

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V2/52/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Belantamab Mafodotina (Blenrep®) en monoterapia para Mieloma Múltiple refractario al menos a un inhibidor del proteosoma, a un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38

Fecha de publicación: 16 de diciembre de 2022

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas que generalmente producen y secretan una inmunoglobulina clonal, o parte de ella, que puede ser detectada en el suero o en la orina (1).

Constituye el 1%-2% de todos los cánceres siendo la segunda neoplasia hematológica más frecuente con una incidencia estimada en Europa del 4,5-6/100.000 habitantes/año (2). La edad media de los pacientes al diagnóstico es de 65-70 años y menos del 15% de los casos se dan en pacientes menores de 50 años (3,4). En España, la incidencia estimada del MM para el año 2020 es de 3.198 casos (5).

El MM es una entidad clínica muy heterogénea que se caracteriza por producir anemia, insuficiencia renal, lesiones óseas y/o hipercalcemia (6). El pronóstico del MM depende de gran variedad de factores, como su estadio, edad y estado funcional. El índice pronóstico internacional (*International Staging System*, ISS) se basa en los valores de albúmina y B2 microglobulina al diagnóstico. Últimamente, se ha sustituido por el ISS revisado (R-ISS) que incorpora los niveles de la lactato deshidrogenasa (LDH) y las alteraciones citogenéticas de mal pronóstico por FISH (delección 17p), y las translocaciones t(4;14) y t(14;16).(7) Además, este ISS está validado en pacientes en recaída. Existen otros índices pronósticos, pero no están ampliamente aceptados.

El objetivo del tratamiento del MM debe ser alcanzar la mayor profundidad de respuesta, especialmente alcanzar valores indetectables de Enfermedad Mínima Residual (EMR) medida por técnicas de alta sensibilidad, como la citometría de flujo o la secuenciación de nueva generación, que impactan positivamente en la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) (3,8). Sin embargo, en los pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario (MMRR) el objetivo es alcanzar una respuesta objetiva de la enfermedad y prolongar la supervivencia.

A pesar de la mejoría significativa en los últimos años del pronóstico de esta enfermedad, con la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas en la primera línea que incluyen inhibidores del proteosoma (IP), inmunomoduladores (IMiDs) y anticuerpos monoclonales anti-CD38, e incluso el melfalán a altas dosis con posterior

trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en muchos pacientes, el MM se sigue considerando una enfermedad incurable y la mayoría de los pacientes recaen y finalmente acaban en un estadio de refractariedad (1).

La elección del mejor esquema de tratamiento en la recaída se debe realizar en base a una serie de factores como la edad, comorbilidades, estado general, tratamientos previos recibidos y su toxicidad, tiempo hasta la progresión, así como características clínicas y biológicas de la recaída que puedan indicar mayor o menor agresividad (9).

En los últimos años, se han aprobado nuevos fármacos para el tratamiento del MMRR como carfilzomib, ixazomib, daratumumab y pomalidomida en diferentes combinaciones. Para las recaídas más tempranas las combinaciones basadas en lenalidomida (carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd), daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd), daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVD)) han demostrado superioridad respecto al grupo control de lenalidomida y dexametasona (Rd) o retratamientos con bortezomib dexametasona (VD) tanto en términos de SLP como en tasa de respuestas y profundidad de estas. Actualmente se han desarrollado nuevos tratamientos o combinaciones, muchos de ellos ya aprobados por las agencias reguladoras, eficaces en enfermos refractarios a lenalidomida. Entre ellos se encuentran las combinaciones de pomalidomida con bortezomib, daratumumab o isatuximab o las combinaciones carfilzomib con daratumumab o isatuximab (10).

En los enfermos en segunda recaída o posteriores las posibilidades se van limitando y en estos momentos se dispone de los tratamientos con pomalidomida dexametasona, daratumumab, bendamustina, retratamientos y tratamientos con quimioterapia, con resultados generalmente limitados (11,12).

Finalmente, los pacientes considerados triple refractarios (TR) y penta refractario (PR) suponen una necesidad no cubierta en la actualidad. Los pacientes TR son aquellos que son refractarios a un IP, un IMiD y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, el pronóstico de estos enfermos es adverso y su supervivencia media es menor de 9 meses (9,10). Los pacientes PR son aquellos refractarios a 2 IPs, a 2 IMiDs y a un anti-CD38 siendo su pronóstico muy adverso con una supervivencia global de menos de 5 meses. Hay que destacar que hay algunos pacientes que en

dos líneas de tratamiento son triple refractarios y algunos en 3 ó 4 líneas de tratamiento son penta refractarios, ya que la mayoría de los fármacos se usan en tripletes o cuadrupletes (9,10).

En situación de triple refractariedad y posterior actualmente no existen opciones terapéuticas adecuadas y se hacen necesarias nuevas estrategias terapéuticas que impliquen nuevos mecanismos de acción.

BELANTAMAB MAFODOTINA (BLENREP®)

Belantamab mafodotina (Blenrep®) fue designado como “medicamento huérfano” el 16/10/2017 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Belantamab mafodotina ha obtenido una aprobación condicional el 26/08/2020, lo que significa que se espera obtener más información sobre los datos de eficacia y seguridad de este medicamento. La EMA revisará la nueva información y la ficha técnica de este medicamento anualmente.

Belantamab mafodotina está indicado en monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos, que han recibido con al menos 4 terapias previas, y cuya enfermedad es refractaria a un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan demostrado progresión de la enfermedad a la última terapia.

Belantamab mafodotina se presenta en viales de 100 mg que deben ser reconstituídos para alcanzar una concentración de 50 mg por ml. La dosis recomendada es de 2,5 mg/kg y se administra por vía intravenosa una vez cada tres semanas. La duración del tratamiento es hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Farmacología

Belantamab mafodotina es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado conjugado con un agente citotóxico, maleimidocaproilmonometil auristatina F (mcMMAF). Belantamab mafodotina se une a la superficie celular de la célula plasmática a través de BCMA y es rápidamente internalizado. BCMA es un receptor de membrana expresado por la mayoría de las células plasmáticas, con mayor expresión en las células plasmáticas patológicas, y en linfocitos B maduros. Una vez internalizado en la célula, el agente citotóxico destruye la red de microtúbulos induciendo la muerte celular. Por su parte, el anticuerpo recluta y activa las células efectoras induciendo la muerte celular mediada por anticuerpos y fagocitosis.

El pico máximo de concentración del anticuerpo es justo tras la infusión y el de mcMMAF es a las 24 horas. El anticuerpo monoclonal es destruido en péptidos y el mcMMAF tiene un aclaramiento hepático limitado. Su vida media es de 12 días.

Eficacia

Los datos de eficacia vienen de los ensayos clínicos fase I (DREAMM1) (13) y fase II (DREAMM2) (14), en el que 196 pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosis de 2,5 mg/Kg (N=97) ó 3,4 mg/Kg (N=99) de belantamab mafodotina intravenoso cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable (14). Como los resultados de eficacia anti-mieloma fueron similares en ambos grupos y el perfil tóxico era favorable a la dosis menor, se decidió recomendar la dosis de 2,5 mg/kg.

Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario confirmado histológica o citológicamente según los criterios del grupo internacional de trabajo de Mieloma (IMWG), mayores de 18 años, ECOG de 0 a 2, sometidos a autotrasplante de células madre transcurridos más de 100 días después del procedimiento o no candidatos a trasplante, con enfermedad en progresión después de tres o más líneas de tratamientos anti-mieloma (≥ 14 días o cinco vidas medias de la última terapia), con una adecuada función orgánica (incluida la función renal adecuada, con filtrado glomerular estimada ≥ 30 ml / min por $1,73$ m²), refractarios a un inmunomodulador e inhibidor del proteasoma, y refractarios o intolerantes (o ambos) a un anticuerpo monoclonal anti-CD38. Pacientes con citopenia grado 2 (sin condiciones activas) también fueron elegibles. Se excluyeron pacientes con terapias previas con BCMA, corticosteroides sistémicos en dosis altas o en medicamentos en investigación (≤ 14 días previos o cinco vidas medias de tratamiento); trasplante alogénico de células madre previo; enfermedad epitelial corneal actual (excepto queratopatía punteada leve); o cualquier afección médica preexistente grave o inestable, trastorno psiquiátrico o cualquier otra afección (incluidas anomalías de laboratorio) que pudiera interferir con su seguridad o con la obtención del consentimiento informado o el cumplimiento de los procedimientos del estudio. También se consideraron criterios de exclusión amiloidosis de cadena ligera sistémica, mieloma del sistema nervioso central activo, neuropatía periférica de grado 3 o superior o neuropatía dolorosa de grado 2 o superior.

Las características de los pacientes incluidos en la cohorte recomendada fueron: edad mediana de 65 años (rango = 39-85), 42% con citogenética de alto riesgo 43% en estadio ISS III, con una mediana de líneas previas de 7 (3-21). El 100% de los pacientes era triple refractario, el 87% habían sido refractarios a pomalidomida, el 90% a lenalidomida, el 76% a bortezomib, el 65% habían sido refractarios a carfilzomib, el 100% a daratumumab y el 3% a isatuximab. Un 25% tenía insuficiencia renal moderada (filtrado glomerular ≥ 30 y < 60).

El objetivo principal fue la tasa de respuesta global (parcial o mejor) evaluada por un Comité independiente. Tras una actualización de datos con 13 meses de seguimiento la tasa de respuestas global fue de un 32% con 7% de remisiones completas (2% estrictas), 11% de muy buenas respuestas parciales y un 13% de respuestas parciales. 12 pacientes que inicialmente presentaron al menos respuesta parcial

profundizaron en la respuesta obtenida. Además, se alcanzó negatividad de la enfermedad mínima residual en 5 pacientes (5%). Los pacientes con insuficiencia renal moderada y alto riesgo citogenético presentaron respuestas similares a las de la población a estudio, lo que sugiere una buena respuesta en los pacientes de alto riesgo. La tasa de beneficio clínico (respuesta mínima y mejor) fue de un 36% (IC95% = 26,6 a 46,5) y la enfermedad estable se consiguió en el 28% de los pacientes (18). La mediana de la duración de la respuesta fue de 11 meses (4,2 a NA). La mediana de supervivencia global fue de 13,7 meses (9,9 a NA) (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de eficacia

Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado N=97 2,5 mg/Kg
Tasa de respuesta global % (IC 97,5%)	32% (22-44%)
Respuesta completa estricta (Rcs), n (%)	2 (2%)
Respuesta completa (RC), n (%)	5 (5%)
MBRP n (%)	11 (11%)
RP n (%)	13 (13%)
RM n (%)	4 (4%)
Tasa de beneficio clínico (TBC)*, % (95% IC)	36% (26,6; 46,5)
Mediana de duración de la respuesta en meses (IC95%)	11 (4,21-NA)
Probabilidad de mantener la respuesta a 12 meses (95% IC)	0,50 (0,29; 0,68)
Mediana SG en meses (IC95%)	13,7 (9,9-NA)
Probabilidad de supervivencia a 12 meses (95% IC)	0,57 (0,46; 0,66)

*TBC: RCs + RC + MBRP + RP + Respuesta mínima

Se dispone, por tanto, de un estudio fase II (DREAMM2) no comparativo con las siguientes limitaciones:

-Los resultados disponibles son a corto plazo, con un seguimiento de 13 meses. Existe incertidumbre a más largo plazo.

-El tamaño muestral sólo fue de 97 pacientes, lo que supone una limitación en la consistencia de los resultados.

-No existe comparador porque no había tratamientos de rescate autorizados para pacientes con MM PR al iniciarse

el estudio. Se desconoce por tanto si existe el beneficio adicional y en tal caso, la magnitud del mismo. Será necesario esperar a disponer de los resultados de estudios en fase III.

-No se conoce la relevancia exacta del resultado de tasas de respuesta, en cuanto a su relación con variables como SLP o SG.

-Sin embargo, en enfermos que alcanzaron respuesta mínima la supervivencia global no había alcanzado su mediana con un seguimiento medio de 13 meses.

En el estudio fase I previo, DREAMM-1, tras la fase de búsqueda de dosis, 35 pacientes recibieron 3,4 mg/kg de belantamab mafodotina. El 60% habían alcanzado respuesta parcial o mejor y la supervivencia libre de progresión y mediana de duración de la respuesta fueron de 12 y 14 meses (13). No obstante, tras los resultados de eficacia y seguridad del estudio en fase II, la dosis incluida en Ficha Técnica es 2,5mg/kg.

Seguridad

En la cohorte de 97 pacientes tratada con la dosis de 2,5 mg/kg las toxicidades más frecuentes fueron la queratopatía 71% y la trombocitopenia 38%. Los efectos adversos severos más frecuentes fueron neumonías 7%, pirexia 7%, reacciones relacionadas con la infusión 3%. La discontinuación permanente de belantamab mafodotina por efectos adversos fue del 9% siendo la queratopatía la principal causa (3%).

a) Toxicidad corneal. El 74% de los pacientes presentaron un efecto adverso ocular, destacando la queratopatía en un 71%, la visión borrosa en un 25 %, el ojo seco en un 15% y la fotofobia en un 4%. De ellos el 38% fueron de grado 3 - 4. La mediana del tiempo hasta el inicio de los hallazgos corneales de grado 2 o superior fue de 36 días y el tiempo medio de resolución fue de 91 días. La profilaxis con colirios de dexametasona no fue efectiva pero si se recomienda el uso de lágrimas artificiales sin conservantes de manera profiláctica en todos los pacientes tratados con belantamab mafodotina. Para manejar los efectos oftalmológicos pueden ser necesarios retrasos de administraciones o reducciones de dosis del tratamiento, siendo reversible en al menos un 84% de los casos en el último seguimiento (18). Un 18% de los pacientes experimentaron un descenso significativo de agudeza visual (escala Snellen BCVA) aunque no ha sido reportado en ningún caso pérdida de visión permanente.

b) Las reacciones relacionadas con la infusión sucedieron en el 21% de los pacientes y más del 90% fueron de la primera infusión, siendo el 3% de grado 3. Un caso discontinuó tratamiento por reacciones grado 3 tras el primer y segundo ciclo.

c) Toxicidad hematológica. La trombocitopenia fue la toxicidad más frecuente en el 38%, con un 22% de los casos grado 3. Otras toxicidades hematológicas graves fueron neutropenia en el 11% y anemia grado 3-4 en el 21% de los casos.

d) Infecciones. Las infecciones más frecuentes fueron del tracto respiratorio, presentando neumonías leves a moderadas (grado 1 a 3) el 9% de los pacientes, de ellas un 7% fueron SAES y un 1% de grado 5.

Un 9% de los pacientes precisaron discontinuar el fármaco debido a los efectos adversos.

Valoración del beneficio clínico.

Los pacientes con MM que han recibido 3 o más líneas de tratamiento, siendo refractarios a un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un agente antiCD38, apenas disponen de opciones de tratamiento. Belantamab mafodotina, con un mecanismo de acción diferente, anti-BCMA, ha demostrado lograr una tasa de respuestas que se puede considerar clínicamente significativa al tratarse de una población de pacientes altamente pretratados. Parece importante destacar las respuestas alcanzadas en los pacientes de alto riesgo (citogenética adversa e insuficiencia renal moderada), no inferiores al resto de pacientes.

Es un fármaco relacionado principalmente con toxicidad ocular, lo que exige una valoración oftalmológica previa al inicio del tratamiento, antes de cada uno de los 3 siguientes ciclos de tratamiento, y siempre que la situación clínica lo requiera. Otros efectos secundarios descritos son el desarrollo de infecciones, trombocitopenia y reacciones relacionadas con la infusión. No se han descrito síndrome de liberación de citocinas ni neurotoxicidad, que son complicaciones relacionadas con otros tratamientos anti-BCMA como la terapia CAR T o los anticuerpos biespecíficos.

La magnitud del beneficio podrá establecerse con un mayor tiempo de seguimiento y tras los resultados de los estudios fase III en marcha (DREAMM-3, DREAMM-7, DREAMM-8 o DREAMM-15), comparando belantamab mafodotina, en monoterapia o en combinación, con diferentes esquemas terapéuticos.

DISCUSIÓN

Belantamab mafodotina en monoterapia (2,5 mg/kg cada 3 semanas) ha demostrado en el ensayo clínico DREAMM-2 tener una actividad clínicamente significativa en pacientes con MM triple refractario y posterior. Las respuestas globales alcanzaron una proporción superior al 30% de los pacientes, con un 20% que lograron una muy buena respuesta parcial o mejor. La profundidad y duración de estas respuestas en una población altamente resistente fueron satisfactorias si se piensa en que se trata de una población triple refractaria, que tienen supervivencia global menor de 5 meses, incluyendo el empleo de fármacos o combinaciones disponibles (10). Las respuestas de los pacientes mejoraron con el tiempo, prolongando la supervivencia libre de progresión y global hasta 13,7 meses, tiempo suficiente de seguimiento para esta población de enfermos (14). De hecho, en el ensayo

DREAMM-2, no se llegó a alcanzar la mediana de la duración de la respuesta ni de la supervivencia global en aquellos pacientes que habían respondido (\geq RP) o experimentado un beneficio clínico (respuesta mínima o mejor).

En el estudio DREAMM-2, esta dosis se comparó con la de 2,5 mg/kg/3semanas, que fue la autorizada finalmente por presentar mejor balance de beneficio/riesgo (13).

Como alternativas para estos pacientes se encuentran Selinexor, y otras terapias aún en investigación:

a) Selinexor es un fármaco oral inhibidor selectivo covalente y reversible de la exportación nuclear (SINE) que bloquea específicamente la exportina 1. Es un fármaco recientemente aprobado por la EMA con una autorización condicional para el tratamiento de MM en combinación con dexametasona en pacientes adultos que han recibido al menos cuatro tratamientos previos y cuya enfermedad es refractaria a al menos dos inhibidores de proteasoma, dos agentes inmunomoduladores y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han demostrado progresión de la enfermedad al último tratamiento. Selinexor no está comercializado en España. El ensayo clínico, STORM ha evaluado prospectivamente este nuevo tratamiento anti-mieloma junto a dexametasona obteniendo un 26% de respuestas globales, con una duración de la respuesta de 4,4 meses, supervivencia libre de progresión de 3,7 meses y supervivencia global de 8,6 meses, llegando a 15,6 meses en los pacientes que habían tenido beneficio clínico (15).

b) Recientemente se han publicado datos de eficacia de dos terapias CAR-T anti-BCMA aún no disponibles durante la elaboración de este IPT. En concreto, idecabtagen vicleucel (ide-cel) y ciltacabtagen autoleucel (cilta-cel)

han mostrado alta tasa de respuestas, alguna de ellas muy profundas en enfermos refractarios, en sendos estudios fase 2 (16,17). Para ide-cel, la tasa de respuestas fue del 73% con un 33% de respuestas completas y 26% de pacientes que alcanzan enfermedad mínima residual negativa. La media de supervivencia libre de progresión fue de 8 meses (IC 5,6 a 11,6).

Las toxicidades graves fueron: neutropenia 89%, trombocitopenia 52%, síndrome de liberación de citoquinas 5% y neurotoxicidad 3%.

Se han publicado datos de Cilta-cel provenientes de un estudio fase 1b-2 con 113 pacientes incluidos (29 fase 1b y 68 en fase 2). Tras una mediana de seguimiento de 12,4 meses, la tasa de respuesta global fue del 97% (IC95% 91,2% a 99,4%; 65 pacientes (67%) lograron respuesta completa estricta. No se había alcanzado aún la mediana de duración de respuesta ni la supervivencia libre de progresión (16-8- NE). Las toxicidades graves (grado 3-4) fueron: neutropenia 95%, trombocitopenia 60%, síndrome de liberación de citoquinas 4% y neurotoxicidad 9%. Se produjeron 14 muertes, 6 debidas a efectos adversos relacionados con el tratamiento, 5 a progresión de la enfermedad y 3 no tuvieron relación con el tratamiento.

Los pacientes TR o más son una necesidad terapéutica en el mieloma múltiple. No hay opciones terapéuticas adecuadas

para estos enfermos, por lo que nuevos tratamientos con nuevos mecanismos de acción son necesarios.

Belantamab mafodotina es el primer tratamiento anti-BCMA aprobado para uso clínico en mieloma múltiple, con un nuevo mecanismo de acción. Hay otros tratamientos en desarrollo frente anti-BCMA, como las células CAR-T y anticuerpos biespecíficos, aunque aún no han sido aprobados (16,17). Belantamab mafodotina se usa en monoterapia cada tres semanas y no necesita el uso de corticoides. Su perfil de seguridad es aceptable precisando revisiones oftalmológicas y controles de hemograma con eventos oculares como principal complicación, y manejables, aunque precisa revisiones oftalmológicas.

En la actualidad, hay numerosos ensayos de belantamab mafodotina en diferentes combinaciones intentando mejorar los datos del estudio DREAMM-2 en monoterapia.

CONCLUSIÓN

Belantamab mafodotina es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado conjugado con un agente citotóxico, que actúa por un nuevo mecanismo de acción a través de BCMA en pacientes adultos con MM TR y posterior, población carente hasta la fecha de otras opciones terapéuticas autorizadas y financiadas en España.

Ha sido autorizado de forma condicionada debiendo aportar más datos a lo largo del próximo año.

Los datos disponibles hasta el momento provienen de un estudio fase II no comparativo con 97 pacientes. Tras un seguimiento de 13 meses, la tasa de respuestas global fue de un 32%, con 7% de remisiones completas (2% estrictas), 11% de muy buenas respuestas parciales, un 13% de respuestas parciales, un 4% de respuestas mínimas y un 5% de enfermedad mínima residual negativa. La mediana de la duración de la respuesta fue de 11 meses (4,2 a NA) y la mediana de supervivencia global fue de 13,7 meses, con una supervivencia global no alcanzada en aquellos pacientes respondedores (respuesta mínima o mejor).

Las toxicidades más frecuentes fueron la queratopatía (71%) y la trombocitopenia (38%). Otros efectos adversos severos destacados fueron neumonías 7%, pirexia 7% y reacciones relacionadas con la infusión 3%. Los efectos adversos oculares requieren una evaluación oftalmológica al inicio, antes de cada uno de los siguientes 3 ciclos de tratamiento, y cuando esté clínicamente indicado y ajustes de dosis o discontinuaciones del tratamiento. Las discontinuaciones por toxicidad fueron un 9%.

Las tasas de respuesta alcanzadas se consideran relevantes, en el contexto de una población sin alternativas. Sin embargo, los resultados y la magnitud del beneficio están limitados por el diseño del estudio fase II no comparativo del que provienen. Nuevos estudios en fase III completarán los datos de eficacia y seguridad disponibles, ayudando a establecer su posicionamiento terapéutico.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **BLNREP**[®] (belantamab mafodotin) en monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos, que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador, y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia.*

REFERENCIAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60.
2. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, Miguel JS, Goldschmidt H, Hajek R, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project. *Blood Cancer J*. 2018;8(12):123.
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548-67.
4. Asociación Española Contra el Cáncer. <http://www.aecc.es/SobreElCancer>.
5. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. Disponible en: https://seom.org/seomems/imagenes/stories/recursos/cifras_d_el_cancer_2020.pdf.
6. 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.
7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-9.
8. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):617-9.
9. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson L, Baljevic M, Campagnaro E, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(12):1685-717.
10. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger). *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22.
11. Goldsmith SR, Fiala MA, Wang B, Schroeder MA, Wildes TM, Ghobadi A, et al. DCEP and bendamustine/prednisone as salvage therapy for quad- and penta-refractory multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2020;99(5):1041-8.

12. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33(9):2266-75.
13. Trudel S, Lendvai N, Popat R, Voorhees PM, Reeves B, Libby EN, et al. Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1641-53.
14. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(2):207-21.
15. 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(8):727-38.
16. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-16.
17. Berdeja JG, Maadduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AAD 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. *The Lancet*, 2021; 398: 314-324
18. 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 Jul 27. doi: 10.1002/cncr.33809.

GRUPO DE EXPERTOS **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Joaquín Martínez López. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Nodos de la red REValMed: Nodo de Hematología Oncológica.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Alianza General de Pacientes, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REValMed.