

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
 IPT-255/V1/22032024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de selinexor (Nexpovio®) en combinación con dexametasona en para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos que han recibido al menos cuatro tratamientos y cuya enfermedad es resistente al menos a dos inhibidores del proteasoma, dos agentes inmunomoduladores y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han presentado evolución de la enfermedad en el último tratamiento

Fecha de publicación: 22 de marzo de 2024

Índice

Introducción.....	1
Selinexor (Nexpovio®).....	3
Farmacología (28).....	4
Eficacia (28, 29).....	5
Estudio principal: <i>STORM</i>	5
Estudio de soporte: <i>BOSTON</i>	7
Seguridad.....	8
Resultados de seguridad del estudio de soporte: <i>BOSTON</i>	10
Limitaciones, validez y utilidad práctica:.....	11
Evaluaciones por otros organismos.....	13
Valoración del beneficio clínico.....	13
Discusión.....	14
Conclusión.....	25
Grupo de expertos.....	27
Anexo.....	29

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 CP del MM generalmente producen y secretan Inmunoglobulinas (Ig) monoclonales patológicas (componente

monoclonal (CM) o proteína M, que se pueden detectar en el suero o en la orina ⁽¹⁾. Habitualmente cursa con fallo funcional de la MO (induciendo citopenias), inmunoparesia, insuficiencia renal, dolor, destrucción ósea (lesiones líticas y/o fracturas patológicas), infecciones recurrentes, síndrome de hiperviscosidad e hipercalcemia.

El MM constituye el 1-1,8 % de todos los cánceres y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (10 %) con una incidencia anual en el año 2020 en España de 5,3-6,9/100 000 habitantes/año, y una mortalidad de 3,9-4,9/100 000 habitantes/año ⁽²⁾. La prevalencia total reportada del año 2020 fue de 8 925 en hombres y de 7 382 en mujeres ⁽³⁾. La edad media en el momento del diagnóstico es de 65-70 años y menos de un 15 % de los casos se dan en pacientes menores de 50 años ^(4, 5).

Los criterios utilizados en el diagnóstico de MM sintomático, definidos por el *Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma* (IMWG, por sus siglas en inglés, *International Myeloma Working Group*), son: presencia de ≥ 10 % de CP y/o plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia, asociado a daño orgánico atribuible al mieloma: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, síntomas CRAB (por sus siglas en inglés, en base a los órganos afectados: *Calcium, Renal, Anemia, Bone*) ^(6, 7). Además, también puede diagnosticarse cuando aparece, al menos uno de los siguientes marcadores de malignidad: células plasmáticas clonales en MO ≥ 60 %, ratio de cadenas ligeras libres clonales (involved)/policlonales (uninvolved) ≥ 100 , y ≥ 1 lesión focal ≥ 5 mm detectada por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^(8, 9). Existe también un MM indolente, asintomático o quiescente (MMq) con otras características ^(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, que pueden ser detectadas mediante la técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés, *Fluorescent In Situ Hybridization*) [t (4; 14), del (17p13), t (14; 16)] ^(7, 11).

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

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

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

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

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

Las opciones de tratamiento aprobadas 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. No obstante, en pacientes de MMRR, el escenario terapéutico puede cambiar drásticamente con la disponibilidad de tratamientos dirigidos. Hoy en día, los tratamientos incluyen AcMo anti-BCMA ya anti-GPRC5D, conjugados de anticuerpo y fármaco (ADC), anticuerpos de células T Biespecíficos (AcBi), y terapia celular adoptiva con linfocitos T con el receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptor*) dirigidas contra BCMA.

Para los pacientes con enfermedad triple refractaria y refractariedad posterior, en la actualidad, y según la guía de práctica clínica de la *Asociación Europea de Hematología y la Sociedad Europea de Oncología Médica* (EHA-ESMO, por sus siglas en inglés, *European Hematology Association-European Society for Medical Oncology*) ⁽¹⁹⁾ y la Guía de Mieloma Múltiple del Grupo Español de Mieloma ⁽²¹⁾, se dispone de las terapias CAR-T anti-BCMA, idecabtagén vicleucel (ide-cel) ⁽²²⁾, ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel) ⁽²³⁾, teclistamab, un AcBi anti BCMA ⁽²⁴⁾ y talquetamab, un AcBi dirigido contra GPRC5D de los linfocitos T ⁽²⁵⁾. Se trata de medicamentos de terapia dirigida, en monoterapia, para el tratamiento del MMRR en pacientes que han recibido al menos \geq tres líneas previas (incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38). Por otro lado, melflufen (melfalán flufenamida) en combinación con dexametasona ⁽²⁶⁾, está también autorizado en esta indicación.

Selinexor (inhibidor selectivo de la exportina-E nuclear) en combinación con dexametasona, está autorizado en pacientes con MM pentarefractario (es decir en una población de pacientes de mayor refractariedad, que han recibido al menos cuatro tratamientos previos, cuya enfermedad es refractaria al menos a dos IP dos IMD y un AcMo anti-CD38 (esta es la indicación objeto de evaluación en este IPT) ^(27, 28, 29). Selinexor también tiene otra indicación en combinación con bortezomib y dexametasona, en pacientes que han recibido al menos una terapia previa, en segunda línea ⁽³⁰⁾. Ver Tabla 1 del Anexo, características del tratamiento con selinexor (en combinación con dexametasona) en MMRR, en pacientes pentarefractarios.

Selinexor (Nexpovio ®)

Selinexor es un medicamento autorizado en combinación con dexametasona para el tratamiento del MM en pacientes adultos que han recibido al menos cuatro tratamientos previos y cuya enfermedad es refractaria al menos a dos IP, dos IMD, y un AcMo anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento ^(28, 29).

El tratamiento se debe iniciar y vigilar bajo la supervisión de médicos con experiencia en el abordaje del mieloma múltiple. La dosis de inicio recomendada de selinexor es de 80 mg, y la de dexametasona, 20 mg, ambos medicamentos por vía oral, los días 1 y 3 de cada semana, y se deben tomar a la misma hora aproximadamente. El comprimido de selinexor debe tragarse entero acompañado de agua, con o sin alimentos, no se debe aplastar, masticar o romper ni dividir. Si se omite o retrasa una dosis de selinexor, o si un paciente vomita después de tomarla, no se debe repetir la dosis. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis el día en que esté programada la siguiente administración. En función del tipo de Evento Adverso (EA) se puede modificar la dosis según lo indicado en la Ficha Técnica (FT) ⁽²⁹⁾. El tratamiento con selinexor combinado con dexametasona se debe prolongar hasta que se produzca la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Para obtener más información de la administración de dexametasona, consulte su FT ⁽³¹⁾.

No se cuenta con datos sobre pacientes con enfermedad renal en fase terminal o en hemodiálisis, ni en pacientes con deterioro hepático moderado o grave para avalar la recomendación de una dosis. No se ha establecido la seguridad y eficacia de selinexor en niños menores de 18 años, pero el tratamiento del MM en esta población no se considera apropiado.

Se debe recomendar a los pacientes que mantengan una ingesta adecuada de líquidos y calorías durante todo el tratamiento, considerando la hidratación intravenosa en los pacientes con riesgo de deshidratación. Se debe administrar un tratamiento concomitante profiláctico con un antagonista 5-HT₃ u otros antieméticos antes y durante el tratamiento. De la misma manera, se deben evaluar los recuentos sanguíneos completos de los pacientes en el momento basal, durante el tratamiento y cuando esté indicado. La frecuencia de seguimiento debe ser mayor durante los dos primeros meses de tratamiento. El resto de recomendaciones con respecto al manejo de las reacciones adversas durante el tratamiento se encuentran en la FT ⁽²⁹⁾.

Este medicamento fue designado medicamento huérfano en Octubre 2014 ⁽³²⁾ para el tratamiento del mieloma de células plasmáticas, pero tras la revisión del mantenimiento de las condiciones de designación llevada a cabo por el Comité de Medicamentos Huérfanos en el momento de la autorización de comercialización, el promotor solicitó formalmente el retiro de la designación de huérfano antes de la opinión final del Comité ⁽³³⁾. Selinexor recibió una autorización de comercialización condicional válida en toda la Unión Europea (UE) el 26 de marzo de 2021. Esta autorización pasó a ser una autorización de comercialización completa el 18 de julio de 2022 ⁽³⁴⁾.

Farmacología ⁽²⁸⁾

Selinexor es un compuesto inhibidor selectivo de la exportación nuclear, covalente y reversible 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, reguladores del ciclo celular, y reguladores pro-apoptóticos de células oncogénicas del ARNm. XPO1 se encuentra elevada (de 2 a 4 veces) en varios tumores, incluido MM, y los niveles elevados de XPO1 se ha demostrado que correlacionan con un peor pronóstico y/o resistencia a la quimioterapia. La inhibición de la XPO1 por selinexor, origina una marcada acumulación de proteínas supresoras de tumores en el núcleo, la interrupción del ciclo celular, una reducción de los niveles de oncoproteínas como c-MYC y CICLINA D1, e induce una apoptosis de células cancerosas. La combinación de selinexor y dexametasona o bortezomib demostró efectos citotóxicos sinérgicos en el MM *in vitro*, y un aumento de la actividad antitumoral en modelos murinos de xenoinjerto de MM *in vivo*, incluidos los resistentes a IP.

Eficacia ^(28, 29)

Estudio principal: *STORM*

El estudio KPC-330-012 (*STORM*), un estudio de fase IIb, multicéntrico, de un solo grupo y abierto, incluyó pacientes con MMRR. El estudio estaba dividido en dos partes, la parte 1 incluía pacientes que se habían expuesto previamente a 4 tratamientos, refractarios a dos clases de medicamento, y también pacientes expuestos a 5 tratamientos, y refractarios a tres clases de medicamento; y la parte 2 incluía también a pacientes pentaexpuestos, triplerefractarios de clase terapéutica. La parte 2 es considerada el estudio principal, que incluye los pacientes incluidos en la indicación.

Para participar en la parte 2 de *STORM*, los pacientes debían presentar enfermedad cuantificable conforme a los criterios IMWG (por sus siglas en inglés, *International Myeloma Working Group*) ⁽³⁵⁾, y haber recibido tres o más regímenes de tratamiento antimieloma, incluido un agente alquilante, glucocorticosteroides, bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida y un AcMo anti-CD38. Además, debían presentar un diagnóstico documentado de mieloma resistente a glucocorticosteroides, a un IP, a un agente IMD, a un AcMo anti-CD38 y a la última línea de tratamiento. Los pacientes debían tener una puntuación en la escala de valoración funcional según índice ECOG (por sus siglas en inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*) ≤ 2 y función hepática, renal y hematopoyética adecuada. Se consideraron criterios de exclusión presentar amiloidosis de cadena ligera sistémica, mieloma del Sistema Nervioso Central (SNC) activo, neuropatía periférica de grado 3 o superior, o neuropatía dolorosa de grado 2 o superior.

El período de seguimiento fue de un mínimo de 12 meses hasta 15 meses.

En la población de pacientes incluidos en la parte 2 de *STORM* ($n = 123$), 83 (67,5 %) de ellos tenían MMRR resistente a dos IP (bortezomib, carfilzomib), dos IMD (lenalidomida, pomalidomida) y un AcMo anti-CD38 (daratumumab). La mediana de edad en esta población fue de 65,3 años (intervalo: 40, 86 años), y el 61 % de los pacientes eran hombres. El 8,4 % de los pacientes era de origen hispánico o latino y el 79,5 % no lo era. El 69,9 % de los pacientes eran de raza blanca, el 2,4 % de raza asiática y el 15,7 % de raza negra o afro-americana. La mayoría de los pacientes presentaba un estado funcional ECOG de 0 o 1 (32,5 % y 56,6 %, respectivamente). Por otro lado, el 67,5 % de los pacientes presentaba un estadio de la enfermedad según clasificación internacional revisada R-ISS (por sus siglas en inglés, *Revised International Staging System*), de tipo II. La mediana de tiempo hasta el diagnóstico fue de 7 años (intervalo: de 1, 23 años) y el número de tratamientos previos presentaba una mediana de 8 (intervalo: 4, 18) en la población pentarefractaria y de 7 (intervalo: 3, 18) en la población donde se realizó el análisis de eficacia principal. El 69 % de los pacientes había recibido daratumumab en cualquiera de las combinaciones, y el 31 % en monoterapia. Por otro lado, el 81 % de los pacientes había recibido un trasplante de células madre previo y, además, el 2,4 % había recibido un tratamiento previo con terapia CAR-T. Un elevado porcentaje de pacientes presentaba además citogenética de alto riesgo ($n = 47$, 57 %), considerada como presencia en pacientes de cualquiera de las siguientes alteraciones genéticas: del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) o 1q21. La mediana de duración del tratamiento con selinexor en estos 83 pacientes fue de 9 semanas (intervalo: de 1 a 61 semanas). La mediana de dosis total de selinexor recibida fue de 880 mg (intervalo: de 160 a 6 220 mg), con una mediana de dosis de 105 mg (intervalo: de 22 a 180 mg) recibidos por semana. Los principales datos demográficos y características basales de estos pacientes con resistencia quintuple se presentan en la Tabla 2 del Anexo.

Globalmente, el análisis se realizó en la población modificada por Intención de Tratar (mITT), que incluye a 122 pacientes de la parte 2 del estudio que recibieron al menos una dosis de selinexor o dexametasona. La diferencia entre la población ITT y el mITT fue solo de un paciente, que se excluyó porque el paciente no recibió carfilzomib previamente.

La variable primaria de eficacia fue la Tasa De Respuesta Global (TRG) evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI), tomando como base los criterios de respuesta uniformes de IMWG para el MM. Las respuestas se evaluaron mensualmente y de acuerdo con las directrices del IMWG. El análisis principal de la TRG se diseñó para determinar la superioridad de selinexor respecto al umbral mínimo (10 %, test de dos colas con Intervalo de Confianza (IC) al 95 % calculado en la población mITT. La TRG se definió como cualquier respuesta mejor que una Respuesta Mínima (RM), lo cual incluye Respuestas Completas (RC), RC estrictas (RCe), Muy Buenas RP (MBRP) y Respuestas Parciales (RP). La TRG también se evaluó en función de la evaluación de la respuesta por parte del investigador. Como variables secundarias, se incluyeron entre otras, la Duración de la Respuesta (DR), el Tiempo de Respuesta (TR), la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), y la Supervivencia Global (SG) entre otros.

La TRG evaluada por un CRI en la población mITT, en los pacientes tratados en la parte 2 fue del 26,2 % (IC del 95 %: 18,7; 35), que incluía 2 (1,6 %) pacientes con RCe/RC, 6 (4,9 %) pacientes con MBRP, y 24 (19,7 %) pacientes con RP; 16 (13,1 %) pacientes tenían RM, 48 (39,3 %) pacientes presentaron Enfermedad Estable (EE) y 26 (21,3 %) pacientes presentaron Enfermedad Progresiva (EP) o No Evaluable (NE). La mediana del tiempo hasta la RP o mejor fue de 4,1 semanas (intervalo: 1-14). La TRG evaluada por el investigador fue de 24,6 %.

La TRG evaluada por un CRI en los pacientes tratados en la parte 1 fue del 20,3 % (IC del 95 %: 12,0; 30,8), que incluía 4 (5,1 %) pacientes con MBRP y 12 (15,2 %) pacientes con RP; 9 (11,4 %) de los pacientes tenían RM, 30 (38,0 %) pacientes tenían EP y 24 (30,4 %) pacientes tenían EP/NE. La mediana del tiempo hasta la RP o mejor fue de 4,1 semanas (intervalo: 2-8).

Para todos los pacientes triples refractarios y pentaexpuestos, tanto en la parte 2 como en la parte 1 (n = 152), la TRG evaluada por un CRI fue del 25,0 % (IC del 95 %: 18,3; 32,7), que incluyó 2 (1,3 %) pacientes con RCe/RC, 8 (5,3 %) pacientes con MBRP y 28 (18,4 %) pacientes con RP; 22 (14,5 %) pacientes tenían RM, 54 (35,5) pacientes tenían EE y 38 (25,0 %) pacientes tenían EP/NE.

Se realizó una revisión sistemática de todos los pacientes donde se consiguió una TRG según el CRI. En base a esto, no se observó una RP en 32 pacientes considerados como respondedores. Tras revisión de los datos, se aceptaron 31 respondedores para todos los cálculos.

Además, se presentaron los datos de los 122 pacientes de la población mITT en función de la terapia previa recibida y las diferentes combinaciones (BCLPD (n = 83), CLPD (n = 101), BCPD (n = 94), y CPD (n = 117), siendo B = bortezumib, C = carfilzomib, L = lenalidomida, P = pomalidomida, y D = daratumumab), y las TRG fueron similares, variando en un intervalo: de 25,3 a 26,6 %. En este sentido, también se realizó un análisis de subgrupos en 122 pacientes de la parte 2 (mITT), utilizando como variable la TRG. Este análisis no estaba predefinido y presentaba limitaciones estadísticas y tamaños muestrales muy reducidos que limitan la realización de análisis de interacción para algunos de ellos. En los casos en los que se ha podido realizar un análisis de interacción, las interpretaciones deben realizarse con cautela, siempre considerando que es un análisis exploratorio. Los subgrupos realizados en el estudio fueron, en función del estadio de clasificación internacional revisado, R-ISS, de si eran pacientes con o sin MM de cadenas ligeras de inmunoglobulina, del riesgo citogenético, de la edad y de la región del mundo (pacientes estadounidenses frente al resto del mundo). El resultado del análisis de interacción para el subgrupo de regiones del mundo, entre los pacientes de Estados Unidos (EE. UU.) y fuera de los EE. UU. ha sido no significativo. El MM de cadena ligera es un tipo de MM, con un curso de la enfermedad más agresivo, y peor pronóstico. Se caracteriza por la incapacidad de las CP para generar inmunoglobulinas con cadenas pesadas⁽³⁶⁾. Uno de los subgrupos realizados evaluó estas diferencias y se ha obtenido una p de interacción significativa, sin embargo, al ser un análisis post-hoc sin pre-especificar, las posibles interpretaciones y diferencias deberán de ser evaluadas en un ensayo diseñado para tal fin. También se presentaron

datos de subgrupos para la DR, pero los tamaños muestrales de los subgrupos son tan pequeños, que no se ha considerado apropiado la realización de un análisis de interacción.

Debido a las incertidumbres sobre el diseño del estudio, en particular por el diseño abierto, y los resultados que se observan con otras terapias combinadas de reciente autorización (resultados que se comentarán en la discusión), durante la evaluación de la autorización de comercialización se decidió limitar la indicación a una población pentarefractaria a bortezumib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida y daratumumab. La TRG en esta población actualizada (n = 83) fue de 25,3 % (IC del 95 %: 16,3, 36) y la mediana de tiempo hasta la primera respuesta fue de 3,9 semanas. Entre los 21 pacientes respondedores, 1 tuvo una RC, 4 tuvieron una MBRP y 16 tuvieron una RP. Además, 10 pacientes presentaron una RM, 32 presentaron EE y 20 presentaron EP o NE. Ver Tabla 3 de Resultados de Eficacia evaluados por un CRI en pacientes pentarefractarios de la parte 2 del Ensayo Clínico (EC) *STORM*.

La DR normalmente disminuye después de cada línea de terapia, a medida que la enfermedad se vuelve cada vez más refractaria. En la población con MM pentarefractario (n = 83) del estudio *STORM*, la mediana de DR notificada fue de 3,8 meses (IC del 95 %: 2,3, 10,8). El TR presentó una mediana de 4,1 semanas (intervalo: de 1 a 14) y la mediana del tiempo de exposición fue de 8 semanas. La mediana de SG fue de 8,4 meses (IC del 95 %: 5,9; 11,2) en la población mITT, con una SG de 15,6 meses para los pacientes que tuvieron una RM o mejor. La mediana actualizada de SLP (basada en el CRI) fue la misma que la del primer análisis donde había una población más amplia de la parte 2: 3,7 meses (IC del 95 %: 2,8, 4,7).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*) ha eximido al TAC de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con selinexor en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento del MMRR.

Estudio de soporte: *BOSTON*

El estudio *KCP-330-023 (BOSTON)* se trata de un estudio de fase III, internacional, aleatorizado, de diseño abierto y controlado con comparador, en pacientes con MM que habían recibido al menos un tratamiento previo, es decir para una indicación varias líneas de tratamiento previas a la indicación objeto de evaluación en este IPT. Para participar en el estudio, los pacientes debían presentar MM según criterios del IMWG, y pruebas documentadas de evolución de la enfermedad en el régimen de tratamiento más reciente o posteriormente, así como que hubieran recibido tratamiento previo de entre 1-3 regímenes previos diferentes para el MM.

Los 402 pacientes que fueron incluidos, previamente habían sido tratados con una, dos o tres líneas de terapia, incluyendo pacientes tratados con un IP (69 %). Los pacientes que habían recibido previamente IP (solo o como parte de un tratamiento combinado), debían haber tenido al menos una RP al tratamiento, y debía de haber transcurrido un intervalo de 6 meses como mínimo desde el último tratamiento con IP, sin antecedentes de suspensión de bortezumib debido a toxicidad de grado 3 o superior. Los pacientes debían tener una puntuación en la escala ECOG de ≤ 2 y función hepática, renal y hematopoyética adecuada. Se consideraron criterios de exclusión presentar amiloidosis de cadena ligera sistémica, MM del SNC, neuropatía periférica de grado 2 o superior, o neuropatía dolorosa de grado 2, leucemia de células plasmáticas, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal o cambios en la piel.

El estudio comparó el tratamiento con selinexor 100 mg una vez a la semana (administrado por vía oral el día 1 de cada semana) en combinación con dexametasona 20 mg dos veces a la semana (administrada por vía oral) y bortezumib 1,3 mg/m² una vez a la semana (administrado por vía SC) (grupo SvD, n = 195), con el tratamiento con bortezumib 1,3 mg/m² dos veces a la semana (administrado por vía SC) con una dosis baja de dexametasona de 20 mg dos veces a la semana (administrada por vía oral) durante un ciclo estándar de 21 días para los primeros 8 ciclos, seguido de

bortezomib 1,3 mg/m² una vez a la semana (administrado por vía SC) con una dosis baja de dexametasona de 20 mg dos veces a la semana (administrada por vía oral) para los ciclos ≥ 9 (brazo Vd, n = 207).

El tratamiento continuó en ambos grupos hasta la evolución de la enfermedad, la muerte o una toxicidad inaceptable. Después de confirmar PE, los pacientes del grupo de control (Vd) podían pasar a recibir tratamiento con selinexor en forma de SVd semanal, o Sd semanal con selinexor 100 mg una vez a la semana y dexametasona en una dosis baja de 20 mg dos veces a la semana.

La población de estudio *BOSTON* presentó una mediana de enfermedad, desde el diagnóstico hasta la aleatorización de entre 3,59-3,81 años, había transcurrido una mediana de 42-48 semanas desde el último tratamiento, y habían recibido una media de 1,7 regímenes previos. La mediana de edad fue 66-67 años, con una mayoría de población masculina representada (56-59 %). Según el sistema de clasificación R-ISS, la mayoría de los pacientes estaban en estadio II (60 %), según la escala ECOG la mayoría de los pacientes presentaban estadio 0-1 (90-92 %), y entre el 46-50 % de los pacientes presentaba una citogenética de alto riesgo.

La variable primaria fue la SLP valuada por un CRI, tomando como base los criterios de respuesta uniformes del IMWG para el MM. Con una mediana de seguimiento de 22,1 meses, en los resultados de un análisis provisional, se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP en el grupo de SVd en comparación con el grupo de Vd; cociente de riesgo (HR, por sus siglas en inglés de *Hazard ratio*) (HR = 0,70; IC 95 %: 0,53; 0,93; valor de p = 0,0075), con una mediana de SLP de 13,9 meses (IC 95 %: 11,7; NE) y 9,5 meses (IC 95 %: 8,1; 10,8) en los brazos de SVd y Vd respectivamente. Además, hubo una mejoría estadísticamente significativa en la TRG, 76,4 % en el grupo SVd frente al 62,3 % en el grupo Vd, valor de p = 0,0012. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,4 meses en el grupo de pacientes tratados con SVd, y de 1,6 meses en el grupo de Vd. La mediana de DR entre los pacientes que respondieron, fue de 17,3 meses (IC 95 %: 12,6; 26,3) y de 12,9 meses (IC 95 %: 9,3; 15,8) en los grupos de SVd y Vd, respectivamente.

Con una mediana de seguimiento de 28,7 meses, tras un análisis descriptivo posterior, se produjeron 68 (35 %) y 80 (39 %) muertes en los grupos de SVd y Vd respectivamente (HR = 0,88; IC 95 %: 0,63; 1,22). La mediana de SG fue de 36,7 meses (IC 95 %: 30,2; NE) en el brazo SVd y de 32,8 meses (IC 95 %: 27,8; NE) para el grupo de Vd.

Seguridad

El perfil global de seguridad de selinexor se basa en los datos de 1 265 pacientes con neoplasias hematológicas malignas avanzadas (MM, Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Linfoma No Hodgkin (LNH)) tratados con selinexor durante 8 EC, la mayoría de ellos son estudios no controlados de fase I o fase II (solo existen los datos de un EC en fase II). Los datos de seguridad de estos 1 256 pacientes se han presentado como datos agrupados y constituyen la base de datos global.

Los datos de seguridad que conforman el conjunto de datos de seguridad principal, están basados en los datos del estudio principal, *KCP-330-012*, *STORM*, y el estudio *KCP-330-001* de escalada de dosis. En total, 214 pacientes recibieron selinexor en la pauta posológica propuesta en el estudio principal, el estudio *KCP-330-012*, que incluyó a 202 pacientes con MM fuertemente pretratados, de los cuales 83 pacientes incluidos en la parte 2 del estudio representan la población diana prevista pentarefractaria. Además, se incluyeron en el conjunto de datos de seguridad 12 pacientes (con MM previamente tratados con ≥ 3 regímenes previos y recidivantes o refractarios a ellos) del estudio *KCP-330-001*.

En la población de seguridad principal, la mediana de la duración de la terapia fue de 8,5 semanas (intervalo: 1, 76), con una mediana de dosis recibidas de 11 (intervalo: 1, 135). La duración de la exposición fue ≥ 24 semanas para 31 (14,5 %) pacientes, de los cuales, 4 (2,3 %) recibieron selinexor durante 48 semanas o más.

En general, la tolerabilidad de selinexor es baja, aunque aceptable con medidas adecuadas, de acuerdo con el alto número de pacientes que requirieron modificación de dosis (reducción de dosis y/o interrupción de la dosis) debido a Eventos Adversos (EA) (73,8 %). En la fecha de corte de la base de datos (7 de septiembre de 2019), todos los pacientes habían interrumpido el tratamiento del estudio, la mayoría debido a la Progresión de la Enfermedad (PE) (56,1 %). Sin embargo, es preocupante el elevado número de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a EA. En la parte 2 del estudio *STORM*, 39 (31,7 %) pacientes interrumpieron el tratamiento del estudio debido a EA, como náuseas (7 pacientes; 17,9 %), fatiga (6 pacientes; 15,4 %), disminución de peso (5 pacientes; 12,8 %) y astenia (5 pacientes; 12,8 %).

Todos los pacientes de la población de seguridad principal experimentaron EA, y la mayoría de ellos estaban relacionados con el tratamiento (98,6 %). Los EA más frecuentes (≥ 30 %) fueron náuseas (74,8 %), trombocitopenia (75,2 %), fatiga (66,4 %), anemia (60,3 %), apetito disminuido (56,1 %), pérdida de peso (49,1 %), diarrea (47,2 %), vómitos (42,5 %), hiponatremia (39,7 %), neutropenia (36,4 %) y leucopenia (30 %). Solo la pérdida de peso (28,5 %) y la anemia (41,7 %) fueron EA que se dieron en menor medida en el conjunto de datos de seguridad global (n = 1265).

Los EA graves fueron notificados en el 60,7 % de los pacientes. Entre los EA graves notificados con más frecuencia (≥ 3 %) cabe mencionar, neumonía (7,5 %), sepsis (6,1 %), trombocitopenia (4,7 %), lesión renal aguda (3,7 %) y anemia (3,3 %). Estos resultados estuvieron en consonancia en el conjunto de datos de seguridad global.

EA de especial interés:

- **Muertes:** en el estudio *STORM*, un total de 48 pacientes fallecieron dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de selinexor (20 en la parte 1 y 28 en la parte 2, con fecha de corte de datos 7 de septiembre de 2019). La PE fue la causa de muerte en 27 pacientes, en 20 fue un EA mortal. La sepsis (4 [2,0 %]), el hematoma subdural, el paro cardiorrespiratorio y la neumonía (2 [1,0 %], cada una) fueron las principales causas de muerte. En la población global de seguridad, la sepsis (31 [2,5 %]) y la neumonía (30 [2,4 %]) fueron los principales EA mortales. También hubo aproximadamente un 1 % de muertes relacionadas con EA hemorrágicos.
- **Trastornos hematológicos:** en la población de seguridad principal, la trombocitopenia fue el EA más frecuente notificado en pacientes tratados con selinexor (40,7 %) y una de las principales causas de interrupción del tratamiento por EA (6 [2,8 %] pacientes). En el estudio *STORM* de los 124 pacientes con trombocitopenia de grado ≥ 3 , 5 (4 %) pacientes tuvieron un evento hemorrágico grave o de grado ≥ 3 concomitante, uno de ellos mortal (hematoma subdural). La trombocitopenia se puede controlar con interrupciones de dosis, modificaciones, transfusiones de plaquetas y/u otros tratamientos según esté clínicamente indicado. Otros EA hematológicos fueron neutropenia y anemia. Los pacientes con neutropenia podrían recibir factores estimulantes de colonias de granulocitos. La incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con selinexor fue baja.
- **Trastornos gastrointestinales:** principalmente diarrea, náuseas y vómitos, la mayoría de grado 1-2, sin llegar a notificarse EA mortales. En la población de seguridad principal, 15 (7 %) pacientes abandonaron el tratamiento por náuseas/vómitos y 2 (0,9 %) pacientes por diarrea. Además, la fatiga/astenia, disminución del apetito y disminución del peso también se informaron con frecuencia en pacientes tratados con selinexor, y se incluyeron como riesgos importantes, a pesar de la baja incidencia, las tasas de interrupción del tratamiento debido a estos EA son motivo de preocupación. En la población de seguridad principal, la fatiga, la disminución del apetito, la disminución del peso y la astenia representaron aproximadamente el 50 % de las interrupciones del tratamiento con selinexor debido a EA. Se observó un patrón similar en el estudio *KCP-330-008*, un estudio aleatorizado de fase II en pacientes de edad avanzada (≥ 60 años) con LMA en recaída o refractaria, en el que la incidencia de estos EA también fue mayor en pacientes tratados con selinexor en comparación con los que recibieron otro tratamiento a elección del clínico.

- **Trastornos del sistema nervioso:** incluyen estado de confusión y los mareos. En el conjunto de seguridad principal se reportó estado confusional en 38 (17,8 %) pacientes, en 13 (6,1 %) pacientes fueron EA graves, y hubo 5 (2,3 %) pacientes que suspendieron el tratamiento con selinexor debido a un estado de confusión. Se informaron mareos en el 16 % de los pacientes. Además, se han notificado 3 casos de Síndrome Cerebeloso Agudo (SCA) en EC con selinexor. Uno de los casos se informó en un paciente con cáncer de páncreas y los otros dos en pacientes pediátricos con LMA. Según el TAC, estos pacientes estaban recibiendo dosis más altas (85 mg/m² en pacientes adultos y 70 mg/m² en niños) de selinexor y todos los casos fueron reversibles. No se ha informado de eventos de SCA en el conjunto de seguridad agrupado. Sin embargo, se ha reportado toxicidad en el SNC por necrosis de células granulares del cerebelo en ensayos no clínicos. Por tanto, el SCA se considera un riesgo potencial importante de selinexor.
- **Hiponatremia:** en el conjunto de seguridad principal, el 23,8 % de los pacientes presentaron hiponatremia de grado ≥ 3 (dos de ellos de grado 4).
- **Síndrome de Lisis Tumoral (SLT):** se han notificado 4 casos de SLT (1 de ellos en el conjunto de seguridad principal).

Las infecciones y los trastornos oculares también se incluyeron como EA de especial interés.

Medidas de laboratorio: se ha notificado trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia e hiponatremia, tal y como se ha comentado previamente. Además, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas Alanina Transaminasa (ALT), 26,8 %, y Aspartato Transaminasa (AST), 25,4 %, en los pacientes tratados con selinexor, la mayoría de ellos, de grado 1-2. Sólo se ha reportado un caso de daño hepático de grado 4 relacionado con el tratamiento. También se ha reportado el incremento en las lipasas y amilasas en el 15,4 % y 15,8 % de los pacientes, respetivamente del conjunto de seguridad principal. Se han reportado dos casos de pancreatitis relacionados con el tratamiento, uno de los cuales en el EC *STORM*.

Poblaciones de especial interés: no se han identificado diferencias en función de la edad, del sexo o de la raza, aunque se han notificado desequilibrios en la incidencia de ciertos EA. La incidencia de náuseas, anemia, neutropenia, vómitos, infecciones, visión borrosa fue mayor en mujeres que en hombres. El 47 % de los pacientes tenía ≥ 65 años, mientras que el 11 % tenía ≥ 75 años. Al comparar a los pacientes de ≥ 75 años con los pacientes más jóvenes, los mayores presentaron una incidencia mayor de suspensión del tratamiento debido a un EA (52 % frente a 25 %), una mayor incidencia de EA graves (74 % frente a 59 %) y una mayor incidencia de EA mortales (22 % frente a 8 %). Se observó, además, una mayor frecuencia de neumonía y disminución del apetito en pacientes ≥ 75 años.

Resultados de seguridad del estudio de soporte: *BOSTON*

La seguridad de selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona se evaluó en 195 pacientes con MM. Los EA más frecuentes (≥ 30 %) fueron trombocitopenia (62 %), náuseas (50 %), fatiga (42 %), anemia (37 %), disminución del apetito (35 %), diarrea (33 %) y neuropatía periférica (33 %). Los EA graves notificados con más frecuencia (≥ 3 %) fueron neumonía (14,9 %), cataratas (4,6 %), sepsis (4,1 %), diarrea (3,6 %), vómitos (3,6 %) y anemia (3,1 %).

Las infecciones (70 % brazo SVd y 53 % en brazo Sd) y las cataratas (24 % en brazo SVd, y porcentaje desconocido en Sd) fueron notificadas en menor medida en los pacientes de la indicación objeto de interés en este IPT (brazo Sd del estudio *STORM*), que en el estudio *BOSTON* (brazo SVd, con pacientes menos refractarios y menos resistentes), y la trombocitopenia (62 % en brazo SVd y 75 % en Sd), la neutropenia (16 % en brazo SVd y 36 % en Sd), la anemia (37 % en brazo SVd y 61 % en brazo Sd), la toxicidad gastrointestinal (50 % náuseas, 21 % vómitos, y 33 % diarrea en el brazo SVd, y 79 % náuseas/vómitos y 47 % diarrea), y la hiponatremia (8 % en brazo SVd y 40 % brazo Sd) ocurrieron en mayor medida en el brazo Sd del estudio *STORM*.

En *BOSTON*, los pacientes con MM que recibieron SVd, el 56 % tenía ≥ 65 años, mientras que el 17 % tenía ≥ 75 años. Al comparar los pacientes de ≥ 65 años con los pacientes más jóvenes, los pacientes mayores presentaron una incidencia mayor de suspensión del tratamiento debido a un EA (28 % frente a 13 %) y una incidencia mayor de EA graves (57 % frente a 51 %).

Selinexor puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada según su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. Se debe recomendar a los hombres y mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con selinexor. No hay datos sobre la presencia de selinexor en la leche humana o sus efectos en los lactantes o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de que selinexor produzca EA graves en lactantes, se recomienda que las mujeres lactantes no amamenten durante el tratamiento con selinexor ni durante 1 semana después de la dosis final. En una prueba de sensibilización en cobayas se mostró que selinexor al 25 % indujo una respuesta de hipersensibilidad leve de grado II, al contacto dérmico a las 24 y 48 horas ⁽²⁹⁾.

Se han notificado al menos 7 casos de sobredosis de selinexor en EC, la mayoría de ellos en el estudio *KCP-330-023* (*BOSTON*), en el que se administró selinexor a una dosis de 100 mg una vez a la semana. Teniendo en cuenta la toxicidad asociada a selinexor y el riesgo potencial de errores de medicación (es decir, tomar diariamente en lugar de dos veces por semana), los errores de medicación se han incluido como un riesgo potencial importante.

Limitaciones, validez y utilidad práctica:

Los resultados de eficacia y seguridad de selinexor en combinación con dexametasona en una población de pacientes pentarefractaria, se han demostrado principalmente en el ensayo principal de fase IIb, de un solo brazo y multicéntrico, el estudio *STORM*. El estudio incluyó pacientes de 60 localizaciones distintas de 6 países (Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Grecia y EE. UU.), y la población europea estaba representada, por lo que no es esperable encontrar diferencias con la población española. Sin embargo, selinexor se encuentra en la actualidad autorizado, en base a los resultados del estudio *STORM* y de los resultados del estudio en fase III de *BOSTON*.

La variable de eficacia elegida como variable principal (TRG) es apropiada para demostrar la eficacia en términos de tasa de respuesta al tratamiento en el contexto de un estudio no controlado, sin embargo, no se considera una variable relevante del beneficio observado en la población total, y lo deseable hubiera sido contar con una variable principal de supervivencia, como son la SLP o la SG. No obstante, la variable principal ha sido evaluada por un CRI lo cual confiere una mayor validez a los resultados, evitando así el sesgo a favor del tratamiento. Hubiera sido de interés, disponer de datos sobre la calidad de vida de los pacientes pentarefractarios considerados en la indicación.

No obstante, existe incertidumbre sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con selinexor debido principalmente a:

- Los pacientes incluidos en el ensayo principal, estaban seleccionados, ya que a pesar de que eran pacientes muy pretratados (mediana de 8 tratamientos previos) y con estadio II de la clasificación R-ISS, la mayoría de los pacientes presentaba una buena forma física, en general un estado funcional, ECOG de 0 o 1 (32,5 % y 56,6 %, respectivamente), y debían presentar una buena función hepática, renal y hematopoyética. En este sentido, eran pacientes con una mediana de edad de 65,3 años en el momento de la inscripción, siendo el 48 % de la población menor de 65, el 37% mayor de 65 años y el 15% mayor de 75 años (esta población estaba infrarrepresentada). Dado que presentaron una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 6 años, es posible que estos pacientes no representen a la población general con MM, ya que la mediana de edad en el momento del diagnóstico en la población general es de alrededor de 72 años. Además, la mayoría de los pacientes (81 %) había sido sometido previamente a un trasplante. Los pacientes con signos de afectación del SNC o amiloidosis de cadenas ligeras fueron excluidos, y no se puede extrapolar el efecto a estas poblaciones. Se desconoce cuál

era la carga de la enfermedad debida a la presencia de plasmocitomas extramedulares ya que no se dispone de este dato, si bien los pacientes con alto riesgo citogenético estaban bien representados (57 %). Dado que los pacientes estaban seleccionados con respecto a diversas características basales y demográficas, la evidencia disponible de la eficacia se ha demostrado en esta población y no en otros pacientes con diferentes características basales y tipo de MMRR. Por otro lado, no está claro, si este medicamento sería exactamente la última línea de tratamiento, ya que una proporción notable de pacientes recibió una terapia posterior (70 pacientes, 57,4 % de la población de pacientes de la parte 2 con un tamaño muestral inicial $n = 122$ analizado en la MITT). A priori, parece que el tratamiento combinado de selinexor con dexametasona no supone un obstáculo a la hora de recibir un tratamiento posterior, si bien no está claro cuál es el estado funcional de los pacientes que pueden recibir tratamientos posteriores tras el tratamiento con selinexor con dexametasona, ya que la población del estudio principal presentaba un mal pronóstico, y por lo tanto, los tratamientos posteriores dependerán de la situación clínica de los pacientes.

- Con respecto a la variable principal, TRG, entre las enmiendas llevadas a cabo, la enmienda 4 involucraba el análisis secuencial de confirmación de la respuesta en muestra de sangre y/o muestra de orina, para confirmar las diferentes categorías de respuesta (RP, MBRP, RC o RCe) tal y como exigen los criterios del IMWG. En consecuencia, las evaluaciones previas de la respuesta de los pacientes involucrados en el estudio hasta que se aplicó la enmienda 4, no habían estado sujetas a esta revisión. Además, en el EC no se han seguido estrictamente otros puntos críticos para la evaluación de la respuesta como se establece en los criterios actuales del IMWG, y cambios sutiles en los parámetros de respuesta podrían eventualmente haber sobreestimado la TRG informada.
- La evaluación de la eficacia de selinexor en combinación con dexametasona se basa en un estudio de un solo brazo, sin brazo de control activo. Se reconocen las dificultades de poder reclutar pacientes en un estado tan avanzado de refractariedad y resistencia, pero al mismo tiempo es considerado un requisito importante la realización de un estudio comparativo para lograr un mejor posicionamiento terapéutico con evidencia clara de beneficio clínico. Esto plantea limitaciones bien conocidas con respecto a la interpretación de los datos, en particular con respecto al sesgo de selección y la evaluación del tiempo transcurrido hasta la aparición de eventos, en particular variables como SLP, SG y TR son difíciles de interpretar. A esto se suma la falta de conocimiento sobre la contribución de los tratamientos en monoterapia y, por lo tanto, no es posible aislar el efecto del tratamiento de selinexor frente a dexametasona. Según la eficacia observada en el estudio *STORM*, se puede considerar establecido un beneficio clínico para selinexor en combinación con dexametasona.
- A pesar de que la combinación de selinexor con dexametasona ha demostrado su eficacia antitumoral, el umbral determinado para la TRG con el objetivo de afirmar la eficacia fue de un 10 % y se considera relativamente bajo, teniendo en cuenta los resultados previos del tratamiento con dexametasona con TRGs que variaban entre 10-25 % (^{37, 38, 39}) en monoterapia, si bien es cierto que las poblaciones de estos ensayos no son exactamente las mismas que las de la indicación objeto de interés, resultados de pacientes con MM menos refractario. No obstante, los resultados de la TRG con selinexor en combinación con dexametasona (TRG = 25,3 %; IC 95 % 16,3; 36) están en línea con los resultados de otro tratamiento que estaba disponible para el tratamiento del MM avanzado en el momento de la evaluación de autorización de comercialización (belantamab mafodotina, la TRG fue del 32 %; IC 97,5 %: 21,7; 43,6; en pacientes triple refractarios tratados con una mediana de 7 tratamientos previos (^{40, 41})).
- Con respecto a los datos de seguridad, selinexor es un medicamento con tolerabilidad baja a las dosis estudiadas, aunque manejable con medidas adecuadas. Se consideran EA significativos aquellos con elevada prevalencia subyacente en la población de pacientes, en particular, toxicidad hematológica como

trombocitopenia y anemia, toxicidad gastrointestinal que cursa con náuseas, vómitos y fatiga, e hiponatremia. Este nivel de toxicidad se considera manejable en esta enfermedad, con una adecuada monitorización y ajustes de dosis o interrupciones del tratamiento. Se consideran potenciales riesgos el SLT y el SCA, así como los errores de medicación. El hecho de que el estudio principal presente un diseño abierto supone una limitación a la hora de establecer si los EA reportados por los pacientes son debidos al tratamiento, a la propia evolución de la enfermedad o al tratamiento previo recibido. Sólo 31 pacientes recibieron el tratamiento durante ≥ 24 semanas, de los cuales solo 4 durante 48 semanas o más. Por lo tanto, los EA raros podrían estar subestimados o incluso no haberse reportado. A pesar de que los pacientes estaban seleccionados en el estudio principal, en una cohorte de la vida real de pacientes con MMRR con 44 pacientes tratados con Sd o SVd (mediana de 7 líneas previas y 6 años desde el diagnóstico) no se observaron EA más perjudiciales que lo observado en el estudio principal, siendo los principales EA, la fatiga, la trombocitopenia, y las náuseas ⁽⁴²⁾.

- El tamaño global de la población de eficacia y seguridad del estudio principal (*STORM*) ha sido limitado. Los datos del estudio *BOSTON*, EC de fase III, que compara la eficacia y la seguridad de selinexor en combinación con bortezomib y dosis bajas de dexametasona (SVd) versus Vd en pacientes con MMRR, en 402 adultos que han recibido de 1-3 terapias anti-MM previas estuvieron disponibles mientras este procedimiento estaba en curso ^(29, 30). Este estudio formaba parte de las obligaciones específicas de la autorización condicional. Se reconoce el valor de los datos del estudio *BOSTON* para abordar las incertidumbres restantes, particularmente en términos de poder proporcionar más datos de seguridad, incluso si ni el entorno de tratamiento de la enfermedad es el mismo ni la dosis utilizada. No obstante, los EA del tratamiento de selinexor, bortezomib, dexametasona no tienen porque ser asumibles a selinexor en combinación con dexametasona. En este sentido, en lo que respecta a la eficacia, se han generado datos de tiempo hasta el evento, poniendo en evidencia la magnitud del efecto de selinexor en combinación con dexametasona en la población de pacientes objeto de interés en este IPT.

Evaluaciones por otros organismos

Por el momento, en Reino Unido, el NICE (por sus siglas en inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*) no ha realizado una recomendación sobre selinexor en combinación con dosis bajas de dexametasona para el tratamiento del MMRR en adultos, porque el TAC no proporcionó la evidencia necesaria ⁽⁴³⁾. En Italia, AIFA (por sus siglas en italiano, *Agenzia Italiana del Farmaco*) está evaluando la inclusión de este medicamento en la lista de medicamentos de clase C ⁽⁴⁴⁾. En Alemania, el IQWiG-GB-A (por sus siglas en alemán, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG, y Gemeinsamer Bundesausschuss GB-A*), ha establecido que no se dispone de datos adecuados que permitan evaluar el beneficio adicional del tratamiento, pero que no era esperable que hubiera una probabilidad de beneficio adicional frente a otras posibles alternativas ⁽⁴⁵⁾.

Valoración del beneficio clínico

La eficacia y seguridad tras el tratamiento con selinexor en combinación con dexametasona en pacientes con MMRR pentarefractario, se han observado a través de los resultados observados en la parte 2 del EC *STORM*, en una población muy pretratada, con una mediana de edad de 65,3 años, con un buen estado funcional, y una buena función hepática, renal y hematopoyética.

En términos absolutos, la TRG del 25,3 % (IC 95 %: 16,3; 36) puede considerarse modesta, y la duración de la respuesta es más bien corta, de 3,8 meses (IC 95 %: 2,3; 10,8), pero aun así de suficiente magnitud para ser de relevancia clínica en pacientes respondedores altamente pretratados. Sin embargo, recientemente se han autorizado nuevos tratamientos, que no estaban disponibles en el momento de la autorización de selinexor en combinación con dexametasona y, a

pesar de las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, en el escenario de múltiples recaídas/refractarios, estos tratamientos presentan mejores resultados. En particular, con ide-cel la TRG fue del 67 % (IC 95 %: 59,4; 74,9); con cilta-cel fue del 84,1 % (IC 95 %: 76,0; 90,3); con talquetamab la TRG fue del 74,1 o 71,7 % en función de si se llevaba a cabo una administración semanal o quinquenal (con IC 95 % de: 66,1; 81,1 % a la dosis semanales, y 63,7; 78,9 % a la dosis quinquenal); con teclistamab la TRG fue del 63,0 % (IC del 95 %: 55,2; 70,4); con belantamab mafodotina la TRG notificada fue del 32 % (IC 97,5 %: 21,7; 43,6); y con melflufen en combinación con dexametasona la TRG fue del 28,8 % (IC 95 %: 17,1; 43,1). Si bien es cierto, que, en su mayoría, salvo parcialmente el caso de belantamab mafodotina (mediana de 7 tratamientos y con selinexor, mediana de 8 tratamientos previos), la mayoría de los EC incluía pacientes que habían recibido menos tratamientos previos.

En *STORM*, la mediana de SG fue de 8,4 meses (IC del 95 %: 5,9; 11,2) en la población de pacientes mITT y 15,6 meses en aquellos pacientes con RM o superior. La mediana actualizada de SLP fue de 3,7 meses (IC del 95 %: 2,8, 4,7). Si bien estos datos no pueden interpretarse adecuadamente en el contexto de un EC de un solo brazo, son indicativos de que existe una gran necesidad médica insatisfecha basada en la muy corta supervivencia de los pacientes objeto de evaluación en esta indicación. Otras limitaciones importantes del ensayo es el hecho de que el número de pacientes tratados fue limitado y el período de seguimiento no se considera suficiente para confirmar la magnitud del beneficio. Para confirmar la relevancia del efecto, aunque moderado, del tratamiento de selinexor en combinación con dexametasona en la indicación solicitada, se dispone de los datos del EC de fase III, *BOSTON*, que han demostrado que existe una asociación entre la TRG y las tasas de supervivencia mediadas a través de la SLP y la SG, pero en estadios previos de la enfermedad y bajo un régimen de tratamiento que incluye bortezumib.

Selinexor es un medicamento de tolerabilidad relativamente baja. Una proporción elevada de pacientes requirió modificaciones de dosis (73,9 %) y discontinuaciones de tratamiento (31,7 %) debido a EA, como toxicidad hematológica como trombocitopenia y anemia, náuseas, vómitos, fatiga/astenia, e hiponatremia, sin embargo, debido al estadio tan avanzado de la enfermedad, este nivel de toxicidad se considera manejable con una adecuada monitorización y ajustes de dosis o interrupciones del tratamiento. No obstante, el número de fallecimientos debidos EA se considera de la suficiente relevancia como para mencionarlos, con 20 muertes en el cómputo total de las dos partes del estudio, y 12 pacientes en la 2ª parte. Se consideran potenciales riesgos el SLT y el SCA, así como los errores de medicación. Gracias al estudio *BOSTON*, se han confirmado estos EA y al disponer de un mayor tamaño muestral con pacientes que han sido tratados con selinexor, se conoce mejor el perfil de seguridad de selinexor.

En esta indicación, en ausencia de tratamientos curativos, se necesitan agentes activos para mantener la enfermedad bajo control el mayor tiempo posible. Dichos agentes tampoco deberían obstaculizar los tratamientos posteriores a medida que estén disponibles, se sabe que 70 (57,4%) de los pacientes que fueron tratados con selinexor, recibieron posteriormente un tratamiento, sin embargo, no se conoce el estado basal de los pacientes tras el tratamiento.

Discusión

Selinexor está autorizado de forma completa en base no solo a los resultados del estudio *STORM*, sino también gracias a los resultados obtenidos hasta día de hoy del estudio *BOSTON*. El estudio *STORM* es un estudio de fase IIb, multicéntrico, de un solo grupo y abierto, que incluyó pacientes con MMRR. En la parte 1 hay pacientes tetra y pentaexpuestos, en la parte 2 se incluyeron pacientes pentaexpuestos, una población triplerefractaria que es la que es objeto de evaluación para la indicación solicitada.

Con respecto a los datos de eficacia, para todos los pacientes refractarios de triple clase, pentaexpuestos y tratados, tanto en la parte 2 como en la parte 1 (n = 152), la TRG evaluada por un CRI fue del 25,0 % (IC del 95 %: 18,3; 32,7). La TRG exclusivamente en la población de la parte 2 con la indicación (n = 83) fue del 25,3 % (IC del 95 %: 16,3, 36) y la mediana

de tiempo hasta la primera respuesta fue de 3,9 semanas. Como puede observarse, en estas dos poblaciones, los resultados son consonantes.

Con respecto al umbral establecido de eficacia de la TRG, el 10 % es muy bajo, teniendo en cuenta los resultados previos del tratamiento con dexametasona, que incluía TRGs que variaban entre el 10 y el 25 % (^{46, 47, 48}). No obstante, es cierto que las poblaciones de estos ensayos no son exactamente las mismas que las de la indicación objeto de interés, en particular, pacientes con MM menos refractario. Es por ello que se ha discutido la actividad estimada de la dexametasona en dosis bajas en esta población, que podría considerarse insignificante (debido a que la enfermedad es refractaria a los glucocorticoides). El único estudio reciente donde se utilizó una dosis baja de dexametasona como monoterapia en MM corresponde al realizado con plitidepsina (*ADMYRE*) (⁴⁹). Los pacientes tenían una mediana de 4 líneas de terapias sistémicas previas. La TRG en el brazo de dexametasona fue del 1,2 %. Estos datos contribuyen a disipar las preocupaciones de que el efecto observado con selinexor en combinación con dosis bajas de dexametasona podría deberse principalmente al componente de dexametasona. Lo que no se sabe con certidumbre es si dosis más elevadas de corticoesteroides podrían asociarse a un efecto mejorado en la TRG. Además, se ha argumentado que selinexor mejora la transcripción y traducción del Receptor de Glucocorticoides (RG), aumentando así los niveles de RG en general, ya que su efecto en monoterapia no ha sido bien establecido, y solo cuando se administra en combinación con otros medicamentos parece ser eficaz (⁵⁰). En el estudio *KCP-330-001*, de escalada de dosis, ninguno de los pacientes expuestos a selinexor en monoterapia obtuvo respuesta, solo se alcanzó la RM y la EE. Por lo que, la dexametasona al unirse al receptor, podría mejorar su localización nuclear (requerida para la actividad transcripcional del RG), y conducir a una mejora sinérgica de la actividad transcripcional antitumoral y la muerte celular tumoral. Por lo que, en base a los datos evaluados, la eficacia observada de la combinación de selinexor con dexametasona no parece que venga impulsada por la actividad de ninguno de los monoccomponentes, sino que más bien, sea un efecto sinérgico de la combinación de ambos.

De carácter informativo son las tasas de RCe, RC, MBRP y RP en el contexto de una enfermedad tan refractaria y avanzada. Cabe destacar que en la población objeto de evaluación en este IPT, solo un paciente presentó RCe, ninguno RC, y en la mayoría de los casos las respuestas fueron RP (n =16 de 21). Hubiera sido de interés disponer de la información sobre la evaluación de la EMR, ya que respuestas profundas se asocian a respuestas más duraderas y a un pronóstico más favorable, si bien es cierto que, esta relación no está confirmada de forma robusta y es necesario estudiarla en los diferentes estadios de la enfermedad (^{12, 13, 14, 15, 16, 17, 51}). No obstante, y tal y como se ha mencionado, hubo muy pocas RCe, y en su mayoría se trataron de RP o MBRP, por lo que no se estima que las respuestas observadas fueran respuestas profundas y duraderas en el tiempo. Esto está en consonancia con la DR observada, que, si bien puede considerarse beneficiosa en estos pacientes tan pretratados, en realidad se trata, en su mayoría, de DR muy modestas.

En lo que respecta a variables secundarias, como se ha comentado, la DR es una variable que se considera esencial para demostrar el beneficio clínico. La mediana de DR en la población objeto de indicación, fue de 3,8 meses (IC del 95 %: 2,3, 10,8) (n = 21 de 83) y considerando a todos los pacientes pentaexpuestos de 5,3 meses (IC 95 %: 3,7; 10,8) (n = 38 de 152). Los resultados son un poco diferentes, en parte porque las poblaciones no son totalmente homogéneas, pudiendo haber estado expuestos y ser refractarios a distintos medicamentos que eran un requisito en la parte 2 (BCLPD, siglas de la combinación de medicamentos, B = Bortezomib, C = Carfilzomib, L = Lenalidomida, P = Pomalidomida y D = Daratumumab).

Las variables de tiempo hasta el evento (en este caso SG y SLP) son difíciles de interpretar en el contexto de un EC de un solo brazo, sin comparador. La mediana de SG fue de 8,4 meses (IC del 95 %: 5,9; 11,2), y se observaron SG más largas en los pacientes que tuvieron una RP o mejor (en la población de la parte 2, la mediana de la SG no se alcanzó). La mediana actualizada de SLP (basada en el CRI) fue la misma que la del primer análisis donde había una población más

amplia de la parte 2: 3,7 meses (IC del 95 %: 2,8, 4,7). En cualquier caso, estos datos son inmaduros, ya que el seguimiento global ha sido de 12-15 meses. Aunque el seguimiento está dentro de lo razonable en estos pacientes tan refractarios, un mayor seguimiento hubiera ayudado a reducir las incertidumbres sobre el beneficio real en términos de supervivencia.

Los resultados del estudio *BOSTON* han proporcionado datos de apoyo, al observarse una asociación entre la respuesta, la SLP y SG. Además, algunos respondedores han experimentado una supervivencia de más de 24 meses. El estudio *BOSTON* informa de SLP y SG en etapas tempranas del tratamiento de la enfermedad, por lo que no es lo mismo que en la indicación objeto de evaluación. Por lo tanto, existen diferencias notables entre ambas poblaciones. En general, se puede decir que los pacientes del estudio *BOSTON*, eran un poco más jóvenes, con un mejor estado funcional ECOG, y que habían recibido en torno a 6-7 tratamientos previos menos. No obstante, los resultados del mismo permiten contextualizar los resultados de eficacia y seguridad del posible efecto beneficioso de selinexor en combinación con dexametasona, en términos de supervivencia en pacientes pentarefractarios del estudio *STORM*.

Una proporción notable de pacientes recibió una terapia posterior (70 pacientes, 57,4 % de la población de pacientes de la parte 2 con un tamaño muestral n inicial = 122 analizado en la mITT), lo cual es indicativo de que un elevado porcentaje de pacientes presentó una recaída o falta de respuesta sostenida en el tiempo. Además, en la parte 2 del estudio *STORM*, se reportaron 28 fallecimientos. En esta 2ª parte, la PE fue la causa de muerte en 15 pacientes, y 12 pacientes murieron debido a un EA relacionado con el tratamiento. Los factores que conducen a la falta de eficacia en algunos pacientes con MM aún no se conocen bien. El número de líneas de tratamiento previas (3 vs \geq 4), edad, estratificación *ISS* inicial, tipo de enfermedad, tratamiento puente recibido, grupo de riesgo citogénico, o la presencia de enfermedad extramedular son características que pueden afectar a los resultados, sin embargo, no se han podido confirmar con el análisis de subgrupos realizado con selinexor para la TRG o la DR, debido al reducido tamaño muestral de muchos de estos subgrupos y porque el estudio estuvo sin predefinir, por lo que, de haber diferencias, presentarían muchos sesgos de interpretación y evaluación.

Por otro lado, estos resultados también sugieren que los pacientes pentarefractarios tratados con selinexor podrían seguir siendo elegibles para nuevas terapias con nuevos mecanismos de acción, a medida que estén disponibles. El tratamiento con selinexor no parece que obstaculice el número de tratamientos posteriores. Sería interesante saber cuántos pacientes con mieloma estarán lo suficientemente aptos para ser incluidos en un tratamiento posterior, ya que las poblaciones de los estudios *STORM* y *BOSTON* fueron muy seleccionadas. El TAC ha manifestado la intención de llevar a cabo un estudio de posibles biomarcadores de eficacia, con el fin de optimizar las decisiones de tratamiento para identificar los pacientes con mayores probabilidades de responder.

Queda por determinar y caracterizar la eficacia y seguridad de selinexor en combinación con dexametasona a largo plazo y en una población menos seleccionada que la del EC *STORM*, ya que el seguimiento ha sido de aproximadamente de ente 12 y 15 meses. Los datos del estudio *STOMP* (52, identificador de EC, NTC02343042) que es un estudio de fase I-II con 12 grupos y 11 combinaciones de medicamentos (tripletes o cuádruples), de selinexor en diferentes combinaciones con IMD, IP y AcMo, dará a conocer más datos del efecto de selinexor en términos de eficacia y seguridad, y determinará qué combinaciones son mejores en los distintos escenarios.

Los datos de seguridad disponibles para esta indicación, proceden principalmente del EC *KCP-330-012*, *STORM*, y el estudio *KCP-330-001* de escalada de dosis. Los datos del estudio *BOSTON* de fase III, también se discutirán con el objetivo de determinar mejor el perfil de seguridad, aunque no fueron inicialmente incorporados en el dossier de evaluación. Además, se dispone de datos de soporte de población global de seguridad de pacientes tratados con selinexor en otras indicaciones, LMA, y LNH.

Los principales problemas de seguridad fueron la toxicidad hematológica en forma de trombocitopenia y anemia, neutropenia, y leucopenia, además se notificaron trastornos gastrointestinales, que principalmente cursaban con náuseas, vómitos, apetito disminuido, pérdida de peso, y fatiga o astenia. Otro EA notificado con frecuencia fue la hiponatremia y se deberán de monitorizar los trastornos del sistema nervioso como la confusión y los mareos, así como las potenciales neumonías y lesiones renales agudas. Se consideran potenciales riesgos el SLT y el SCA, así como los errores de medicación. A pesar del bajo nivel de tolerabilidad de selinexor de acuerdo con el alto número de pacientes que requirieron modificación de dosis (73,9 %) e interrupción del tratamiento debido a EA (31,7 %), y una mortalidad moderada, el perfil de toxicidad notificado se considera manejable en esta enfermedad y grado de refractariedad de la misma, a través de una adecuada monitorización y ajustes de dosis o interrupciones del tratamiento.

Las causas de muerte enumeradas se observan comúnmente en pacientes con MMRR muy tratados, y aproximadamente la mitad se consideraron debidas a la PE, el número de muertes reportadas se considera una magnitud moderada, con 20 muertes en el cómputo total de las dos partes del estudio, y 12 pacientes en la 2ª parte. Hubo 28 muertes en *STORM* parte 2, de las cuales 6 estaban clasificadas bajo la categoría de “Infecciones e infestaciones”. Las infecciones y la neumonía son un EA frecuente en esta población tan pretratada, por lo que es difícil determinar la contribución de selinexor. Aunque las infecciones fueron menos frecuentemente notificadas en el ensayo *STORM*, que en el estudio *BOSTON*, se considera un EA grave que puede incluso conllevar a desenlaces mortales, si bien es cierto que son manifestaciones propias de la enfermedad ⁽⁵³⁾. El riesgo de infección se debe a una inmunodeficiencia multifactorial causada por la propia enfermedad y los regímenes de tratamiento administrados durante las diferentes fases de la terapia ⁽⁵⁴⁾. Los EA hematológicos, como la neutropenia, la anemia, la trombocitopenia y la linfopenia, que se han notificado con frecuencia tras el tratamiento con selinexor, están en línea con lo reportado con otros tratamientos utilizados en MM, y con la propia PE. Cabe destacar que, a pesar de la alta incidencia de EA de trombocitopenia de grado ≥ 3 (debido a los bajos niveles de plaquetas se puede producir un aumento del sangrado), con selinexor, la incidencia de eventos hemorrágicos fue relativamente baja y solo un EA fue mortal. El manejo de las citopenias, a través del tratamiento con distintos factores de crecimiento (como eritropoyetina, trombopoyetina, estimulador de las colonias de granulocitos humanos) y transfusiones, se considera primordial para alcanzar una dosificación adecuada. Con respecto a los EA gastrointestinales, el mecanismo exacto asociado a estos EA (náuseas, vómitos, disminución del apetito, y disminución de peso) no está claro, pero se considera que podría estar mediado por la toxicidad del SNC y no debido a efectos periféricos. Los datos preclínicos del estudio de toxicidad a dosis repetidas indican que estas toxicidades estuvieron mediadas por el SNC ⁽²⁹⁾. Además, otros inhibidores de la XPO-1 se han relacionado con EA tras el tratamiento, como anorexia, náuseas, fatiga y pérdida de peso ^(55, 56), y estos EA se consideran un efecto de clase. El uso de medicamentos anti-eméticos podría ser adecuado para el manejo de la sintomatología asociada a los EA gastrointestinales. Con respecto a la hiponatremia, aunque el EA fue manejable, el mecanismo por el cual selinexor provoca hiponatremia no se ha aclarado completamente. Podría estar relacionado con la pérdida de sodio (renal), más que con otras causas como hormonales, pero se desconocen las causas. El estado de hidratación debe de evaluarse de manera continuada, y se puede requerir la suplementación salina en los casos más graves. La fatiga y la astenia, son síntomas relacionados no solo con el tratamiento sino con la propia evolución de la enfermedad, y el origen puede ser multifactorial. El ejercicio, el tratamiento de las citopenias, y la higiene del sueño son primordiales. En casos más recalcitrantes, se podría iniciar el tratamiento con metilfenidato. La asociación entre el uso de selinexor y el SLT no está del todo clara. Se han notificado un total de 4 casos en el conjunto de seguridad global. Este EA se debe a un aumento de la liberación de productos derivados de la muerte celular por la lisis de células tumorales, que como consecuencia ocasiona una alteración metabólica que, en los casos más graves, genera insuficiencia renal aguda y puede llevar a la muerte. Estos pacientes son de especial cuidado, y considerando que este EA está relacionado con una morbilidad significativa, el solicitante

ha incluido el SLT como un riesgo potencial importante en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR). El MM puede cursar con complicaciones en el SN, con selinexor se ha reportado toxicidad que afecta al SN y en los EC del conjunto de seguridad global, se han notificado 3 casos de SCA. En general, la implicación del SNC en pacientes con MM es baja, de alrededor del 1 %, sin embargo, se estima, que la afectación aumenta en la enfermedad refractaria y resistente. Cabe mencionar que en SCA, la causa principal es la cerebelitis aguda, que cursa con alteraciones motoras, alteraciones cognitivo-afectivas, déficit de atención, y cambios de personalidad, etc. Este EA junto con el estado confusional, requieren una especial monitorización, y se han incluido en el PGR. Para finalizar, las cataratas y la visión borrosa, son EA que se han notificado tras el tratamiento con selinexor, en particular en el brazo SVd del estudio *BOSTON*. Con poca frecuencia, el mieloma en sí mismo puede tener efectos directos en el ojo. Puede deberse a una infiltración directa de las células tumorales en los tejidos oculares que puede dar lugar al desarrollo de lesiones masivas, y a su vez, inducir la compresión de las estructuras circundantes. En otros casos, grandes cantidades de CM pueden dar lugar a una hiperviscosidad de la sangre. Esto a veces puede reducir o incluso bloquear el suministro de sangre al ojo y causar pérdida de la visión (⁵⁷). Existe un estudio retrospectivo que ha analizado en 174 pacientes tratados con al menos una dosis de selinexor en combinación con múltiples agentes de quimio o inmunoterapia los problemas oculares tras el tratamiento con selinexor oral. Los EA relacionados con el tratamiento informados con mayor frecuencia, fueron ojo seco leve y progresión de la esclerosis nuclear relacionada con la edad. Así, tal y como se ha indicado, como los problemas oculares forman parte de las manifestaciones de la enfermedad, no está claro, que los EA oculares observados tras el tratamiento con selinexor en *STORM* y *BOSTON*, sean debidos únicamente a un efecto del tratamiento.

Para finalizar, cabe mencionar, que con el tratamiento combinado de selinexor y dexametasona no se han informado de los siguientes EA: Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), síndrome de activación de macrófagos, síndrome de neurotoxicidad o encefalopatía y neoplasias malignas secundarias, EA que, sin embargo, sí se han notificado con algunos de los tratamientos de reciente autorización como son las terapias CAR-T, ide-cel y cilta-cel, o los AcBi, teclistamab o talquetamab. En cierta manera, algunos de estos EA se deben a que el mecanismo de acción es muy diferente. En lo que se refiere a las neoplasias malignas secundarias son un riesgo bien conocido en pacientes con MM (⁵⁸). Los pacientes con MM con supervivencia a largo plazo pueden desarrollar cualquier tipo de neoplasia secundaria, siendo las más frecuentes la LMA y los Síndromes Mielodisplásicos (SMD), pero por el momento estas neoplasias no se han observado en los pacientes tratados con selinexor y por el contrario, sí con algunas de las otras terapias.

Por último, recientemente se han publicado los resultados de un estudio observacional de la vida real realizado en Grecia (⁴²), con 44 pacientes de MMRR tratados con selinexor (Sd, n = 21, 48 %) o selinexor en combinación con dexametasona (SVd, n = 23, 52 %), con una mediana de edad de 69 años, y que habían recibido una mediana de 7 líneas previas y hacía 6 años desde el diagnóstico. En la población ITT, la TRG fue del 29,5 % (13/44, de los cuales RC: 2, MBRP: 3, RP: 8); las TRG de cada cohorte fueron del 35 % (SVd) y del 24 % para los pacientes tratados con Sd en monoterapia. La mediana de SLP fue de 3,0 meses para todos; 6,9 meses para los pacientes que respondieron (\geq RP), 2,7 meses para los pacientes tratados con Sd y 3,4 meses para los pacientes tratados con SVd. En función de la dosis, la SLP fue de 4 meses frente a 2,7 meses en pacientes que comenzaron con <100 mg frente ≥ 100 mg por semana (valor de p = 0,163). Se requirió una reducción de la dosis de Sd durante el tratamiento en 25 (56 %) pacientes; en el 37,5 % de los que comenzaron con <100 mg/semana y en el 70 % de los que comenzaron con ≥ 100 mg. Se observó que la reducción de dosis de Sd no se asoció con una peor SLP (mediana de 3,8 meses frente a 1,9 para pacientes que no requirieron reducción de dosis). La SG de toda la cohorte fue de 13,7 meses y en el momento de fecha de corte de datos, 16 pacientes continuaban vivos. La SG en los pacientes con \geq RP fue de 28 meses, y de 4 meses para los pacientes no respondedores. Los EA más comunes fueron fatiga, trombocitopenia y náuseas, mientras que el efecto secundario de grado 3 o 4 más registrado fue la trombocitopenia. El 56 % (25/44) de los pacientes requirió una reducción de la dosis; sin embargo, esto no se relacionó con una SLP inferior. Los resultados de estudio observacional

en pacientes de la vida real están en consonancia con lo observado en el estudio principal *STORM*, y en el estudio de soporte *BOSTON*.

En lo que se refiere a otros tratamientos disponibles, selinexor en combinación con dexametasona, es el único tratamiento disponible de manera específica en esta indicación, en pacientes pentarefractarios. Otros tratamientos disponibles son aquellos que poseen una indicación tras haber recibido tres o más líneas previas, lo que significa que la indicación no es exactamente la misma. Por lo que, a pesar de la similitud entre el MMRR de clase triplerefractario y el mieloma pentarefractario, este último genera preocupaciones adicionales sobre la capacidad de las células T de expandirse y su funcionalidad, tras la exposición a múltiples tratamientos previos, ya que la capacidad de respuesta disminuye según los pacientes han recibido más líneas previas, y aumenta la refractariedad ⁽⁵⁹⁾.

El algoritmo de tratamiento actual en MMRR, al menos triplerefractario incluye un abanico de regímenes de tratamiento entre los que se encuentra la quimioterapia convencional, terapia de rescate en combinación con TAPH, melflufen, células CAR-T como ide-cel y cilta-cel, y anticuerpos de linfocitos T biespecíficos, como es el caso de teclistamab o talquetamab.

Belantamab mafodotina fue el primer AcMo humanizado conjugado anti-BCMA IgG1. Su uso se autorizó en Europa en pacientes adultos con MM que habían recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad era refractaria a un IP, un IMD, y un AcMo anti-CD38, y que habían demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia, por lo que la indicación no es exactamente la misma que para teclistamab. En el EC multicéntrico de fase II, aleatorizado (con dos grupos de dosis de belantamab mafodotina) y abierto (*DREAMM-2*) se probó la eficacia y seguridad en 196 pacientes con MMRR al menos 3 o más líneas previas (MMRR como cuarta línea de tratamiento). Los pacientes del ensayo presentaron una edad mediana de 65 años, la mayoría estado funcional ECOG 0-1 (33-55 %), 43 % en estadio ISS III, 42 % con citogenética de alto riesgo y con una mediana de líneas previas de 7. Un análisis actualizado con una mediana de seguimiento de 13 meses reportó una TRG del 32 % (IC 97,5 %: 21,7 % a 43,6 %) en el brazo de 2,5 mg/kg, que es la dosis autorizada. La RCe se alcanzó en el 2 % de la población, la RC en el 1 %, la MBRP en el 11 % y la RP en el 13 % de la población. Las medianas de DR, SLP y SG fueron de 11 meses, 2,8 meses y 13,7 meses, respectivamente ^(60, 61). Entre los EA reportados, se informó de anemia, trombocitopenia y eventos corneales (queratopatía y microquistes) y otros EA oculares, y se reportó una baja incidencia de infecciones respiratorias de grado 3. Debido a los EA oculares reportados, la agencia americana reguladora de evaluación de medicamentos, FDA (por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) aprobó belantamab mafodotina dentro de un programa de evaluación y mitigación de riesgo ⁽⁶²⁾. No obstante, la FDA recientemente retiró la autorización de comercialización de belantamab mafodotina en EE. UU., en base a los resultados del ensayo *DREAMM-3* confirmatorio de fase III, aleatorizado y abierto ^(63, 64, 65). La EMA también recomendó la no renovación de la autorización condicional, y la Comisión ha confirmado recientemente la revocación de la autorización ⁽⁶⁶⁾. El ensayo confirmatorio *DREAMM-3* comparaba la eficacia en monoterapia de belantamab mafodotina en comparación con pomalidomida en combinación con dexametasona, en pacientes con MMRR que fueron tratados con al menos 2 líneas previas de tratamiento, incluido un IP y un IMD. La SLP (variable primaria) entre las dos cohortes fue más prolongada en el grupo de monoterapia, 11,2 meses en comparación con los 7 meses en la cohorte de combinación (HR = 1,03; IC del 95 %, 0,72 a 1,47). Sin embargo, belantamab mafodotina no demostró la superioridad frente a la combinación de pomalidomida con dexametasona. La TRG también fue más alta en el grupo de belantamab mafodotina con un 41 % frente a un 36 % para los pacientes del tratamiento combinado. La mediana de DR no se alcanzó en el grupo de belantamab mafodotina en comparación con los 8,5 meses en el grupo de pomalidomida con dexametasona, pero a los 12 meses las tasas de DR favorecieron a los pacientes con belantamab mafodotina en 76,8 % frente al 48,4 % en el brazo con tratamiento combinado. La SG solo había alcanzado una madurez general del 37,5 %, siendo la mediana de SG prácticamente idéntica entre los 2 brazos con una mediana de SG de 21,2 meses en el brazo de belantamab mafodotina y 21,1 meses en el brazo de pomalidomida con dexametasona

(HR = 1,14; IC 95 %: 0,77; 1,68). Un análisis de eficacia descriptivo (no fue preespecificado a nivel estadístico) con tiempo de seguimiento adicional de 10 meses posteriores al análisis primario ⁽⁶⁷⁾, fue consistente con respecto a los resultados obtenidos, a favor de belantamab mafodotina, en particular para la SLP (HR = 0,90; IC 95 %: 0,65–1,24) y DR (25,6 meses; IC 95 %: 20, 7 meses–no alcanzada), y se observó una mayor madurez con respecto a los datos de SG (HR = 1,03; IC 95 %: 0,74; 1,43), con un 48,6 % de los datos analizados. Los datos de seguridad no mostraron ningún problema de seguridad adicional.

Melflufen (melfalán flufenamida) en combinación con dexametasona fue autorizado en Europa en agosto de 2022 ⁽²⁶⁾ para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos tres líneas de terapia previas, cuya enfermedad es refractaria al menos a un IP, un agente IMD y un AcMo dirigido a CD38, y que han presentado progresión durante o después del último tratamiento. La evidencia de melflufen proviene del estudio *HORIZON* de fase II, multicéntrico y de un solo brazo. Según la evaluación realizada por el investigador, y con los datos más actualizados de la FT, la TRG fue del 28,8 % (IC 95 %: 17,1; 43,1), y la DR fue de 7,6 meses (IC 95 %: 3,0; 12,3). Además, melflufen con dexametasona demostró actividad en un subgrupo de pacientes con enfermedad extramedular (41 %), enfermedad bastante agresiva y resistente que se asocia a un mal pronóstico ⁽⁶⁸⁾.

Por otro lado, la eficacia del ide-cel se sustenta en el ensayo principal de fase II, *BB2121-MM-001 (MM-001, KarMMA-1)* ⁽²²⁾ un estudio abierto, multicéntrico y de un solo brazo (no controlado), en pacientes adultos con MMRR que habían recibido al menos tres líneas previas de tratamiento, incluyendo un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38, y que habían presentado progresión a la última línea de tratamiento. La población de pacientes fue altamente seleccionada, pacientes jóvenes (edad media de 61 años) y con buen estado funcional (grado funcional ECOG 0-1), estadio ISS-II (69,3 %), el 37,1 % presentó enfermedad extramedular, y era una población selectiva con respecto a comorbilidades. La mediana de tratamiento previo era de 6 terapias previas. Los pacientes que hubieran recibido terapia CAR-T previa o anti-BCMA, o TPHA fueron excluidos del estudio. El intervalo de dosis se restringió a 300 a 450 x 10⁶ células CAR-T+, es decir, 260 a 420 x 10⁶ células CAR-T+ viables. Con una mediana de seguimiento de 19,9 meses, la TRG (variable principal) fue del 73,4 % (IC 95 %: 65,8; 81,1), con una RC del 32,8 % en los pacientes tratados con ide-cel, y en los pacientes *ITT*, la TRG fue del 67,1 % (IC 95 %: 59,4; 74,9), con una RC del 30 %. Estos resultados fueron mejores en la dosis objetivo de 450 x 10⁶ células CAR-T (81,5 % y 38,9 %, respectivamente). El resto de variables secundarias, también demostraron el efecto de ide-cel, especialmente en la DR, con una mediana de 21,5 meses. El efecto en otras variables secundarias como la SLP o la SG, es difícil de interpretar en el contexto de un estudio no controlado, y los análisis no están controlados por multiplicidad. Los resultados de calidad de vida relacionada con la salud demostraron el beneficio de ide-cel pero fueron reportados de forma descriptiva. En cuanto a la seguridad, ide-cel está asociado a EA específicos graves o incluso potencialmente mortales (entre los que se encuentra el SLC, SAM, problemas de toxicidad neurológica, citopenias, e infecciones). Los resultados del EC principal han sido contextualizados y confirmados en una publicación reciente con datos de 196 pacientes del mundo real tratados con ide-cel ⁽⁶⁹⁾. De ellos, 120 pacientes, el 75 %, no habrían podido participar en el estudio *KarMMA-1* debido a la presencia comorbilidades (disfunción orgánica, exposición previa a anti-BCMA, citopenias, y un ECOG elevado). Las TRG fueron del 84 %, y las RC del 42 % (si bien es cierto en este caso que la determinación de las respuestas no fue por un CRI sino por el investigador, sin ser necesaria la confirmación del resultado). La DR fue de 8,6 meses.

En este sentido, otra terapia relevante como comparador, es cilta-cel. Los datos publicados proceden del estudio *CARTITUDE-1* ^(23, 70), fase Ib-II, abierto, multicéntrico y de un solo grupo con 113 pacientes incluidos, de los cuales 97 recibieron cilta-cel. Al igual que los pacientes incluidos en el EC con ide-cel, se trataba de pacientes muy pretratados (con una mediana de 5 tratamientos previos en la población sometida a leucaféresis), que habían sido sometidos previamente a ASCT (88 %), jóvenes (edad media de 61 años) y sin comorbilidades significativas. Sin embargo, los pacientes incluidos en los estudios *KarMMA-1y CARTITUDE-1* son diferentes en cuanto a que en el *KarMMA-1* todos los

pacientes habían presentado refractariedad al último tratamiento (progresión durante el tratamiento o en los 60 días posteriores a su finalización) mientras que en *CARTITUDE-1* los pacientes habían progresado durante o en un plazo de 12 meses después del último tratamiento. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 27,7 meses, la TRG (revisada por CRI) fue del 97,9 % en la población tratada (n = 95 de 97) (mITT) y del 84,1 % en la población sometida a leucaféresis (n = 95 de 113) (ITT). En particular, en la población mITT, el 82,5 % de los pacientes presentó RCe, el 12,4 % MBRP y el 3,1 % RP. Se observaron respuestas muy duraderas, sin alcanzar la mediana de DR (IC 95 %: 23,3 meses, NE). Los resultados en la EMR indican que la mayoría de los respondedores completos lograron respuestas profundas a la terapia (43,3 %) en la población tratada (^{23, 71}). La mediana de SLP basada en la evaluación del CRI no se alcanzó (IC 95 %: 24,54; NE) después de una mediana de seguimiento de 27,7 meses (en el análisis anterior tampoco se alcanzó). La mediana de SG después de una mediana de seguimiento de 27,7 meses tampoco se alcanzó. La tasa de SG a los 27,7 meses fue del 76,2 % (n = 96). Entre los EA reportados, se encuentran EA hematológicos de grado 3-4 como neutropenia, anemia leucopenia, trombocitopenia y linfopenia. El SLC ocurrió en el 95 % de los pacientes. Otros EA graves reportados fueron sepsis y neumonía. La neurotoxicidad de las células CAR-T+ se produjo en el 21 % de los pacientes. Además, al igual que en el caso de ide-cel, la mortalidad por cualquier causa también fue elevada.

Los resultados de los análisis intermedios de los EC en fase 3, tanto de ide-cel (*KarMMA-3*, *MM-003*, ⁷²) como de cilta-cel (*CARTITUDE-4*, *MMY3002*, ⁷³) también han sido publicados. En ambos casos, cada tratamiento por separado demuestra una mejora en la SLP y TRG, y otras variables secundarias, frente a estándares de tratamientos en pacientes más refractarios con MMRR (sujetos triple-refractarios con MMRR que habían recibido de 2-4 regímenes previos en el caso del ensayo de fase 3 de ide-cel, y sujetos refractarios a lenalidomida que habían recibido de 1-3 regímenes previos en el caso del ensayo de fase 3 de cilta-cel), con la ventaja de requerir una sola infusión frente al tratamiento continuado con los otros regímenes. Estos resultados, además, respaldan los resultados de eficacia y seguridad observados en sus respectivos estudios principales.

Tanto la eficacia como la seguridad de teclistamab procede principalmente del estudio de fase I/II no controlado de un solo brazo, *MMY1001*; *MajesTEC-1* (^{24, 74}). Este estudio evaluó la eficacia y la seguridad de teclistamab para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que habían recibido con anterioridad al menos tres líneas de tratamiento contra el mieloma, incluyendo: un IMD, un IP, y un AcMo anti-CD38, y habían presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. En general, los sujetos del estudio estaban muy seleccionados, como en el caso de ide-cel y cilta-cel, la mediana de edad era de 64 años, y a pesar de que eran pacientes muy pretratados, mediana de 5 tratamientos previos (en su mayoría además los pacientes habían recibido un TPH previo, autólogo en la mayoría de los casos (82 %)), la mayoría de los pacientes presentaban un estadio ISS-I/II (52 % y 35 %, respectivamente) y la mayoría presentó un buen estado funcional (ECOG 0-1). Por otro lado, el 26 % de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo y el 17 % de los pacientes presentaban plasmocitomas extramedulares. Tras un análisis intermedio del estudio, con una mediana de seguimiento de 14,1 meses, en la cohorte A (que fue la seleccionada para solicitar la autorización de indicación en la indicación) se alcanzó una TRG del 63 % (IC 95 %: 55,2; 70,4), con una tasa de MBRP o mejor del 58,8 %, RCe en el 32,7 % de los sujetos; y una mediana de DR de 18,4 meses. La mediana de tiempo hasta la primera RP, MBRP, mejor respuesta y RC fue rápida, alcanzando respuestas profundas con EMR negativa en 44 sujetos (26,7 %) tratados. En este sentido, cabe mencionar que, a modo de soporte, se incluyeron datos de la cohorte de pacientes C, una población de 40 sujetos, más refractaria, que había recibido previamente ≥ 3 líneas. En particular, la mediana del número de líneas previas fue de 6 (3-14). El 70 % de la población había estado pentaexpuestos (al menos 2 IMD, 2 IP, y al menos 1 AcMo anti-CD38). Todos los sujetos (100,0 %) recibieron terapia anti-BCMA previa; y el 89,5 % tenía un trasplante previo. En esta población, la TRG fue del 52 % (IC 95 %: 36,1; 68,5), la tasa de MBRP o mejor, fue del 47,5 % y la tasa de RCe fue del 27,5 %. Con una mediana de seguimiento de 11,8 meses, la mediana de DR en los respondedores, no se alcanzó. La EMR negativa se alcanzó en 7 pacientes (17,5 %) con RC o mejor. Los principales problemas de seguridad notificados con teclistamab han sido el SLC, la neurotoxicidad, las citopenias, las infecciones, la

hipogammaglobulinemia, las reacciones en el lugar de inyección, y los fallecimientos. La finalización de *MajesTEC-3* está prevista para el primer trimestre de 2028, en ese momento se dispondrá de más información tanto en términos de eficacia como de seguridad.

Talquetamab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con MMRR, que han recibido al menos 3 tratamientos previos, un IMD, un IP y un AcMo anti-CD38 y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. Es un AcBi dirigido contra GPRC5D y el receptor CD3 de los linfocitos T. El antígeno GPRC5D se expresa en células plasmáticas, mayormente en las células de MM. La autorización procede principalmente del estudio *MonumentAL-1*, estudio de fase I-II, abierto, multicéntrico, y de un solo grupo (^{75, 76, 77}), en particular teniendo en cuenta los datos de la fase II, cohortes A y C. Los pacientes recibieron talquetamab 0,4 mg/kg por vía SC semanalmente, tras dos dosis de escalada (0,01 y 0,06 mg/kg) en la primera semana de tratamiento, o 0,8 mg/kg por vía SC quincenalmente, tras tres dosis de escalada (0,01, 0,06 y 0,3 mg/kg), hasta la PE o una toxicidad inaceptable (²⁵). De los 143 pacientes tratados con 0,4 mg/kg de talquetamab semanal, y que no habían estado expuestos a un tratamiento previo redireccionador de linfocitos T, la mediana de edad fue de 67 años, y la mayoría de los pacientes presentó un estado funcional 0-1, y había recibido una mediana de 5 tratamientos previos, y el 78 % de los pacientes había recibido previamente un TPAH. De los 145 pacientes tratados con talquetamab 0,8 mg/kg quincenal que no habían estado expuestos a un tratamiento previo redireccionador de linfocitos T, la mediana de edad fue de 67 años, con buen estado funcional 0-1, habían recibido una mediana de 5 tratamientos previos, y el 79 % de los pacientes había recibido previamente un TPAH. La mediana de seguimiento de los pacientes tratados con talquetamab 0,4 mg/kg semanal fue de 18,8 meses; en estos pacientes, la TRG revisada por un CRI fue del 74,1 %, con RCe en el 23,8 % de los pacientes. La mediana de la DR fue de 9,5 meses, y las tasas de EMR en los respondedores completos fueron altas, 54,2 %. La mediana de la SLP fue de 7,5 meses (IC 95 %: 5,7; 9,4) y la mediana de la SG no se consideró madura en el momento de fecha de corte de datos, con 66,4 % de los pacientes censurados. La mediana de seguimiento en los pacientes tratados con 0,8 mg/kg quincenal fue de 12,7 meses, con TRG (revisada por CRI) del 71,7 % y RCe en el 29,7 % de los pacientes. Por otro lado, la mediana de la DR no se alcanzó, y las tasas de EMR en los respondedores completos fueron del 42,9 %. La mediana de la SLP fue de 14,2 meses, pero junto con la SG no se consideraron maduras. Además de las cohortes previas que suponen la base de la autorización de comercialización en esta indicación, también se estudió otra cohorte de pacientes, la B (n = 51), que estaba formada por pacientes que habían recibido otras terapias de células T. La mayoría (64,7 %) de los pacientes además eran < 65 años y el 64,7 % de los pacientes había recibido > 5 líneas de tratamiento (en comparación con las cohortes A y C, donde fue el 33,2 % y el 42,2 %). La TRG en estos pacientes fue del 64,7 %, la mediana de la DR de 11,9 meses. Las medianas de la SLP y SG se consideran inmaduras. Para confirmar el balance beneficio-riesgo positivo de este medicamento que se ha autorizado de forma condicional, el TAC debe presentar los datos de un estudio confirmatorio de fase III (*64407564MMY3002*) en pacientes refractarios a una primera línea de terapia, en el que el tratamiento será combinado de talquetamab con daratumumab y pomalidomida, o con daratumumab. Los EA notificados con mayor frecuencia han sido SLC, disgeusia, anemia, disminución del peso, pirexia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, exfoliación de la piel, astenia, sequedad de boca, diarrea, disfagia, fatiga, piel seca, trastornos en las uñas y erupciones. En general, el perfil de seguridad de talquetamab parece estar en línea con lo observado con otros AcBi y CAR-T con respecto al SLC, citopenias, toxicidad neurológica, incluido ICANS e infecciones. El tratamiento combinado de teclistamb junto con talquetamab en pacientes con MMRR se está estudiando. El objetivo de este tratamiento combinado podría ser el de reducir el desarrollo de resistencias a cada tratamiento en monoterapia.

Es posible además, que en un horizonte a medio-largo plazo, otros medicamentos estén disponibles en pacientes con MMRR triplerefractario (a un ID, un IP y un AcMo anti-CD38), como es el caso del AcBi anti-BCMA, elranatamab (⁷⁸).

Se desconocen los mecanismos de resistencia y refractariedad tras un tratamiento de terapia dirigida con células CAR-T, o AcBi, y no existe un procedimiento estandarizado de cómo tratar a los pacientes refractarios a estas terapias. En el estudio *STORM*, dos pacientes habían recibido terapia CAR-T anti-BCMA previamente. Ambos pacientes alcanzaron una RP con selinexor y dexametasona. En el estudio *MajesTEC-I*, en la cohorte C, todos los pacientes habían recibido terapia anti-BCMA previa, y las RCe fueron del 27,5 %. En el estudio *MonumentAL-1*, en la cohorte B, los pacientes habían recibido un tratamiento con células T previo, en estos pacientes, las RCe fueron del 29,4 %. La evidencia disponible del retratamiento de pacientes que ya han sido previamente expuestos a terapias dirigidas es muy limitada. Sin embargo, dado que es probable que las terapias dirigidas se conviertan en un estándar de la práctica clínica en el futuro, es posible, que no solo haya pacientes pentarefractarios, sino hexarefractarios que podrían ser tratados con regímenes combinados de selinexor con dexametasona.

No existen datos de comparaciones directas del uso de selinexor en combinación con dexametasona en MMRR en el contexto de otras terapias disponibles en Europa. Con todo, a pesar de las limitaciones y sesgos conocidos de las comparaciones indirectas no ajustadas, se puede observar que los resultados de la combinación de selinexor y dexametasona (TRG 26 %), están en línea de lo observado con otros tratamientos disponibles, como belantamab mafodotina (TRG 32 %) (actualmente ya no autorizado), y melflufen con dexametasona (TRG 28,8 %), y muy por debajo de las observadas con ide-cel (TRG 67,1 %), cilta-cel (TRG 84,1 %), teclistamab (63 %) y talquetamab (TRG 74,1-71,7 %). Por otro lado, en cuanto a la DR se refiere, de mayor mediana a menor mediana de DR, cilta-cel es el que ha proporcionado respuestas más duraderas (mediana no alcanzada), seguido por idel-cel (mediana de 21,5 meses), posteriormente, teclistamab (21,6 meses), y después, por belantamab mafodotina (mediana de 11 meses), melflufen en combinación con dexametasona (mediana de 7,6 meses) y selinexor en combinación con dexametasona (mediana de 3,8 meses). Con talquetamab, en función del grupo de tratamiento las medianas de DR han sido de 9,5 meses o no se ha alcanzado (IC 95 %: 13; NE).

En un estudio de comparaciones indirectas con belantamab mafodotina frente a ide-cel, se pueden observar peores resultados en términos de TRG y DR con belantamab mafodotina frente a ide-cel ⁽²²⁾. Lo mismo se ha observado con otros parámetros estudiados como la SLP y la SG, aunque estos datos fueron difíciles de interpretar sabiendo que se trataba de estudios no controlados.

En otro estudio de comparaciones indirectas ajustadas con cilta-cel, se reflejó que belantamab mafodotina (*DREAMM-2*), selinexor en combinación con dexametasona (*STORM-II*), y melflufen con dexametasona (*HORIZON*) en MMRR tenían peores resultados en términos de TRG, \geq CR (TRG de 26-32 %, \geq CR del 0-7,2 %). Además, con cilta-cel se observaron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones ajustadas y sin ajustar en términos de supervivencia tanto en la SLP como en la SG, HR < 1, valor de $p \leq 0,001$ ⁽⁷⁹⁾. Debido a las limitaciones intrínsecas de las comparaciones indirectas, en este estudio, no se pudieron analizar los resultados en la DR. En este sentido, un análisis (realizado tanto con datos en el momento de la autorización de cilta-cel, y con los datos más actualizados de seguimiento) de comparaciones indirectas ajustadas (por co-variables según factores de pronóstico, en la población incluida y en la tratada), entre cilta-cel y ide-cel proporcionado por el TAC de cilta-cel ^(80, 81) en el contexto de su designación de medicamento huérfano ⁽⁸²⁾, sugiere mejores resultados para cilta-cel en términos de TRG, \geq CR y DR, de forma estadísticamente significativa (valor de $p \leq 0,0001$). En este estudio no se evaluaron parámetros de calidad de vida, aunque ambos tratamientos han notificado mejoría.

Se ha publicado una revisión sistemática ⁽⁸³⁾ que incluye una comparación indirecta de los distintos tratamientos disponibles en MMRR, a través del uso de datos individuales de SG de los pacientes, extraídos a partir de los gráficos de Kaplan-Meier. Se evaluaron seis tratamientos, ide-cel y cilta-cel, melflufen más dexametasona, selinexor más dexametasona, belantamab mafodotina, e isatuximab más dexametasona (este tratamiento dispone de una autorización de comercialización, en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de

pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un IP y han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento, por lo tanto la indicación es para pacientes menos refractarios que los de la indicación objeto de evaluación en este IPT ⁽⁸⁴⁾). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG, en particular, cilta-cel mostró una mejor SG que ide-cel. En cuanto a los tratamientos no basados en células CAR-T, el ranking en SG lo encabezó isatuximab más dexametasona, seguido de belantamab mafodotina, selinexor más dexametasona, y melflufen más dexametasona.

Además, existen 2 comparaciones indirectas del uso de teclistamab frente al resto de alternativas ^(85, 86). En la primera de ellas ⁽⁸⁴⁾, se estudió el efecto de teclistamab frente al resto de medicamentos utilizados en la práctica clínica habitual en los estudios *LocoMMotion* y *MoMMent* en pacientes triple-refractarios. Se ha llevado a cabo una comparación indirecta ajustada por factores de pronósticos, y los datos de ambos estudios observacionales se han utilizado como control externo del estudio principal *MajesTEC-1*. Previamente a este estudio ya se realizó un análisis comparativo de los resultados de *MajesTEC-1* y *LocoMMotion*, donde se observó la eficacia de teclistamab frente a los tratamientos en la práctica clínica habitual en ese momento ⁽⁸⁶⁾. Los pacientes de *LocoMMotion* fueron reclutados desde agosto de 2019 a octubre de 2020, mientras que los pacientes de *MoMMent* desde noviembre 2021 hasta julio 2022. La adición de la cohorte de *MoMMent* a la comparación incorporó pacientes que habían recibido tratamientos más innovadores, como belantamab mafodotina (ya no está disponible porque la autorización ha sido revocada), selinexor (autorizado en pacientes penta-refractarios), y 4 pacientes que recibieron las CAR-T de ide-cel (así, 19 pacientes del total de 302 habían recibido terapia anti-BCMA previa). Los resultados de la comparación indirecta después del ajuste en la población ITT demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de teclistamab frente a los datos agrupados de las cohortes *LocoMMotion* y *MoMMent* tanto en términos de TRG (RR = 2,41; IC 95 %: 1,80; 3,23) y DR (RR = 0,43; IC 95 %: 0,37; 0,66), como en términos de SLP (HR = 0,49; IC 95 %: 0,37; 0,66) y de SG (HR = 0,69; IC 95 %: 0,50; 0,95), lo cual se traduce en una mejor respuesta al tratamiento y menos riesgo de progresión o muerte.

La segunda comparación indirecta publicada ⁽⁸⁵⁾ consistió en una comparación de los tratamientos recibidos en la práctica clínica en pacientes de MM triplerefractarios frente a teclistamab, entre los que se incluía selinexor en combinación con dexametasona. Se compararon los datos individuales de *MajesTEC-1* frente a un control externo de pacientes que habían estado en seguimiento a largo plazo tras haber recibido distintas terapias de manera posterior a haber sido tratados con daratumumab (AcMo anti-CD38) en 4 EC (*CASTOR*, *POLLUX*, *APOLLO* y *EQUULEUS*). Tras recibir daratumumab (AcMo anti-CD38), en la recaída, estos pacientes se convertían en triple expuestos y, por tanto, el tratamiento de rescate eran distintas opciones. Tras el ajuste realizado frente a 14 factores pronósticos, en términos de SLP, el HR fue de 0,60 (IC 95 %: 0,45; 0,79), y la SG fue de 0,51 (IC 95 %: 0,37; 0,70) a favor de teclistamab. Con respecto a los datos de TRG, mientras que con teclistamab las respuestas fueron del 63 % (siendo el 39,4 % al menos \geq RC), con el control externo ajustado fueron del 24,3 % (siendo el 7,1 % al menos \geq RC).

En resumen, la TRG del estudio *STORM* es más baja, y con una DR más corta en comparación con lo informado con otras opciones de tratamiento en pacientes con MMRR que han recibido al menos tres terapias previas. De las alternativas disponibles en pacientes refractarios a ≥ 3 terapias de tratamiento, los resultados más esperanzadores se han obtenido, con las terapias de linfocitos CAR-T, ide-cel, y cilta-cel, seguido por los AcBi dirigidos talquetamab, y teclistamab. El número de tratamientos previos de las poblaciones estudiadas en estos estudios fue de una mediana de 5-6 (donde se incluye la cohorte B del estudio con talquetamab, y la cohorte C del estudio con teclistamab), junto con la del estudio de melflufen que también había recibido una mediana de 5 tratamientos previos. Con belantamab mafodotina y con selinexor con dexametasona, la mediana de tratamientos previos ha sido de 7 y 8 respectivamente, es decir una población más pretratada y refractaria. Selinexor está indicado para pacientes con MMRR pentarefractario, es decir pacientes que han demostrado falta de respuesta a un número más elevado de

tratamientos, incluido el TPH, por lo que su uso debería de relegarse a esta población de pacientes que ha demostrado refractariedad a 5 tratamientos previos. En términos de seguridad, en comparación con el resto de tratamientos usados en pacientes menos refractarios (terapias CAR-T, ide-cel y cilta-cel, AcBi, teclistamab o talquetamab), con selinexor, no se han reportado SLC, toxicidad neurológica, y muertes.

La utilización de una terapia combinada con inhibidores de la exportina como selinexor, en pacientes con una enfermedad muy avanzada proporciona varias ventajas frente a otros tratamientos que podrían considerarse otras opciones de tratamiento. En primer lugar, se trata de una terapia de administración oral, lo cual podría suponer un beneficio en pacientes que pueden tener un rendimiento limitado frente a otros tratamientos que se administran por vía SC o IV. En segundo lugar, en MM avanzado y muy refractario, los pacientes a menudo tienen toxicidades crónicas derivadas de tratamientos previos, lo cual podría suponer una posible contraindicación de cara a recibir un nuevo retratamiento (por ejemplo, con IMD o IP), y al no haber recibido esta combinación previamente, los pacientes procedentes de otros tratamientos podrían recibir el tratamiento con selinexor. En tercer lugar, el tratamiento con selinexor en combinación con dexametasona no requiere un tiempo de la fabricación del tratamiento (en comparación con las terapias basadas en CAR-T), lo cual significa que se puede administrar de forma inmediata al paciente, y, además, no es necesario ningún tratamiento puente, ni estancia hospitalaria en centros especializados, lo cual facilita en cierta manera el acceso. En cuarto lugar, el tratamiento con selinexor presenta un mecanismo de acción totalmente diferente. Como la heterogeneidad clonal es una de las características de las células de los pacientes con MM, el uso de combinaciones de tratamientos diferentes tiene la ventaja de generar mejores respuestas. Y por último, en lo que se refiere a los EA notificados, no se han notificado señales de toxicidad neuropáticas, lo que podría afectar a muchos pacientes muy pretratados⁽⁵⁰⁾. Con una buena optimización de la dosis y de la posología, junto con medidas de apoyo, es posible que se pueda maximizar la respuesta y tolerancia al tratamiento combinado de selinexor y dexametasona en pacientes con MMRR pentarefractario. Las toxicidades más importantes han sido las citopenias (en su mayoría trombocitopenia), la toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, pérdida de peso) y astenia. Los pacientes con compromiso de la MO y elevado riesgo de náuseas podrían beneficiarse de medidas profilácticas a través del uso de factores de crecimiento (como trombopoyetina y eritropoyetina o transfusiones) y antieméticos.

Así con todo, selinexor en combinación con dexametasona se presenta como una opción de tratamiento en pacientes con MMRR pentarefractario, pacientes que no disponen de otras alternativas autorizadas en esta indicación. Su posicionamiento frente a otras opciones de tratamiento con autorización en pacientes triplerefractarios es la siguiente: los CAR-T, y los AcBi constituyen las opciones preferidas en pacientes triples expuestos. Tras ellos o, en pacientes no candidatos a recibir estas nuevas formas de inmunoterapia, melflufen estaría indicado en pacientes triples refractarios, y selinexor en pacientes pentarefractarios.

En el futuro, en esta población tan gravemente afectada y refractaria de pacientes con MMRR, se espera que aparezcan nuevas combinaciones que les permita alcanzar remisiones profundas y una restauración de la funcionalidad de las células hematopoyéticas de la MO, previa a la recolección de las mimas o al trasplante.

Conclusión

Selinexor en combinación con dexametasona está autorizado para el tratamiento del MM en pacientes adultos que han recibido al menos cuatro tratamientos previos y cuya enfermedad es refractaria al menos a dos IP, dos IMD, y un AcMo anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento

La eficacia de selinexor en combinación con dexametasona se ha demostrado principalmente a través del estudio de fase IIb, *STORM*, estudio multicéntrico, de un solo grupo y abierto. En la parte 2 del estudio que incluyó pacientes

pentarefractarios, la TRG y la DR fueron modestas, del 25,3 % (IC 95 %: 16,3; 36) en el caso de la TRG, y de 3,8 meses (IC 95 %: 2,3; 10,8) en el caso de la DR. La mediana de SG fue de 8,4 meses (IC del 95 %: 5,9; 11,2) y la mediana actualizada de SLP fue de 3,7 meses (IC del 95 %: 2,8; 4,7), si bien es cierto que estas variables son difíciles de interpretar en el contexto de un estudio no controlado, el beneficio clínico a obtener en esta población pentarefractaria y con mal pronóstico se considera aceptable, ya que en estos pacientes existe una gran necesidad médica insatisfecha basada en la muy corta supervivencia de los mismos.

Este estudio está asociado a limitaciones importantes, específicamente el diseño de un solo brazo y la falta de un control, lo cual contribuye a la una incertidumbre considerable en los resultados observados. Sin embargo, los datos del EC de fase III, *BOSTON*, han sustentado la asociación existente entre la TRG y las tasas de supervivencia, en pacientes menos refractarios, y bajo un régimen de tratamiento que incluye bortezomib, y han conformado los problemas de seguridad encontrados en el EC *STORM*. Los pacientes incluidos en los EC difieren en cierta medida de los pacientes que se pueden encontrar en la vida real ya que se trata de una población con una mediana de edad de 65,3 años (los sujetos ≥ 75 años estuvieron infra-representados), la mayoría de los sujetos presentó un buen estado funcional y habían sido sometidos previamente a un trasplante. Se consideraron criterios de exclusión presentar amiloidosis de cadena ligera sistémica, mieloma del SNC activo, neuropatía periférica de grado 3 o superior, o neuropatía dolorosa de grado 2 o superior.

En cuanto a la seguridad, a pesar de la relativa baja tolerancia del tratamiento combinado de selinexor con dexametasona debido a que un alto número de pacientes requirió modificaciones de dosis (reducción de dosis y/o interrupción de dosis), así como discontinuaciones, y el número de fallecimientos por EA; con una buena optimización de la dosis y de la posología, junto con medidas de apoyo, es posible que se pueda maximizar la respuesta y tolerancia al tratamiento combinado de selinexor y dexametasona en pacientes con MMRR pentarefractario. Las toxicidades más importantes han sido las citopenias (en su mayoría trombocitopenia), la toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, pérdida de peso) y la astenia. Se consideran potenciales riesgos el SLT y el SCA, así como los errores de medicación. El SLT se debe de manejar rápidamente de acuerdo a las directrices institucionales.

Selinexor en combinación con dexametasona se presenta como la única opción autorizada de tratamiento en pacientes con MMRR pentarefractario. Sería conveniente que, los pacientes candidatos a recibir selinexor en combinación con dexametasona, hayan podido recibir otros tratamientos con indicación en pacientes triplerefractarios, en particular y preferiblemente las CAR-T (como ide-cel y cilta-cel) y/o los AcBi (como teclistamab o talquetamab) debido a los resultados prometedores obtenidos en términos de eficacia y seguridad con estas terapias. Y tras el tratamiento con estos medicamentos, en pacientes no candidatos a recibir estas nuevas formas de inmunoterapia, melflufen estaría indicado en pacientes triplerefractarios, y selinexor en pacientes pentarefractarios. La evidencia disponible del retratamiento de pacientes que han sido previamente expuestos a terapias dirigidas es muy limitada, por lo que se desconoce cómo van a responder los pacientes tras el tratamiento previo con CAR-T y/o AcBi.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

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

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales del tratamiento con selinexor (en combinación con dexametasona) en MMRR, en pacientes pentarrefractarios.

Nombre	Selinexor (en combinación con dexametasona) ^(28, 29)
Presentación	Comprimido recubierto con película
Posología	<p>Las dosis de inicio recomendadas son 80 mg de selinexor por vía oral y 20 mg de dexametasona por vía oral los días 1 y 3 de cada semana juntos.</p> <p>Si se omite o retrasa una dosis de selinexor o si un paciente vomita después de tomarla, no se debe repetir la dosis. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis el día en que esté programada la siguiente administración.</p> <p>El ajuste de dosis por EA debe de realizarse según está indicado en la FT. Para obtener más información la administración de dexametasona, consulte su FT ⁽³¹⁾.</p>
Indicación autorizada en FT o no	Tratamiento del MM en pacientes adultos, que han recibido al menos cuatro tratamientos y cuya enfermedad es resistente al menos a dos inhibidores del proteasoma, dos agentes inmunomoduladores y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han presentado evolución de la enfermedad en el último tratamiento.
Eventos adversos	<p>Los EA más frecuentes ($\geq 30\%$) fueron náuseas (75 %), trombocitopenia (75 %), fatiga (66 %), anemia (60 %), apetito disminuido (56 %), peso disminuido (49 %), diarrea (47 %), vómitos (43 %), hiponatremia (40 %), neutropenia (36 %) y leucopenia (30 %).</p> <p>Los EA graves notificados con más frecuencia ($\geq 3\%$) fueron neumonía (7,5 %), sepsis (6,1 %), trombocitopenia (4,7 %), lesión renal aguda (3,7 %) y anemia (3,3 %).</p>
Utilización de recursos	Administración oral.
Conveniencia	<p>Se debe recomendar a los pacientes que mantengan una ingesta adecuada de líquidos y calorías durante todo el tratamiento. Se debe considerar la hidratación intravenosa en los pacientes con riesgo de deshidratación. Se debe administrar un tratamiento concomitante profiláctico con un antagonista 5-HT₃ u otros antieméticos antes y durante el tratamiento con selinexor. Se deben evaluar los recuentos sanguíneos completos de los pacientes en el momento basal, durante el tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. La frecuencia del seguimiento debe ser mayor durante los dos primeros meses de tratamiento. El resto de EA deberán de ser tratados de acuerdo a como se indica en la FT ⁽²⁹⁾.</p> <p>El uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 puede reducir la exposición del selinexor.</p> <p>Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil y los pacientes varones con capacidad reproductora que utilicen medidas anticonceptivas eficaces o se abstengan de mantener relaciones sexuales para evitar el embarazo durante el tratamiento con selinexor y durante un plazo mínimo de 1 semana tras la última dosis de selinexor. Si la paciente se queda embarazada mientras toma selinexor, este se debe suspender inmediatamente y se debe informar a la paciente del posible peligro para el feto. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con selinexor y durante 1 semana tras la última dosis.</p> <p>Selinexor puede influir de forma importante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Selinexor puede causar fatiga, estado confusional y mareo.</p>

Tabla 2. Principales datos demográficos y características basales de los pacientes con MMRR pentarefractarios (a bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida y daratumumab) al tratamiento con 80 mg de selinexor y 20 mg de dexametasona dos veces por semana (n = 83).

Datos demográficos y características basales	
Edad, mediana años (intervalo)	65,3 (40; 86)
Pacientes < 65 años, n (%)	40 (48)
Pacientes 65-74 años, n (%)	31 (37,3)
Pacientes ≥ 75 años, n (%)	12 (14,5)
Hombres: mujeres, n (%)	51 H (61,4): 32 M (38,6)
Etnia	
Hispanico o Latino	7 (8,4)
No hispanico o latino	66 (79,5)
No evaluado o desconocido	10 (12,0)
Raza	
Blanca	58 (69,9)
Asiática	2 (2,4)
Negra o afro-americana	13 (15,7)
Otras o desconocidas	10 (12,0)
Estado funcional ECOG, n (%)	
0	27 (32,5)
1	47 (56,6)
2	7 (8,4)
Desconocido	2 (2,4)

Sistema de estratificación integrado revisado, n (%)	
I	10 (12,0)
II	56 (67,5)
III	17 (20,5)
Mediana desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento del estudio, años (intervalo)	7 (1, 23)
Número de tratamientos previos, mediana (intervalo)	8 (4; 18)
Resistencia a combinaciones de tratamientos específicas, n (%)	
Resistencia quíntuple (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab en cualquier combinación	57 (69)
Daratumumab como medicamento en monoterapia	26 (31)
Trasplante de células madre previo¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 trasplantes	23 (28)
Tratamiento previo con linfocitos CAR-T, n (%)	2 (2,4)
Citogenética de alto riesgo, n (%) (incluye cualquiera de del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) o 1q21)	47 (56,6)

¹ Un paciente se sometió a un alotrasplante de células madre.

Estado funcional según ECOG = por sus siglas en inglés, Eastern Cooperative Oncology Group; BCLPD = siglas de la combinación de medicamentos, B= Bortezomib, C = Carfilzomib, L = Lenalidomida, P = Pomalidomida y D= daratumumab; CAR-T = por sus siglas en inglés, Quimeric Antigen Receptor T-cells.

Tabla 3. Resultados de Eficacia (evaluados por un CRI) del tratamiento combinado de selinexor con dexametasona en los pacientes de la parte 2 (pentarefractarios a bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida y daratumumab) del EC *STORM* (población mITT). Fecha de corte de datos 7 de septiembre 2019.

Variables de eficacia	Selinexor 80 mg + Dexametasona 20 mg n = 83
TRG, n (%) ^a (incluye RCe + MBRP + RP) (IC 95 %)	21 (25,3) (16,4; 36)
RCe, sin EMR, n (%)	1 (1,2)
RC, n (%)	0 (0)
MBRP, n (%)	4 (4,8)
RP, n (%)	16 (19,3)
RM, n (%)	10 (12,0)
EE, n (%)	32 (38,6)
PE/ NE, n (%)	20 (24,1)
TPR, mediana (semanas) ^b (intervalo)	3,9 (1; 10)
DR, mediana (meses) ^b (IC 95 %)	3,8 (2,3;10,8)
SG, mediana (meses) ^b (IC 95 %)	8,4 (5,9; 11,2)

TRG= Tasa de Respuesta Global; RCe = Respuesta Completa estricta; MBRP = Muy Buena Respuesta Parcial; RP = Respuesta Parcial; EMR = Enfermedad Mínima Residual; IC = Intervalo de Confianza; RC = Respuesta Completa; RM = Respuesta Mínima, EE = Enfermedad Estable; PE /NE = Progresión Enfermedad /No Evaluable; TPR= Tiempo hasta la Primera Respuesta; DR = Duración de la Respuesta.

a) Variable principal; b) Selección de variables secundarias.

Referencias

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2011; 364 (11):1046-60.
2. ECIS- European Cancer Information System. Estimates of cáncer incidence and mortality in 2020. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
3. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España, 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
4. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2016. 91:101-19.
5. Asociación Española contra el Cáncer: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/mieloma-multiple>.
6. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma 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, Giral S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: curative but not the standard of care. *Curr Opin Oncol*. 2012. 24(6):720-6.
19. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021. 32(3):309-22.
20. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022 May;36(5):1371-1376.
21. Guía de Mieloma Múltiple, 2021. Grupo Español de Mieloma. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.
22. EPAR Abecma ®. International non-proprietary name: idecabtagene vicleucel Procedure No. EMEA/H/C/004662/0000.

23. EPAR Carvykti ®. International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucl Procedure No. EMEA/H/C/005095/0000.
24. EPAR Tecvayli ®. International non-proprietary name: teclistamab. Procedure No. EMEA/H/C/005865/0000.
25. EPAR Talvey ®. International non-proprietary name: talquetamab. Procedure No. EMEA/H/C/005864/0000.
26. EPAR Pepaxti ®. International non-proprietary name: melphalan flufenamide. Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000.
27. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019. 381:727-38.
28. EPAR Nexpovio ®. International non-proprietary name: selinexor. Procedure No. EMEA/H/C/005127/0000.
29. Ficha técnica de Nexpovio ®, comprimidos recubiertos con película. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_es.pdf.
30. Variation Assessment Report. Nexpovio ®. International non-proprietary name: selinexor. Procedure No. EMEA/H/C/005127/11/0001/G.
31. Ficha técnica de Neofordex ®, comprimidos. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neofordex-epar-product-information_en.pdf.
32. Public summary of opinion on orphan designation Selinexor for the treatment of plasma cell myeloma. 3 March 2015. EMA/COMP/637070/2014 Rev.1.
33. Orphan designation withdrawal assessment report of an orphan medicinal product submitted for marketing authorization. Nexpovio (selinexor). Treatment of plasma cell myeloma. EU/3/14/1355. Sponsor: Karyopharm Europe GmbH. 25 February 2021 EMA/OD/0000043722 EMADOC-1700519818-646738.
34. Nexpovio Procedural steps taken and scientific information after the authorization.
35. 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.
36. Silva C, Costa A, Paiva D, Freitas S, Alves G, et Cotter J. Light-Chain Multiple Myeloma: A Diagnostic Challenge. *Cureus*. 2021. 13(10):e19131.
37. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013. 14(11):1055-1066.
38. Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosiñol L, Nagler A, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia*. 2017. 31(1):107-114.
39. Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, Robak T, Hajek R, Liebisch P, et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica*. 2012. 97(5):784-91.
40. European Public Assessment Report (EPAR) Blenrep ®. International non-proprietary name: belantamab mafodotin Procedure No. EMEA/H/C/004935/0000
41. Ficha técnica de Blenrep®, concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_es.pdf
42. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Solia E, Theodorakakou F, Spiliopoulou V, Malandrakis P, et al. Real World Efficacy and Toxicity of Selinexor: Importance of Patient Characteristics, Dose Intensity and Post Progression Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023 Nov;23(11):844-849.
43. Información disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta700>.
44. Información disponible en: [lista_farmaci_valutati_inserimento_classe_Cnn_11.05.2023.ods](https://www.g-ba.de/beschluesse/5901/).
45. Información disponible en: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5901/>.
46. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013. 14(11):1055-1066.

47. Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosiñol L, Nagler A, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia*. 2017. 31(1):107-114.
48. Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, Robak T, Hajek R, Liebisch P, et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica*. 2012. 97(5):784-91.
49. Spicka I, Ocio EM, Oakervee HE, Greil R, Banh RH, Huang SY, et al. Randomized phase III study (ADMYRE) of plitidepsin in combination with dexamethasone vs. dexamethasone alone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2019. 98(9):2139-2150.
50. Richter J, Madduri D, Richard S, et Chari A. Selinexor in relapsed/refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2020. 11:2040620720930629.
51. Munshi NC, Avet-Loiseau 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):5988-5999.
52. Hofmesiter C. Can a Selinexor Combination STOMP Out Relapsed/Refractory Multiple Myeloma? *Blood*. January Annual Meeting Edition 2019. ASH Clinical News.
53. Nucci M, et Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009. 49(8):1211-25.
54. Schütt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, Ebeling P, Müller S, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leuk Lymphoma*. 2006. 47(8):1570-82.
55. Karaszewski K, et Jędrzejczak WW. Selinexor and Other Selective Inhibitors of Nuclear Export (SINEs)-A Novel Approach to Target Hematologic Malignancies and Solid Tumors. *Drugs Drug Candidates* 2023. 2, 459-476.
56. Theodoropoulos N, Lancman G et Chari A. Targeting Nuclear Export Proteins in Multiple Myeloma Therapy. *Targ Oncol* 2020. 15, 697-708.
57. Omoti AE, et Omoti CE. Ophthalmic manifestations of multiple myeloma. *West Afr J Med*. 2007. 26(4):265-8.
58. Musto P, Anderson KC, Attal M, Richardson PG, Badros A, Hou J et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Annals of Oncology*. 2017. 28: 228-245.
59. Atrash S, Mammadzadeh A, Peng F, Alkharabsheh O, Afrough A, et Cui W. Outcomes of Penta-Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with or without BCMA-Directed Therapy. *Cancers (Basel)*. 2023. 15(11):2891.
60. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Pivotal DREAMM-2 study: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) refractory to proteasome inhibitors (PIs), immunomodulatory agents, and refractory and/or intolerant to anti-CD38 monoclonal antibodies (mAbs). *J. Clin. Oncol*. 2020. 38, 8536.
61. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer*. 2021. 127(22):4198-212.
62. Highlights of prescribing information for Blenrep. Initial FDA US Approval 2020. Información disponible en: accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761158s000lbl.pdf
63. GSK provides an update on Blenrep (belantamab mafodotin-blmf) US marketing authorization. News Release. GlaxoSmithKline plc. 2022.
64. GSK provides update on DREAMM-3 phase III trial for Blenrep in relapsed/refractory multiple myeloma. News release. GlaxoSmithKline plc. 2022.
65. Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, Delimpasi S, Mikala G, Masszi T, et al. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. *Lancet Haematol*. 2023 Oct;10(10): e801-e812.
66. Decisión de Ejecución de la Comisión de 23.2.2024 por la que se deniega la renovación de la autorización condicional de comercialización del medicamento huérfano de uso humano «BLENREP - belantamab mafodotin», concedida por la Decisión C(2020)5929(final).

67. Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, Delimpasi S, Mikala G, Masszi T, et al. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. *Lancet Haematol.* 2023 Oct;10(10): e801-e812. Supplementary Appendix.
68. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodríguez-Otero P et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology.* 2021. 39:7, 757-767
69. Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, et al. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 10;41(11):2087-2097.
70. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet.* 2021. 398: 314-24.
71. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2022. JCO2200842.
72. Rodríguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023. 388 (11):1002-1014.
73. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023 Jul 27;389(4):335-347.
74. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022. 387(6):495-505.
75. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022 Dec 15;387(24):2232-2244.
76. Schinke CD, Touzeau C, Minnema MC, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Mateos MV, et al. Pivotal phase 2 MonumentAL-1 results of talquetamab (tal), a GPRC5DxCD3 bispecific antibody (BsAb), for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:16_suppl, 8036
77. MonumentAL Results for Talquetamab in Myeloma. *Cancer Discov.* 2023 Feb 6;13(2):250-251.
78. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023 Sep;29(9):2259-2267.
79. Weisel K, Krishnan A, Schechter JM, Vogel M, Jackson CC, Deraedt W, et al. Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison to Assess the Comparative Efficacy of Ciltacabtagene Autoleucel in CARTITUDE-1 Versus Belantamab Mafodotin in DREAMM-2, Selinexor-Dexamethasone in STORM Part 2, and Melphalan Flufenamide-Dexamethasone in HORIZON for the Treatment of Patients With Triple-Class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022. 22(9):690-701.
80. Martin T, Usmani SZ, Schechter JM, Vogel M, Jackson CC, Deraedt W, et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin.* 2021. 37(10):1779-1788.
81. Martin T, Usmani SZ, Schechter JM, Rocca T, Jackson CC, Deraedt W, et al. Updated results from a matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin.* 2023. 39 (1): 81-89.
82. Orphan Maintenance Assessment Report for Carvykti (ciltacabtagene autoleucel, autologous human T-cells genetically modified ex vivo with a lentiviral vector encoding a chimeric antigen receptor for B-cell maturation antigen), ENA/OD/0000060914. EMADOC-1700519818-823866.
83. Richter J, Madduri D, Richard S, Chari A. Selinexor in relapsed/refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol.* 2020. 11:2040620720930629.
84. Sarclisa®. International non-proprietary name: isatuximab. Procedure No. EMEA/H/C/004977/II/0003.

85. Mateos MV, Chari A, Usmani SZ, Goldschmidt H, Weisel K, Qi K, et al. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023 May;23(5):385-393.
86. Moreau P, van de Donk NWCJ, Delforge M, Einsele H, De Stefano V, Perrot A, et al. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther.* 2023 May;40(5):2412-2425.