

Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP); lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd); i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

31 d'octubre de 2022

Autoria:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres, Rosa Vidal.
- Consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica: Jordi Esteve (servei d'Hematologia de l'Hospital Clínic) i Josep Maria Ribera (Servei d'Hematologia de l'Institut Català d'Oncologia Badalona).
- Experts clínics externs: Albert Oriol (Institut Català d'Oncologia, Badalona), Jordi López (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Laura Rossinyol (Hospital Clínic de Barcelona).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Gemma Puig, Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Divisió Econòmica del Medicament: Enric Lizano i Guillem Saborit
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Gemma Garrido.
- Oficia tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet: Cristina Ibáñez.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP); lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd); i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

Paraules clau: daratumumab, bortezomib, lenalidomida, mieloma múltiple, primera línia.

Alguns drets reservats

©2022, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	5
2. Àrea descriptiva del problema de salut	7
2.1. Descripció del problema de salut	7
2.2. Tractament de la malaltia	8
3. Àrea descriptiva del medicament	10
4. Evidència disponible	15
5. Avaluació de l'eficàcia	15
5.1. Assaigs clínics	15
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisi	24
6. Avaluació de la seguretat	30
6.1. Validesa interna i aplicabilitat	33
7. Àrea econòmica	36
7.1. Cost del tractament.....	36
7.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	38
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	41
Bibliografia	46

1. Punts clau

- Daratumumab (Dara) en combinació amb bortezomib (V), melfalan (M) i prednisona (P) (DaraVMP), lenalidomida (R) en combinació amb bortezomib i dexametasona (d) (VRd) i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) estan indicats en el tractament de pacients adults amb mieloma múltiple (MM) de nou diagnòstic que no són candidats a un trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (TAPH).
- L'evidència de DaraVMP, VRd i DaraRd en la indicació avaluada procedeix dels estudis ALCYONE, SWOG S0777 i MAIA, respectivament. Són estudis aleatoritzats, fase 3, oberts i controlats amb VMP (ALCYONE) o Rd (SWOG S0777 i MAIA), en què la variable principal va ser la supervivència lliure de progressió (SLP). VMP i Rd són esquemes indicats i finançats per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH. L'estudi SWOG S0777 va incloure pacients de nou diagnòstic que podien ser candidats o no a un trasplantament a la progressió.
- Els tres tractaments avaluats van millorar de forma estadísticament significativa i clínicament rellevant l'SLP davant dels comparadors respectius: DaraVMP 36,4 mesos vs. VMP 19,3 mesos de mediana (quotient de riscos instantanis [*hazard ratio*, HR] 0,4; interval de confiança del 95 % [IC 95 % 0,34 a 0,51]; mediana del temps de seguiment: 40,1 mesos), VRd 43,9 mesos vs. Rd 32,8 mesos de mediana (HR 0,72; IC 95 % 0,59 a 0,88; mediana del temps de seguiment: 84,2 mesos) i DaraRd 61,9 mesos vs. Rd 34,4 mesos (HR 0,55; IC 95 % 0,45 a 0,67; mediana del temps de seguiment: 64 mesos).
- Els criteris d'inclusió dels estudis ALCYONE i MAIA van incloure pacients no candidats a TAPH per edat (≥ 65 anys) o comorbiditats importants (malgrat tenir < 65 anys). Actualment es recomana la valoració individual de la indicació de TAPH en pacients de 65 a 70 anys, i tenint en compte aquesta consideració, el 77 % dels pacients de l'estudi ALCYONE serien actualment i al nostre entorn no candidats a TAPH. En el cas de l'estudi SWOG S0777, en el 31 % dels pacients no hi havia intenció de realitzar TAPH. En aquesta subpoblació, els esquemes DaraVMP i VRd van demostrar superioritat en SLP enfront de VMP i Rd, respectivament, però a l'estudi MAIA no es van analitzar les dades que exclouïen els pacients de 65 a 70 anys.
- La supervivència global (SG) va ser una variable secundària ajustada només als estudis ALCYONE i MAIA. Encara que no s'havia assolit la mediana en cap dels dos braços de tractament (mediana de temps de seguiment de 40,1 i 64 mesos, respectivament), el benefici és favorable a DaraVMP (HR=0,60; IC 95 % 0,46 a 0,80) i DaraRd (HR=0,66; IC 95 % 0,53 a 0,83). No es disposa de l'anàlisi de l'SG en el subgrup de pacients de l'estudi ALCYONE de > 70 anys no candidats a TAPH. Es va observar benefici de VRd enfront d'Rd en la població total de l'estudi SWOG S0777 (VRd mediana no assolida vs. Rd 68,9 mesos; HR 0,73; IC 95 % 0,57 a 0,94; mediana del temps de seguiment: 84,2 mesos), però no es disposa de dades d'SG en els pacients sense intenció de trasplantament a la progressió.
- Els resultats de tres metanàlisis en xarxa independents van confirmar l'eficàcia en termes d'SLP (variable principal) de DaraVMP, VRd i Dara Rd davant d'altres esquemes per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH, incloent-hi Rd i VMP, i no van trobar diferències significatives entre els tractaments avaluats.
- El perfil de seguretat dels fàrmacs que formen part de les combinacions avaluades és conegut perquè s'utilitzaven prèviament per al tractament de l'MM.

- Els esdeveniments adversos (EA) més freqüents amb la combinació DaraVMP són l'anèmia, la plaquetopènia i la neutropènia, les infeccions, els trastorns gastrointestinals, la neuropatia perifèrica, la hipertensió, els trastorns musculoesquelètics, la disminució de la gana i els trastorns respiratoris, així com les reaccions relacionades amb la infusió intravenosa.
- La toxicitat de VRd es caracteritza per una superposició dels EA de bortezomib i lenalidomida: neuropatia perifèrica, trombocitopènia i sagnats, alteracions hepàtiques, neutropènia, infeccions, arítmies cardíaques, hipersensibilitat, malaltia pulmonar intersticial, insuficiència cardíaca i síndrome de lisis tumoral.
- El perfil de seguretat de DaraRd va ser l'esperat per als fàrmacs combinats. Les principals reaccions adverses són la neutropènia i les infeccions.
- La proporció de pacients que van discontinuar el tractament per EA va ser del 4,9 % amb DaraVMP, del 32,1 % amb VRd i del 7,1 % amb DaraRd.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El mieloma múltiple (MM) és una neoplàsia que es caracteritza per la proliferació de cèl·lules plasmàtiques que produeixen immunoglobulines monoclonals.¹ D'acord amb els criteris diagnòstics de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG), l'MM es defineix com la presència de $\geq 10\%$ de cèl·lules plasmàtiques clonals en medul·la òssia o d'un plasmocitoma ossi o extramedul·lar diagnosticat per biòpsia i un o més dels esdeveniments definitoris de mieloma següents:²

- Evidència de dany orgànic atribuïble al trastorn proliferatiu de cèl·lules plasmàtiques subjacent:
 - Hipercalcèmia: calci sèric $> 0,25$ mmol/L (> 1 mg/dL) per sobre del límit superior de la normalitat o $> 2,75$ mmol/L (> 11 mg/dL).
 - Insuficiència renal: aclariment de creatinina < 40 mL/min o creatinina sèrica > 177 μ mol/L (> 2 mg/dL).
 - Anèmia: valor d'hemoglobina > 20 g/L per sota del límit inferior de la normalitat, o valor d'hemoglobina < 100 g/L.
 - Lesions òssies: una o més lesions osteolítiques en radiografia òssia, tomografia computada (TC) o tomografia per emissió de positrons (PET-TC).
- Un o més d'un dels biomarcadors de malignitat següents:
 - Cèl·lules plasmàtiques clonals en medul·la òssia $\geq 60\%$.
 - Ratio de cadenes lleugeres lliures clonals (*involved*)/policlonals (*uninvolved*) ≥ 100 .
 - ≥ 1 lesió focal en ressonància magnètica (MRI) ≥ 5 mm.

La majoria dels pacients amb MM presenten signes i símptomes relacionats amb la infiltració medul·lar per cèl·lules plasmàtiques, el dany orgànic en l'esquelet o en altres òrgans, o amb el dany renal causat pel dipòsit d'immunoglobulines.

El MM representa l'1-1,8% de tots els càncers i és la segona neoplàsia hematològica més freqüent, amb una incidència a Europa de 4,5-6,0/100.000/any.³ Cada any a Espanya es diagnostiquen al voltant de 2.500-3.000 casos nous.⁴ L'edat mediana al diagnòstic és de 65 a 74 anys i és més freqüent en homes que en dones (1,4:1).¹ És una malaltia heterogènia en què alguns pacients progressen ràpidament tot i el tractament i altres romanen estables durant anys sense rebre cap teràpia.⁵ La supervivència varia d'uns pocs mesos a més de 10 anys.⁶ Malgrat que durant els últims 20 anys ha augmentat la supervivència dels pacients, només el 10-15% igualen o excedeixen l'esperança de vida de la població general.³

L'*International Staging System* (ISS) de l'IMWG és un algorisme d'estratificació del risc de l'MM que es basa en els nivells de beta-2-microglobulina (β 2m) i d'albúmina sèrica.⁶ Es va definir el 2005 i identifica tres grups de pacients (I, II i III). D'altra banda, l'ISS revisat (R-ISS) incorpora anormalitats cromosòmiques de risc alt detectades per hibridació *in situ* fluorescent d'interfase (iFISH) i el nivell de lactat-deshidrogenasa (LDH). Es va definir el 2015 i també identifica tres grups de pacients (I, II i III).

Taula 1. Factors de risc de l'MM i R-ISS.

Factor pronòstic	Criteri
Estadi ISS	
I	$\beta 2m$ sèrica < 3,5 mg/L, albúmina sèrica \geq 3,5 g/dL
II	Ni ISS-I ni ISS-III
III	$\beta 2m$ sèrica \geq 3,5 mg/L
Anormalitats cromosòmiques en iFISH	
Risc alt	Presència de del(17p) i/o translocació t(4;14) i/o translocació t(14;16)
Risc estàndard	No risc alt
LDH	
Normal	LDH sèrica < límit superior de la normalitat
Alt	LDH sèrica > límit superior de la normalitat
Nou model d'estratificació de l'MM Estadi R-ISS	
I	Estadi ISS I, anomalies cromosòmiques de risc estàndard i LDH normal
II	Ni R-ISS I ni R-ISS III
III	Estadi ISS III i anomalies cromosòmiques de risc alt o LDH alta

$\beta 2m$: beta-2-microglobulina; iFISH: hibridació *in situ* fluorescent d'interfase; ISS: *International Staging System*; LDH: lactat-deshidrogenasa; MM: mieloma múltiple; R-ISS: *revised International Staging System*.

2.2. Tractament de la malaltia

Els objectius del tractament de l'MM són controlar la malaltia, millorar la qualitat de vida i prolongar la supervivència dels pacients.⁷ Durant els últims 20 anys s'han produït avenços importants en el coneixement de la malaltia i s'han desenvolupat noves classes de medicaments, cosa que ha contribuït a augmentar la supervivència dels pacients.⁴ Per al tractament farmacològic en diferents fases de la malaltia, s'utilitzen medicaments de diferents classes en monoteràpia o en combinació, com ara els corticoides (prednisona, dexametasona), immunomoduladors (IMiD, de l'anglès *immunomodulatory drugs*; per exemple, lenalidomida, pomalidomida), inhibidors del proteasoma (IP, per exemple bortezomib, carfilzomib), anticossos monoclonals (antiCD38, per exemple daratumumab, isatuximab) o agents quimioteràpics (per exemple, melfalan), entre d'altres.

El tractament estàndard en pacients de nou diagnòstic, menors de 65 anys i sense comorbiditats, consisteix a l'administració d'una teràpia d'inducció a la remissió, que es continua amb quimioteràpia a dosis altes i trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (TAPH). En pacients d'entre 65 i 70 anys, cal valorar de forma individual l'opció de TAPH.^{3,4}

Per al tractament dels pacients no candidats a trasplantament, es disposa de diversos esquemes autoritzats (ordenats per ordre cronològic d'autorització):^{3,4,8}

- Talidomida (T) en combinació amb melfalan (M) i prednisona (P) (**MPT**). Actualment la talidomida és un medicament estranger.⁹
- Bortezomib (V) en combinació amb melfalan i prednisona (**VMP**, V de Velcade®, nom comercial del primer bortezomib autoritzat).

- Bendamustina (B) en combinació amb prednisona (**BP**). Aquest tractament es va autoritzar mitjançant un procediment descentralitzat.¹⁰
- Lenalidomida (R) en combinació amb melfalan i prednisona (**MPR**, R de Revlimid®, nom comercial de la primera lenalidomida autoritzada).
- Lenalidomida en combinació amb dexametasona (d) (**Rd**).
- Daratumumab (Dara) en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (**DaraVMP**).
- Lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (**VRd**).
- Daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (**DaraRd**).

En aquest informe s'avaluen les tres últimes combinacions citades, DaraVMP, VRd i DaraRd. Els esquemes VMP, BP, MPR i Rd han estat avaluats prèviament pel Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut, que va recomanar que l'ús de VMP i Rd es realitzés d'acord amb uns criteris clínics consensuats i que l'ús de BP i MPR fos excepcional.¹¹ No està previst avaluar MPT perquè actualment és un tractament obsolet.⁴

A l'annex 1 s'indiquen els tractaments recomanats per les guies clíniques.^{3,4,8}

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 2. Característiques de daratumumab i lenalidomida (medicaments de les combinacions que tenen la indicació avaluada).

Principis actius ¹²⁻¹⁴	Daratumumab	Lenalidomida	
Nom comercial ¹²⁻¹⁴	Darzalex®	Revlimid®	Lenalidomida EFG
Laboratori titular de l'autorització de comercialització ¹²⁻¹⁴	Janssen-Cilag International NV	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Laboratoris de les presentacions comercialitzades: Accord Healthcare S.L.U. Aurovitas Spain, S.A.U. Cipla Europe Nv Reddy Pharma Iberia S.A. Glenmark Arzneimittel GmbH Ohre Pharma Sandoz Farmacéutica, S.A. Laboratorio Stada, S.L. Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Mylan Ireland Limited
Presentacions ¹²⁻¹⁴	20 mg/mL, concentrat per a solució per a perfusió 1.800 mg, solució injectable	Presentacions comercialitzades: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg i 25 mg, càpsules dures	Presentacions comercialitzades: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg (només Ohre Pharma), 10 mg, 15 mg, 20 mg (excepte Sun) i 25 mg, càpsules dures
Excipients de declaració obligatòria ¹⁴	Sorbitol	Lactosa Propilenglicol (presentacions 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg i 25 mg) Croscarmelosa sòdica (presentació 20 mg)	Lactosa monohidrat, anhidra (excepte Mylan) Croscarmelosa sòdica Hidròxid de potassi (Aurovitas, Dr. Reddys, Glenmark, Ohre Pharma, Sandoz, Stada, Sun, Mylan 5, 10 i 25 mg) Propilenglicol (Dr. Reddys, Glenmark, Ohre Pharma, Sandoz, Stada, Mylan)

/Salut Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP); lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd); i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

			Groc ataronjat S (E 110, CI=15985) (Stada 5 i 10 mg) Vermell azura AC (E129) (Stada 10, 15 i 20 mg) Tartrazina (E-102; CI=19140) (Stada 10 i 15 mg) Midó pregelatinitzat (Mylan) Fumarat d'estearil i sodi (Mylan)
Codi ATC ¹²⁻¹⁴	L01XC24	L04AX04	
Informació sobre l'autorització ¹⁴⁻¹⁶	Procediment centralitzat Avaluació accelerada Orfe	Procediment centralitzat Seguiment addicional ▼	Seguiment addicional ▼
Condicions de dispensació ¹⁷	Hospitalari (H)	Hospitalari (H)	
Indicació avaluada i data d'autorització CE	En combinació amb lenalidomida i dexametasona (presentació iv: 19/11/2019; presentació sc: 03/06/2020) ¹⁸ o amb bortezomib, melfalan i prednisona (presentació iv: 31/08/2018; presentació sc: 03/06/2020) ¹⁸ per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic que no són candidats a un trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics. ¹²	En teràpia combinada amb o sense bortezomib i dexametasona està indicat per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple sense tractament previ que no són candidats a un trasplantament. ¹³ (13/05/2019) ¹⁸ En combinació amb daratumumab i dexametasona (presentació iv: 19/11/2019; presentació sc: 03/06/2020) ¹⁸	Mateixa indicació que Revlimid® Diferents dates d'autorització ¹⁴
Indicació finançada i data d'alta ¹⁹	En combinació amb lenalidomida i dexametasona (01/08/2022). En combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (01/12/2021).	En combinació amb dexametasona (01/10/2021). En combinació amb daratumumab i dexametasona (01/08/2022).	Igual que l'autoritzada. Diferents dates de finançament.

/Salut Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP); lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd); i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

<p>Altres indicacions per al tractament del mieloma múltiple^{12,13,19}</p>	<p>Primera línia de tractament en pacients candidats a TAPH en combinació amb bortezomib, talidomida i dexametasona (01/08/2022)</p> <p>A partir de la segona línia de tractament:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En monoteràpia (finançat) - En combinació amb lenalidomida i dexametasona (finançat només en pacients que hagin rebut almenys dos tractaments previs) - En combinació amb bortezomib i dexametasona (finançat) <p>En combinació amb pomalidomida i dexametasona (només autoritzada la presentació sc; pendent de finançament)</p>	<p>Primera línia de tractament en pacients no candidats a TAPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En combinació amb melfalan i prednisona (finançat) - En combinació amb dexametasona (finançat) <p>Tractament de manteniment post-TAPH (finançat)</p> <p>A partir de la segona línia de tractament en combinació amb dexametasona (finançat)</p>	<p>Mateixes indicacions que Revlimid®</p>	
<p>Mecanisme d'acció^{12,13}</p>	<p>Anticòs monoclonal humà IgG1κ que s'uneix a la proteïna CD38, la qual s'expressa amb un nivell alt a la superfície de les cèl·lules tumorals del mieloma múltiple, i també en altres tipus de cèl·lules i de teixits a diversos nivells. La proteïna CD38 té múltiples funcions com ara l'adhesió mediada per receptors, la transducció de senyals i l'activitat enzimàtica.</p>	<p>Inhibició de la proliferació i augment de l'apoptosi de determinades cèl·lules hematopoètiques tumorals, potenciació de la immunitat cel·lular mediada pels limfòcits T i pels limfòcits citocides naturals (<i>natural killer</i>, NK) i augment del nombre de cèl·lules NK, T i NKT.</p> <p>El mecanisme d'acció de la lenalidomida també inclou efectes addicionals com ara les seves propietats antiangiogèniques i proeritropoètiques.</p>		
<p>Posologia i forma d'administració^{12,13}</p>	<p>Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP x 9 cicles i Dara en manteniment posterior)</p> <p>Cicles de 6 set.</p> <p>Cicle 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dara: 16 mg/kg iv o 1.800 mg sc cada set. (6 dosis) - V: 1,3 mg/m² sc 2 cops/set. les set. 1, 2, 4 i 5 (8 dosis) - M: 9 mg/m² vo/dia els dies 1 a 4 (4 dosis) 	<p>Daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd continu)</p> <p>Cicles de 4 set.</p> <p>Cicles 1 i 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dara: 16 mg/kg iv o 1.800 mg sc cada set. (8 dosis) <p>Cicles 3 a 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dara: 16 mg/kg iv o 1.800 mg sc cada 2 set. (8 dosis) 		<p>Lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd x 8 cicles i Rd en manteniment posterior)</p> <p>Cicles 1 a 8 (21 dies/cicle):</p> <ul style="list-style-type: none"> - V: 1,3 mg/m² sc els dies 1, 4, 8 i 11 (32 dosis) - R: 25 mg vo/dia els dies 1-14 - d: 20 mg vo/dia els dies 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 <p>Des del cicle 9 fins a progressió (28 dies/cicle):</p> <ul style="list-style-type: none"> - R: 25 mg vo/dia els dies 1-21 - d: 40 mg vo/dia els dies 1, 8, 15 i 22 (20 mg si > 75 anys)

/Salut Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP); lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd); i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

	<ul style="list-style-type: none"> - P: 60 mg/m² vo/dia els dies 1 a 4 (4 dosis) <p>Cicles 2 a 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dara: 16 mg/kg iv o 1.800 mg sc 3 set. (16 dosis) - V: 1,3 mg/m² sc/set. les set. 1, 2, 4 i 5 de cada cicle (32 dosis) - M: 9 mg/m² vo/dia els dies 1 a 4 de cada cicle (32 dosis) - P: 60 mg/m² vo/dia els dies 1 a 4 de cada cicle (32 dosis) <p>Des del cicle 10 (inici set. 55):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dara: 16 mg/kg iv o 1.800 mg sc/4 set. fins a progressió 	<p>Des del cicle 7 (inici set. 25):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dara: 16 mg/kg iv o 1.800 mg sc/4 set. fins a progressió <p>Des del cicle 1 fins a progressió:</p> <ul style="list-style-type: none"> - R: 25 mg vo/dia els dies 1 a 21 - d: 40 mg iv o vo/set. (20 mg si > 75 anys o IMC < 18,5 kg/m²) 	
	<p>Presentació iv: perfusió inicial a una velocitat de 50 ml/h, que es pot incrementar en 50 ml/h cada hora fins a 200 ml/h, en absència d'RRP. A partir de la setmana 3, la velocitat inicial de perfusió pot ser de 100 ml/h.</p> <p>Presentació sc: administració per un professional sanitari. La primera dosi s'ha d'administrar en un entorn que disposi d'equipament per a la reanimació.</p> <p>Per reduir el risc d'RRP, abans de l'administració de daratumumab iv o sc, el pacient ha de rebre un corticoide, paracetamol i un antihistamínic, i després de l'administració, un corticoide. El corticoide postadministració es pot suspendre després de les tres primeres administracions sc si el pacient no presenta RRP.</p> <p>Antecedents d'MPOC: considerar l'ús de broncodilatadors d'acció curta i corticoides inhalats després d'almenys les 4 primeres administracions de daratumumab iv o sc.</p> <p>S'ha de considerar administrar profilaxi antiviral per a la prevenció de la reactivació del virus herpes zòster.</p> <p>No es recomana reduir la dosi de daratumumab, tot i que pot ser necessari posposar les dosis en cas de toxicitat hematològica.</p>		<p>Via oral</p> <p>Interrupcions del tractament i reduccions de la dosi en cas de reaccions adverses (trombocitopènia, disminució del recompte de neutròfils, etc.)</p>

/Salut Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP); lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd); i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

<p>Poblacions especials^{12,13}</p>	<p><u>Pacients d'edat avançada</u>: no cal ajustar la dosi en aquesta població.</p> <p><u>Insuficiència renal o hepàtica</u>: no s'han realitzat estudis formals en pacients amb insuficiència renal o hepàtica. D'acord amb una anàlisi farmacocinètica poblacional, no cal ajustar la dosi en aquestes poblacions.</p> <p><u>Població pediàtrica</u>: l'eficàcia i la seguretat en aquesta població no està establerta.</p>	<p><u>Pacients d'edat avançada</u>: en els pacients amb MM de nou diagnòstic amb ≥ 75 anys hi va haver una incidència major de reaccions adverses greus i de reaccions adverses que van donar lloc a la interrupció del tractament. No hi ha cap recomanació específica sobre la dosi.</p> <p><u>Insuficiència renal</u>: la dosi s'ha d'ajustar a partir d'un aclariment de creatinina inferior a 50 ml/min.</p> <p><u>Insuficiència hepàtica</u>: no s'ha estudiat formalment en els pacients amb insuficiència hepàtica i no hi ha cap recomanació específica sobre la dosi.</p> <p><u>Població pediàtrica</u>: no s'ha d'utilitzar en aquesta població per motius de seguretat</p>
<p>Fertilitat, embaràs i lactància^{12,13}</p>	<p><u>Dones en edat fèrtil/anticoncepció</u>: s'han de fer servir mètodes anticonceptius efectius durant el tractament i 3 mesos després de finalitzar-lo.</p> <p><u>Embaràs</u>: no se'n recomana l'ús.</p> <p><u>Lactància</u>: s'ha de decidir si cal interrompre la lactància o interrompre/no començar el tractament després de considerar el benefici de la lactància per a l'infant i del tractament per a la mare.</p> <p><u>Fertilitat</u>: no es disposa de dades per determinar-ne l'efecte sobre la fertilitat en homes i dones.</p>	<p><u>Dones amb capacitat de gestació/anticonceptius en homes i en dones</u>: les dones han de fer servir mètodes anticonceptius efectius i els homes han de fer servir preservatius durant el tractament, en els períodes de descans i fins a una setmana després de finalitzar-lo.</p> <p><u>Embaràs</u>: contraindicat.</p> <p><u>Lactància</u>: interrompre la lactància durant el tractament.</p> <p><u>Fertilitat</u>: en un estudi de fertilitat realitzat en rates, no es van observar efectes adversos en la fertilitat ni tampoc toxicitat parental.</p>

CE: Comissió Europea; d: dexametasona; Dara: daratumumab; EFG: equivalent farmacèutic genèric; IMC: índex de massa corporal; iv: intravenós; M: melfalan; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; P: prednisona; R: lenalidomida (Revlimid®); RRP: reaccions relacionades amb la perfusió; sc: subcutani; set.: setmana; TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; V: bortezomib (Velcade®); vo: via oral.

Les condicions de bortezomib queden incloses en la taula segons la combinació autoritzada.

Es recomana consultar les [fitxes tècniques](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de maig de 2022. L'evidència disponible fins a aquesta data sobre l'eficàcia i la seguretat de DaraVMP, VRd i DaraRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH prové dels estudis següents:

DaraVMP

- **ALCYONE** (MMY3007; NCT02195479; 2014-002272-88)²⁰⁻²³

VRd

- **SWOG S0777** (NCT00644228; no disposa d'EudraCT)²⁴⁻²⁶

DaraRd

- **MAIA** (MMY3008; NCT02252172; 2014-002273-11)²⁷⁻³⁰

Revisions sistemàtiques amb metanàlisi en xarxa independents

- **Cao et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019:** inclou les tres combinacions avaluades.³¹
- **Xu et al. Eur J Haematol. 2019:** inclou només les combinacions amb daratumumab.³²
- **Gil Sierra et al. Eur J Haematol. 2020:** inclou les tres combinacions avaluades.³³
- **Facon T. Adv Ther. 2022:** inclou les tres combinacions avaluades.³⁴

També es disposa de les dades dels EPAR corresponents en la indicació avaluada. En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques dels assaigs clínics

Taula 3. Característiques de l'assaig clínic de DaraVMP per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe
ALCYONE	<p>ACA, pivot, fase 3, multicèntric, obert, grups paral·lels, controlat, de dos braços (1:1), de superioritat</p> <p>Criteris d'estratificació: estadi ISS (I/II/III), regió (Europa/altra) i edat (< 75/≥ 75)</p> <p>Assumpcions del càlcul de la mida de la mostra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SLP VMP: 21 mesos - SLP DaraVMP: 29 mesos - HR SLP (DaraVMP vs. VMP): 0,724 <p>Es necessiten 360 esdeveniments d'SLP per detectar aquestes diferències (poder estadístic del 85 %, prova log-rang, alfa bilateral 0,05)</p>	<p>N ITT = 706</p> <p>Edat ≥ 18 anys</p> <p>MM de nou diagnòstic i mesurable</p> <p>No candidats a TAPH per:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edat ≥ 65 anys - Si edat < 65 anys, presència de comorbiditats importants que probablement tinguin un impacte negatiu en la tolerabilitat d'una quimioteràpia a dosis altes amb un trasplantament. <p>ECOG PS 0-2</p> <p>No haver rebut prèviament cap tractament sistèmic per a MM o TAPH, excepte un cicle curt de corticoides (equivalent a dexametasona 40 mg/dia durant un màxim de 4 dies)</p> <p>Cl Cr > 40 mL/min</p>	<p>DaraVMP</p> <p>N ITT = 350</p> <p>Posologia segons FT, vegeu taula 1; Dara iv</p>	<p>VMP</p> <p>N ITT = 356</p> <p>Mateixa posologia que VMP en el grup intervenció*</p>	<p>Principal: SLP</p> <p>Secundàries ajustades per multiplicitat:</p> <p>TRG</p> <p>Taxa d'MBRP o millor</p> <p>Taxa d'RC o millor</p> <p>Taxa d'MMR negativa (llindar: 10⁻⁵)</p> <p>SG</p> <p>La resposta es va avaluar segons els criteris de l'IMWG³⁵</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; Dara: daratumumab; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FT: fitxa tècnica; IMWG: *International Myeloma Working Group*; ISS: *International Stage System*; ITT: intenció de tractar; iv: intravenós; M: melfalan; MBRP: molt bona resposta parcial; MM: mieloma múltiple; MMR: malaltia mínima residual; P: prednisona; RC: resposta completa; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; TRG: taxa de resposta global; V: bortezomib (Velcade®)

*La posologia de bortezomib és diferent de l'autoritzada per a VMP.³⁶ En l'estudi ALCYONE (DaraVMP vs. VMP), bortezomib s'administra dos cops a la setmana en el cicle 1 i un cop a la setmana en els cicles 2-9, mentre que a l'estudi de registre VISTA (VMP vs. MP) bortezomib s'administra dos cops a la setmana en els cicles 1-4 i un cop a la setmana en els cicles 5-9.

/Salut Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP); lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd); i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

Taula 4. Característiques dels assaigs clínics de VRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic.

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe
SWOG S0777	<p>ACA, fase 3, multicèntric, obert, grups paral·lels, controlat, de dos braços (1:1), de superioritat</p> <p>Criteris d'estratificació: estadi ISS (I/II/III) i intenció de trasplantament a la progressió (sí/no)</p> <p>Assumpcions del càlcul de la mida de la mostra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SLP Rd: 3 anys (36 mesos) - SLP VRd: 4,5 anys (54 mesos) - HR SLP (VRd vs. Rd): 0,67 <p>Es necessiten 276 esdeveniments d'SLP per detectar aquestes diferències (poder estadístic del 87 %, prova log-rang unilateral a un nivell de 0,025)</p>	<p>N ITT = 523</p> <p>Edat ≥ 18 anys</p> <p>MM de nou diagnòstic, simptomàtic i mesurable (<u>candidats o no a TPH</u>)</p> <p>Malaltia mesurable</p> <p>ECOG PS 0-3</p> <p>No haver rebut prèviament cap tractament per a MM, excepte corticoides durant un màxim de 2 set.</p> <p>Cl Cr > 30 mL/min</p>	<p>VRd</p> <p>N ITT = 263</p> <p>Vegeu posologia a la taula 1; V per via iv en comptes de via sc</p>	<p>Rd en cicles de 28 dies fins a la progressió</p> <p>N ITT = 260</p> <p>R: 25 mg vo/dia els dies 1-21</p> <p>d: 40 mg vo/dia els dies 1, 8, 15 i 22 (20 mg si > 75 anys)</p>	<p>Principal: SLP</p> <p>Secundàries <u>no ajustades</u> per multiplicitat:</p> <p>SG</p> <p>TRG</p> <p>Taxa d'MBRP o millor</p> <p>Taxa d'RC o millor</p> <p>Anàlisi de l'SLP preespecificat en el subgrup de pacients sense intenció de trasplantament</p> <p>La resposta es va avaluar segons els criteris de l'IMWG³⁵</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; Cl Cr: aclariment de creatinina; d: dexametasona; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* IMWG: *International Myeloma Working Group*; ISS: *International Stage System*; ITT: intenció de tractar; IV: intravenós; MBRP: molt bona resposta parcial; MM: mieloma múltiple; MMR: malaltia mínima residual; R: lenalidomida (Revlimid®); RAN: recompte absolut de neutròfils; RC: resposta completa; sc: subcutani; set.: setmana; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; TRG: taxa de resposta global; V: bortezomib (Velcade®); vo: via oral.

/Salut Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP); lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd); i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

Taula 5. Característiques de l'assaig clínic de DaraRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe
MAIA	<p>ACA, pivot, fase 3, multicèntric, obert, grups paral·lels, controlat, de dos braços (1:1), de superioritat</p> <p>Criteris d'estratificació: estadi ISS (II/III), regió (Europa/altra) i edat (< 75/≥ 75)</p> <p>Assumpcions del càlcul de la mida de la mostra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SLP Rd: 24 mesos - HR SLP (DaraRd vs. Rd): 0,75 <p>Es necessiten 390 esdeveniments d'SLP per detectar aquestes diferències (poder estadístic del 80 %, prova log-rang, alfa bilateral 0,05)</p>	<p>N ITT = 737</p> <p>Edat ≥ 18 anys</p> <p>MM de nou diagnòstic i mesurable</p> <p>No candidats a TAPH per:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edat ≥ 65 anys - Si edat < 65 anys, presència de comorbiditats importants que probablement tinguin un impacte negatiu en la tolerabilitat d'una quimioteràpia a dosis altes amb un trasplantament. <p>ECOG PS 0-2</p> <p>No haver rebut prèviament cap tractament sistèmic per a MM o TAPH, excepte un cicle curt de corticoides (equivalent a dexametasona 40 mg/dia durant un màxim de 4 dies)</p> <p>CI Cr > 30 mL/min</p>	<p>DaraRd</p> <p>N ITT = 368</p> <p>Vegeu posologia a la taula 1; Dara iv</p>	<p>Rd</p> <p>N ITT = 369</p> <p>Mateixa posologia que Rd en el grup intervenció</p>	<p>Principal: SLP</p> <p>Secundàries ajustades per multiplicitat:</p> <p>Taxa d'RC o millor</p> <p>Taxa d'MBRP o millor</p> <p>Taxa d'MMR negativa (sensibilitat: 10⁻⁵)</p> <p>TRG</p> <p>SG</p> <p>La resposta es va avaluar segons els criteris de l'IMWG³⁵</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; d: dexametasona; Dara: daratumumab; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; IMWG: *International Myeloma Working Group*; ISS: *International Stage System*; ITT: intenció de tractar; iv: intravenós; MBRP: molt bona resposta parcial; MM: mieloma múltiple; MMR: malaltia mínima residual; R: lenalidomida (Revlimid®); RC: resposta completa; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; TRG: taxa de resposta global.

/Salut Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP); lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd); i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

Característiques dels pacients

Taula 6. Característiques basals dels pacients inclosos als assaigs clínics de DaraVMP, VRd i DaraRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH

Estudi	Tractament	Edat		Estadi ISS, % pacients			Risc citogenètic, % pacients		ECOG PS, % pacients		
		Anys, mediana	% pacients ≥ 75 anys	I	II	III	Estàndard	Alt	0	1	2
ALCYONE	DaraVMP	71,0	29,7 %	19,7 %	39,7 %	42,4 %	83,1 %	16,9 %	22,3 %	52,0 %	25,7 %
	VMP	71,0	30,1 %	18,8 %	44,9 %	36,2 %	85,1 %	14,9 %	27,8 %	48,6 %	23,6 %
SWOG S0777	VRd	63,0	10,6 %	29,7 %	37,6 %	32,7 %	79,8 %	11,4 %	40,3 %	48,7 %	7,2 %*
	Rd	63,0	9,6 %	28,8 %	37,7 %	33,5 %	79,6 %	13,8 %	38,8 %	46,2 %	12,3 %*
MAIA	DaraRd	73,0	43,5 %	26,6 %	44,3 %	29,1 %	85,0 %	15,0 %	34,5 %	48,4 %	17,1 %
	Rd	74,0	43,6 %	27,9 %	42,3 %	29,8 %	86,4 %	13,6 %	33,3 %	50,7 %	16,0 %

d: dexametasona; Dara: daratumumab; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; ISS: *International Stage System*; M: melfalan; MM: mieloma múltiple; P: prednisona; R: lenalidomida (Revlimid®); TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; V: bortezomib (Velcade®)

*L'estudi SWOG S0777 també va incloure pacients amb ECOG 3: VRd 3,8 % i Rd 2,7 %

Resultats d'eficàcia

Taula 7a. Resultats en supervivència lliure de progressió (SLP) dels assaigs clínics de DaraVMP i DaraRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH, i de l'assaig de VRd de forma global i diferenciant els pacients que no van rebre TAPH.^{22,26,37}

Estudi	ALCYONE		SWOG S0777		MAIA	
Temps de seguiment, mediana	40,1 mesos		84,2 mesos		64 mesos	
Tractament	DaraVMP	VMP	VRd	Rd	DaraRd	Rd
POBLACIÓ TOTAL	N = 350	N = 356	N = 263	N = 260	N = 368	N = 369
Esdeveniments, n (%)	176 (50 %)	165 (74 %)	182 (69,2 %)	211 (81,2 %)	160 (43 %)	217 (59 %)
SLP, mediana (mesos)	36,4	19,3	43,9	32,8	61,9	34,4
HR (IC 95 %); p	0,42 (0,34 a 0,51); < 0,0001		0,72 (0,59 a 0,88); 0,00117		0,55 (0,45 a 0,67); < 0,0001	
			Pacients sense intenció de TAPH a la progressió Temps de seguiment, mediana: 69 mesos			
Esdeveniments, n (%)			N = 81	N = 81		
SLP, mediana (mesos)			37,5	22,5		
HR (IC 95 %); p			0,70 (0,49 a 1,00); 0,04938			
RISC CITOGENÈTIC ESTÀNDARD	N = 261	N = 257			N = 271	N = 279
SLP (mesos), mediana	NA	17,4			NA	34,4
HR (IC 95 %);	0,39 (0,28 a 0,55)				0,50 (0,39 a 0,63)	
RISC CITOGENÈTIC ALT	Temps de seguiment, mediana: 16,5 mesos				N = 48	N = 44
	N = 53	N = 45				
SLP (mesos), mediana	18,0	18,1			45,3	29,6
HR (IC 95 %);	0,78 (0,43 a 1,43)				0,55 (0,32 a 0,94)	
p interacció	0,0487				0,7514	

d: dexametasona; Dara: daratumumab; HR: quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); M: melfalan; MM: mieloma múltiple; NA: no assolida; P: prednisona; R: lenalidomida (Revlimid®); SLP: supervivència lliure de progressió; TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; V: bortezomib (Velcade®)

Els resultats de les variables ajustades es mostren en negreta. Es presenten els resultats de l'anàlisi de subgrups destacats encara que no estaven preespecificats.

Taula 8b. Anàlisi post hoc segons la valoració de fragilitat dels pacients inclosos als estudis ALCYONE i MAIA.^{23,30}

Estudi	ALCYONE		MAIA	
Temps de seguiment, mediana	16,5 mesos		36,4 mesos	
PACIENTS FIT*	N = 48	N = 74	N = 68	N = 78
SLP (mesos), mediana	NA	22,2	NA	41,7
HR (IC 95%);	0,34 (0,20 a 0,57)		0,41 (0,22 a 0,75)	
PACIENTS INTERMEDIATE*	N = 139	N = 130	N = 128	N = 122
SLP (mesos), mediana	40,1	18,3	NA	NA
HR (IC 95 %);	0,37 (0,27 a 0,50)		0,53 (0,35 a 0,80)	
PACIENTS FRÀGILS (FRAIL)*	N = 163	N = 152	N = 172	N = 169
SLP (mesos), mediana	32,9	19,5	NA	30,4
HR (IC 95 %);	0,51 (0,39 a 0,68)		0,62 (0,45 a 0,85)	

*Fragilitat valorada mitjançant una adaptació del *Myeloma Frailty Score* que inclou l'edat, l'índex de comorbiditat de Charlson i l'ECOG. Aquesta anàlisi es va fer post hoc.³⁸

Taula 9. Resultats en supervivència global (SG) dels assaigs clínics de DaraVMP i DaraRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH i de l'assaig de VRd de forma global.^{22,26,37}

Estudi	ALCYONE		SWOG S0777		MAIA	
Temps de seguiment, mediana	40,1 mesos		84,2 mesos		64 mesos	
Tractament	DaraVMP	VMP	VRd	Rd	DaraRd	Rd
POBLACIÓ TOTAL	N = 350	N = 356	N = 263	N = 260	N = 368	N = 369
Esdeveniments, n (%)	83 (24 %)	126 (35 %)	116 (44,8 %)	144 (55,4 %)	117 (32 %)	156 (42 %)
SG (mesos), mediana	NA	NA	NA	68,9	NA	NA
HR (IC 95 %); p	0,60 (0,46 a 0,80); 0,0003		0,73 (0,57 a 0,94); 0,01373		0,68 (0,53 a 0,86); 0,0013	
PACIENTS SENSE INTENCIÓ DE TRASPLANTAMENT	-		N = 73	N = 72	-	
Esdeveniments, n (%)	-		40 (54,8 %)	54 (75 %)	-	
SG (mesos), mediana	-		ND	ND	-	
HR (IC 95 %); p	-		0,583 (0,371 a 0,917); 0,0134		-	
PACIENTS ≥ 65 ANYS	-		N = 91	N = 106	-	
Esdeveniments, n (%)	-		54 (59,3 %)	68 (64,1 %)	-	
SG (mesos), mediana	-		ND	ND	-	
HR (IC 95 %); p	-		0,769 (0,520 a 1,138); 0,168		-	

d: dexametasona; Dara: daratumumab; HR: quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); M: melfalan; MM: mieloma múltiple; NA: no assolida; ND: no disponible; P: prednisona; R: lenalidomida (Revlimid®); SG: supervivència global; TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; V: bortezomib (Velcade®)

Els resultats de les variables ajustades es mostren en negreta. Es presenten els resultats de l'anàlisi de subgrups destacats encara que no estaven preespecificats.

Taula 10. Taxes de resposta observades en els assaigs clínics de DaraVMP i DaraRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH, i de l'assaig de VRd de forma global.^{22,26,39}

Estudi	ALCYONE		SWOG S0777		MAIA	
Temps de seguiment, mediana	40,1 mesos		69,0 mesos		56,2 mesos	
Tractament	DaraVMP	VMP	VRd	Rd	DaraRd	Rd
POBLACIÓ TOTAL	N = 350	N = 356	N = 263	N = 260	N = 368	N = 369
TRG, % pacients	90,9 %	73,9 %	75,7 %	65,4 %	92,9 %	81,6 %
OR (IC 95 %); p	3,55 (2,30 a 5,49); < 0,0001		ND		3,00 (1,85 a 4,86); < 0,001	
Taxa RC o millor, % pacients	46 %	25 %	5,3 %	2,7 %	51 %	30 %
OR (IC 95 %); p	2,50 (1,82 a 3,45); < 0,0001		ND		2,44 (1,80 a 4,86); < 0,0001	
Taxa MBRP o millor, % pacients	73 %	50 %	58,2 %	31,9 %	81 %	57 %
OR (IC 95 %); p	2,71 (1,98 a 3,71); < 0,0001		ND		3,28 (2,14 a 4,38); < 0,0001	
Taxa d'MMR negativa, % pacients	28 %	7 %	ND	ND	31 %	10 %
OR (IC 95 %); p	5,23 (3,27 a 8,36); < 0,0001		ND		3,91 (2,62 a 5,84); < 0,0001	

d: dexametasona; Dara: daratumumab; M: melfalan; MBRP: molt bona resposta parcial; MM: mieloma múltiple; MMR: malaltia mínima residual; NA: no assolida; OR: oportunitat relativa (*odds ratio*); P: prednisona; R: lenalidomida (Revlimid®); RC: resposta completa; TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; TRG: taxa de resposta global; V: bortezomib (Velcade®)

Els resultats de les variables ajustades es mostren en negreta.

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisi

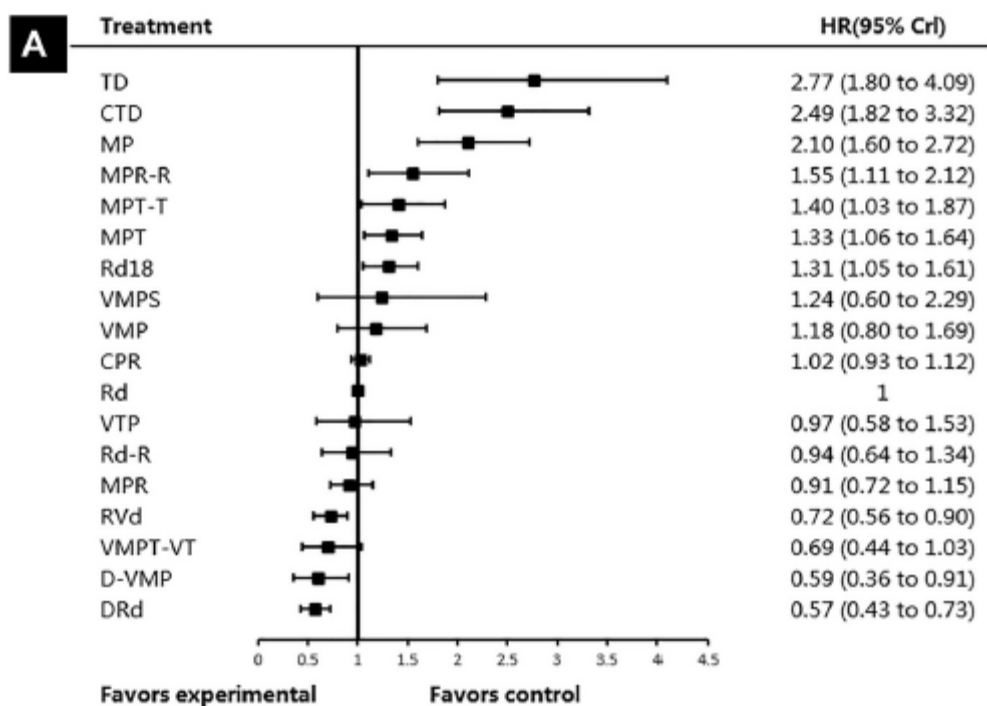
Cao et al. 2019³¹

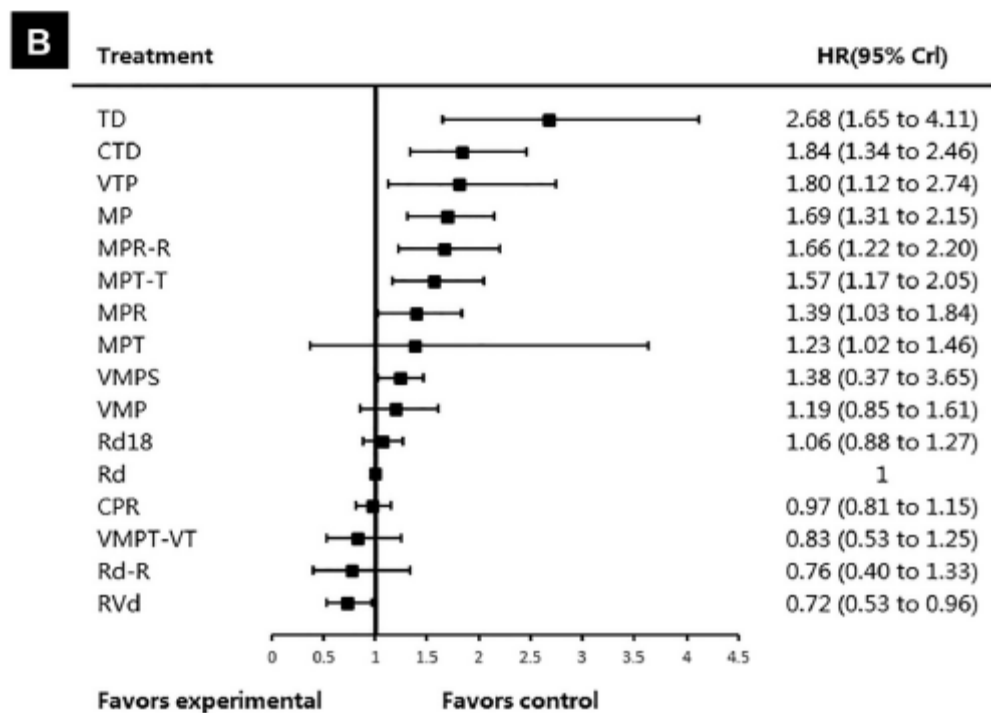
La revisió sistemàtica amb metanàlisi en xarxa de Cao et al. 2019 va incloure 10.401 pacients de 23 estudis aleatoritzats i controlats que avaluaven 18 esquemes per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH, entre els quals es troben els estudis ALCYONE, SWOG S0777 i MAIA. L'objectiu de la revisió era comparar l'eficàcia d'aquests tractaments davant de l'esquema Rd.

Els resultats en SLP mostren diferències estadísticament significatives entre DaraVMP, VRd i DaraRd i el comparador Rd a favor de les combinacions de 3 i 4 fàrmacs, mentre que les diferències entre la resta de tractaments i Rd o bé no són estadísticament significatives, o bé són favorables a Rd (vegeu figura 1A).

Respecte a l'SG, només VRd va mostrar ser superior a Rd de forma estadísticament significativa. DaraRd i DaraVMP no es van incloure en l'anàlisi de l'SG perquè en aquell moment no es disposava dels resultats d'aquesta variable per a aquests tractaments (vegeu figura 1B).

Figura 1. Diagrama de bosc (*forest plot*) de la metanàlisi en xarxa de Cao et al. 2019 per a la supervivència lliure de progressió (SLP) (A) i la supervivència global (SG) (B) prenent com a referència l'esquema Rd.³¹





Abreviatures: CPR = ciclofosfamida més prednisona més lenalidomida; CrI = interval creïble; CTD = ciclofosfamida, talidomida i dexametasona; DRd = lenalidomida i dexametasona contínues més daratumumab; D-VMP = daratumumab més bortezomib, melfalan i prednisona; HR = quocient de riscos instantanis; MP = melfalan i prednisolona; MPR = melfalan, prednisona i lenalidomida; MPR-R = melfalan, prednisona i lenalidomida seguit de lenalidomida; MPT = melfalan, prednisona i talidomida; MPT-T = nou cicles de 4 setmanes d'MPT seguits de manteniment de talidomida fins a la progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable; OS = supervivència global; PFS = supervivència lliure de progressió; Rd = lenalidomida i dexametasona en cicles de 28 dies fins a la progressió de la malaltia; Rd18 = lenalidomida i dexametasona en cicles de 28 dies durant 72 setmanes (18 cicles); Rd-R = teràpia ajustada amb lenalidomida/dexametasona seguida de manteniment amb lenalidomida; RVd = bortezomib amb lenalidomida i dexametasona; TD = talidomida i dexametasona; VMP = bortezomib, melfalan i prednisona; VMPS = bortezomib, melfalan i prednisona més siltuximab; VMPT-VT = bortezomib, melfalan, prednisona i talidomida seguit de manteniment amb bortezomib i talidomida; VTP = bortezomib més talidomida i prednisona.

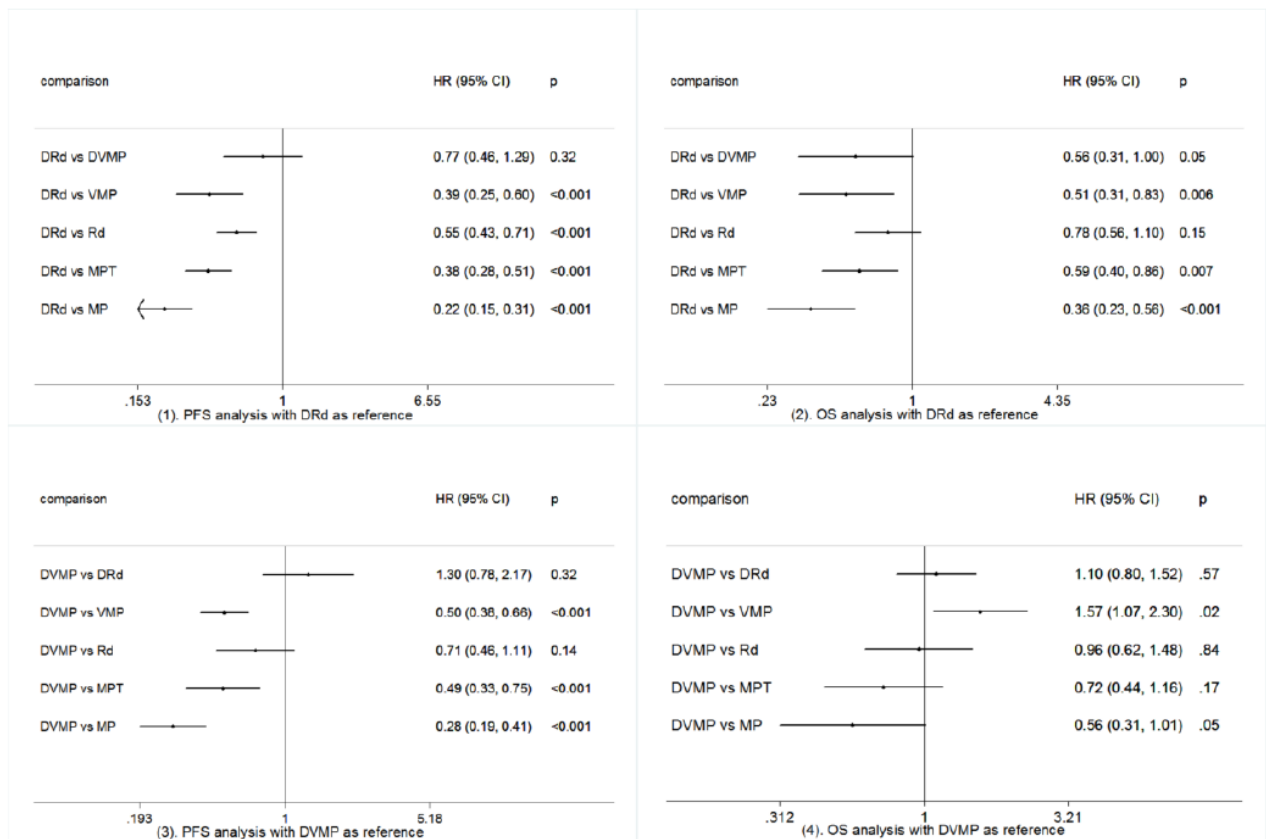
Xu et al. 2019³²

L'objectiu de la revisió sistemàtica amb metanàlisi en xarxa de Xu et al. 2019 va ser, d'una banda, avaluar l'eficàcia i la seguretat de l'addició de daratumumab al tractament estàndard de primera línia de l'MM i, d'altra banda, avaluar l'eficàcia relativa de DaraVMP i DaraRd entre ells i davant d'altres esquemes per al tractament de pacients no candidats a trasplantament. En la metanàlisi en xarxa es van incloure 3.875 pacients de 7 estudis, entre els quals es troben ALCYONE i MAIA.

No hi va haver diferències significatives en la comparació entre DaraRd i DaraVMP, en termes d'SLP ni d'SG. Pel que fa a SLP, DaraRd va ser superior a Rd i a la resta de tractaments, mentre que DaraVMP no va mostrar diferències significatives davant d'Rd i va ser superior a la resta de tractaments (vegeu figura 2).

Entre tots els esquemes inclosos en la metanàlisi en xarxa, DaraRd presenta la probabilitat més alta d'assolir l'SLP més duradora (83,4 % de probabilitat), seguit de DaraVMP (77,2 %). Es desconeix si aquesta diferència és estadísticament significativa.

Figura 2. Diagrama de bosc de la metanàlisi en xarxa de Xu et al. 2019 per a la supervivència lliure de progressió (SLP) enfront de DaraRd (1) i DaraVMP (3) com a referència i per a la supervivència global (SG) enfront de DaraRd (2) i DaraVMP (4) com a referència³²

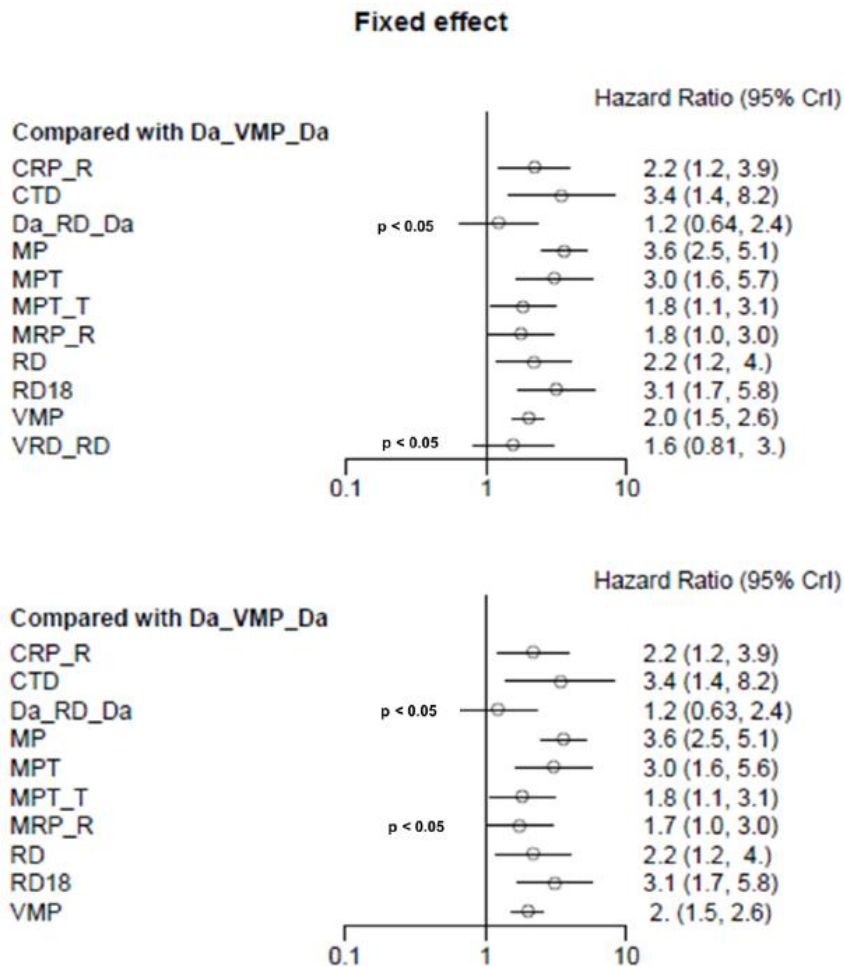


Gil-Sierra et al. 2020³³

La revisió sistemàtica amb metanàlisi en xarxa de Gil-Sierra et al. 2020 va incloure 10 estudis aleatoritzats i controlats que avaluaven 12 esquemes per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH, entre els quals es troben els estudis ALCYONE, SWOG S0777 i MAIA. L'objectiu de la revisió era comparar l'eficàcia d'aquests tractaments en l'SLP.

Es va considerar DaraVMP com a tractament de referència perquè és el que mostrava el millor valor de quocient de riscos instantanis en el moment de fer la metanàlisi. No hi va haver diferències estadísticament significatives en l'SLP entre DaraVMP i DaraRd ni entre DaraVMP i VRd, mentre que DaraVMP va mostrar millors resultats que la resta de tractaments inclosos en l'anàlisi. L'heterogeneïtat de l'anàlisi primària (I^2) va ser del 26 %. D'altra banda, es va realitzar una anàlisi de sensibilitat sense les dades de l'estudi SWOG S0777, que va incloure també pacients candidats a trasplantament a la progressió, en què els resultats van ser consistents amb els de l'anàlisi principal (vegeu figura 3).

Figura 3. Diagrama de bosc de la metanàlisi en xarxa de Gil-Sierra et al. 2020 per a la supervivència lliure de progressió (SLP) prenent com a referència DaraVMP. ³³



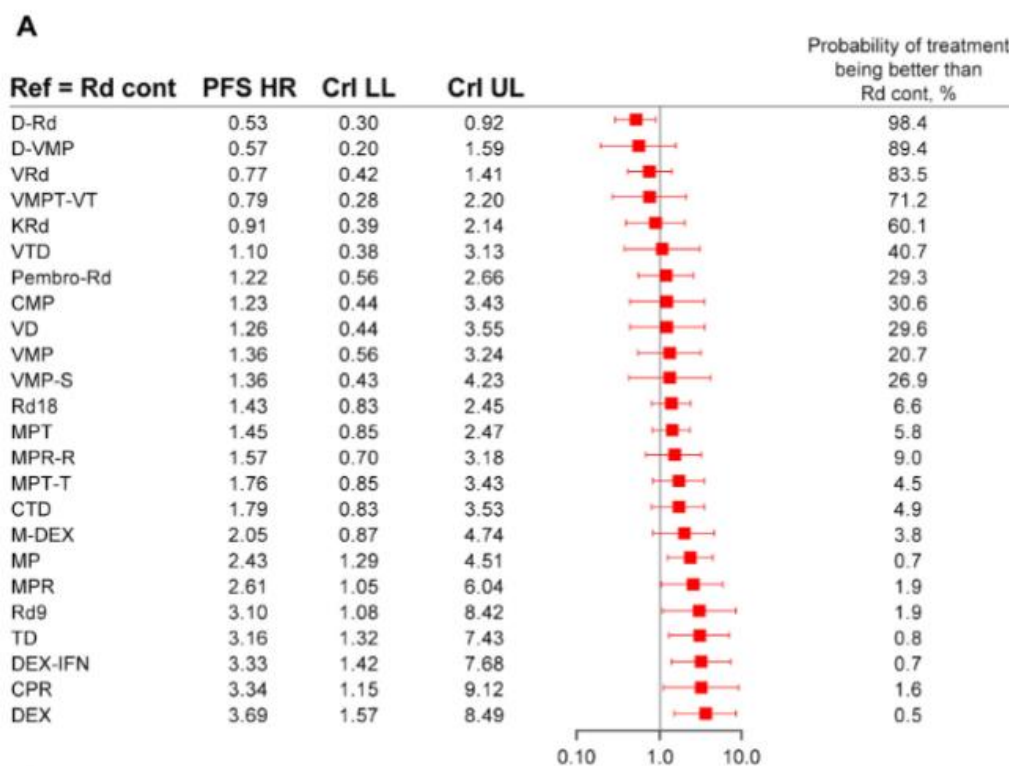
A la part superior es mostra l'anàlisi principal i a la inferior, l'anàlisi de sensibilitat sense l'estudi SWOG S0777. 95 % CrI: 95 % interval creïble; Da_VMP_Da = daratumumab, bortezomib, melfalan i prednisona amb daratumumab de manteniment; Da_RD_Da = daratumumab, lenalidomida i dexametasona amb daratumumab de manteniment; MPT_T = melfalan, prednisona i talidomida amb talidomida de manteniment; MRP_R = melfalan, lenalidomida i prednisona amb lenalidomida de manteniment; RD = lenalidomida i dexametasona; CRP_R = ciclofosfamida, lenalidomida i prednisona amb lenalidomida de manteniment; CTD = ciclofosfamida, talidomida i dexametasona; MPT = melfalan, prednisona i talidomida; RD18 = lenalidomida 18 cicles; MP = melfalan i prednisona; VMP = bortezomib, melfalan i prednisona. VRD_RD = bortezomib més lenalidomida i dexametasona amb lenalidomida i dexametasona de manteniment.

Facon et al. 2020³⁴

La revisió sistemàtica amb metanàlisi en xarxa de Facon et al. 2022, finançada per Janssen, va incloure 45 estudis aleatoritzats i controlats, incloent-hi 25 tipus diferents de tractaments. L'estudi inclou també les dades d'SLP i SG provinents de llargs seguiments dels estudis ALCYONE, SWOG S0777, ENDURANCE i MAIA. L'esquema Rd es pren com a referència.

Comparats amb Rd, els 3 esquemes avaluats van millorar l'SLP: DaraRd (HR= 0,53; IC 95 %: 0,30-0,92), DaraVMP (HR=0,57;IC 95 % 0,20-1,59) i VRd (HR=0,77; IC 95 %: 0,42-1,41). Aquests esquemes també van presentar una elevada probabilitat de ser més efectius que Rd, 98,4 % per a DaraRd, 89,4 % per a DaraVMP i 83,5 % per a VRd (vegeu figura 4).

Figura 4. Diagrama de bosc de la metanàlisi en xarxa de Facon et al. 2022 per a la supervivència lliure de progressió (SLP) prenent com a referència Rd.³⁴



L'estudi Pegasus, també finançat per Janssen, va realitzar una comparació indirecta ajustada utilitzant les dades d'SLP de l'estudi de fase III MAIA de DaraRd (seguiment a 48,5 mesos) i les dades en vida real del registre americà Flatiron de VRd, Vd i Rd. Els resultats d'aquesta comparació indirecta mostren un HR = 0,68 (IC 95 %: 0,48-0,98; p= 0,04) en la comparació de DaraRd enfront de VRd.⁴⁰

Atès que els estudis SWOG S0777 i MAIA utilitzen el mateix comparador, l'esquema Rd, pot resultar interessant fer la comparació indirecta de l'esquema VRd enfront de DaraRd.

Es realitza una comparació indirecta ajustada pròpia mitjançant el mètode Bucher i la calculadora de Wells 2009, segons la metodologia d'avaluació GENESIS de la Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària (SEFH) (vegeu taula 10).⁴¹ Cal destacar que s'han utilitzat les dades d'SLP en el seguiment a 56 mesos de l'estudi MAIA (en el moment d'elaboració de l'informe no es disposa de les dades desagregades del seguiment a 64 mesos) i 84 mesos per a l'estudi SWOG S0777, i que només s'hi han inclòs els pacients no candidats a TPH de l'estudi SWOG S0777. El resultat d'aquesta comparació indirecta entre DaraRd i VRd mostra un HR de 0,76 (IC 95 %: 0,50-1,15; p = 0,19000), és a dir, no s'identifiquen diferències significatives entre els dos esquemes. Aquests resultats, no obstant, s'han de prendre amb cautela per la naturalesa de les comparacions indirectes i el nombre reduït de pacients tractats dins l'estudi SWOG S0777 que finalment no reben TAPH.

Taula 10. Comparació indirecta pròpia. MM 1aL pacients no candidats a TPH (Mètode Bucher, Calculadora Wells 2009)				
	Esdeveniments tractament/ N pacients	Esdeveniments control/N pacients	HR (IC 95 %)	p
SWOG S0777 (VRd vs Rd) SLP	62/81	55/81	0,70 (0,49-1,00)	p = 0,4938
MAIA (DaraRd vs Rd) SLP	160/368	217/369	0,53 (0,43-0,66)	p < 0,0001
Comparació indirecta ajustada				
	HR (IC 95 %)		p	
SLP (DaraRd vs VRd)	0,76 (0,50-1,15)		p = 0,1900	

6. Avaluació de la seguretat

L'avaluació de la seguretat de les combinacions DaraVMP, VRd i DaraRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH es basa principalment en les dades procedents dels estudis ALCYONE, SWOG S0777 i MAIA (vegeu taula 11). En aquest cas les fitxes tècniques es consideren una font secundària perquè inclouen informació agregada de totes les indicacions dels fàrmacs que formen part de les combinacions.

Taula 11. Resum del perfil de seguretat de DaraVMP, VRd i DaraRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH segons les dades informades en els EPAR^{20,24,27}

Estudi	ALCYONE			SWOG S0777			MAIA		
	Tractament	DaraVMP	VMP		VRd	Rd		DaraRd	Rd
Nombre de pacients analitzats		346	354		262	156		364	365
Durada del tractament, mediana		14,74 mesos	11,99 mesos		24,0 setmanes	24,1 setmanes		25,3 mesos	21,3 mesos
EA, % pacients		96,5 %	96,6 %		96,3 %*	98,7 %*		100,0 %	99,2 %
EA grau 3-4, % pacients	Total	77,5 %	77,1 %	Total	82,7 %*	82,3 %*	Total	89,8 %	82,5 %
EA grau 3-4 més freqüents (≥ 15 % en almenys un dels grups), % pacients	Neutropènia	39,9 %	38,7 %	Neutropènia	9,9 %	16,4 %	Neutropènia	50,0 %	35,3 %
	Trombocitopènia	34,4 %	37,6 %	Trombocitopènia	17,2 %	9,4 %	Limfopènia	15,1 %	10,7 %
	Anèmia	15,9 %	19,8 %	Anèmia	12,2 %	16,0 %	Anèmia	11,8 %	19,7 %
	Leucopènia	8,1 %	8,5 %	Limfopènia	18,7 %	15,2 %	Leucopènia	11,0 %	4,9 %
				Neuropatia perifèrica sensitiva	20,6 %	1,6 %	Hiperglucèmia	7,1 %	3,8 %

/Salut Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP); lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd); i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

Estudi	ALCYONE			SWOG S0777			MAIA		
	Tractament	DaraVMP	VMP		VRd	Rd		DaraRd	Rd
EA greus	Total	41,6 %	32,5 %	Total	45,7 %*	40,5 %*	Total	62,9 %	62,7 %
EA greus relacionats amb el tractament	Total	18,8 %	15,3 %	Total	ND	ND	Total	ND	ND
Morts relacionades amb el tractament, % pacients	Total	5,5 %	5,4 %	EA grau 5	1,2 %*	1,3 %*	Total	6,9 %	6,3 %
Discontinuacions de tractament per EA, % pacients	Total	4,9 %	9,0 %	Total	32,1 %*	11,4 %*	Total	7,1 %	15,9 %
EA que van causar la discontinuació (≥ 1%), % pacients	Neuropatia perifèrica sensitiva	0	1,7 %	Astènia	1,1 %	0	Fatiga	1,1 %	0
				Fatiga	1,9 %	0,4 %	Astènia	0,3 %	1,1 %
				Diarrea	1,5 %	0			
				Neuropatia perifèrica	13,7 %	0			
				Trombocitopènia	0	1,6 %			
Discontinuacions de tractament per EA segons l'edat, % pacients	-	ND	ND	≤ 65 anys	19,2 %	7,4 %	< 75 anys	4,8 %	12,1 %
	-	ND	ND	> 65 anys	29,5 %	12,1 %	≥ 75 anys	10,2 %	20,8 %
	-	ND	ND	> 75 anys	32,1 %	20,8 %			
Modificacions/retards de dosi per EA, % pacients	Total	70 %	63 %	Total	ND	ND	Total	ND	ND

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartat aminotransferasa; Cr: creatinina; d: dexametasona; Dara: daratumumab; EA: esdeveniments adversos; FA: fosfatasa alcalina; M: melfalan; MM: mieloma múltiple; ND: no disponible; P: prednisona; R: lenalidomida (Revlimid®); TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; V: bortezomib (Velcade®). *Freqüència en els pacients sense intenció de trasplantament a la progressió (N VRd = 81, N Rd = 79). #Freqüència en els pacients no candidats a trasplantament (N VRd = 120, N Rd = 137)

Els resultats de seguretat en el subgrup de pacients de l'estudi ALCYONE no candidats a TAPH d'acord amb les recomanacions més actuals (≥ 70 anys, o amb 65-69 anys i ECOG PS 2, o amb < 65 anys i comorbiditat significativa o ECOG PS 2) són coherents amb els de la població total, tot i que les freqüències dels EA van ser lleugerament més elevades.²⁰ D'altra banda, les dades de seguretat a més llarg termini de l'estudi ALCYONE (durada del seguiment mediana: 40,1 mesos) són consistents amb les informades anteriorment en l'EPAR i no es va identificar cap problema de seguretat nou.²² Durant la monoteràpia amb daratumumab (a partir del cicle 10), els esdeveniments adversos (EA) més freqüents (≥ 10 % pacients) van ser les infeccions del tracte respiratori superior (19 %), la bronquitis (15 %), les infeccions virals del tracte respiratori superior (12 %), la tos (12 %) i la diarrea (10 %), els EA grau 3 o 4 més freqüents (≥ 2 % pacients) van ser l'anèmia (4 %), la pneumònia (4 %), la hipertensió (3 %), la neutropènia (2 %) i la trombocitopènia (2 %), i el 22 % dels pacients van patir un EA greu. La incidència de segones neoplàsies en el grup DaraVMP (5 %) va ser similar a la del grup VMP (5 %). Així mateix, a l'estudi ALCYONE la freqüència de discontinuacions per EA en els pacients *fit* va ser del 2,1% per a DaraVMP i del 8,1% per a VMP, en els pacients *intermediate fit* del 6,5 % per a DaraVMP i del 6,2 % per a VMP i en els pacients en estat fràgil del 8,8 % per a DaraVMP i del 12,6 % per a VMP.²³

Taula 12. Esdeveniments adversos d'interès especial coincidents entre lenalidomida i bortezomib²⁴

EA que se superposen entre lenalidomida/bortezomib	EA només per lenalidomida	EA només per bortezomib
Neuropatia perifèrica	Restrenyiment i diarrea	Neuropatia perifèrica
Plaquetopènia i sagnat	Reaccions cutànies	Neuropatia òptica i alteracions de la visió
Alteracions hepàtiques i hepatotoxicitat	Insuficiència renal	Hipertensió pulmonar
Neutropènia i infecció	Tromboembolisme venós	Síndrome de Guillain-Barré
Aritmies cardíacques / alteracions ritme ventricular	Cataractes	Malaltia pericardíaca
	Tromboembolisme arterial	Síndrome d'encefalopatia posterior reversible
Hipersensibilitat / reaccions agudes d'hipersensibilitat	Infart de miocardi / malaltia isquèmica cardíaca	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Malaltia intersticial pulmonar / malaltia aguda pulmonar difusa i infiltrativa	Teratogenicitat	Infecció per virus herpes zòster
Insuficiència cardíaca		
Síndrome de lisi tumoral		

En l'estudi SWOG S0777, després d'un seguiment de 84 mesos de mediana, la incidència de segones neoplàsies en el grup VRd va ser del 8 % i en el grup Rd del 7 %.²⁶ Addicionalment, l'administració de bortezomib a l'estudi SWOG S0777 va ser per via intravenosa, més freqüentment relacionada amb neuropatia; actualment s'utilitza per via subcutània a la pràctica clínica, amb menor incidència d'aquest tipus de toxicitat.²⁴

Les dades de seguretat a més llarg termini de l'estudi MAIA (durada del seguiment mediana: 56,2 mesos) són consistents amb les informades anteriorment en l'EPAR, tot i que en general les freqüències actualitzades dels EA són més elevades en ambdós grups de tractament.²⁹ No es va identificar cap problema de seguretat nou. D'altra banda, la incidència de segones neoplàsies en

el grup DaraRd (20 %) va ser més alta que el grup Rd (13 %) a expenses de les neoplàsies cutànies. Així mateix, a l'estudi MAIA la freqüència de discontinuacions per EA en els pacients *fit* va ser del 7,4 % per a DaraRd i del 14,3 % per a VMP, en els pacients *intermediate fit* del 6,3 % per a DaraRd i del 16,4 % per a Rd i en els pacients en estat fràgil del 10,1 % per a DaraRd i del 19,3 % per a Rd.³⁰

Es recomana consultar les [fitxes tècniques](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les contraindicacions i precaucions d'aquests fàrmacs.

Es disposa de dades de qualitat de vida als estudis ALCYONE i MAIA, on els esquemes amb daratumumab mostren una reducció significativa de la puntuació del dolor (DaraVMP i DaraRd, respectivament), des del cicle 3, i de forma sostinguda durant els 12 primers cicles.^{42,43} No es disposa de dades de qualitat de vida derivades de l'estudi SWOG S0777 amb VRd.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'evidència en eficàcia i seguretat considerada per a l'avaluació de DaraVMP, VRd i DaraRd per al tractament dels pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH procedeix principalment dels assaigs clínics ALCYONE, SWOG S0777 i MAIA, respectivament. Els tres estudis presenten un disseny similar: són aleatoritzats, de fase 3, oberts, de grups paral·lels, controlats i de superioritat, la variable principal és la supervivència lliure de progressió (SLP) i l'anàlisi principal es va realitzar en la població per intenció de tractar (ITT). D'altra banda, els comparadors dels estudis van ser esquemes autoritzats i finançats en el tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH (ALCYONE: VMP i SWOG S0777 i MAIA: Rd). Ambdós han estat avaluats prèviament pel PHF, que va recomanar que se'n fes ús d'acord amb uns criteris clínics consensuats. En general, el disseny de tots tres estudis es considera adequat. No obstant això, el fet que siguin oberts i que la qualitat de vida no fos una variable ajustada en cap dels estudis es consideren limitacions.

La població total de pacients inclosos als estudis ALCYONE i MAIA va incloure pacients no candidats a TAPH per edat (≥ 65 anys) o comorbiditats importants (malgrat tenir < 65 anys). Actualment es recomana la valoració individual de la indicació de TAPH en pacients de 65 a 70 anys. D'altra banda, l'estudi SWOG S0777 va incloure pacients de nou diagnòstic que podien ser candidats o no a un trasplantament abans o després de la progressió. A l'estudi SWOG S0777 es disposa d'una anàlisi en el subgrup de pacients sense intenció de trasplantament que en aquest cas es correspon amb un 31 % del total. No obstant això, es desconeix si les característiques dels subgrups de pacients no candidats a TAPH dels estudis ALCYONE i SWOG S0777 són comparables. Cal comentar també que, tot i que els criteris d'inclusió i exclusió dels estudis ALCYONE i MAIA van ser similars, les característiques dels pacients inclosos són diferents. Destaca que, en l'estudi SWOG S0777, al voltant del 10 % dels pacients tenien ≥ 75 anys, mentre que a l'ALCYONE eren al voltant del 30 % i al MAIA la freqüència d'aquest grup etari va ser del 43 %. D'altra banda la proporció de pacients amb estadi ISS de III va ser inferior al MAIA (29 %).

DaraVMP, VRd i DaraRd han demostrat millorar de forma estadísticament significativa i clínicament rellevant l'SLP en pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH, en comparació amb VMP i Rd, respectivament. Respecte a la supervivència global (SG), no es

disposa dels resultats en el subgrup de pacients sense intenció de trasplantament de l'estudi SWOG S0777. Amb una mediana de temps de seguiment de 40,1 i 56,2 mesos als estudis ALCYONE i MAIA, respectivament, s'observa benefici en SG per a DaraVMP i DaraRd respecte a VMP i Rd, respectivament.

En l'anàlisi de subgrups de l'SLP de l'estudi ALCYONE, les diferències entre DaraVMP i VMP en el subgrup de pacients amb risc citogenètic alt no van ser estadísticament significatives i es va observar interacció amb el subgrup de pacients amb risc citogenètic estàndard. Tanmateix, aquests resultats s'han d'interpretar amb precaució perquè el nombre de pacients amb risc citogenètic alt va ser molt limitat (14 % del total) i perquè la interacció no es va observar en altres estudis de daratumumab, com ara el MAIA. D'altra banda, els resultats en SLP de DaraVMP i DaraRd davant de VMP i Rd, respectivament, en els subgrups de pacients segons la fragilitat, van ser consistents amb els resultats en la població total dels estudis.

Les metanàlisis publicades i valorades a l'informe inclouen dades amb seguiments més curts que els actualment disponibles i publicats. No obstant, en general, els resultats de les metanàlisis en xarxa de Cao et al. 2019, Xu et al. 2019, Gil-Sierra et al. 2020 i Facon et al. 2022 van confirmar l'eficàcia en SLP (variable principal dels estudis analitzats) de DaraVMP, VRd i DaraRd davant d'altres esquemes per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH, incloent-hi Rd i VMP, i no es van trobar diferències significatives entre els tractaments avaluats. En la metanàlisi de Xu et al. 2019 es van observar diferències entre DaraVMP i VMP en l'SG (variable secundària) a favor de la combinació triple, fet contrari a l'observat en l'estudi pivot ALCYONE, tot i que és possible que quan es va realitzar l'anàlisi els resultats de l'estudi ALCYONE en SG fossin molt preliminars. No es van observar diferències en SG entre DaraRd i DaraVMP, però sí d'aquestes dues combinacions respecte a Rd. Els resultats de les comparacions indirectes ajustades publicades i d'elaboració pròpia són discordants, si bé cal tenir en compte que hi ha diferents biaixos pel fet mateix de no ser una comparació directa, per les característiques dels estudis i pel seguiment.

S'ha de tenir en compte que el tractament administrat en primera línia condicionarà els fàrmacs i les classes terapèutiques que quedin disponibles per al tractament de les recaigudes. L'elecció de DaraVMP permetria l'ús de lenalidomida a la recaiguda, mentre que si es fa servir VRd estarien disponibles els anticossos antiCD38 (daratumumab o isatuximab), i si es fa servir DaraRd estarien disponibles els inhibidors de proteosoma (bortezomib o carfilzomib).

Abans de l'autorització de les combinacions avaluades, tots els fàrmacs que en formen part ja s'utilitzaven per al tractament de l'MM, bé en monoteràpia o en combinació amb altres fàrmacs. Per tant, el seu perfil de seguretat és conegut. Els EA més freqüents amb la combinació DaraVMP són l'anèmia, plaquetopènia i neutropènia, les infeccions, els trastorns gastrointestinals, la neuropatia perifèrica, la hipertensió, els trastorns musculoesquelètics, la disminució de la gana i els trastorns respiratoris.²⁰ Amb DaraVMP es va observar una freqüència més alta d'infeccions del tracte respiratori superior, pneumònia, bronquitis, tos, dispnea i hipertensió que amb VMP, cosa que és coherent amb el perfil de seguretat conegut per a daratumumab. Respecte a VRd, no es van identificar problemes de seguretat nous amb la combinació de bortezomib i lenalidomida, encara que alguns EA característics de cada fàrmac es van superposar.²⁴ A l'estudi SWOG S0777, alguns d'aquests EA coincidents van ser més freqüents amb VRd que amb Rd, com ara la neuropatia perifèrica, la trombocitopènia, les alteracions hepàtiques, les arítmies cardíques i les infeccions. Quant a DaraRd, el perfil de seguretat observat a l'estudi MAIA va ser l'esperat per als

fàrmacs combinats i no es va identificar cap problema de seguretat nou.

En els estudis ALCYONE i MAIA, daratumumab es va administrar per via intravenosa. Actualment hi ha autoritzada una presentació subcutània que s'administra a una dosi fixa, la qual ha mostrat una freqüència més baixa de reaccions relacionades amb la perfusió que la presentació intravenosa.³⁹ Addicionalment, l'administració de bortezomib a l'estudi SWOG S0777 va ser per via intravenosa, més freqüentment relacionada amb neuropatia; actualment s'utilitza per via subcutània a la pràctica clínica, amb menor incidència d'aquest tipus de toxicitat.

Cal comentar que la proporció de pacients que van discontinuar el tractament per EA va ser més alta amb VRd (32,1 %), que amb DaraVMP (4,9 %) o DaraRd (7,1 %), encara que aquestes freqüències no es poden comparar directament perquè les poblacions en què es van calcular presenten característiques diferents. També cal considerar el fet que tots els assajos clínics considerats eren oberts.

/Salut Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP); lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd); i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la Taula 13 es presenta el cost del tractament de les diferents combinacions per al tractament en primera línia de l'MM en pacients no candidats a TAPH: DRd, DVMP, VRd, VMP i Rd, calculat mitjançant el preu notificat. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. Tot i així, es mostren els càlculs basats en els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'hi inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Taula 13. Cost de les alternatives finançades en primera línia per al tractament de pacients amb MM no candidats a TAPH*

	DRd Daratumumab (Darzalex®), lenalidomida (R) i dexametasona (d)	DVMP Daratumumab (Darzalex®), bortezomib (V), melfalan (M) i prednisona (P)	VRd Bortezomib (V), lenalidomida (R) i dexametasona (d)	VMP Bortezomib (V), melfalan (M) i prednisona (P)	Rd Lenalidomida (R) i dexametasona (d)
Preu envàs†	Daratumumab: 1 vial de 15 ml, 1.800 mg: 7.130,76 € Lenalidomida: comprimit, 25 mg: 93,07 € Dexametasona: comprimit, 20 mg: 1,60 €	Daratumumab: 1 vial de 15 ml, 1.800 mg: 7.130,76 € Bortezomib: 1 vial de 2,5 mg: 374,98 € Melfalan: comprimit, 5 mg: 3,31 € Prednisona: comprimit, 30 mg: 0,13 €	Bortezomib: 1 vial de 2,5 mg: 374,98 € Lenalidomida: comprimit, 25 mg: 93,07 € Dexametasona: comprimit, 20 mg: 1,60 €	Bortezomib: 1 vial de 2,5 mg: 374,98 € Melfalan: comprimit, 5 mg: 3,31 € Prednisona: comprimit, 30 mg: 0,13 €	Lenalidomida: comprimit, 25 mg: 93,07 € Dexametasona: comprimit, 20 mg: 1,60 €
Posologia segons FT	Cicles de 4 setmanes <u>Cicles 1 i 2:</u> - D: 16 mg/kg iv o 1.800 mg sc/set. (8 dosis) - R: 25 mg vo/dia els dies 1 a 21 - d: 40 mg iv o vo/set. (20 mg si > 75 anys o IMC < 18,5 kg/m ²) <u>Cicles 3 a 6:</u> - D: 16 mg 16 mg/kg iv o 1.800 mg sc/2 set. (8 dosis)	Cicles de 6 setmanes <u>Cicle 1:</u> - D: 16 mg/kg iv o 1.800 mg sc/set. (6 dosis) - V: 1,3 mg/m ² sc 2 cops/set. les set. 1, 2, 4 i 5 (8 dosis) - M: 9 mg/m ² vo/dia els dies 1 a 4 (4 dosis) - P: 60 mg/m ² vo/dia els dies 1 a 4 (4 dosis) <u>Cicles 2 a 9:</u>	<u>Cicles 1 a 8 (21 dies/cicle):</u> - V: 1,3 mg/m ² sc els dies 1, 4, 8 i 11 (32 dosis) - R: 25 mg vo/dia els dies 1- 14 - d: 20 mg vo/dia els dies 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 <u>Cicle 9+ fins a progressió (28 dies/cicle):</u> - R: 25 mg vo/dia els dies 1- 21	Cicles de 6 setmanes <u>Cicle 1-4:</u> - V: 1,3 mg/m ² sc 2 cops/set. les set. 1, 2, 4 i 5 (32 dosis) - M: 9 mg/m ² vo/dia els dies 1 a 4 (16 dosis) - P: 60 mg/m ² vo/dia els dies 1 a 4 (16 dosis) <u>Cicles 5-9:</u>	Cicles de 4 setmanes fins a progressió: - R: 25 mg vo/dia els dies 1- 21 - d: 40 mg vo/dia els dies 1, 8, 15 i 22 (20 mg si > 75 anys)

/Salut Daratumumab en combinació amb bortezomib, melfalan i prednisona (DaraVMP); lenalidomida en combinació amb bortezomib i dexametasona (VRd); i daratumumab en combinació amb lenalidomida i dexametasona (DaraRd) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

	<ul style="list-style-type: none"> - R: 25 mg vo/dia els dies 1 a 21 - d: 40 mg iv o vo/set. (20 mg si > 75 anys o IMC < 18,5 kg/m²) <p><u>Cicle 7+ (inici set. 25):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - D: 16 mg/kg iv o 1.800 mg sc/4 set. fins a progressió - R: 25 mg vo/dia els dies 1 a 21 - d: 40 mg iv o vo/set. (20 mg si > 75 anys o IMC < 18,5 kg/m²) 	<ul style="list-style-type: none"> - D: 16 mg/kg iv o 1.800 mg sc/3 set. (16 dosis) - V: 1,3 mg/m² sc/set. les set. 1, 2, 4 i 5 de cada cicle (32 dosis) - M: 9 mg/m² vo/dia els dies 1 a 4 de cada cicle (32 dosis) - P: 60 mg/m² vo/dia els dies 1 a 4 de cada cicle (32 dosis) <p><u>Cicle 10+ (inici set. 55):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - D: 16 mg/kg iv o 1.800 mg sc/4 set. fins a progressió 	<ul style="list-style-type: none"> - d: 40 mg vo/dia els dies 1, 8, 15 i 22 (20 mg si > 75 anys) 	<ul style="list-style-type: none"> - V: 1,3 mg/m² sc/set. les set. 1, 2, 4 i 5 de cada cicle (20 dosis) - M: 9 mg/m² vo/dia els dies 1 a 4 de cada cicle (20 dosis) - P: 60 mg/m² vo/dia els dies 1 a 4 de cada cicle (20 dosis) 	
Durada del tractament segons AC	25 cicles de 4 setmanes	9 cicles de 6 setmanes + 3,2 de 4 setmanes	8 cicles de 3 setmanes (VRd) + 18,5 cicles de 4 setmanes en manteniment (Rd)	7,3 cicles de 6 setmanes	19,8 cicles de 4 setmanes
Cost cicle*	<p><u>Cicle 1-2:</u> 30.490 €</p> <p><u>Cicle 3-6:</u> 16.229 €</p> <p><u>Cicle 7+:</u> 9.098€</p>	<p><u>Cicle 1:</u> 45.798 €</p> <p><u>Cicle 2-9:</u> 15.775 €</p> <p><u>Cicle 10+:</u> 7.131 €</p>	<p><u>Cicle 1-8:</u> 2.816 €</p> <p><u>Cicle 9+:</u> 1.967 €</p>	<p><u>Cicle 1-4:</u> 3.013 €</p> <p><u>Cicle 5-9:</u> 1.513 €</p>	1.967 €
Cost mensual**	<p><u>Any 1:</u> 15.770 €</p> <p><u>Any 2:</u> 9.849 €</p>	<p><u>Any 1:</u> 13.877 €</p> <p><u>Any 2:</u> 8.293 €</p>	<p><u>Any 1:</u> 3.491 €</p> <p><u>Any 2:</u> 2.130 €</p>	1.685 €	2.130 €
Cost anual**	<p><u>Any 1:</u> 189.907 €</p> <p><u>Any 2:</u> 108.851 €</p>	<p><u>Any 1:</u> 167.113 €</p> <p><u>Any 2:</u> 27.701 €</p>	<p><u>Any 1:</u> 36.366 €</p> <p><u>Any 2:</u> 22.702 €</p>	<p><u>Any 1:</u> 19.114 €</p> <p><u>Any 2:</u> 1.513 €</p>	<p><u>Any 1:</u> 25.645 €</p> <p><u>Any 2:</u> 13.307 €</p>
Cost tractament***	298.758 €	194.814 €	59.069 €	17.046 €	38.952 €
Δ cost tractament‡	+ 281.712 €	+ 177.768 €	+ 42.023 €	Ref.	+ 21.906 €

AC: Assajos clínics; D: daratumumab; d: dexametasona; FT: fitxa tècnica; M: melfalan; MM: mieloma múltiple; P: prednisona R: lenalidomida; TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; V: bortezomib; Δ cost: cost incremental.

‡Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), PVL notificat – RDL % (4 % per daratumumab) + IVA del 4 % el dia 24/05/2022.

*S'ha considerat un pes mitjà de 70,0 kg i una superfície corporal de 1,7 m² en línia amb altres avaluacions.

** S'assumeix que un any té 365,25 dies i, per tant, un mes té 30,44 dies. En el cas de les combinacions amb diferent dosi d'inici i manteniment, s'especifica el cost per any.

*** S'assumeixen les durades de tractament indicades anteriorment.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Per tal d'estimar la població diana s'han considerat els valors trobats en la literatura que més s'apropen a l'entorn català, així com l'opinió d'experts consultats i les dades del registre de pacients i tractaments (RPT).

Taula 14. Estimació de la població diana amb MM no candidats a TAPH

Àmbit i horitzó temporal: Catalunya / SISCAT. Horitzó temporal d'1 any.		
Població adulta a Catalunya (≥ 18 anys) ^a		6.343.909
Pacients nous amb mieloma múltiple	6,26 casos/100.000 habitants ^b	397
Pacients no candidats a TAPH	60,0 % ^c	238

MM: mieloma múltiple; TAPH: Trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics.

^aIDESCAT, 2022⁴⁴

^bSEOM, 2022. Incidència calculada a partir del nombre de casos estimats per al 2022 a Espanya i la població total espanyola.⁴⁵

^cBasat en l'opinió d'experts i segons dades del registre de pacients i tractaments de Catalunya.

A partir de les assumpcions considerades anteriorment, a Catalunya, s'estima que la població màxima incident de pacients amb MM no candidats a TAPH susceptibles de ser tractats en primera línia durant els pròxims tres anys serà de 238, 239 i 239 pacients nous, respectivament.

A la Taula 15 es presenta l'impacte pressupostari incremental estimat per als pròxims 3 anys. En aquest impacte:

- Es consideren la dosi utilitzades en els diferents AC de les alternatives considerades (MAIA, ALCYONE i SWOG77).
- S'assumeix que els pacients incidents inicien el tractament repartits de manera proporcional durant els dotze mesos de l'any.
- S'assumeix que els pacients que segueixen en tractament es mantenen en el model fins a finalitzar-lo, per tant, en el nombre de pacients, es consideren tant els pacients incidents en cada any com els prevalents que segueixen en tractament de l'any anterior.
- S'ha considerat la presentació per a administració SC de daratumumab.
- En aquells casos en què la posologia varia en funció del cicle (DRd, VRd i DVMP), s'han considerat les diferents dosis utilitzades en cada cicle per al càlcul d'un cost mensual i anual diferent per al primer i segon any, quan s'està en manteniment.
- S'han considerat els percentatges d'ús actuals segons RPT i l'entrada progressiva de DRd, ja que està previst que s'incorpori durant el segon semestre de 2022 al nomenclàtor.
- Només s'han considerat costos farmacològics i no d'altres costos com ara els d'administració.

Taula 15. Estimació de l'impacte pressupostari incremental per al CatSalut

	<u>Escenari actual</u>			<u>Escenari potencial</u>		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
Població màxima susceptible	238	466	567	238	469	602
DVMP (%)	98 (41 %)	196 (42 %)	228 (40 %)	68 (29 %)	122 (26 %)	115 (19 %)
VRd (%)	71 (30 %)	143 (31 %)	201 (36 %)	50 (21 %)	89 (19 %)	108 (18 %)
VMP (%)	45 (19 %)	80 (17 %)	80 (14 %)	32 (13 %)	49 (11 %)	37 (6 %)
Rd (%)	24 (10 %)	48 (10 %)	58 (10 %)	17 (7 %)	30 (6 %)	30 (5 %)
DRd (%)*	0	0	0	71 (30 %)	179 (38 %)	311 (52 %)
Impacte pressupostari	11.242.329 €	25.210.076 €	26.640.080 €	15.197.041 €	37.696.007 €	47.294.301 €
DVMP	8.812.175 €	19.613.261 €	20.307.365 €	6.168.522 €	12.404.456 €	9.938.654 €
VRd	1.622.037 €	3.965.938 €	4.627.325 €	1.135.426 €	2.532.298 €	2.398.475 €
VMP	478.291 €	772.812 €	774.567 €	334.804 €	469.062 €	353.942 €
Rd	329.825 €	858.065 €	930.824 €	230.878 €	551.060 €	472.876 €
DRd*	- €	- €	- €	7.327.411 €	21.739.131 €	34.130.355 €
IMPACTE PRESSUPOSTARI INCREMENTAL				3.954.713 €	12.485.931 €	20.654.221 €

D: daratumumab; d: dexametasona; M: melfalan; MM: mieloma múltiple; P: prednisona R: lenalidomida; V: bortezomib.

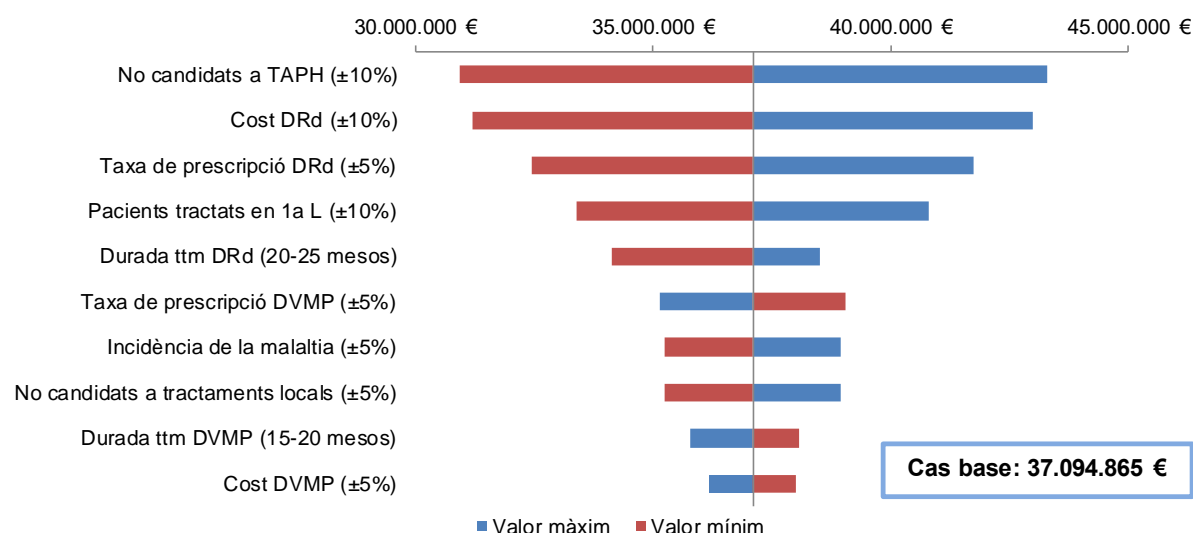
*DRd és la alternativa que s'incorpora a la comercialització.

L'impacte pressupostari incremental per al CatSalut agregat per als pròxims tres anys per al tractament del MM en primera línia per a pacients no candidats a TAPH, incorporant DRd com una alternativa més, resulta en, aproximadament, uns 37,09 M€.

Anàlisi de sensibilitat i escenaris

Per avaluar la incertesa de certs paràmetres inclosos en l'anàlisi d'impacte pressupostari, s'han realitzat diferents anàlisis de sensibilitat determinístiques univariants i d'escenaris, per així poder deduir quins són els que tenen més capacitat de condicionar els resultats obtinguts en el cas base. Es van modificar paràmetres relacionats amb la població, la taxa de prescripció, el cost i la durada de tractament de cada alternativa. A la Figura 5 es presenta el diagrama de tornado de l'impacte pressupostari agregat per als 3 pròxims anys que resulta de la modificació dels paràmetres utilitzant valors extrems, màxims i mínims, obtinguts de l'assaig clínic o realitzant assumpcions segons cada variable.

Figura 5. Diagrama de tornado resultant de l'anàlisi de sensibilitat de l'impacte pressupostari

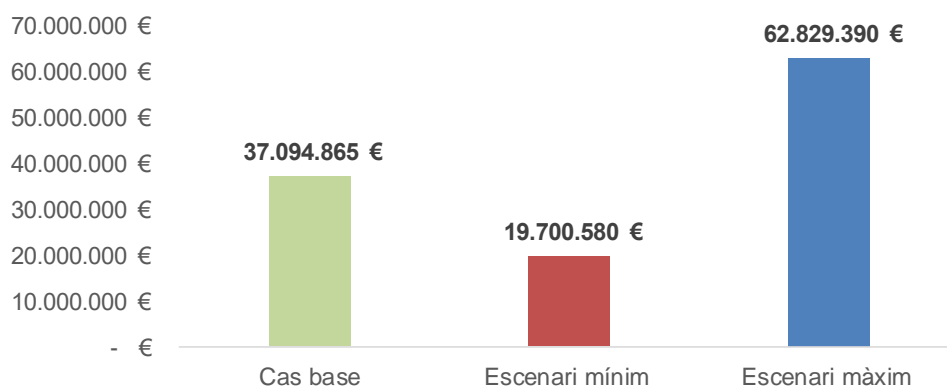


D: daratumumab; d: dexametasona; M: melfalan; MM: mieloma múltiple; P: prednisona R: lenalidomida; TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; ttm: tractament; V: bortezomib.

Els paràmetres que van generar una major variació en el cas base van ser la taxa de prescripció i el cost de DRd, així com el percentatge de pacients no candidats a TAPH.

Finalment, també es realitzà una anàlisi d'escenari hipotètic de màxims i un de mínims per tal d'obtenir una estimació de la possible variació de l'impacte pressupostari. Els resultats d'aquestes anàlisis mostren que l'impacte pressupostari pot variar entre uns 19,7 M€ i 62,8 M€ segons les diferents assumpcions considerades (vegeu figura 6).

Figura 6. Anàlisi d'escenaris: Cas base, escenari mínim i màxim de l'impacte pressupostari



Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Taula 16. Recomanacions de les guies sobre el tractament dels pacients amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

	Opcions de primera elecció	Opcions de segona elecció	Altres opcions
EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2021)³	<ul style="list-style-type: none"> - DaraVMP [I, A] - DaraRd# [I, A] - VRd [I, A] <p>Quan DaraVMP i DaraRd no estan disponibles, VRd es l'opció preferent en pacients <i>fit</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Rd [I, A] - VMP [I, A] 	
Grupo Español de Mieloma: Guía de Mieloma Múltiple (2021)⁴	<ul style="list-style-type: none"> - DaraVMP - Rd - VRd - DaraRd <p>Vegeu les recomanacions segons la fragilitat a la taula 13</p>	<ul style="list-style-type: none"> - VMP - MPT - BP <p>Opció obsoleta</p> <ul style="list-style-type: none"> - VD* <p>Opció per a pacients molt seleccionats en circumstàncies especials</p> <ul style="list-style-type: none"> - MP <p>Opció per a pacients molt seleccionats en circumstàncies especials</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclofosfamida + prednisona <p>Opció per a pacients molt seleccionats en circumstàncies especials</p>	<p>Altres opcions de tractament derivades d'estudis del GEM/PETHEMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - VMP seguit de bortezomib o VP* - VMP seguit d'Rd*
ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple; març 2021⁴⁶	<p>Inclusió en un assaig clínic: VRd¥ [I, A] o estudi alternatiu</p>	<ul style="list-style-type: none"> - DaraVMP [I, A] <p>Única opció IA finançada en el moment de publicació de la guia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - DaraRd# [I, A] <p>La recomanació es revisarà quan aquests esquemes estiguin finançats</p>

B: bendamustina; d: dexametasona; Dara: daratumumab; EHA-ESMO: European Hematology Association-European Society for Medical Oncology; GEM/PETHEMA: Grupo Español de Mieloma/Programa Español de Tratamientos en Hematología; ICS: Institut Català de la Salut; ICO: Institut Català d'Oncologia; M: melfalan; P: prednisona; R: lenalidomida (Revlimid®); T: talidomida; V: bortezomib (Velcade®)

*No indicat en pacients amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics.

¥ Assaig clínic ICOMM19 de promoció independent.

#No finançat per resolució (desembre 2021; pendent de revisió a petició del laboratori)

Taula 17. Recomanacions de la Guia de Mieloma Múltiple del Grupo Español de Mieloma 2021 sobre el tractament dels pacients amb mieloma múltiple de nou diagnòstic no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics segons la fragilitat⁴

FIT	UNFIT	FRÁGIL
<ul style="list-style-type: none"> • Rd continuo • Dara-VMP • Dara-Rd* • VRD*/** 	<ul style="list-style-type: none"> • Rd continuo • Dara-VMP • Dara-Rd* • VRD*/** 	<ul style="list-style-type: none"> • Rd continuo • Dara-VMP • Dara-Rd*
Basado en experiencia del GEM: <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib como mantenimiento. • VMP x9 seguido de Rd x9**. 	Basado en experiencia del GEM: <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib como mantenimiento. 	Basado en experiencia del GEM: <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib como mantenimiento.
* No financiados todavía. ** Se podría continuar con R de mantenimiento tras los 9 primeros ciclos de VRD o tras VMP9/Rd9.	* No financiados todavía y VRD debería usarse en versión lite modificando la dosis de V (semanal) y R (a 15 mg). ** Se podría continuar con R de mantenimiento tras los 9 primeros ciclos de VRD.	* No financiado todavía.

En todas las opciones basadas en R como tratamiento continuo es posible reducir la dosis a 10-15 mg y eliminar la dexametasona una vez se ha conseguido la respuesta óptima para mantener la respuesta sin aumentar la toxicidad.

- Pacientes con insuficiencia renal → VD y se puede añadir daratumumab.
- Pacientes con citogenética de alto riesgo → VRD, Dara-Rd (no financiados todavía) o Dara-VMP.
- Pacientes con neuropatía periférica → Rd continuo, Dara-Rd (no financiado todavía), BP.
- Pacientes con alto riesgo trombótico → Dara-VMP.
- Pacientes con neoplasias concomitantes o recientes → Dara-VMP o Dara-VP.
- Pacientes muy frágiles, > 90 años → MP, ciclo-prednisona.

Les opcions terapèutiques no estan ordenades per prioritat. S'identifiquen les opcions no finançades en el moment d'edició de la guia.

Informes de posicionament terapèutic

Taula 18. Resum de les conclusions i de les consideracions finals del GCPT/REValMed dels informes de posicionament terapèutic de DaraVMP, VRd i DaraRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH

DaraVMP ⁴⁷	VRd ⁴⁸	DaraRd ⁴⁹
<p>Data de publicació: 09/10/2019</p> <p>Les millores en l'SLP i en la TRG de DaraVMP davant de VMP es consideren clínicament rellevants, a l'espera de dades més madures d'SG.</p> <p>L'eficàcia de DaraVMP davant de VMP en el subgrup de pacients amb risc citogenètic alt és dubtosa. La interacció entre aquest subgrup i el de pacients amb risc citogenètic estàndard també es va observar a l'estudi d'Rd en primera línia (FIRST), però no als estudis de daratumumab en línies més avançades de tractament. Es conclou que no és possible establir diferències entre les opcions de tractament disponibles per als pacients amb risc citogenètic alt, on la necessitat de tractament pot ser més urgent perquè el pronòstic és pitjor.</p> <p>En general, el perfil de seguretat de DaraVMP és acceptable i els EA manejables. No es va identificar cap problema de seguretat nou.</p> <p>Amb les dades disponibles i tenint en compte que no es disposa de comparacions directes amb altres tractaments alternatius, DaraVMP es considera una opció d'eficàcia alta, ateses les taxes assolides d'MMR i d'RC, o millor.</p> <p>Per a la selecció del tractament s'haurien de considerar diferents factors: agressivitat de la malaltia, situació del pacient, risc de desenvolupar toxicitat, presència o no de malaltia extramedul·lar, perfil citogenètic, altres factors de risc presents al diagnòstic que mantenen la seva influència en la recaiguda, estratègia global del tractament, incloent-hi les possibles línies posteriors, i eficiència.</p>	<p>Data de publicació: 12/11/2021</p> <p>Les diferències entre VRd i Rd en l'SLP i l'SG es consideren clínicament rellevants.</p> <p>Les característiques dels pacients inclosos a l'estudi SWOG S0777 quant a l'edat i a la fragilitat (50,1 % ≤ 65 anys i no fràgils) són diferents de les característiques dels pacients que es consideren no candidats a TAPH en la pràctica clínica, cosa que genera dubtes sobre l'extrapolació dels resultats. Rd i VMP podrien ser opcions més adequades per a pacients fràgils.</p> <p>Els EA van estar en línia amb els coneguts per a lenalidomida i bortezomib. Hi va haver un augment considerable de la neuropatia perifèrica en comparació amb l'observada per a aquests fàrmacs per separat, encara que s'ha de tenir en compte que bortezomib es va administrar per via iv, quan a la pràctica clínica s'administra per via sc per reduir el risc d'aquesta reacció adversa.</p> <p>No es disposa de comparacions directes amb altres tractaments alternatius. Es considera que VRd és una opció de tractament alternativa a altres d'eficàcia alta (DaraMVP o DaraRd) en pacients no fràgils. Per a l'elecció del tractament es tindran en compte les característiques del pacient (edat, comorbiditats, perfil citogenètic, risc de presentar una toxicitat determinada i opcions de tractament en segona línia) i criteris d'eficiència.</p>	<p>Data de publicació: 24/10/2022</p> <p>Les diferències entre DaraRd i Rd en l'SLP, la TRG i la taxa d'MMR negativa es consideren clínicament rellevants, a l'espera de dades més madures d'SG.</p> <p>Els resultats van ser consistents en tots els subgrups.</p> <p>El perfil de toxicitat i seguretat va ser el que s'esperava per a l'addició de Dara a Rd.</p> <p>Amb les dades disponibles i en absència de comparacions directes, tot i les limitacions inherents a les comparacions indirectes ajustades disponibles, DaraRd, DaraVMP i VRd són alternatives d'eficàcia alta en aquesta indicació. No es pot considerar una diferència rellevant d'una sobre les altres en benefici o risc.</p> <p>Per a la selecció del tractament s'haurien de tenir en compte les comorbiditats, les toxicitats esperables, l'agressivitat de la malaltia al diagnòstic, el risc citogenètic, la presència de malaltia extramedul·lar o altres factors de risc clínic, i el pla terapèutic global en cas de progressió o recaiguda futura.</p> <p>L'elecció de DaraRd i les alternatives existents s'ha de basar fonamentalment en criteris d'eficiència.</p>

d: dexametasona; Dara: daratumumab; DGCCSSNSYF: Direcció General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia; EA: esdeveniments adversos; GCPT: grup coordinador de posicionament terapèutic; iv: intravenós; M: melfalan; MMR: malaltia mínima residual; P: prednisona; R: lenalidomida (Revlimid®); RC: resposta completa; sc: subcutani; REValMed: Red de Evaluación de Medicamentos; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; TRG: taxa de resposta global; V: bortezomib (Velcade®)

Avaluacions d'altres organismes

Taula 19. Resum de les recomanacions d'organismes d'altres països sobre DaraVMP, VRd i DaraRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH

	DaraVMP	VRd	DaraRd
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Canadà</p>	<p>29/08/2019</p> <p>Es recomana el finançament de DaraVMP per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH només si es compleixen les condicions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si es millora el cost-efectivitat fins a un nivell acceptable - Si s'aborda la viabilitat d'adoptar aquest tractament (impacte pressupostari)⁵⁰ 	<p>19/06/2019</p> <p>Es recomana el finançament de VRd per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH només si es compleixen les condicions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si s'aborda la viabilitat d'adoptar aquest tractament (impacte pressupostari)⁵¹ 	<p>05/03/2020</p> <p>Es recomana el finançament de DaraRd per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH només si es compleixen les condicions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si es millora el cost-efectivitat fins a un nivell acceptable - Si s'aborda la viabilitat d'adoptar aquest tractament (impacte pressupostari)⁵²
<p>Haute Autorité de Santé (HAS) França</p>	<p>22/04/2020</p> <p>Es recomana el finançament de DaraVMP per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH.</p> <p>Es considera que DaraVMP presenta un benefici clínic (<i>service médical rendu</i>) important i que proporciona un valor clínic afegit (<i>amélioration du service médical rendu</i>) moderat (III).⁵³</p>	<p>01/04/2020</p> <p>Es recomana no finançar VRd per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH.</p> <p>Es considera que VRd presenta un benefici clínic (<i>service médical rendu</i>) insuficient i per tant el seu valor clínic afegit no és valorable.</p> <p>Per decidir que VRd no té cap paper en el tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH, s'ha tingut en compte que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No ha demostrat millorar l'SG vs. Rd, - No es pot quantificar la contribució de lenalidomida a la combinació - Les freqüències d'EA de grau 3-4 (especialment neuropatia perifèrica sensitiva) i de discontinuacions són més altes que amb Rd - L'extrapolació dels resultats als pacients en qui està indicat presenta limitacions 	<p>09/03/2022</p> <p>Es recomana el finançament de DaraRd per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH.</p> <p>Es considera que DaraRd presenta un benefici clínic (<i>service médical rendu</i>) important i que proporciona un valor clínic afegit (<i>amélioration du service médical rendu</i>) moderat (III).⁵⁵</p>

	DaraVMP	VRd	DaraRd
		<ul style="list-style-type: none"> - No ha demostrat tenir impacte en la qualitat de vida - No es disposa de dades comparatives respecte a DaraVMP o DaraRd, cosa que impedeix definir el lloc de VRd en la terapèutica.⁵⁴ 	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Anglaterra	09/02/2022 El NICE no pot fer una recomanació sobre DaraVMP per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH perquè Janssen no va presentar cap evidència. ⁵⁶	25/09/2019 El NICE no pot fer una recomanació sobre VRd per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH perquè Celgene no va presentar cap evidència. ⁵⁷	30/06/2020 El NICE no pot fer una recomanació sobre DaraVMP per al tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH perquè Janssen no va presentar cap evidència. ⁵⁸
Scottish Medicines Consortium (SMC) Escòcia	05/04/2019 No es recomana l'ús de DaraVMP per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH a l'NHS escocès perquè el titular de l'autorització de comercialització no va presentar la sol·licitud. ⁵⁹	05/07/2019 No es recomana l'ús de VRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH a l'NHS escocès perquè el titular de l'autorització de comercialització no va presentar la sol·licitud. ⁶⁰	10/01/2020 No es recomana l'ús de DaraRd per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TAPH a l'NHS escocès perquè el titular de l'autorització de comercialització no va presentar la sol·licitud. ⁶¹
Federal Joint Committee (G-BA) Alemanya	22/03/2019 Tractaments comparadors que es considerarien adequats (<i>appropriate comparator therapy</i> , ACT): altres combinacions a elecció del metge. Probabilitat i abast del valor afegit: indicis d'un benefici addicional considerable. ⁶²	No avaluat	18/03/2022 Tractaments comparadors que es considerarien adequats (<i>appropriate comparator therapy</i> , ACT): DaraVMP, VMP, VRd, MPT, Rd o CVD (CVD només per a pacients amb neuropatia perifèrica o amb un risc incrementat de desenvolupar neuropatia perifèrica). Probabilitat i abast del valor afegit: indicis d'un benefici addicional considerable. ⁶³

C: ciclofosfamida; d: dexametasona; Dara: daratumumab; EA: esdeveniment advers; M: melfalan; NHS: National Health Service; P: prednisona; R: lenalidomida (Revlimid®); T: talidomida; V: bortezomib (Velcade®).

Bibliografia

1. Laubach JP. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate. 2021.
2. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
3. 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. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.014
4. Grupo Español de Mieloma: Guía de Mieloma Múltiple; 2021.
5. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Staging and prognostic studies - UpToDate. 2020;
6. 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. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267
7. Board of Pharmacy Specialties (BPS). Multiple myeloma. 2019.
8. European Medicines Agency. Medicines. Therapeutic area: multiple myeloma.
9. Medicamentos especiales. Madrid: Ministerio de Sanidad y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
10. MRI Product Index. Heads of Medicines Agencies (HMA).
11. Informes d'avaluació i acords dels medicaments harmonitzats. CatSalut. Servei Català de la Salut.
12. Fitxa tècnica de Darzalex® (daratumumab). Janssen-Cilag International N.V. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); febrer 2022.
13. Fitxa tècnica de Revlimid® (lenalidomida). Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); gener 2022.
14. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador para profesionales sanitarios. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
15. Darzalex | European Medicines Agency.
16. Revlimid | European Medicines Agency.
17. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS.
18. Union Register of medicinal products - Public health - European Commission.

19. BIFIMED: Buscador de la informació sobre la situació de financiació de los medicamentos. Nomenclátor de mayo de 2022. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social.
20. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR-variation. Darzalex® (daratumumab). EMA/CHMP/599644/2018. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); desembre 2020.
21. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/nejmoa1714678
22. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10218):132–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3
23. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Knop S, Doyen C, et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis of ALCYONE. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]*. 2021 Nov;21(11):785–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S215226502100210X> DOI: 10.1016/j.clml.2021.06.005
24. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR-variation. Revlimid® (lenalidomida). EMA/232212/2019. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); març 2019.
25. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnoseheart failed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 t. *Lancet*. 2017;389(10068):519–27. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X
26. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem . *Blood Cancer J*. 2020;10(5). DOI: 10.1038/s41408-020-0311-8
27. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR-variation. Darzalex® (daratumumab). EMA/CHMP/622108/2019. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); octubre 2019.
28. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104–15. DOI: 10.1056/nejmoa1817249
29. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab,

- lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1582–96. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00466-6
30. Facon T, Cook G, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia.* 2022;36(4):1066–77. DOI: 10.1038/s41375-021-01488-8
 31. Cao Y, Wan N, Liang Z, Xie J, Wang S, Lin T, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2019;19(8):e478–88. DOI: 10.1016/j.clml.2019.04.009
 32. Xu W, Li DF, Sun Y, Ran X, Wang B, Wu W, et al. Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis. *Eur J Haematol.* 2019;103(6):542–51. DOI: 10.1111/ejh.13317
 33. Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ. Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol.* 2020;105(1):56–65. DOI: 10.1111/ejh.13407
 34. Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, et al. Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther [Internet].* 2022;39(5):1976–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35246820/DOI: 10.1007/S12325-022-02083-8>
 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):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
 36. Fitxa tècnica de Velcade® (bortezomib). Janssen-Cilag International NV. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); juny 2021.
 37. EMA. Fitxa tècnica. Darzalex® (daratumumab). Juliol 2022. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_en.pdf
 38. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. *Blood.* 2015;125(13):2068–74. DOI: 10.1182/blood-2014-12-615187
 39. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR-variation. Darzalex® (daratumumab). EMA/CHMP/273138/2020. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); abril 2020.

40. Durie BGM, Kumar SK, Usmani SZ, et al. Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone vs standard-of-care regimens: Efficacy in transplant-ineligible untreated myeloma. *Am J Hematol* [Internet]. 2020;95(12):1486–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804408/DOI: 10.1002/AJH.25963>
41. SEFH. GENESIS. Programa Madre 4.0 [Internet]. Available from: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php/11-programa-madre>
42. Knop S, Mateos MV, Dimopoulos MA, Al et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYONE trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2021;21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08325-2DOI: 10.1186/s12885-021-08325-2>
43. Perrot A, Facon T, Plesner T, et al. Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(3):227–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326255/DOI: 10.1200/JCO.20.01370>
44. IDESCAT (Institut d'Estadística de Catalunya). Estimacions de població. Sexe i edat any a any. 2022.
45. SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). Las cifras del cáncer en España. 2022.
46. Institut Català d'Oncologia (ICO) y Institut Català de la Salut (ICS): ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple; marzo 2021.
47. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante. IPT, 35/2019. V1. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); data de publicac.
48. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Lenalidomida (Revlimid®) en combinación con Bortezomib y Dexametasona para pacientes de Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante. IPT, 54/2021. V1. Madrid: Agencia Española de Medicamentos .
49. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en combinación con lenalidomida y dexametasona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnósticos no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopo.
50. pERC final recommendation. Darzalex in combo with Bortezomib, Melphalan and Prednisone for Multiple Myeloma (newly diagnosed). PC0148-000. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); agost 2019.
51. pERC final recommendation. Revlimid (in combo) bortezomib + dexamethasone for newly diagnosed Multiple Myeloma. PC0141-000. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); juny 2019.
52. pERC final recommendation. Daratumumab (Darzalex) for Multiple Myeloma. PC0189-000.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); octubre 2019.

53. DARZALEX (daratumumab). CT18404. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); abril 2020.
54. REVLIMID (lénalidomide). CT17997. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); abril 2020.
55. DARZALEX (daratumumab) - Myélome multiple. CT19454. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); març 2022.
56. Daratumumab with bortezomib, melphalan and prednisone for untreated multiple myeloma (terminated appraisal). TA711. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); febrer 2022.
57. Lenalidomide with bortezomib and dexamethasone for untreated multiple myeloma (terminated appraisal). TA603. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); setembre 2019.
58. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for untreated multiple myeloma (terminated appraisal). TA634. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); juny 2020.
59. Daratumumab 20 mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®). SMC2191. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); abril 2019.
60. Lenalidomide 2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 15mg, 20mg and 25mg hard capsules (Revlimid®). SMC2217. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); juliol 2019.
61. Daratumumab 20 mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®). SMC2269. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); gener 2020.
62. Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII - Resolutions on the benefit assessment of medicinal products with new active ingredients according to Section 35a SGB V - daratumumab (new).
63. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Daratumumab (reassessment due to new scientific kn.