3%)
Pomalidomida	11 (5,6%)	7 (3,4%)	18 (4,5%)
Daratumumab	11 (5,6%)	6 (2,9%)	17 (4,2%)
Cualquier IP (bortezomib, carfilzomib o ixazomib)	148 (75,9%)	159 (76,8%)	307 (76,4%)
Cualquier inmunomodulador (talidomida, lenalidomida o pomalidomida)	138 (70,8%)	147 (71,0%)	285 (70,9%)

Tabla 3. Número de pacientes refractarios a cada tratamiento frente al MM previamente a su entrada en el estudio.

	Brazo SVd (N=195)	Brazo Vd (N=207)	Total (N=402)
Bortezomib	18 (9,2%)	29 (14,0%)	47 (11,7%)
Carfilzomib	5 (2,6%)	5 (2,4%)	10 (2,5%)
Ixazomib	2 (1,0%)	1 (0,5%)	3 (0,7%)
Talidomida	24 (12,3%)	34 (16,4%)	58 (14,4%)
Lenalidomida	53 (27,2%)	53 (25,6%)	106 (26,4%)
Pomalidomida	10 (5,1%)	6 (2,9%)	16 (4,0%)
Daratumumab	10 (5,1%)	6 (2,9%)	16 (4,0%)
Cualquier IP (bortezomib, carfilzomib o ixazomib)	24 (12,3%)	34 (16,4%)	58 (14,4%)
Cualquier inmunomodulador (talidomida, lenalidomida o pomalidomida)	74 (37,9%)	86 (41,5%)	160 (39,8%)

Tabla 4. Extracción y expresión de resultados de SLP, SG y TRG en el momento del análisis principal.

	SVd N (195)	Vd N (207)	HR (IC 95%)	p
SLP (Variable Principal)				
Mediana de SLP (IC95%)	13,93 meses (11,73 a NE)	9,46 meses (8,11 a 10,78)		
Número de pacientes con eventos (progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa)	80 (41,0%)	124 (59,9%)	0,702 (0,528 a 0,934)	0,0075
SG				
Mediana de SG (IC95%)	NE	24,97 meses (23,49 a NE)		
Número de pacientes con eventos (muerte por cualquier causa)	47 (24,1%)	62 (30,0%)	0,84 (0,57 a 1,23)	0,1852
Tasa de respuesta global (TRG)				
	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	OR (IC 95%)	p
TRG	149 (76,4%)	129 (62,3%)	1,96 (1,26 a 3,05)	0,0012

SVd: selinexor, bortezomib y dexametasona, Vd: bortezomib y dexametasona, SLP: supervivencia libre de progresión, NE: no evaluable, TRG: tasa de respuesta global.



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 cancer 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 gammopathies, 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 Staging 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. Grupo de Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León (GaMM CYL). Hematología MiELOMA version 5.1 (2023). Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2023/03/31/guia-mieloma-2023.pdf>.
21. Guía de Mieloma Múltiple, 2021. Grupo Español de Mieloma. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.
22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Blenrep International non-proprietary name: belantamab mafodotin. Procedure No. EMEA/H/C/004935/0000.
23. Información de la AEMPS sobre Blenrep (belantamab mafodotina): el CHMP recomienda no renovar la autorización de comercialización. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informacion-de-la-aemps-sobre-blenrep-belantamab-mafodotina-el-chmp-recomienda-no-renovar-la-autorizacion-de-comercializacion/>.



24. CHMP Assessment report Abecma. International non-proprietary name: idecabtagene vicleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004662/0000.
25. CHMP Assessment report Carvykti. International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel. Procedure No. EMEA/H/C/005095/0000.
26. CHMP Assessment report Pepaxti. International non-proprietary name: melphalan flufenamide. Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000.
27. CHMP Assessment report Tecvyli. International non-proprietary name: teclistamab. Procedure No. EMEA/H/C/005864/0000.
28. CHMP Assessment report: Talvey. International non-proprietary name: talquetamab. Procedure No. EMEA/H/C/005864/0000.
29. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1563-1573.
30. European Public Assessment Report (EPAR) for Nexpovio® (selinexor). EMA/620277/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nexpovio-h-c-005127-ii-0001-g-epar-assessment-report_en.pdf.
31. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e346.
32. Jagannath S, Delimpasi S, Grosicki S, Van Domelen DR, Bentur OS, Špička I, et al. Association of Selinexor Dose Reductions With Clinical Outcomes in the BOSTON Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023 Aug 29;S2152-2650(23)00279-3.
33. Mateos MV et al. Eficacia, supervivencia y seguridad de selinexor, bortezomib y dexametasona (SVd) en pacientes con meloma múltiple lenalidomida-refractorio: datos de subgrupos del ensayo boston. EHA 2023.
34. Ficha técnica de Kyprolis® (Carfilzomib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151060002/FT_1151060002.html.
35. Ficha técnica de Darzalex® (Daratumumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_es.pdf.
36. Ficha técnica de Empliciti® (Elotuzumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161088002/FT_1161088002.html.
37. Ficha técnica de Ninlaro® (Ixazomib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161094001/FT_1161094001.html.
38. Ficha técnica de Imnovid® (pomalidomida). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113850003/FT_113850003.html.
39. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):781-794.
40. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Aug;20(8):509-518.
41. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 10;41(8):1600-1609.
42. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek 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 Jan;17(1):27-38.
43. Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Aug;19(8):522-530.e1.
44. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. *Blood Adv*. 2023 Jul 25;7(14):3739-3748.
45. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):801-812.
46. Ficha técnica de Sarclisa® (isatuximab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201435001/FT_1201435001.html.



47. Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. *Blood Cancer J.* 2023 May 9;13(1):72.
48. Brinthen S, Pour L, Vorobyev V, Vural F, Warzocha K, Benboubker L, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leuk Res.* 2021 May;104:106576.
49. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, 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): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022 Mar;23(3):416-427.
50. Ficha técnica de Farydak® (panobinostat). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151023001/FT_1151023001.html.
51. Ficha técnica de Nexpovio® (selinexor). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_es.pdf.
52. European Public Assessment Report (EPAR) for Farydak® (panobinostat). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/farydak-epar-public-assessment-report_en.pdf.
53. European Public Assessment Report (EPAR) for Darzalex® (daratumumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
54. European Public Assessment Report (EPAR) for Imnovid® (pomalidomide). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imnovid-h-c-2682-ii-0031-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
55. Dolph M, Tremblay G, Gilligan AM, Leong H. Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma. *J Health Econ Outcomes Res.* 2021;8(2):26-35.
56. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e105-e118.

