

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex<sup>®</sup>) 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 hematopoyéticos

IPT, 23/2018. V3

Fecha de publicación: 3 de noviembre de 2022<sup>1</sup>

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que se suelen alojar en la médula ósea y pueden producir lesiones óseas, deterioro renal, anemia e hipercalcemia (1, 2). Representa el 1% de todos los tumores y el 10-15% de los tumores hematopoyéticos, y supone el 20% de todas las muertes por neoplasias hematológicas (3, 4). En Europa, su incidencia anual es de aproximadamente 7 casos por 100.000 habitantes y tiene una mediana de edad al diagnóstico de unos 69 años. En 2020 se prevé el diagnóstico de mieloma en 3198 personas: 1861 hombres y 1337 mujeres (5, 6).

Aunque el MM continúa siendo incurable, los avances en el tratamiento con el uso de nuevos fármacos y el melfalán a altas dosis seguido de autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH), y la mejoría de los cuidados de soporte han permitido una mejora en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes (3, 4, 7-11). Los principales grupos de nuevos fármacos han sido los agentes inmunomoduladores (IMiDs), derivados de la talidomida (lenalidomida, pomalidomida), anticuerpos monoclonales (elotuzumab y daratumumab), inhibidores de la histona deacetilasa (panobinostat) y los inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), empleados en monoterapia o en combinación con corticosteroides con o sin fármacos clásicos (melfalán, ciclofosfamida, antraciclinas). El fallo al tratamiento con IMiDs e inhibidores del proteasoma implica un pronóstico infausto con supervivencias alrededor de un año (12).

Nuevos tipos de fármacos han visto la luz recientemente debido a los avances en el conocimiento de la biología del MM: pequeñas moléculas inhibidoras de vías de señalización intracelular (p38, PI3K/Akt/MTOR, IKK $\beta$ ), antagonistas de receptores de superficie y antígenos (FGFR3, TRAIL, CS1, IL-6), inhibidores de ciclinas/quinasas dependientes de ciclinas, inhibidores del plegamiento anómalo de proteínas, inhibidores de los mediadores de la enfermedad ósea mielomatosa (RANK ligando - denosumab, DKK1). El desarrollo de estos fármacos permitirá un tratamiento más efectivo del MM al permitir controlar los puntos claves de su fisiopatología (10).

El primer fármaco en ser aprobado tras los inhibidores del proteasoma y los inmunomoduladores fue panobinostat, un inhibidor de histona deacetilasas, en combinación con bortezomib y dexametasona (13). Más recientemente la investigación farmacológica se ha centrado

de forma preferente en la inmunoterapia, así que se han investigado numerosos anticuerpos monoclonales, entre los cuales, el primero en ser aprobado en la UE ha sido elotuzumab, seguido de daratumumab (14, 15).

En el momento de decidir el mejor tratamiento, los pacientes se clasifican en dos grupos en función de edad, estado funcional y presencia de comorbilidades; la elección del tratamiento se hará en función de si el paciente es candidato a trasplante o no. En los pacientes jóvenes (< 65 años) sin comorbilidades, el tratamiento considerado de elección consiste en una fase de inducción seguida de terapia de altas dosis con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y tratamiento de mantenimiento. En aquellos pacientes de edad avanzada, con presencia de comorbilidades o mal estado funcional, se utilizan tratamientos menos intensivos sin ir a trasplante.

A pesar de las múltiples opciones terapéuticas, la combinación óptima y la secuencia de terapia siguen siendo un desafío importante, así como el impacto en la salud física, social y emocional (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.) de la enfermedad y los tratamientos (16-19).

## DARATUMUMAB (DARZALEX<sup>®</sup>)

Daratumumab se encuentra autorizado en las siguientes indicaciones:

- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) para el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un TAPH.
- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que son candidatos a un TAPH.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.
- En combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido un tratamiento previo conteniendo un inhibidor del proteasoma y lenalidomida y fuesen refractarios a lenalidomida, o que han recibido al menos dos tratamientos previos que incluyan lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Únicamente será objeto de este informe la indicación en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un TAPH.

La dosis y forma de administrar daratumumab, lenalidomida y dexametasona se realizará en ciclos de 28 días, de la siguiente manera: daratumumab se administra a dosis de 16 mg/kg de peso, en perfusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada en la Tabla 1. Lenalidomida se administra a dosis de 25 mg, por vía oral, una vez al

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 15 de diciembre de 2020\* actualizado el 22 de septiembre de 2022.

día, los días 1 al 21 y dexametasona a dosis de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22.

**Tabla 1: Pauta posológica de daratumumab**

Semanas	Pauta
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 y sucesivas	Cada cuatro semanas

Además, desde el 1 de noviembre de 2020, está disponible la forma de administración subcutánea. La posología es la misma que la formulación intravenosa, reduciéndose la duración de la administración, y además, las reacciones relacionadas con la administración se reducen hasta el 13% vs 34%.

### Farmacología

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1κ que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple, así como en otros tipos celulares y tejidos a diversos niveles (20). Daratumumab ha demostrado que inhibe la proliferación in vivo de las células tumorales que expresan la proteína CD38. De acuerdo con estudios in vitro, daratumumab puede utilizar diversas funciones efectoras y causar la muerte de las células tumorales mediada inmunológicamente (10, 20). Estos estudios sugieren que daratumumab puede inducir lisis de células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos en neoplasias malignas que expresan la proteína CD38(20).

### Eficacia

Los datos de eficacia de la nueva indicación objeto de este informe, daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona (DRd), provienen del ensayo clínico MMY3008 (“MAIA”; NCT02252172) (20-22). Es un ensayo clínico fase III, abierto, randomizado (1:1), controlado con tratamiento activo (lenalidomida y dexametasona: Rd), multinacional y multicéntrico, para pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a quimioterapia a dosis altas seguida de TAPH.

El objetivo primario del ensayo fue la eficacia medida como supervivencia libre de progresión (SLP), y los objetivos secundarios fueron la supervivencia global (SG), el tiempo hasta la progresión (TP), tasa de respuestas completas (RC), tasa de enfermedad mínima residual (EMR) negativa, SLP en la siguiente línea de tratamiento (SLP2), tiempo hasta el siguiente tratamiento (TST), tasa de RC estricta (RCe), tasa global de respuesta (RG), proporción de pacientes que alcanzan al menos muy buena respuesta parcial (MBRP), tiempo hasta la respuesta (TR) y duración de la respuesta (DR).

Los pacientes debían haber sido diagnosticados recientemente de mieloma múltiple (1), tener un buen estado funcional (ECOG 0-2), y no ser candidatos a TAPH por edad  $\geq 65$  años o comorbilidades que pusieran en riesgo la tolerancia al mismo. Se excluyeron pacientes con aclaramiento de creatinina (CICr) inferior a 30ml/min, citopenias (Hb  $< 7,5$ g/dl, RAN  $< 1000/\mu\text{L}$ , plaquetas  $< 70000/\mu\text{L}$ ), alteración de las pruebas de función hepática (AST o ALT  $> 2,5$  veces valores normales, Bi  $> 2$  veces valor normal), o calcemia corregida  $> 14$ mg/dl. También se excluyeron pacientes con MM latente, amiloidosis

primaria, macroglobulinemia de Waldenström, leucemia de células plasmáticas o síndrome de POEMS.

La asignación aleatoria al tratamiento se estratificó según el índice pronóstico ISS (I, II vs. III), región geográfica (EE.UU. vs. resto de países), y edad ( $< 75$  años vs.  $\geq 75$  años).

Los pacientes recibieron Rd en ciclos de 28 días: lenalidomida 25mg los días 1 al 21, dexametasona 40mg los días 1, 8, 15, 22. Los pacientes con CICr entre 30 y 50ml/min recibieron dosis de 10mg de lenalidomida, y aquellos mayores de 75 años o índice de masa corporal menor de 18,5 dexametasona a dosis de 20mg. Los pacientes asignados al grupo DRd, recibieron daratumumab por vía intravenosa a dosis de 16mg/kg semanalmente los ciclos 1 y 2, cada dos semanas los ciclos 3 al 6, y cada cuatro semanas posteriormente, con premedicación una hora antes de la infusión. El tratamiento se mantuvo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

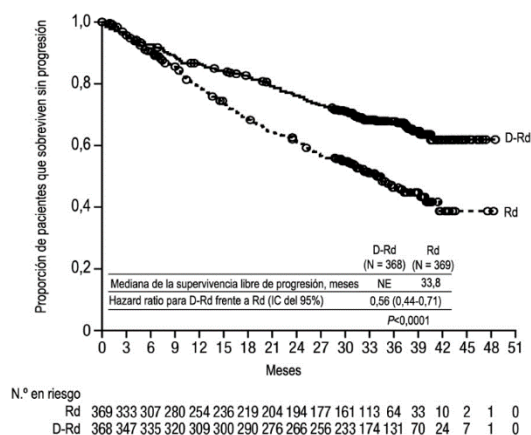
Se estimaron 730 pacientes como tamaño muestral necesario para detectar un riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 25% menor con DRd que con Rd, para una potencia estadística del 80% de y un error alfa del 0,05.

Se aleatorizaron 737 pacientes a recibir DRd (368 pacientes), o Rd (369 pacientes), con datos clínicos y demográficos similares: mediana de edad 73 años (rango: 45 – 90), mediana de tiempo desde el diagnóstico 0,9 meses (rango: 0 – 14,5 meses). Un 14,3% de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo (del17p, t(14;16), t(4;14). Recibieron al menos una dosis de tratamiento 729 pacientes (364 en el grupo DRd, 365 en el grupo Rd).

La mediana de duración del tratamiento fue de 25,3 meses (rango: 0,1 – 40,4) en el grupo DRd, frente a 21,3 meses (rango: 0,03 – 40,6) en el grupo Rd, con una mediana de ciclos de 27 (rango: 1 – 44), y 22 (rango: 1 – 43) respectivamente para cada grupo. La mediana de intensidad relativa de dosis para daratumumab fue del 98,4%, y para la lenalidomida 76,2% en el grupo DRd frente a 91,4% en el grupo Rd. 112 pacientes (30,8%) recibieron dosis iniciales de lenalidomida de 10mg o menos en el grupo DRd, frente a 83 pacientes (22,7%) en el grupo Rd.

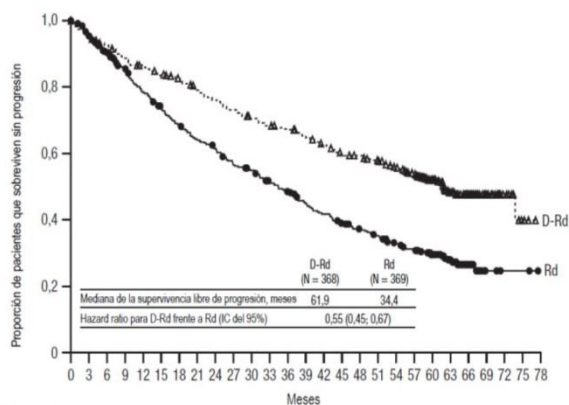
Con una mediana de seguimiento de 28 meses, 240 pacientes habían progresado o fallecido (97/ 26,4% en el grupo DRd; 143/38,8% en el grupo Rd). La mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo DRd frente a 31,9 meses en el grupo Rd (IC95%: 28,9 – no alcanzada [NA]), lo que supuso un *hazard ratio* (HR) para progresión o muerte de 0,56 (IC95%: 0,43 – 0,73;  $p < 0,001$ ). Una actualización de los resultados de la SLP (junio 2019) realizada aproximadamente 9 meses después de los datos clínicos originales, siguió mostrando beneficio en la SLP en los pacientes del grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana no se había alcanzado en el grupo de DRd y era de 33,8 meses en el grupo de Rd, como se muestra en la figura 1.

**Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP en el estudio MMY3008**

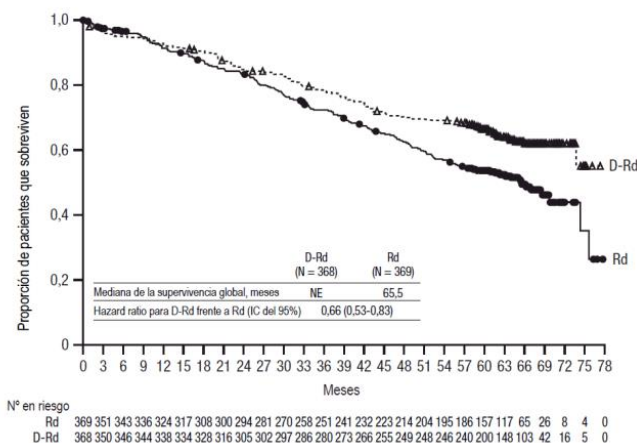


Los resultados de un análisis actualizado de la SLP tras una mediana de seguimiento de 64 meses continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana de la SLP fue de 61,9 meses en el grupo de DRd y de 34,4 meses en el grupo de Rd (HR=0,55; IC del 95%: 0,45; 0,67). Se muestra en la Figura 2.

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de SLP en el estudio MMY3008 (datos actualizados a mayor seguimiento).**



**Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la SG en el estudio MMY3008**



Esta diferencia significativa encontrada en SLP se ha confirmado también en la SG. Con una mediana de seguimiento de 28 meses habían fallecido 138 pacientes, 62 (16,8%) en el grupo DRd frente a 76 (20,6%) en el grupo control. La mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los dos grupos, obteniéndose un HR de 0,78 (IC95% 0,56 – 1,10). Con una mediana de seguimiento de 56 meses, el grupo de DRd ha mostrado una ventaja en la SG sobre el grupo de Rd (HR=0,68; IC del 95%: 0,53; 0,86; p=0,0013). Los resultados de un análisis actualizado de la SG tras una mediana de 64 meses continuaron mostrando una mejoría en la SG en los pacientes del grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana de la SG no se había alcanzado en el grupo de DRd y fue de 65,5 meses en el grupo de Rd (HR=0,66; IC del 95%: 0,53; 0,83). Se muestra en la Figura 3(23).

Los resultados adicionales de eficacia se muestran en la tabla 2. La SLP-2 no se alcanzó en DRd y fue de 47,28 meses para Rd (HR=0,69, IC95%: 0,53-0,91; P=0,0079). El TP no se alcanzó en DRd y fue de 41,6 meses para Rd (HR=0,49, IC95%: 0,37-0,64; P<0,0001). Se realizó un análisis exploratorio para examinar la correlación entre una SLP y el estado de EMR, donde se observó una SLP más prolongada en los pacientes que alcanzaban EMR negativa, independientemente del grupo de tratamiento recibido. Todos los pacientes con EMR negativa habían alcanzado al menos RC.

**Tabla 2. Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3008**

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n (%) <sup>a</sup>	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Valor de p <sup>b</sup>	<0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Respuesta completa (RC)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Respuesta parcial (RP)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
RC o mejor (RCe + RC)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
Valor de p <sup>b</sup>	<0,0001	
MBRP o mejor (RCe + RC + MBRP)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Valor de p <sup>b</sup>	<0,0001	
Tasa de EMR negativa <sup>a,c</sup> n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC del 95% (%)	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Odds ratio con IC del 95% <sup>d</sup>	4,04 (2,55, 6,39)	
Valor de p <sup>e</sup>	<0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd = lenalidomida-dexametasona; EMR = enfermedad mínima residual; IC = intervalo de confianza

<sup>a</sup> Basado en la población por intención de tratar.

<sup>b</sup> Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

<sup>c</sup> Basado en un umbral de 10<sup>-5</sup>.

<sup>d</sup> Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de los odds ratio para las tablas no estratificadas. Una odds ratio > 1 indica una ventaja para DRd.

<sup>e</sup> El valor de p se corresponde con una prueba exacta de Fisher.

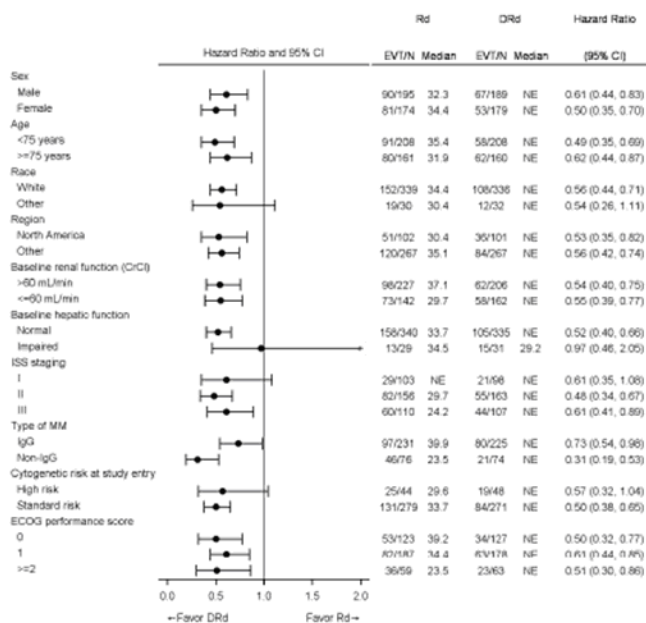
Entre los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta parcial (RP), el 80,3% (IC95: 75,1 – 84,5) en el grupo DRd y el 65,7% (IC95: 58,6 – 71,8) en el grupo control mantuvieron la respuesta durante 30 meses.

La mediana de TR fue de 1,05 meses en ambos grupos. La mediana de tiempo hasta RC o mejor fue de 10,4 meses en el grupo DRd frente a 11,2 meses en el grupo control.

En el momento del primer análisis planificado, 118 pacientes (32,4%) del grupo DRd y 207 pacientes (56,7%) del grupo Rd, habían suspendido el tratamiento fundamentalmente por progresión de la enfermedad (14,6% en el grupo DRd, 23,8% en el grupo control), o efectos adversos (7,4% y 16,2% respectivamente).

Se realizó un análisis de subgrupos considerando el sexo, la edad ( $\geq 75$  ó  $< 75$  años), la raza (blanca u otras), la región geográfica (Norte América u otras), función renal (aclaramiento de creatinina  $> 60$  ó  $\leq 60$  mL/min), función hepática, estadio ISS (I, II ó III), tipo de mieloma múltiple (IgG o no-IgG), riesgo citogenético (alto o estándar) y ECOG (0, 1 ó  $\geq 2$ ). Los resultados de todos ellos fueron consistentes con el beneficio a favor de DRd obtenido en la población global. Se muestra en la figura 4.

**Figura 4. Análisis de subgrupos para SLP (forest plot) del estudio MMY3008**



Con estos resultados, el análisis de subgrupos no muestra diferencias que puedan ser tenidas en cuenta de forma fiable en la práctica clínica, por lo que el resultado atribuible a cada subgrupo es el del global del estudio.

## Seguridad

Para evaluar la seguridad de daratumumab se han utilizado los datos obtenidos del ensayo MMY3008, donde se evaluó una cohorte de 364 pacientes tratados con DRd frente a 365 pacientes en el grupo control. Se incluyen todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento incluido en el ensayo.

Prácticamente todos los pacientes presentaron algún evento adverso (EA), 100% en DRd y 99,2% en Rd, siendo el mayoritario las infecciones (86,3% con DRd vs 73,4% con Rd), principalmente bronquitis (22,1% vs 20,3%), infección del tracto respiratorio superior (22,8% vs 14,2%) y neumonía (22,5% vs 12,6%).

Otros EA que se registraron frecuentemente fueron: neutropenia (56,9% vs 42,2%), anemia (34,6% vs 37,8%), leucopenia (18,7% vs 9,3%), diarrea (56,9% vs 46%), náuseas (31,6% vs 23%), disnea (40,4% vs 28,5%), disminución del apetito (32,1% vs 24,7%) e hipertensión (10,1% vs. 3,1%).

No se observaron diferencias entre DRd y Rd en cuanto a los EA graves (62,9% vs 62,7%). Los efectos adversos graves (grado 3 ó 4) más frecuentes fueron, para DRd y Rd respectivamente, la neutropenia (50% vs. 35,3%), anemia (11,8% vs. 19,7%), linfopenia (15,1% vs. 10,7%), neumonía (13,7% vs. 7,9%), y leucopenia (11% vs. 4,9%). La incidencia de infecciones de cualquier severidad fue del 86,3% en el grupo DRd frente a 73,4% en el grupo Rd, y de infecciones grado 3-4, 32,1% y 23,3% respectivamente.

Un 7,1% de pacientes del grupo DRd y un 15,9% del grupo Rd tuvo que finalizar el tratamiento del ensayo debido a eventos adversos, y las suspensiones del tratamiento del ensayo por infecciones fue de un 0,5% y un 1,4% respectivamente. Un paciente en el grupo control (0,3%) finalizó el tratamiento del ensayo por neutropenia. 25 pacientes (6,9%) del grupo DRd y 23 pacientes (6,3%) del grupo control tuvieron un evento adverso con resultado de muerte, siendo el más común la neumonía (0,5% y 0,8% respectivamente).

Los segundos tumores primarios ocurrieron en 12 pacientes (3,3%: 2,7% tumores sólidos, 0,5% neoplasias hematológicas) del grupo DRd y en 13 pacientes (3,6%: 3% de tumores sólidos, 0,5% neoplasias hematológicas) del grupo Rd.

Las reacciones infusionales a daratumumab sucedieron en el 40,9% de los pacientes, un 2,7% fueron grado 3-4, incluyendo un paciente con hipertensión arterial grado 4. No hubo muertes por reacciones infusionales. El 98% de las reacciones infusionales ocurrieron en la primera administración y solo el paciente con la hipertensión grado 4 tuvo que abandonar el tratamiento.

No hay diferencias relevantes en el número total de muertes 6,9% vs 6,3% ocasionadas por un efecto adverso.

## DISCUSIÓN

En los pacientes con mieloma múltiple mayores de 65-70 años, las comorbilidades, el estado funcional o la presencia de insuficiencia renal asociada al propio diagnóstico, condicionan la elección del tratamiento y el hecho de no poder recibir TAPH como consolidación del tratamiento inicial. La aparición de nuevos fármacos ha supuesto la mejoría de la SLP y la SG incluso en este grupo de pacientes, permitiendo además alcanzar respuestas de mayor calidad en más pacientes (9, 24–28).

La combinación de daratumumab con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no candidatos a

trasplante de nuevo diagnóstico se evalúa en el ensayo MAIA, fase III, abierto y multicéntrico. El beneficio observado frente a lenalidomida-dexametasona en su variable principal, SLP, con un HR de 0,55 (IC95% 0,45 – 0,67), resulta de relevancia clínica. Los datos de SG confirman el beneficio, y tras una mediana de seguimiento de 64 meses, la mediana de supervivencia no se había alcanzado en el grupo de DRd mientras que fue de 65,5 meses en el grupo de Rd (HR=0,66; IC del 95%: 0,53; 0,83). Entre los pacientes que recibieron sucesivas líneas de tratamiento en el brazo control (Rd), solo un 21% (39 de 186 pacientes) se trató con esquemas que contenían daratumumab como segunda línea, y un 46% adicional (85 pacientes) recibieron esquemas con daratumumab en líneas adicionales de tratamiento.(23)

El diseño abierto puede ser una limitación en la valoración de la variable principal SLP, aunque la valoración de los resultados por un Comité de Monitorización de Datos Independiente minimiza este sesgo.

El comparador empleado, Rd, resulta adecuado pues se trata de una de las alternativas terapéuticas disponibles actualmente para estos pacientes.

La elección del tratamiento se basa en la edad del paciente, su estado funcional ECOG y la presencia o no de comorbilidades. Los pacientes  $\geq 65$  o  $< 65$  años con múltiples comorbilidades o ECOG avanzado no son candidatos a recibir tratamientos agresivos con dosis altas de quimioterapia ni TAPH. Otro factor que puede condicionar el tratamiento es la presencia de insuficiencia renal, ya que aproximadamente el 50% de los pacientes no candidatos a TAPH presentan un aclaramiento de creatinina (CICr)  $< 60$  ml/min.

Los esquemas de tratamiento para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico recomendados en las guías clínicas actualizadas de la SEHH, ESMO, y la NCCN son daratumumab + VMP (D-VMP), lenalidomida, dexametasona (Rd), daratumumab + Rd (DRd), bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd), y en caso de no estar disponibles las anteriores opciones, bortezomib, melfalán, prednisona (VMP), melfalán, prednisona, talidomida (MPT) (29–33). La combinación de bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), mostró frente a Rd en el estudio SWOG S0777 un HR en SLP de 0,712 (IC95% 0,56-0,91). La principal limitación de este estudio es que incluyó tanto a pacientes candidatos a trasplante como a no candidatos, por lo que puede ser que la población incluida presente características más favorables que en estudios restringidos a pacientes no candidatos a trasplante.

La eficacia de VMP se evaluó en el ensayo MMY-3002 (VISTA), donde se compara con melfalán y prednisona (MP). Se incluyeron 682 pacientes (344 recibieron VMP y 338 MP). La variable estudiada fue el tiempo hasta progresión, siendo la mediana para VMP de 24 meses frente a 16,6 meses para MP (HR 0,48;  $p < 0,001$ ). Se obtuvo un mayor número de RP (71% vs 35%,  $p < 0,001$ ) y RC (30% vs 5%,  $p < 0,001$ ) con VMP que con MP. La SG no se alcanzó en ninguno de los dos grupos. Posteriormente, en el análisis final, tras 5 años de seguimiento, se observó una mediana de SG de 56,4 meses con VMP frente a 43,1 meses con MP (HR 0,695;  $p = 0,00043$ ), y los índices de SG a 5 años fueron del 46,0% frente a 34,4% respectivamente (IC95% 28,9% – 39,9%), con una mediana de SLP de 18,3 vs. 14 meses (HR 0,61, IC95%: 0,49 - 0,76,  $p = 0,00001$ ). En cuanto a la seguridad, en el grupo de bortezomib se detectaron más casos de neuropatía periférica (44% vs 5%), EA gastrointestinales grado 3 y 4 (19% vs 5%) e infecciones por virus herpes zoster (13% vs 4%). El número de EA graves también fue superior con VMP (46% vs 36%). Se detectaron más casos de neoplasias primarias en pacientes tratados con VMP (6%) que con MP (4%) (24, 33, 34).

La combinación de Rd se evaluó en el estudio FIRST (MM-020), donde se comparó la terapia con Rd administrada durante 2 periodos

de tiempo diferentes (hasta progresión de la enfermedad [Rd] o durante un máximo de 18 ciclos de 28 días [Rd18]) frente a la combinación MPT candidato a TAPH. Se incluyeron 1623 pacientes (Rd = 535, Rd18 = 541 y MPT = 547). La variable principal fue la SLP, siendo la mediana para Rd de 26 meses frente a 21 meses con Rd18 (HR 0,71; IC95% 0,61-0,83) y 21,9 meses con MPT (HR 0,69; IC95% 0,59-0,80). La tasa de SG a los 3 y 4 años fue, respectivamente, de 70% y 59% con Rd, 66% y 58% con Rd18 y de 62% y 51,7% con MPT, la diferencia no fue estadísticamente significativa entre Rd y Rd18. La TRG fue superior con Rd (75%) y Rd18 (73%) que con MPT (62%) ( $p < 0,001$ ) y la DR fue superior con Rd que con Rd18 (35 vs 22,1 meses;  $p < 0,001$ ) y mayor que con MPT (22,3 meses). La mediana del tiempo hasta la segunda línea de tratamiento también confirma los datos previos de 36,7 meses vs 28,5 y 26,7 meses con Rd, Rd18 y MPT respectivamente (22). En lo referente a la seguridad, el 85% de los pacientes con Rd presentó eventos adversos (EA) de grado 3 o 4, frente al 80% con Rd18 y al 89% con MPT. Los EA más frecuentes de los esquemas con lenalidomida fueron: diarrea (45,5%), fatiga (32,8%), dolor de espalda (32,0%), astenia (28,2%), insomnio (27,6%), exantema (24,3%), disminución del apetito (23,1%), tos (22,7%), pirexia (21,4%) y espasmos musculares (20,5%). Los EA graves observados con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) con Rd y Rd18 fueron: neumonía (9,8%) e insuficiencia renal (6,3%). Los pacientes tratados con Rd presentaron mayor riesgo de desarrollar cataratas.(26, 34)

Daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP), ha obtenido mejores resultados en el estudio ALCYONE con una mediana de SLP de 36,4 meses con DVMP frente a 19,3 meses con VMP, HR 0,42 IC 95% 0,34-0,51,  $p < 0,0001$ , una tasa de RG del 90,9% frente al 73,9% (OR 2,31;  $p < 0,0001$ ), y una tasa de RC o mejor del 46% frente a 25% con VMP ( $p < 0,0001$ ). No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los grupos de tratamiento, pero los datos son consistentes con un beneficio de DVMP a los 40.1 meses de mediana de seguimiento: el 76% de pacientes seguía vivo en la rama de DVMP vs. al 65% con VMP (HR 0,60, IC 95% 0,46-0,80;  $p = 0,0003$ ). En el subgrupo de pacientes de alto riesgo citogenético la adición de daratumumab a VMP arroja ciertas dudas de un beneficio adicional, lo que también se ha observado en el estudio pivotal de Rd en primera línea, pero no en los estudios de daratumumab en líneas posteriores. Los eventos adversos observados más frecuentes con D-VMP fueron las reacciones asociadas a la infusión del fármaco y las infecciones, principalmente respiratorias. Los EA de grado 3-4 se detectaron en más casos de infecciones (23,1% vs 14,7%), principalmente neumonía (11,3% vs 4%), neuropatía periférica (1,4% vs 4,0%), y reacciones infusionales (4,9% vs NA) (35–37).

La combinación DRd en el ensayo MAIA ha conseguido mejores resultados en SLP respecto a uno de los estándares de tratamiento aprobados, Rd, con un HR de 0,55 a favor de DRd, con una  $p < 0,001$ , y una mediana de SLP de 61,9 meses en el grupo DRd vs. 34,4 meses en los datos actualizados. El brazo comparador es el mismo que en el ensayo FIRST (Rd continuo vs. Rd 18 m. vs MPT). Los resultados de Rd en el ensayo MAIA son iguales o mejores que en el FIRST, en especial en cuanto a SLP. Los datos de SG confirman el beneficio (HR=0,66; IC del 95%: 0,53; 0,83).

El esquema competidor en este contexto es D-VMP. Un metaanálisis en red que incluye las alternativas de tratamiento en primera línea en pacientes no candidatos a TAPH –si bien no incluye VRd–, expone las altas tasas de RG y la mejoría en SLP de los regímenes que incluyen daratumumab, sin que se hayan puesto en evidencia diferencias entre ambos (HR 0,77; IC 95% 0,46-1,29) (38). A falta de comparaciones directas la selección entre ambos regímenes dependerá de diferentes factores, entre los que se encuentran: el acceso al hospital (mayor frecuentación con bortezomib), polineuropatía previa, antecedentes trombóticos, etc.

El metanálisis de Cao et al (39) incluyó 23 estudios en MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante, tomando como referencia Rd. Se observó beneficio en SLP sobre Rd en tres esquemas: DRd (HR 0,57; IC95 0,43 - 0,73), D-VMP (HR 0,59; IC95 0,36 - 0,91) y VRd (0,75 (ICr 0,56-0,90). Este NMA no contempla comparaciones entre ellos, e incluye los pacientes significativamente más jóvenes del ensayo SWOG S0777. En el metanálisis de Gil et al. (40) se incluyen 10 ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo el estudio MAIA. Las alternativas que muestran mayor beneficio son DRd, D-VMP y VRd, sin que se muestren diferencias significativas entre ellas.

El metanálisis en red de la Colaboración Cochrane (41) incluyó 25 ensayos clínicos. Este metanálisis tuvo como objetivo seleccionar fármacos para el 22º Comité de Expertos de la OMS para la Selección y Utilización de Medicamentos Esenciales, y no incluyó ensayos con daratumumab al considerarse fármacos de “segunda generación” con un alto coste, y no asumibles en países en vías de desarrollo. La red presenta tres grupos inconexos, y VRd solo se pudo comparar con Rd, sin encontrar diferencias en SG (HR 0,71 IC95% 0,44-1,15) ni SLP (HR 0,71 IC95% 0,48-1,06), pese a que la comparación directa entre ambos regímenes sí la mostraba en SLP (HR 0,712; IC95% 0,56-0,91; estudio SWOG 077). Esto puede ser un artefacto debido a la pérdida de precisión del efecto inherente a la metodología de comparación indirecta.

## CONCLUSIÓN

En el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante autólogo, daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona (DRd) ha conseguido mejores resultados en supervivencia libre de progresión respecto al estándar de tratamiento aprobado, lenalidomida en combinación con dexametasona (Rd), con un HR de 0,55 a favor de DRd, con una y una mediana de SLP de 61,9 en el grupo DRd vs. 34,4 meses para Rd. DRd alcanzó mayores tasas de respuesta y EMR negativa: RC o mejor 17,1% vs. 12,5% para Rd, MBRP o mejor de 31,8% vs. 28,2% para Rd, EMR negativa 24,2% vs. 7,3% para Rd ( $p < 0,001$  para todas las comparaciones).

Los datos de SLP, SG, tasa global de respuestas y EMR negativa son clínicamente relevantes. Los resultados son consistentes en todos los subgrupos.

Los eventos adversos graves se produjeron en proporción similar en el grupo DRd vs. Rd, 62,9% vs. 62,7%, siendo los más frecuentes la neutropenia 50% vs. 35,3%, la linfopenia con 15,1% vs. 10,7%, la neumonía, 13,7% vs. 7,9%, y la leucopenia, 11% vs. 4,9%, respectivamente. Las reacciones infusionales graves a daratumumab sucedieron en el 2,7% de los pacientes, la práctica totalidad (98%) en la primera administración, solo un paciente tuvo que abandonar el tratamiento por este motivo. La incidencia de infecciones fue mayor para el grupo de daratumumab: 86,3% vs 73,4%, y de infecciones grado 3-4, 32,1% y 23,3%. El perfil de toxicidad y seguridad fue el esperado para la adición de daratumumab a Rd. La suspensión del tratamiento por eventos adversos sucedió en el 7,1% de los pacientes del brazo DRd vs. 15,9% en el brazo control.

A la vista de los datos expuestos, en ausencia de comparaciones directas, y a pesar de las limitaciones inherentes a las comparaciones indirectas ajustadas disponibles, D-Rd, D-VMP y VRD son alternativas de alta eficacia en esta indicación, sin que pueda considerarse una diferencia relevante de una sobre las otras en beneficio o riesgo.

La estrategia de selección del tratamiento inicial en estos pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un TAPH, debería tener en cuenta las comorbilidades presentes y

toxicidades esperables, la agresividad de la enfermedad al diagnóstico, el riesgo citogenético y la presencia de enfermedad extramedular u otros factores de riesgo clínico, así como el plan terapéutico global en caso de progresión o recaída futura.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de DARZALEX® (daratumumab) en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.*

*La elección entre DARZALEX® (daratumumab) en combinación con lenalidomida y dexametasona y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo, J. Blade, G. Merlini, M.-V. Mateos, S. Kumar, J. Hillengass, E. Kastritis, P. Richardson, O. Landgren, B. Paiva, A. Dispenzieri, B. Weiss, X. LeLeu, S. Zweegman, S. Lonial, L. Rosinol, E. Zamagni, S. Jagannath, O. Sezer, S. Y. Kristinsson, J. Caers, S. Z. Usmani, J. J. Lahuerta, H. E. Johnsen, M. Beksac, M. Cavo, H. Goldschmidt, E. Terpos, R. A. Kyle, K. C. Anderson, B. G. M. Durie, J. F. S. Miguel, International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* **15**, e538-548 (2014).
2. R. A. Kyle, S. V. Rajkumar, Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* **23**, 3-9 (2009).
3. S. Swerdlow, E. Campo, *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues World Health Organization Classification of Tumours* (Lyon, ed. 4th, 2017; <https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=70&codcch=24002>).
4. IARC - WHO. CANCER FACT SHEETS (2018), (available at <http://gco.iarc.fr/today/home>).
5. Myeloma - Cancer Stat Facts. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute (NCI. NIH. 2020). *SEER*, (available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>).
6. Cifras del cáncer en España | SEOM - Día Mundial del Cáncer 2020. *SEOM | Día Mundial del Cáncer 2020*, (available at <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>).
7. S. K. Kumar, S. V. Rajkumar, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, S. R. Hayman, F. K. Buadi, S. R. Zeldenrust, D. Dingli, S. J. Russell, J. A. Lust, P. R. Greipp, R. A. Kyle, M. A. Gertz, Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* **111**, 2516-2520 (2008).
8. S. Y. Kristinsson, O. Landgren, P. W. Dickman, A. R. Derolf, M. Bjorkholm, Patterns of Survival in Multiple Myeloma: A Population-Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003. *J Clin Oncol.* **25**, 1993-1999 (2007).
9. S. Y. Kristinsson, W. F. Anderson, O. Landgren, Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years. *Leukemia.* **28**, 1346-1348 (2014).
10. E. M. Ocio, P. G. Richardson, S. V. Rajkumar, A. Palumbo, M. V. Mateos, R. Orłowski, S. Kumar, S. Usmani, D. Roodman, R. Niesvizky, H. Einsele, K. C. Anderson, M. A. Dimopoulos, H. Avet-Loiseau, U.-H. Mellqvist, I. Turesson, G. Merlini, R. Schots, P. McCarthy, L. Bergsagel, C. S. Chim, J. J. Lahuerta, J. Shah, A. Reiman, J. Mikhael, S. Zweegman, S. Lonial, R. Comenzo, W. J. Chng, P. Moreau, P. Sonneveld, H. Ludwig, B. G. M. Durie, J. F. S. Miguel, New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia.* **28**, 525-542 (2014).
11. I. Turesson, M. Bjorkholm, C. H. Blimark, S. Kristinsson, R. Velez, O. Landgren, Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival. *Eur. J. Haematol.* (2018), doi:10.1111/ejh.13083.
12. S. K. Kumar, M. A. Dimopoulos, E. Kastritis, E. Terpos, H. Nahi, H. Goldschmidt, J. Hillengass, X. Leleu, M. Beksac, M. Alsina, A. Oriol, M. Cavo, E. M. Ocio, M. V. Mateos, E. K. O'Donnell, R. Vij, H. M. Lokhorst, N. W. C. J. van de Donk, C. Min, T. Mark, I. Turesson, M. Hansson, H. Ludwig, S. Jagannath, M. Delforge, C. Kyriakou, P. Hari, U. Mellqvist, S. Z. Usmani, D. Dytfeld, A. Z. Badros, P. Moreau, K. Kim, P. R. Otero, J. H. Lee, C. Shustik, D. Waller, W. J. Chng, S. Ozaki, J.-J. Lee, J. de la Rubia, H. S. Eom, L. Rosinol, J. J. Lahuerta, A. Sureda, J. S. Kim, B. G. M. Durie, Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia.* **31**, 2443-2448 (2017).
13. P. G. Richardson, V. T. M. Hungria, S.-S. Yoon, M. Beksac, M. A. Dimopoulos, A. Elghandour, W. W. Jedrzejczak, A. Guenther, T. N. Nakorn, N. Siritanaratkul, R. L. Schlossman, J. Hou, P. Moreau, S. Lonial, J. H. Lee, H. Einsele, M. Sopala, B.-R. Bengoudifa, C. Corrado, F. Binlich, J. F. San-Miguel, Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood.* **127**, 713-721 (2016).
14. H. M. Lokhorst, T. Plesner, J. P. Laubach, H. Nahi, P. Gimsing, M. Hansson, M. C. Minnema, U. Lassen, J. Krejcik, A. Palumbo, N. W. C. J. van de Donk, T. Ahmadi, I. Khan, C. M. Uhlar, J. Wang, A. K. Sasser, N. Losic, S. Lisby, L. Basse, N. Brun, P. G. Richardson, Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1207-1219 (2015).
15. S. Lonial, B. M. Weiss, S. Z. Usmani, S. Singhal, A. Chari, N. J. Bahlis, A. Belch, A. Krishnan, R. A. Vescio, M. V. Mateos, A. Mazumder, R. Z. Orłowski, H. J. Sutherland, J. Bladé, E. C. Scott, A. Oriol, J. Berdeja, M. Gharibo, D. A. Stevens, R. LeBlanc, M. Sebag, N. Callander, A. Jakubowiak, D. White, J. de la Rubia, P. G. Richardson, S. Lisby, H. Feng, C. M. Uhlar, I. Khan, T. Ahmadi, P. M. Voorhees, Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* **387**, 1551-1560 (2016).
16. A. K. Zaleta, M. F. Miller, J. S. Olson, E. Y. N. Yuen, T. W. LeBlanc, C. E. Cole, S. McManus, J. S. Buzaglo, Symptom Burden, Perceived Control, and Quality of Life Among Patients Living With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Canc Netw.* **18**, 1087-1095 (2020).
17. R. Chakraborty, N. S. Majhail, Treatment and disease-related complications in multiple myeloma: Implications for survivorship. *Am. J. Hematol.* **95**, 672-690 (2020).
18. P. V. Barre, G. Padmaja, S. Rana, null Tiamongla, Stress and Quality of Life in Cancer Patients: Medical and Psychological Intervention. *Indian J Psychol Med.* **40**, 232-238 (2018).
19. E. Basch, C. Geoghegan, S. J. Coons, A. Gnanasakthy, A. F. Slagle, E. J. Papadopoulos, P. G. Klutz, Patient-Reported Outcomes in Cancer Drug Development and US Regulatory Review: Perspectives From Industry, the Food and Drug Administration, and the Patient. *JAMA Oncol.* **1**, 375-379 (2015).

20. European Medicines Agency - Find medicine - Darzalex, (available at [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004077/human\\_med\\_001979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004077/human_med_001979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)).
21. T. Facon, S. Kumar, T. Plesner, R. Z. Orlowski, P. Moreau, N. Bahlis, S. Basu, H. Nahi, C. Hulin, H. Quach, H. Goldschmidt, M. O'Dwyer, A. Perrot, C. P. Venner, K. Weisel, J. R. Mace, N. Raje, M. Attal, M. Tiab, M. Macro, L. Frenzel, X. Leleu, T. Ahmadi, C. Chiu, J. Wang, R. Van Rempelbergh, C. M. Uhlar, R. Kobos, M. Qi, S. Z. Usmani, MAIA Trial Investigators, Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **380**, 2104–2115 (2019).
22. Janssen Research & Development, LLC, “A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy” (Clinical trial registration NCT02252172, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2020), (available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252172>).
23. T. Facon, S. K. Kumar, T. Plesner, R. Z. Orlowski, P. Moreau, N. Bahlis, S. Basu, H. Nahi, C. Hulin, H. Quach, H. Goldschmidt, M. O'Dwyer, A. Perrot, C. P. Venner, K. Weisel, J. R. Mace, N. Raje, M. Tiab, M. Macro, L. Frenzel, X. Leleu, T. Ahmadi, J. Wang, R. Van Rempelbergh, C. M. Uhlar, B. Tromp, M. Delioukina, J. Vermeulen, S. Z. Usmani, 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.* **22**, 1582–1596 (2021).
24. A. Palumbo, K. Anderson, Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1046–1060 (2011).
25. M.-V. Mateos, P. G. Richardson, R. Schlag, N. K. Khuageva, M. A. Dimopoulos, O. Shpilberg, M. Kropff, I. Spicka, M. T. Petrucci, A. Palumbo, O. S. Samoilova, A. Dmoszynska, K. M. Abdulkadyrov, R. Schots, B. Jiang, D. L. Esseltine, K. Liu, A. Cakana, H. van de Velde, J. F. S. Miguel, Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Compared With Melphalan and Prednisone in Previously Untreated Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Impact of Subsequent Therapy in the Phase III VISTA Trial. *JCO.* **28**, 2259–2266 (2010).
26. L. Benboubker, M. A. Dimopoulos, A. Dispenzieri, J. Catalano, A. R. Belch, M. Cavo, A. Pinto, K. Weisel, H. Ludwig, N. Bahlis, A. Banos, M. Tiab, M. Delforge, J. Cavenagh, C. Galdes, J.-J. Lee, C. Chen, A. Oriol, J. de la Rubia, L. Qiu, D. J. White, D. Binder, K. Anderson, J.-P. Femand, P. Moreau, M. Attal, R. Knight, G. Chen, J. Van Oostendorp, C. Jacques, A. Ervin-Haynes, H. Avet-Loiseau, C. Hulin, T. Facon, FIRST Trial Team, Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N. Engl. J. Med.* **371**, 906–917 (2014).
27. C. H. Blimark, I. Turesson, A. Genell, L. Ahlberg, B. Björkstrand, K. Carlson, K. Forsberg, G. Juliusson, O. Linder, U.-H. Mellqvist, H. Nahi, S. Y. Kristinsson, Swedish Myeloma Registry, Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica.* **103**, 506–513 (2018).
28. T. Facon, M. A. Dimopoulos, A. Dispenzieri, J. V. Catalano, A. Belch, M. Cavo, A. Pinto, K. Weisel, H. Ludwig, N. J. Bahlis, A. Banos, M. Tiab, M. Delforge, J. D. Cavenagh, C. Galdes, J.-J. Lee, C. Chen, A. Oriol, J. De La Rubia, D. White, D. Binder, J. Lu, K. C. Anderson, P. Moreau, M. Attal, A. Perrot, B. Arnulf, L. Qiu, M. Roussel, E. Boyle, S. Manier, M. Mohty, H. Avet-Loiseau, X. Leleu, A. Ervin-Haynes, G. Chen, V. Houck, L. Benboubker, C. Hulin, Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood.* **131**, 301–310 (2018).
29. J. De La Rubia, M. V. Mateos, J. Bladé, J. J. Lahuerta, J. San Miguel, Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma (2021), (available at <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2021/06/15/Guia-Mieloma-Multiple-21-04-2021.pdf>).
30. M. A. Dimopoulos, P. Moreau, E. Terpos, M. V. Mateos, S. Zweegman, G. Cook, M. Delforge, R. Hájek, F. Schjesvold, M. Cavo, H. Goldschmidt, T. Facon, H. Einsele, M. Boccadoro, J. San-Miguel, P. Sonneveld, U. Mey, EHA Guidelines Committee. Electronic address: [guidelines@ehaweb.org](mailto:guidelines@ehaweb.org), ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org), Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* **32**, 309–322 (2021).
31. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 5. 2022 — March 9, 2022, (available at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf)).
32. J. F. San Miguel, R. Schlag, N. K. Khuageva, M. A. Dimopoulos, O. Shpilberg, M. Kropff, I. Spicka, M. T. Petrucci, A. Palumbo, O. S. Samoilova, A. Dmoszynska, K. M. Abdulkadyrov, R. Schots, B. Jiang, M.-V. Mateos, K. C. Anderson, D. L. Esseltine, K. Liu, A. Cakana, H. van de Velde, P. G. Richardson, Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **359**, 906–917 (2008).
33. J. F. San Miguel, R. Schlag, N. K. Khuageva, M. A. Dimopoulos, O. Shpilberg, M. Kropff, I. Spicka, M. T. Petrucci, A. Palumbo, O. S. Samoilova, A. Dmoszynska, K. M. Abdulkadyrov, M. Delforge, B. Jiang, M.-V. Mateos, K. C. Anderson, D.-L. Esseltine, K. Liu, W. Deraedt, A. Cakana, H. van de Velde, P. G. Richardson, Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* **31**, 448–455 (2013).
34. Ficha técnica de lenalidomida (Revlimid®) (2018), (available at [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_es.pdf)).
35. M.-V. Mateos, M. A. Dimopoulos, M. Cavo, K. Suzuki, A. Jakubowiak, S. Knop, C. Doyen, P. Lucio, Z. Nagy, P. Kaplan, L. Pour, M. Cook, S. Grosicki, A. Crepaldi, A. M.





- Liberati, P. Campbell, T. Shelekhova, S.-S. Yoon, G. Iosava, T. Fujisaki, M. Garg, C. Chiu, J. Wang, R. Carson, W. Crist, W. Deraedt, H. Nguyen, M. Qi, J. San-Miguel, ALCYONE Trial Investigators, Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **378**, 518–528 (2018).
36. M.-V. Mateos, M. Cavo, J. Blade, M. A. Dimopoulos, K. Suzuki, A. Jakubowiak, S. Knop, C. Doyen, P. Lucio, Z. Nagy, L. Pour, M. Cook, S. Grosicki, A. Crepaldi, A. M. Liberati, P. Campbell, T. Shelekhova, S.-S. Yoon, G. Iosava, T. Fujisaki, M. Garg, M. Krevvata, Y. Chen, J. Wang, A. Kudva, J. Ukropec, S. Wroblewski, M. Qi, R. Kobos, J. San-Miguel, Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* **395**, 132–141 (2020).
  37. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante IPT, 35/2019. V1, 8 (2019).
  38. W. Xu, D. Li, Y. Sun, X. Ran, B. Wang, W. Wu, Z. Sheng, L. Liu, Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis. *Eur. J. Haematol.* **103**, 542–551 (2019).
  39. Y. Cao, N. Wan, Z. Liang, J. Xie, S. Wang, T. Lin, T. Zhang, J. Jiang, 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.* **19**, e478–e488 (2019).
  40. M. D. Gil-Sierra, V. Gimeno-Ballester, S. Fenix-Caballero, E. J. Alegre-Del Rey, Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur. J. Haematol.* **105**, 56–65 (2020).
  41. V. Piechotta, T. Jakob, P. Langer, I. Monsef, C. Scheid, L. J. Estcourt, S. Ocheni, S. Theurich, K. Kuhr, B. Scheckel, A. Adams, N. Skoetz, Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* **2019** (2019), doi:10.1002/14651858.CD013487.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Jesús Martín Sánchez.** Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Complejo Asistencial de Zamora. SACyL

### **Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

### **Comunidad Autónoma de Andalucía**

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

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