SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Pepaxti

Estensione dell'indicazione nei pazienti con mieloma multiplo

Autore: Emiliano Cappello
Revisore: Raffaella Di Napoli

Ottobre 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo raccomandando l'estensione dell'indicazione di Pepaxti (melfalan flufenamide) in associazione a desametasone, nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno due precedenti linee di terapia e la cui malattia sia refrattaria alla lenalidomide e all'ultima linea di trattamento[1]. Rispetto alla precedente indicazione, la nuova formulazione riduce da tre a due il numero minimo di linee terapeutiche pregresse e modifica i criteri di refrattarietà, richiedendo refrattarietà a lenalidomide e all'ultima linea di trattamento; resta invariato il requisito di almeno 3 anni dal trapianto nei pazienti precedentemente sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Pepaxti, il melfalan flufenamide, noto anche come melflufen, è costituito da un farmaco alchilante, appartenente al gruppo degli analoghi delle mostarde azotate, coniugato a un dipeptide. Grazie alla propria lipofilia, la molecola attraversa rapidamente la membrana cellulare per trasporto passivo e, una volta all'interno della cellula, viene rapidamente idrolizzata da esterasi e peptidasi con formazione, tra gli altri metaboliti, di melfalan. L'attività antitumorale è principalmente riconducibile alla formazione di legami crociati del DNA, con conseguente inibizione della replicazione e della trascrizione e induzione della morte cellulare[2].

Il farmaco era già approvato, in associazione con desametasone, nei pazienti con mieloma multiplo dopo almeno tre linee di terapia, la cui malattia è refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, e che hanno mostrato progressione della malattia durante o dopo l'ultima terapia; per i pazienti sottoposti in precedenza a trapianto autologo di cellule staminali, il tempo intercorso fino alla progressione deve essere di almeno 3 anni dal trapianto.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il mieloma multiplo è una neoplasia ematologica caratterizzata dalla proliferazione clonale di plasmacellule nel midollo osseo e dalla produzione di una componente monoclonale. La malattia è generalmente caratterizzata da recidive e dallo sviluppo progressivo di resistenza ai trattamenti. La scelta terapeutica nei pazienti recidivati o refrattari dipende principalmente dalle precedenti esposizioni farmacologiche e dai *pattern* di refrattarietà, oltre che dalle caratteristiche della malattia e dalle condizioni cliniche del paziente[3].

Le strategie terapeutiche per il mieloma multiplo si basano su combinazioni di inibitori del proteasoma, quali bortezomib, carfilzomib e ixazomib, farmaci immunomodulanti, come lenalidomide e pomalidomide, e anticorpi monoclonali anti-CD38, quali daratumumab e isatuximab, e anti-SLAMF7 (elotuzumab) generalmente associati al desametasone. Negli ultimi anni, l'armamentario terapeutico si è ulteriormente ampliato con le terapie cellulari CAR-T dirette contro l'antigene di maturazione delle cellule B (*B-Cell Maturation Antigen, BCMA*), quali idecabtagene vicleucel e ciltacabtagene autoleucel, e con gli anticorpi bispecifici. Tra questi ultimi, teclistamab ed elranatamab sono diretti contro BCMA e CD3, mentre talquetamab è diretto contro GPRC5D e CD3, consentendo il reclutamento e l'attivazione dei linfociti T contro le cellule di mieloma. Tra gli anticorpi bispecifici diretti contro BCMA e CD3 è inoltre disponibile linvoseltamab. Per i pazienti pretrattati sono infine disponibili belantamab mafodotin (anticorpo monoclonale anti-BCMA coniugato con un agente citotossico), selinexor (inibitore selettivo dell'esportina 1), e panobinostat (inibitore delle istone deacetilasi).

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

L'estensione dell'indicazione di Pepaxti si basa principalmente sui risultati dello studio clinico di fase III denominato OCEAN, trial multicentrico, randomizzato e in aperto, che ha confrontato melfalan flufenamide più desametasone con pomalidomide più desametasone in 495 pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario. I partecipanti avevano ricevuto da due a quattro precedenti linee terapeutiche, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, ed erano refrattari a lenalidomide e all'ultima linea di trattamento. La randomizzazione prevedeva melfalan flufenamide 40 mg per via endovenosa il giorno 1 oppure pomalidomide 4 mg per via orale nei giorni 1–21 di cicli di 28 giorni, entrambi associati a desametasone. Nell'analisi iniziale, la sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS), *endpoint* primario, è risultata significativamente superiore con melfalan flufenamide: 6,8 rispetto a 4,9 mesi (HR 0,79; IC 95% 0,64–0,98; p=0,032). Il tasso di risposta obiettiva è stato rispettivamente del 33% e del 27% (p=0,16). La sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) mediana è invece risultata numericamente inferiore con melfalan flufenamide, pur senza una differenza statisticamente significativa: 19,8 rispetto a 25,0 mesi (HR 1,10; IC 95% 0,85–1,44; p=0,47). Il profilo di sicurezza di OCEAN è stato caratterizzato prevalentemente da tossicità ematologica. Gli eventi avversi di grado 3–4 più frequenti con melfalan flufenamide rispetto a pomalidomide sono stati trombocitopenia (63% vs 11%), neutropenia (54% vs 41%) e anemia (43% vs 18%); gli eventi avversi gravi sono stati riportati rispettivamente nel 42% e nel 46% dei pazienti[4].

Successive analisi post hoc hanno evidenziato esiti differenti in relazione al precedente trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e al tempo alla progressione dopo il trapianto. Nei pazienti senza precedente ASCT o con progressione a distanza di almeno 36 mesi, la PFS mediana è stata di 9,3 rispetto a 4,6 mesi (HR 0,58; IC 95% 0,44–0,76; p=0,0001), mentre l'OS mediana è risultata di 23,6 rispetto a 19,8 mesi, senza una differenza statisticamente significativa (HR 0,83; IC 95% 0,62–1,12; p=0,22)[5].

Ulteriori dati provengono da piccole casistiche retrospettive in pazienti fortemente pretrattati. In una serie italiana di 17 pazienti, con una mediana di quattro precedenti linee terapeutiche, il tasso di risposta a melfalan flufenamide in associazione a desametasone è stato del 41% e la PFS mediana di 3,7 mesi. Le principali tossicità di grado ≥3 sono state neutropenia e trombocitopenia, entrambe nel 53%, anemia nel 35% e infezioni nel 23,5%, incluso un caso fatale di shock settico[6]. In una serie spagnola di 19 pazienti, trattati con melfalan flufenamide in associazione a desametasone, di cui il 74% già esposti a terapie dirette contro BCMA e/o GPRC5D, la PFS mediana è stata di 4,8 mesi, con tossicità prevalentemente ematologica[7].

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Pepaxti (melphalan flufenamide): opinion on variation to the marketing authorisation. CHMP post-authorisation summary of positive opinion, VR-0000350278. 17 September 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). Pepaxti (melphalan flufenamide) – EPAR. Summary of Product Characteristics. EMEA/H/C/005681.
3. Dimopoulos MA, 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. doi:10.1038/s41571-025-01041-x.

4. Schjesvold FH, et al.; OCEAN (OP-103) Investigators. 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. doi:10.1016/S2352-3026(21)00381-1.
5. Sonneveld P, 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):687–696. doi:10.1016/j.clml.2023.05.004.
6. Mancuso K, et al. Positioning of Melflufen in Heavily Pretreated RRMM Patients: Real-World Evidence in a Rapidly Evolving Therapeutic Landscape. *Eur J Haematol.* 2026;116(6):928–936. doi:10.1111/ejh.70156.
7. Martínez-Campuzano D, et al. Real-World Outcomes of Melflufen Plus Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma After Exposure to Immunotherapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2026;26(8):e1061–e1068.e1. doi:10.1016/j.clml.2026.05.002.