



## **EXPERT OPINION**

# Recomendaciones de expertos sobre el papel actual de melflufen en pacientes con mieloma múltiple triple-refractario y enfermedad avanzada

María Casanova Espinosa, Miguel Ángel Álvarez Rivas,  
Magdalena Alcalá Peña, Francisco Javier Capote Huelva,  
Estrella Carrillo Cruz, María Esther Clavero Sánchez,  
Ricarda García Sánchez y Sebastián Garzón

**Grupo Andaluz de Mieloma Múltiple**



## ÍNDICE

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

# Recomendaciones de expertos sobre el papel actual de melflufen en pacientes con mieloma múltiple triple-refractario y enfermedad avanzada

M. Casanova Espinosa<sup>1</sup>, M. Á. Álvarez Rivas<sup>2</sup>, M. Alcalá Peña<sup>3</sup>, F. J. Capote Huelva<sup>4</sup>, E. Carrillo Cruz<sup>5</sup>, M. E. Clavero Sánchez<sup>6</sup>, R. García Sánchez<sup>7</sup> y S. Garzón<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hospital Costa del Sol, Málaga. Coordinadora del Grupo Andaluz de Mieloma Múltiple. <sup>2</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>3</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. <sup>4</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>5</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. <sup>7</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. <sup>8</sup>Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz.

## RESUMEN

**Antecedentes:** El manejo del mieloma múltiple triple-refractario (MMTR) representa un desafío clínico complejo debido a la toxicidad acumulada, la fragilidad del paciente y la exposición previa a terapias inmunomediadas, como anticuerpos biespecíficos y CAR-T. Melfalán flufenamida (melflufen) es un péptido conjugado de nueva generación que permite la administración selectiva de un agente alquilante citotóxico con un perfil de seguridad favorable.

**Objetivo:** Proporcionar recomendaciones de expertos sobre el uso actual de melflufen en práctica clínica, integrando evidencia de ensayos clínicos, estudios de vida real y consideraciones estratégicas sobre secuenciación terapéutica.

**Métodos:** Un panel de expertos del Grupo Andaluz de Mieloma Múltiple (GAMM) con experiencia en el uso de melflufen revisó la literatura, los ensayos clínicos (HORIZON y OCEAN) y los datos preliminares de vida real, y discutió los criterios de selección de pacientes, posología, seguridad y secuenciación terapéutica en relación con anticuerpos biespecíficos y CAR-T.

**Resultados:** Melflufen mostró eficacia en pacientes triple-clase refractarios en cuarta línea, especialmente en aquellos que no habían recibido trasplante autólogo o con tiempo a progresión superior a 36 meses desde el trasplante. La administración ambulatoria mensual, la toxicidad hematológica manejable y la baja incidencia de neurotoxicidades lo hacen adecuado para pacientes frágiles o con comorbilidades. Su mecanismo no inmunológico permite usarlo entre terapias inmunomediadas, reduciendo el riesgo de agotamiento de linfocitos T (*T-cell exhaustion*) y sirviendo como terapia puente a CAR-T después de la aféresis. Además, la evidencia científica respalda su utilidad en pacientes de alto riesgo citogenético (del17p, mutaciones TP53) y/o con afectación extramedular.

**Conclusiones:** Melflufen constituye una alternativa terapéutica eficaz y segura para pacientes con MMTR, particularmente útil para secuenciación entre regímenes inmunomediados y como puente a CAR-T, manteniendo un control de la enfermedad y optimizando la continuidad del tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** melfalán flufenamida; melflufen; mieloma múltiple; triple-refractario; consenso de expertos; guías; hematología.

## ABSTRACT

**Background:** The management of triple-refractory multiple myeloma (TRMM) presents a complex clinical challenge due to cumulative toxicity, patient frailty and prior exposure to immune-mediated therapies, such as bispecific antibodies and CAR-T. Melphalan flufenamide (melflufen) is a next-generation peptide conjugate that enables the selective delivery of a cytotoxic alkylating agent with a favourable safety profile.

**Objective:** To provide expert recommendations on the current use of melflufen in clinical practice, integrating evidence from clinical trials, real-world studies and strategic considerations regarding treatment sequencing.

**Methods:** A panel of experts from the Andalusian Multiple Myeloma Group (GAMM) with experience in the use of melflufen reviewed the literature, clinical trials (HORIZON and OCEAN) and preliminary real-world data, and discussed patient selection criteria, dosing, safety and therapeutic sequencing in relation to bispecific antibodies and CAR-T.

**Results:** Melflufen demonstrated efficacy in fourth-line, triple-class refractory patients, particularly in those who had not undergone autologous transplantation or with a time to progression exceeding 36 months since transplantation. Monthly outpatient administration, manageable haematological toxicity and a low incidence of neuropathy make it suitable for frail patients or those with comorbidities. Its non-immune mechanism allows for its use between immune-mediated therapies, reducing the risk of T-cell exhaustion and serving as a bridging therapy to CAR-T following apheresis. Scientific evidence supports its utility in patients at high cytogenetic risk (del17p, TP53 mutations) and/or with extramedullary involvement.

**Conclusions:** Melflufen constitutes an effective and safe therapeutic alternative for patients with MMTR, particularly useful for sequencing between immune-mediated regimens and as a bridge to CAR-T, maintaining disease control and optimising treatment continuity.

**KEYWORDS:** melphalan flufenamide; melflufen; multiple myeloma; triple-refractory; expert consensus; guidelines; haematology.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años, la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple (MM) ha mejorado sustancialmente, de tal forma que, entre los participantes en ensayos clínicos, casi el 60 % de los pacientes elegibles para el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas seguían vivos 10 años después del procedimiento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con MM eventualmente presentan una recaída de la enfermedad que se vuelve refractaria a los tratamientos actuales, siendo el manejo del MM triple-refractario (MMTR) uno de los retos actuales más complejos en la hematología oncológica<sup>1</sup>.

Desde el año 2021, en que la Asociación Europea de Hematología (EHA) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) desarrollaron conjuntamente unas guías de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con MM, dichas agrupaciones han aprobado varios regímenes novedosos para su uso en pacientes con MM de reciente diagnóstico (MMND) o en aquellos con MM en recaída o refractario (MMRR)<sup>1</sup>.

La incorporación de terapias inmunomediadas, como anticuerpos biespecíficos y CAR-T, ha transformado el panorama terapéutico, pero también ha introducido barreras clínicas y logísticas, incluyendo acceso limitado, inequidades asistenciales y la necesidad de personalización de los tratamientos<sup>1</sup>.

## OBJETIVO DEL CONSENSO

Este documento surge de una reunión de expertos clínicos del Grupo Andaluz de Mieloma Múltiple (GAMM) con experiencia en melflufen con el objetivo de definir su papel actual en el tratamiento del MMTR en cuarta línea<sup>2</sup> y posteriores, integrando evidencia clínica, experiencia de práctica real y consideraciones estratégicas relevantes.

## MECANISMO DE ACCIÓN, INDICACIONES APROBADAS Y ADMINISTRACIÓN DE MELFLUFEN

Melflufen es un péptido conjugado altamente lipofílico que penetra eficientemente en las células tumorales. Una vez dentro de estas, es hidrolizado por aminopeptidasas sobreexpresadas en las células del MM, liberando un agente alquilante citotóxico que induce daño irreversible en el ADN, tanto nuclear como mitocondrial, y apoptosis celular (**Figura 1**)<sup>3</sup>.

Los ensayos clínicos HORIZON (fase II) y OCEAN (fase III) demostraron la eficacia y seguridad del tratamiento con melflufen más dexametasona en pacientes triple-clase refractarios, lo que llevó a la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso en pacientes que no han recibido trasplante autólogo o con tiempo a progresión superior a 36 meses desde el trasplante<sup>3,4</sup>.

Melflufen se administra mediante infusión de una dosis de 40 mg i.v. el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días, combinado con dexametasona 40 mg/semana. En pacientes de 75 años o más, la dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg. En pacientes con un peso corporal de 60 kg o menos, la dosis inicial recomendada es de 30 mg. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con una tasa

de filtración glomerular estimada (TFGe) superior a 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. En pacientes con TFGe de 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> se recomienda una dosis de 30 mg. En pacientes con insuficiencia hepática leve no es necesario ajustar la dosis<sup>5</sup>.

Melflufen se debe administrar como una perfusión de 30 minutos a través de una vía venosa periférica o de un dispositivo de acceso venoso central<sup>5,6</sup>.

#### Tabla 1. Ventajas del uso de melflufen según el Comité de expertos clínicos del Grupo Andaluz de Mieloma Múltiple (GAMM)

**Tabla 2. La calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo durante el tratamiento con melflufen más dexametasona en los ensayos HORIZON y OCEAN<sup>9</sup>**

- Las mediciones PRO se incluyeron en HORIZON y OCEAN como enmiendas del protocolo tras el inicio del ensayo, con 64 de 157 pacientes en HORIZON y 158 de 495 pacientes en OCEAN<sup>1,2</sup>.
- El EQ-5D-3L y el EORTC QLQ-C30 se incluyeron en HORIZON y, además de estos, también el EORTC MY20 en OCEAN.
- En ambos estudios, la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo durante todo el tratamiento con melflufen más dexametasona, y en OCEAN, los resultados fueron similares a los obtenidos con pomalidomida más dexametasona.

## VENTAJAS CLÍNICAS Y ESCENARIOS DE USO

A partir de nuestra propia experiencia, el Comité de expertos clínicos del GAMM ha considerado una serie de ventajas en cuanto al uso de melflufen que se describen en la **tabla 1**.

A pesar de que en el estudio OCEAN<sup>4,9</sup> se observó una mayor frecuencia de efectos adversos hematológicos en el grupo de melflufen que en el de pomalidomida, estos efectos adversos tuvieron un impacto limitado en la calidad de vida de los pacientes del grupo de melflufen. Una mayor proporción de pacientes se mantuvo estable o incluso experimentó mejoras en comparación con aquellos cuyas medidas de resultados reportados por el paciente empeoraron

con ambos regímenes de tratamiento (**Tabla 2**). Ello sugiere que en términos de impacto en la calidad de vida melflufen más dexametasona es comparable a pomalidomida más dexametasona, a pesar de las diferentes vías de administración.

## RECOMENDACIONES PARA EL USO DE MELFALÁN FLUFENAMIDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRIPLE-REFRACTARIO Y ENFERMEDAD AVANZADA

Las siguientes recomendaciones establecidas por el consenso de expertos del GAMM están basadas en la evidencia actual disponible, si bien los hallazgos futuros pueden modificar o asentar dichas recomendaciones.

1. Indicado en pacientes con MMTR y enfermedad avanzada.
2. Dosis recomendada: 40 mg i.v. el día 1 cada 28 días; ajustar por peso inferior a 65 kg o filtrado de 30-45 mL/min, asociando dexametasona 40 mg/semana (20 mg en pacientes de 75 años o más).
3. Administración ambulatoria a través de una vía periférica durante 30 minutos.
4. Monitorización de la toxicidad hematológica; baja incidencia de neuropatía.
5. Uso estratégico entre regímenes inmunomediados como cambio de clase.
6. Considerar como puente a CAR-T tras la aféresis.
7. Potencial beneficio en pacientes de alto riesgo citogenético y/o afectación extramedular.
8. Individualizar su uso según la fragilidad del paciente, la toxicidad acumulada, la exposición previa y el posible acceso a terapias avanzadas.

## CONCLUSIONES

Las recomendaciones de este grupo de expertos se basan en la evidencia actual existente con melflufen, el cual es una alternativa terapéutica eficaz y segura para pacientes con MMTR que no han recibido un trasplante autólogo o con un tiempo a progresión superior a 36 meses después de recibir un trasplante autólogo<sup>3</sup>. Su mecanismo no inmunológico permite su uso intercalado entre regímenes inmunomediados y como puente a terapia CAR-T, manteniendo un control de la enfermedad mientras se optimiza la respuesta inmunológica<sup>15</sup>. En el estudio HORIZON, melflufen más dexametasona también mostró eficacia en pacientes con citogenética de alto riesgo<sup>16</sup>. El perfil de seguridad predecible, la administración ambulatoria y una mínima neurotoxicidad hacen que melflufen sea una opción de tratamiento altamente efectiva para pacientes frágiles y con un estrecho seguimiento y reducción de la dosis puede aplicarse incluso en pacientes con insuficiencia renal grave<sup>10</sup>.

Los eventos adversos son principalmente toxicidades hematológicas, que son controlables según las guías estándar<sup>13</sup>. A pesar de la vía de administración intravenosa, el tratamiento con melflufen más dexametasona puede mantener o mejorar con el tiempo la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con MMRR, incluyendo aquellos con enfermedad refractaria a triple clase<sup>8,9</sup>.

En resumen, melflufen constituye una alternativa terapéutica eficaz y segura para pacientes con MMTR, particularmente útil para la secuenciación entre regímenes inmunomediados y como puente a CAR-T, manteniendo un control de la enfermedad y optimizando la continuidad del tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2025;22(9):680-700.
2. Agencia Española del Medicamento. Informe de Posicionamiento Terapéutico de melfalán flufenamida (Pepaxti®) en combinación con dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas de tratamientos anteriores, cuya enfermedad sea resistente a al menos un inhibidor del proteosoma, un fármaco inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han demostrado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento. IPT-300/V1/18072024. Publicado en línea el 18 de julio de 2024. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-300-Pepaxti-melfalan-flufenamida.pdf>. Última consulta: 13 de marzo de 2026.
3. Sonneveld P, Richardson PG, Ludwig H, Dimopoulos MA, Schjesvold FH, Hájek R, et al. Benefit Versus Risk Assessment of Melflufen and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Analyses From Longer Follow-up of the OCEAN and HORIZON Studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(9):687-96.
4. Mateos MV, Robak PJ, Rosiñol L, Symeonidis A, Sonneveld P, Thuresson M, et al. OCEAN (OP-103): Melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma-Age Subgroup Analysis of Older Patients. *Blood*. 2021;138 (Supplement 1):2741.
5. Ficha técnica de melflufen (Pepaxti®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/pepaxti-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/pepaxti-epar-product-information_es.pdf)
6. Pour L, Micheva I, Usenko G, Mikala G, Masszi T, Simeonova K, et al. PORT: A Randomized, Cross-Over, Phase 2 Study of Melflufen Peripheral Versus Central Intravenous Administration in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024;24(6):e267-e275.e2.
7. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Legiec W, et al. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2022;9(2):e98-e110.
8. Larocca A, Leleu X, Touzeau C, Bladé J, Paner A, Mateos MV, et al. Patient-reported outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma treated with melflufen plus dexamethasone: analyses from the Phase II HORIZON study. *Br J Haematol*. 2022;196(3):639-48.
9. Schjesvold FH, Ludwig H, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Tomczak W, et al. Health-related quality of life in relapsed/refractory multiple myeloma treated with melflufen and dexamethasone: analyses from the phase III OCEAN study. *Haematologica*. 2024;109(7):2331-6.
10. Fenchel K, Geuther G, Dempke W. Successful melphalan flufenomide (melflufen) therapy in patient with severe renal insufficiency. *Blood*. 2025;146 (Supplement 1):7521.
11. Rodríguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, van de Donk NWCJ, Leleu X, Pérez-Larraya JG, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2024;25(5):e205-e216.
12. Philipp N, Kazerani M, Nicholls A, Vick B, Wulf J, Straub T, et al. T-cell exhaustion induced by continuous bispecific molecule exposure is ameliorated by treatment-free intervals. *Blood*. 2022;140(10):1104-18.
13. Ludwig H, Mai EK, Högner M, Welslau M, Waldschmidt JM. Optimizing the use of melflufen (melphalan flufenamide) in relapsed or refractory multiple myeloma: recommendations for clinical practice. *Ann Hematol*. 2025;104(11):5593-603.
14. Giunta G, Longo E, Lo Faro C, Lavenia G, Del Fabro V, Elia F, et al. Efficacy and tolerability of melflufen in relapsed multiple myeloma, a single center real life experience. Presented at 6th European Myeloma Network Meeting. April 10-12, 2025. Athens, Greece. Abstract P61.
15. Gálvez A, Sopeña C, Lamas B. Experiencia con melfalán-flufenamida en mieloma múltiple: resultados de un hospital terciario. In: LXIV Congreso Nacional de la SEHH; 2025; Valencia, España. Abstract P33.
16. Mateos MV, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodríguez-Otero P, et al. HORIZON (OP-106): Melflufen Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma with High-Risk Cytogenetics-Subgroup Analysis. *Blood*. 2020;136 (Supplement 1):41-3.
17. Acs K, Miettinen J, Sergeev P, Heckel T, Diao Y, Witt-Mulder K, et al. Efficacy of melflufen in multiple myeloma with mutated or deleted TP53. *Exp Hematol Oncol*. 2025;14(1):138.
18. Hossain S, Mo C, Patches S, Leblebjian H, Goodrich K, Regan E, et al. Outcomes of Melflufen Treatment in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Eur J Haematol*. 2025;114(6):982-9.



Esta publicación ha sido patrocinada por Oncopeptides

© 2026 Los Autores

© 2026 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

ISBN: 978-84-09-86257-3

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, los Autores, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de los Autores o las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.

Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.

Si el Editor está establecido fuera de la UE, el Producto será importado a la UE por su representante autorizado en la UE, de conformidad con el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) de la UE: Springer Nature Customer Service Center GmbH, Europaplatz 3, 69115 Heidelberg, Alemania. Si tiene alguna duda sobre el RGPD de la UE, póngase en contacto con:  
[gpsr@springernature.com](mailto:gpsr@springernature.com)



**Springer Health<sup>+</sup>**

**Springer Healthcare Ibérica, S.L.**

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

[www.springerhealthplus.com](http://www.springerhealthplus.com)

[www.springernature.com](http://www.springernature.com)

Part of Springer Nature

