

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/57/2022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de carfilzomib (Kyprolis®) en combinación con daratumumab y dexametasona (esquema DaraKd) para pacientes con Mieloma Múltiple en Recaída y/o Refractario

Fecha de publicación: 11 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

El Mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación clonal en la médula ósea de células plasmáticas que generalmente producen y secretan una paraproteína clonal que puede ser detectada en el suero o en la orina (1).

Constituye el 1%-1,8% de todos los cánceres, siendo la segunda neoplasia hematológica más frecuente con una incidencia estimada en Europa del 4,5-6/10000 habitantes/año (2). La edad media en el momento del diagnóstico es de 65-70 años y menos del 15% de los casos se dan en pacientes menores de 50 años (3,4). En España la incidencia estimada del MM para el año 2020 es de 3198 casos (1861 en varones y 1337 en mujeres) (5).

El MM es una entidad clínica muy heterogénea que presenta característicamente daño orgánico consistente en anemia, insuficiencia renal, lesiones óseas y/o hipercalcemia. El *International Myeloma Working Group* (IMWG) identificó unos biomarcadores para definir un grupo de pacientes que en ausencia de daño orgánico presentan un riesgo de progresión a MM sintomático del 80% en los dos primeros años tras el diagnóstico (infiltración medular por células plasmáticas > 60%, ratio cadena ligera libre involucrada/no involucrada > 100, presencia de al menos >1 lesión focal mayor o igual a 5mm en la RNM corporal)(6) que deben ser considerados como MM sintomáticos y en los que está indicado el inicio de tratamiento.

El pronóstico del MM se puede determinar mediante el ISS (*International Staging System*), basado en los valores de albúmina y B2 microglobulina al diagnóstico y el R-ISS que incorpora los niveles de la lactato deshidrogenasa (LDH) y las alteraciones citogenéticas por FISH (delección 17p, la t(4;14) y la t(14;16) (7). Además de los cambios citogenéticos incluidos en el R-ISS, la presencia de la t(14;20), y las ganancias y pérdidas de 1p también se asocian a un peor pronóstico en el MM (8).

El objetivo principal del tratamiento del paciente con MM, como en general de todos los tratamientos antineoplásicos, debe ser mejorar la supervivencia global (SG) y la calidad de vida. Alcanzar la mayor profundidad de respuesta, especialmente alcanzar valores indetectables de Enfermedad Mínima Residual negativa (EMR) medida por técnicas de citometría de flujo o moleculares de alta

sensibilidad (NGS) que pueden impactar positivamente en la Supervivencia libre de progresión (SLP) y SG (9,10).

A pesar de la mejoría significativa en los últimos años del pronóstico de esta enfermedad, con la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas en la primera línea que incluyen inhibidores proteosómicos (IP), inmunomodulares (IMiDs) y anticuerpos monoclonales, el MM se sigue considerando una enfermedad incurable en la que la mayoría de los pacientes recaen incluso tras haber alcanzado remisión completa (1).

La elección del mejor esquema de tratamiento en la recaída se debe realizar en base a una serie de factores como la edad, comorbilidades, estado general, tratamientos previos recibidos, tiempo hasta la progresión, así como características clínicas y biológicas de la recaída que puedan indicar mayor o menor agresividad (11).

En los últimos años, se han aprobado nuevos fármacos para el tratamiento del Mieloma Múltiple en recaída y/o refractario (MMRR) como carfilzomib (K), ixazomib, daratumumab (Dara) y pomalidomida. Para las recaídas más tempranas las combinaciones basadas en lenalidomida (carfilzomib con lenalidomida y dexametasona (KRd), daratumumab con lenalidomida y dexametasona (DaraRd)) han demostrado superioridad respecto al grupo control de lenalidomida y dexametasona (Rd) tanto en términos de SLP como en tasa de respuestas y profundidad de las mismas. Sin embargo, la lenalidomida en la actualidad es un fármaco ampliamente utilizado en la primera línea (tanto en el paciente candidato a Trasplante de Progenitores hematopoyéticos (TPH) si bien no tiene indicación autorizada en candidatos a trasplante) como terapia de mantenimiento post-trasplante, como en el paciente mayor en combinación con dexametasona sola (Rd) o con bortezomib y dexametasona (VRd) en no candidatos a trasplante, por lo que un grupo de los pacientes se volverán refractarios al fármaco durante el tratamiento (11,12). Es necesario por tanto buscar opciones terapéuticas que permitan rescatar adecuadamente a este grupo de pacientes cada vez más frecuente en la práctica diaria.

CARFILZOMIB (KYPROLIS®)

Carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos una línea de tratamiento previo (13).

Además, carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola, ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo (13).

Únicamente será objeto de este informe la indicación en combinación con daratumumab y dexametasona.

Carfilzomib se presenta como polvo para solución en perfusión.

Carfilzomib se administra por vía intravenosa en dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 del ciclo) seguido de un periodo de descanso de 12 días (días 17 a 28). Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento (13).

La dosis inicialmente recomendada de carfilzomib es de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg), administrada por vía intravenosa una vez al día en infusión de 30 minutos en los días 1 y 2 del ciclo 1. A partir del día 8 del ciclo 1 y subsiguientes dosis si se tolera se aumentará a 56 mg/m² (dosis máxima 123 mg) (13).

Daratumumab se administra en perfusión intravenosa. La dosis recomendada de daratumumab es de 16 mg/kg de peso. Se divide la primera dosis en dos infusiones de 8 mg/kg en los días 1 y 2 del ciclo 1. Posteriormente daratumumab se administra semanalmente en los días 8, 15 y 22 del ciclo 1, y días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2. Posteriormente cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos 3 a 6) y cada 4 semanas a partir del ciclo 7 y subsiguientes.

La dexametasona se administra a 20 mg vía oral o intravenosa días 1, 2, 8, 9 y 15 y 16 y 40 mg en el día 22 del ciclo. Para los pacientes mayores de 75 años se reducirá a 20 mg semanales tras la primera semana.

Puede ser necesario modificar la dosis y/o la pauta de tratamiento en función de la tolerancia individual. El tratamiento se puede continuar hasta progresión o hasta que se produzca toxicidad inaceptable (13).

En todos los casos se recomienda hidratación previa (y posterior si fuera necesario), principalmente en el primer ciclo para reducir el riesgo de toxicidad renal o síndrome de lisis tumoral no siendo necesaria en los días en los que se administre de forma concomitante el daratumumab intravenoso (13).

Previo a la infusión de daratumumab se deben administrar corticoides, antipiréticos y antihistamínicos para prevenir la aparición de reacciones relacionadas con la infusión (IRR).

Se debe prescribir profilaxis antiviral para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zoster y en algunos pacientes pueden ser necesarias medidas profilácticas antitrombóticas (13).

Farmacología

Carfilzomib es un tetrapéptido con un grupo epoxicetona inhibidor del proteosoma que de forma selectiva e irreversible se une al extremo N-terminal de la treonina que contiene los sitios activos del proteosoma 20S, la partícula nuclear proteolítica en el proteosoma 26S. Carfilzomib muestra poca o ninguna actividad frente a las otras clases de proteasas (13).

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano Ig G1k que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del MM así como en otros tipos celulares y tejidos a diversos niveles (14).

La potencial interacción farmacológica entre carfilzomib y daratumumab es baja debido principalmente a los diferentes mecanismos de eliminación (13).

Eficacia

La evidencia de la eficacia de carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona en el tratamiento del MM en pacientes que hayan recibido al menos una terapia previa deriva del ensayo pivotal fase 3 20160275 (CANDOR) (13, 15, 16).

El estudio CANDOR fue un ensayo clínico de superioridad, aleatorizado, multicéntrico, abierto, que comparó carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona (DaraKd) frente a carfilzomib/dexametasona (Kd) en pacientes con MM en recaída y/o refractarios (MMRR) que habían recibido entre 1 y 3 líneas de tratamiento previos.

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años de edad, con MM en recaída o progresión tras la última línea de tratamiento con enfermedad medible, debiendo cumplir al menos uno de los siguientes criterios dentro de los 21 días previos a la aleatorización: 1) En MM Ig G, niveles de proteína M en suero $>$ o igual a 1,0 gr/dL, 2) en MM subtipos Ig A, Ig D o Ig E, niveles de proteína M mayores o iguales a 0,5 gr/dL, 3) presencia de proteína M en orina de 24 horas $>$ o igual a 200 mg, 4) en pacientes sin enfermedad medible en suero o orina, cadenas ligeras libres (SFLC) $>$ o igual a 100 mg/L con un ratio kappa/lambda alterado.

Los pacientes debían tener un ECOG 0-2, recuento absoluto de neutrófilos $> 1000/\text{mm}^3$, plaquetas $> 75000/\text{m}^3$, aclaramiento de creatinina (ClCr) > 20 ml/min, bilirrubina total $< 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN), valores de ALT y AST $< 2,5$ LSN, y Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) $>$ o igual al 40% evaluado mediante ecocardiograma transtorácico.

Los pacientes debían haber recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento previos (el tratamiento de inducción seguido de TPH y la terapia de consolidación/mantenimiento se consideraron como una línea de tratamiento) y se permitía tratamiento previo con carfilzomib o anticuerpo monoclonal anti CD38. Los pacientes con trasplante alógeno previo no debían tener enfermedad injerto contra

huésped activa o estar en tratamiento con terapia inmunosupresora.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que habían recibido cirugía mayor en los 28 días previos a la aleatorización, radioterapia, con infección grave 14 días antes de entrar al estudio, infección activa por hepatitis B, C o HIV, con Macroglobulinemia de Waldstrom, MM subtipo Ig M, síndrome de POEMs, leucemia de células plasmáticas, amiloidosis primaria y síndrome mielodisplásico así como la presencia de otra neoplasia en los 5 años previos al estudio. Así mismo fueron excluidos aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada (incluido Hipertensión Arterial no controlada definida con una Tensión Arterial sistólica promedio >159 mmHg o diastólica > 99 mmHg a pesar de tratamiento óptimo), enfermedad pulmonar infiltrativa, Hipertensión pulmonar y Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica con FEV1 <50% o historia de asma recurrente moderado a severo en los dos últimos años.

Los pacientes se aleatorizaron 2:1 a recibir carfilzomib, dexametasona y daratumumab (KdD) frente a carfilzomib y dexametasona (Kd). La aleatorización se estratificó según el estadio ISS (1 o 2 vs. 3), la exposición previa a IP (sí vs. no), número de líneas de tratamiento previos (1 vs. ≥ 2) y la exposición previa a un anticuerpo monoclonal anti CD38 (sí vs. no).

Carfilzomib se administró en infusión de 30 minutos en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (dosis inicial de 20 mg/m² en los días 1 y 2 el ciclo 1 y 56 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1 si se había tolerado la dosis inicial de 20 mg/m²). En los siguientes ciclos carfilzomib 56 mg/m² se administró los días 1,2, 8, 9, 15 y 16. Daratumumab se administró en infusión intravenosa a dosis de 16mg/kg, dividida en dos (8mg/Kg) días 1 y 2 del primero ciclo, y posteriormente de forma semanal durante los 2 primeros ciclos, cada 2 semanas entre los ciclos 3 a 6 y cada 4 semanas a partir del ciclo 7. Dexametasona fue administrada a dosis de 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 del ciclo y 40 mg semanal el día 22 del ciclo. Este esquema de tratamiento se mantuvo hasta progresión o toxicidad.

Se permitieron modificaciones de dosis de uno o varios de los medicamentos por motivos de seguridad así como uso de factor estimulante de colonias, eritropoyetina, y bisfosfonatos.

Los pacientes asignados al grupo DaraKd recibían premedicación antes de la administración de daratumumab y, en caso necesario, también después para minimizar las reacciones relacionadas con la infusión.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), según los criterios del IMWG. Entre las variables secundarias se incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG), y la tasa de RC con enfermedad mínima Residual (EMR) (evaluada a los 12 meses según los criterios de respuesta del IMWG mediante NGS alcanzando una sensibilidad de 10-5).

Se aleatorizaron un total de 466 pacientes, 312 al grupo DaraKd y 154 al grupo control (Kd).

Las características demográficas y de la enfermedad eran similares en ambos grupos de tratamiento, excepto el porcentaje de pacientes que había recibido un trasplante autólogo previo, siendo mayor en el grupo DaraKd (62,5%) que en el de Kd (48,7%) y el porcentaje de pacientes que había recibido tratamiento previo con lenalidomida, siendo inferior en el grupo DaraKd (39,4%) que en el control (48,1%). La mediana de edad era de 64 años (29-84 años), siendo únicamente un 9,2% mayor de 75 años. El 78,5% era de raza blanca, y el 57,5% eran varones. El 94,8% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1 y el 4,7% tenía un ECOG 2.

En cuanto al estadiaje basado en clasificación ISS, el 81,3% presentaba un ISS I o II y un 18,7% estadio ISS III. El 15,9% de los pacientes presentaba una citogenética de alto riesgo (t(4;14) t(14;16) o delección 17p) y hasta en un 51% de los pacientes el riesgo citogenético era desconocido.

La mediana de regímenes previos fue de 2. El 55,8% de los pacientes habían sido refractarios a su tratamiento previo. Un 42,3% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con lenalidomida (33% eran refractarios) y un 92,1% había recibido tratamiento previo con inhibidores proteosómicos (33,7% eran refractarios a algún régimen previo con IP) y únicamente 1 paciente en el grupo de DaraKd había recibido tratamiento previo con anticuerpo monoclonal anti CD38.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

En el análisis primario (14 Julio 2019) DaraKd mostró beneficio en SLP frente a Kd con un HR 0,630 (IC del 95%: 0,464-0,854; p=0,0014) y una mediana de SLP no alcanzada en el brazo de DaraKd y de 15,8 meses en el grupo de Kd con un NNT de 7. Según medición de área bajo la curva, la media estimada del beneficio en SLP fue 1,65 meses en 21 meses. Los resultados de eficacia se muestran en las tablas 2 y 3 del anexo.

El análisis de subgrupos para la variable principal presenta resultados consistentes en todos los subgrupos con el beneficio a favor de DaraKd obtenido en la población global. En relación al análisis de subgrupos pre-especificados, los resultados fueron consistentes en casi todos los grupos. En pacientes que habían recibido previamente lenalidomida (42,3%), la mediana de SLP no fue alcanzada en el grupo DaraKd, frente a 12,1 meses en el brazo comparador (HR 0,53; IC 95% 0,34-0,80). En pacientes refractarios a lenalidomida (33%), la mediana de SLP fue NE en el grupo DaraKd frente a 11,1 meses en el brazo de Kd (HR 0,45; IC 95% 0,28-0,74). Los datos disponibles sobre la población de edad avanzada (>75 años) son limitados. En el estudio se incluyeron un total de 43 pacientes de más de 75 años (25 en DaraKd y 18 en Kd) con un HR de 1,459 (IC 95%: 0,5045-4,223) en la SLP.

La tasa de respuestas globales del grupo de DaraKd fue del 84,3% y del 74,7% en el grupo de Kd. No se observaron diferencias entre el tiempo medio hasta la respuesta para ambos grupos de tratamiento. La tasa de Remisiones completas (RC) fue de 28,5% frente al 10,4% con una

incidencia de RC con EMR negativa a los 12 meses de 12,5 vs 1,3% ($p < 0,0001$) (ver tablas 2 y 3 del anexo).

La duración media de la respuesta no se alcanzó para el grupo DaraKd en el momento del análisis frente a 16,6 meses para el grupo control. La mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento no fue estimable para el grupo DaraKd y fue de 17,3 meses para el grupo control.

Con una mediana de seguimiento de 17,2 y 17,1 meses aproximadamente, los datos de SG no eran maduros en el momento del análisis intermedio y no se había alcanzado la mediana de SG en ambos grupos de tratamiento. La diferencia no estadísticamente significativa entre ellos obtuvo un HR 0,745 (IC 95% 0,491, 1,131; $p = 0,0836$) (ver tablas 2 y 3 del anexo). El porcentaje de supervivientes fue de 79,9% en el brazo de DaraKd frente al 74,4% en el brazo control a los 18 meses.

El análisis de datos fue realizado de forma enmascarada por un Comité de Revisión Independiente, localmente por los investigadores y por el patrocinador mediante un algoritmo informático validado (Onyx Response Computer (ORCA)). Un análisis de sensibilidad demostró una alta concordancia entre ellos.

Seguridad

Los resultados de seguridad de carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona derivan del ensayo clínico fase 3 CANDOR ($n=466$) donde un total de 461 pacientes fueron tratados con al menos 1 dosis del producto de investigación (13, 15, 16). La duración media de tratamiento para cualquier producto de investigación del estudio (carfilzomib, daratumumab o dexametasona) fue de 79,3 semanas para los pacientes del grupo DaraKd frente a 40,3 semanas para el grupo Kd.

Se observó al menos 1 evento adverso en el 99,4% de los pacientes del grupo DaraKd y en el 96,1% de los pacientes de Kd.

Los efectos adversos más frecuentes fueron trombocitopenia (37,3% vs 29,4%), diarrea (31,5% vs 14,4%), infecciones del tracto respiratorio superior (29,2% vs 22,9%), astenia (24,4% vs 18,3%), náuseas (18,2% vs 13,1%), neumonía (17,9% vs 12,4%), insomnio (17,9% vs 11,1%), bronquitis (16,9% vs 11,8%), y neuropatía periférica (6,5% vs 1,3%).

Además de una mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio, también se observaron mayor frecuencia de infecciones oportunistas en los pacientes que reciben DaraKd frente a los que reciben Kd (9,4% frente 3,9%) siendo las más frecuentes el herpes zoster, la candidiasis oral, el herpes oral y el herpes simple.

La incidencia de eventos adversos de grado ≥ 3 en el grupo DaraKd fue más elevada en comparación con el grupo Kd (82,1% vs 73,9%), eventos adversos graves (56,2% vs 45,8%) y eventos adversos fatales (9,7% vs 5,2%). Los acontecimientos adversos graves más frecuentes en el grupo de DaraKd con comparación con el grupo Kd fueron

anemia (2% vs 1%), diarrea (2% vs 0%), pirexia (4% vs 2%), neumonía (12% vs 9%), gripe (4% vs 1%), sepsis (4% vs 1%) y bronquitis (2% vs 0%).

La toxicidad hematológica más frecuente fue la trombocitopenia, $>$ grado 3 o superior en un 24,4% en el grupo de DaraKd y de un 16,3% en el grupo Kd con un nadir plaquetario en el día 8 y 15 de cada ciclo de 28 días y con normalización frecuente del recuento plaquetario en el siguiente ciclo.

En los estudios clínicos con carfilzomib, la insuficiencia cardíaca se notificó en el 5% de los pacientes y, el infarto agudo de miocardio en el 1% de los pacientes. Estos eventos se produjeron generalmente en una fase temprana del tratamiento (< 5 ciclos).

En el estudio CANDOR, la incidencia general de trastorno cardíacos en el subgrupo de pacientes con trastornos vasculares previos o hipertensión previa fue del 29,9% frente al 19,8% (DaraKd en comparación con Kd) y del 30,6% frente al 18,1% respectivamente. La HTA grado > 3 o superior fue más frecuente en el grupo de pacientes con DaraKd (17,9%) comparado con el grupo Kd (13,7%). En lo que respecta a los eventos cardíacos mortales, la incidencia fue del 1,9% frente al 0,0% (Kd frente Kd).

La tasa de IRR fue mayor en el grupo de pacientes con DaraKd (7,8%) comparado con el grupo Kd (2%) con un 0,6% de IRR grado 3 o mayor en los sujetos con Kd (0% en el grupo control).

La incidencia de síndrome de lisis tumoral fue similar en ambos grupos de tratamiento (1% vs 0,7%), todas mayores de grado 3.

Los episodios tromboembólicos venosos fueron observados en el 6,2% de los pacientes de DaraKd y en un 11,1% de los pacientes de Kd. Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3 o superior en un 1,9% de pacientes del grupo DaraKd frente a un 6,5% en el grupo Kd.

La tasa de discontinuaciones por efectos adversos fue similar entre ambos brazos de tratamiento en el análisis primario del CANDOR. En el análisis posterior se observó una mayor incidencia de discontinuación por efectos adversos en el grupo DaraKd (23,4% vs. 21,6%). Un 25% de los pacientes del brazo DaraKd y un 19,6% del brazo de tratamiento Kd precisaron reducción de dosis de carfilzomib siendo los principales efectos adversos que motivaron esas discontinuaciones la hipertensión arterial, la disnea y la astenia.

Los casos de fallecimiento por acontecimientos adversos ocurridos en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis del tratamiento del estudio representaron un 10% de los pacientes en el grupo de DaraKd frente al 5% de los pacientes del grupo de Kd. La causa de muerte más común entre los pacientes de los dos grupos (DaraKd frente a Kd) fueron las infecciones e infestaciones (5% frente al 3%) y trastornos cardíacos (1% vs 0%).

El riesgo de desarrollar acontecimientos adversos con desenlace mortal durante el tratamiento fue mayor entre los

sujetos de > o igual a 65 años (14% en DaraKd vs 3% en Kd) por lo que valorando el beneficio/riesgo el tratamiento con DaraKd debe utilizarse con precaución en los pacientes de 75 años o debiendo realizarse siempre una valoración de forma individual.

La estimación del riesgo ajustado a exposición fue similar en ambos grupos de tratamiento lo que sugiere que la mayor incidencia de eventos adversos en el grupo DaraKd puede deberse a un tratamiento más prolongado.

DISCUSIÓN

A pesar de los importantes avances en el tratamiento del mieloma múltiple, y la mejoría de las estrategias terapéuticas tras la incorporación a la primera línea de los IP y los IMiDs, el MM se sigue considerando una enfermedad incurable en la que las recaídas son comunes incluso tras haber alcanzado la remisión completa (1). Además, el MM en recaída y/o refractario adquiere progresivamente mutaciones adicionales o alteraciones genéticas que aumentan la agresividad y la resistencia al tratamiento, acortándose la duración de la remisión tras las sucesivas líneas de rescate hasta un estado de refractariedad en el que ya no hay respuesta al tratamiento (17).

A la hora de elegir el mejor esquema terapéutico para tratar la recaída son varios los factores a tener en cuenta, como los tratamientos previos recibidos, la edad, el estado general y comorbilidades, así como las características clínicas (enfermedad extramedular o no) y el perfil citogenético de la enfermedad (11). En los pacientes que alcanzaron una respuesta profunda y mantenida repetir el mismo tratamiento usado previamente puede ser una opción a considerar (en el caso de los tratamientos finitos) mientras que en aquellos pacientes con una recaída o progresión temprana es recomendable incorporar fármacos de diferente mecanismo de acción a los utilizados previamente.

El objetivo en cualquier caso es lograr una prolongación de la SG, el mayor control de la enfermedad y la mejor profundidad de la respuesta considerándose hoy en día que la obtención de enfermedad mínima residual negativa impacta positivamente en el pronóstico de la enfermedad como variable subrogada de supervivencia global (9,10) aunque la posibilidad de alcanzarla disminuya a medida que avanzan las líneas terapéuticas.

La incorporación en los esquemas de primera línea de bortezomib e IMiDs (principalmente lenalidomida), especialmente los tripletes, dificulta el tratamiento de rescate y hace que los pacientes refractarios o intolerantes a bortezomib e IMiDs tengan una esperanza de vida inferior al año (18).

En el estudio fase 3 abierto, CANDOR, la combinación de carfilzomib, daratumumab y dexametasona, demostró un incremento en la SLP estadísticamente significativo y clínicamente relevante frente a carfilzomib + dexametasona (SLP NE vs 15,8 meses) con un HR de 0,630; IC95%: 0,464-0,854 (16).

En este ensayo las variables secundarias apoyan los resultados obtenidos para la variable principal presentando el grupo DaraKd una tasa de respuestas globales, incluida MBRP y EMR negativa superiores a las alcanzadas por el grupo control. Así mismo las respuestas fueron más duraderas en los pacientes que recibieron la triple combinación (16). En el momento del análisis, los datos de SG eran inmaduros con un HR de 0,745 (IC95% 0,491-1,131).

El hecho de tratarse de un ensayo abierto podría restar validez a la variable principal SLP, aunque la existencia de un comité independiente, enmascarado, contribuye a minimizar el riesgo.

Además, en el ensayo hay escasa representación de pacientes en estadio ISS III en ambos brazos de tratamiento, así como de escasa representación también de genética desfavorable y no están representados pacientes con anomalías en cromosoma 1 aunque esto es frecuente en la mayoría de los ensayos clínicos.

En el análisis de subgrupos para la variable principal presenta resultados consistentes en todos los subgrupos con el beneficio a favor de DaraKd obtenido en la población global.

Los datos disponibles sobre la población de edad avanzada (>75 años) son muy limitados. En el estudio sólo se incluyeron un total de 43 pacientes de más de 75 años (25 en KdD y 18 en Kd) con un HR de 1,459 (IC 95%: 0,5045-4,223) en la SLP. Por ello se estima que el triplete objeto de valoración debería utilizarse con precaución en este grupo de edad valorando siempre beneficio/riesgo a nivel individual.

En los últimos años se han aprobado diferentes fármacos para el tratamiento de MMRR, entre ellos pomalidomida, carfilzomib, elotuzumab, daratumumab e isatuximab que pueden combinarse con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona según los diferentes esquemas terapéuticos. A pesar de que los nuevos ensayos clínicos fase 3 en MMRR han demostrado que la combinación de tres fármacos de diferente mecanismo de acción se asocia a una respuesta más profunda y duradera que los dobletes, generalmente sin prolongar la SG, éstos no están diseñados para identificar la mejor secuencia terapéutica y no se dispone de comparaciones directas entre ellos por lo que la elección de la mejor opción terapéutica hoy en día constituye un reto y es necesario valorar factores individuales.

Previo a la publicación de las guías ESMO 2021 para el diagnóstico y tratamiento del Mieloma Múltiple, se recomendaba la utilización para el MMRR de esquemas basados en lenalidomida (DaraRd, KRd, ERd o IRd) en aquellos pacientes que recibieron un tratamiento de primera línea con bortezomib y sin lenalidomida o daratumumab. Estos esquemas en los estudios pivotaes fase 3 demostraron incremento de SLP frente a Rd (20).

En España, la combinación de elotuzumab o ixazomib con lenalidomida y dexametasona no se encuentra financiada por lo que no es una opción disponible.

En el estudio ASPIRE (Fase III abierto) la administración de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes en recaída que habían recibido al menos una línea de tratamiento previo se demostró una mejoría en la SLP en 8,7 meses respecto a la combinación de lenalidomida y dexametasona (SLP 26,3 meses vs. 17,6 meses, HR 0,69; IC 95% 0,57-0,83) y en la SG en 7,9 meses estadísticamente significativa (HR 0,79; IC 95% 0,67-0,95) (21),

La combinación de daratumumab con lenalidomida y dexametasona demostró en el estudio POLLUX (Fase III abierto) una mejoría significativa en términos de SLP en la población analizada con ITT (44,5 meses frente a 17,5 meses; HR 0,44; IC 95% 0,35-0,55) con una alta TRG (92,9% vs. 76,4%) y un 30,4% de EMR negativa para la combinación triple (22). Sin mejoría en SG, HR=0,64 (IC95% 0,4-1,01), p=0,053, con medianas no alcanzadas en ninguna de las dos ramas. Esta combinación terapéutica está financiada en pacientes que han recibido al menos 2 líneas de tratamiento previo.

De forma similar, clotuzumab, un anticuerpo monoclonal frente a SLAMF7 que se administra por vía intravenosa, está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el MMRR con al menos 1 línea de tratamiento previo en base a los resultados del estudio ELOQUENT-2 (estudio fase 3 abierto) en el que se incluyeron 646 pacientes con MM que habían recibido 1-3 líneas de tratamiento previo. La combinación en estudio demostró una mediana de SLP de 18,5 meses frente a 14,3 meses para el grupo control (HR 0,68; IC95% 0,56-0,83) (23).

Ixazomib, un inhibidor proteosómico oral de 2º generación, también está indicado para el tratamiento del MMRR en combinación con lenalidomida y dexametasona en base al único ensayo clínico fase 3, doble ciego, en el que la mediana de SLP fue de 20,6 meses frente a 14,7 meses (HR 0,74; IC 95% 0,59-0,94) en una población menos pretratada que en los estudios previos (24), sin diferencia en SG, HR=0,90 (IC95% 0,61-1,32)

En estos estudios, previamente mencionados, se incluyeron un porcentaje de pacientes previamente expuestos a lenalidomida (entre un 5-20%) pero se excluyeron pacientes refractarios a la misma, salvo un pequeño porcentaje de pacientes refractarios en el estudio ASPIRE (7%) pero no en la última línea de tratamiento previa al ensayo (21-24). Debido a esto para aquellos pacientes que habían recibido inicialmente tratamiento con lenalidomida, las guías ESMO 2017 recomendaban la utilización de la combinación de daratumumab con bortezomib y dexametasona (Estudio CASTOR fase 3) o de carfilzomib con dexametasona (Kd. Estudio ENDEAVOR fase 3) (20).

En el estudio CASTOR se objetivó un beneficio en SLP con un HR 0,39 (IC 95% 0,28-0,53) en los pacientes que recibían tratamiento de combinación frente a los pacientes que recibían bortezomib y dexametasona (Vd) (25). En cuanto a la eficacia del Kd frente a bortezomib y dexametasona, el estudio ENDEAVOR mostró un incremento en la SLP en los pacientes tratados con Kd con

una mejoría de 9 meses en SLP (HR 0,53; IC 95% 0,44-0,65), e incremento también en SG con una mejora de 7,6 meses (HR 0,79; IC 95% 0,65-0,96) (26). Sin embargo, la mediana de SLP en el subgrupo de pacientes refractarios a lenalidomida en ambos ensayos (60 pacientes en el ensayo CASTOR y 113 pacientes en el ensayo ENDEAVOR) fue de 7,8 y 8,6 meses respectivamente por lo que era necesario buscar otras combinaciones para mejorar el pronóstico en esta población cada vez más frecuente en nuestra práctica clínica (25, 26).

En esta línea las nuevas guías ESMO 2021 así como las del IMWG 2021 recomiendan nuevos esquemas terapéuticos para esta población de pacientes refractarios a lenalidomida en primera línea de recaída o posteriores (PomVd, DaraKd, IsaKd, IsaPd) basados en los resultados de diferentes estudios fase 3 (20, 27).

Recientemente se ha aprobado por las agencias reguladoras para el MMRR nuevos regímenes de tratamiento basados en combinaciones con pomalidomida y dexametasona.

En el estudio OPTIMISM (Fase 3 abierto) para MMRR que habían recibido entre 1 y 3 líneas de tratamiento previo, incluyendo un régimen previo con lenalidomida (70% refractarios), se incluyeron un total de 559 pacientes que fueron randomizados a recibir pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona (PomVd) frente a Vd. Con una mediana de seguimiento de 15,9 meses se demostró un aumento de SLP de PomVd frente a la rama control (11,20 meses vs. 7,10 meses. HR 0,61; IC 95% 0,49-0,77.) (28). La combinación de PomVd está aprobada por la Agencia Europea del medicamento para el MMRR con al menos 1 línea de tratamiento previo (incluido tratamiento previo con lenalidomida).

La aprobación de isatuximab (Anticuerpo monoclonal anti CD38) con pomalidomida y dexametasona para pacientes en segunda o sucesivas recaídas que han recibido IP y lenalidomida se ha realizado en base a los resultados del estudio ICARIA-MM. En este estudio (fase 3 abierto), se incluyeron un total de 307 pacientes con MMRR que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento previos incluyendo lenalidomida y un inhibidor proteosómico. Con una mediana de seguimiento de 11,6 meses la SLP fue de 11,5 meses para la rama que recibe la combinación triple frente a 6,5 meses para el grupo control. La población de pacientes refractarios a lenalidomida fue del 94 y 92% respectivamente (29).

Pomalidomida y dexametasona se asociaron también a daratumumab en el estudio fase 2 MM-014 en el que se incluyeron 112 pacientes en recaída entre 1 y 3 líneas de tratamiento previo que por protocolo tenían que haber recibido lenalidomida en la última línea de tratamiento previo (75% refractarios a lenalidomida). El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuestas globales que fue del 77% con una SLP no alcanzada tras una mediana de seguimiento de 17,2 meses (30). Este esquema terapéutico se encuentra aprobado por la FDA pero no por la EMA. En el momento de la elaboración de este IPT está pendiente la publicación de los datos del estudio fase 3 APOLLO, para el MMRR con al menos 1 línea de tratamiento previo,

cuyos resultados se han comunicado en el último congreso americano de Hematología.

La combinación de pomalidomida y dexametasona también se ha estudiado asociada a otro anticuerpo monoclonal (elotuzumab). En el estudio ELOQUENT-3 (fase 3 abierto) se incluyeron un 95% de pacientes refractarios a lenalidomida con una mediana de 3 líneas de tratamiento previas. La combinación de elotuzumab con pomalidomida y dexametasona alcanzó una mediana de SLP de 10,3 meses vs. 4,7 meses para el grupo comparador de pomalidomida y dexametasona (HR 0,34; IC 95% 0,34-0,86) (31). Esta combinación está aprobada por la EMA para el tratamiento del MMRR tras al menos 2 líneas de tratamiento.

La adición de daratumumab a un inhibidor proteosómico ya demostró eficacia previamente en el estudio CASTOR (DvD) (24). Pero no en SG (HR= 0,77; IC95% 0,47-1,26; p=0,30).

No se dispone de comparaciones directas, ni comparaciones indirectas ajustadas. Como metodológicamente no es correcto realizar comparaciones no ajustadas, no es posible afirmar la superioridad de la combinación de carfilzomib con daratumumab y dexametasona con otros esquemas terapéuticos pero los resultados obtenidos son lo suficientemente relevantes para justificar su aplicabilidad clínica

La combinación DaraKd muestra un aumento de SLP frente a Kd que se mantiene igual en el subgrupo de pacientes tanto expuestos como refractarios a lenalidomida, aunque el número total de pacientes refractarios analizados es menor que los pacientes incluidos en otros estudios fase 3 y la población de pacientes incluidos está menos pretratada que la del estudio ICARIA y el estudio ELOQUENT 3. El número de pacientes incluidos de alto riesgo citogenético fue similar en los diferentes estudios (16,28-31).

Con respecto al perfil de seguridad, la principal toxicidad hematológica del carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona, fue la trombocitopenia pero no se observó una toxicidad acumulativa observándose una adecuada recuperación del recuento plaquetario en el siguiente ciclo de tratamiento. Respecto a la toxicidad no hematológica destaca la alta incidencia de hipertensión arterial por lo que se recomienda controlar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo e iniciar tratamiento según sea necesario, y una mayor incidencia de infecciones principalmente del tracto respiratorio. El riesgo de desarrollar acontecimientos adversos con desenlace mortal durante el tratamiento fue mayor entre los sujetos de > o igual a 65 años por lo que sumado a los pocos datos disponibles para la población de edad avanzada > 75 años (N=43 con HR 1,459) hace que esta opción terapéutica deba utilizarse con precaución en este grupo de pacientes valorando siempre de forma individual el posible beneficio/riesgo (15,16). Las diferencias respecto a la posología, tiempo de administración, eventos adversos e indicación, respecto a

otros esquemas terapéuticos se puede observar en la tabla 1 del anexo.

CONCLUSIÓN

Carfilzomib en combinación con daratumumab y dexametasona (DaraKd), ha demostrado un incremento de SLP respecto al grupo control Kd con HR de 0,6 (IC 95%: 0,464- 0,854; p= 0,0014) con una mediana de SLP no alcanzada vs 15,8 meses. En el momento de la realización de este informe, los datos disponibles de SG son aún inmaduros pero si se ha objetivado un incremento de la tasa de la EMR negativa y RC a los 12 meses que constituyen un factor pronóstico para una mejor supervivencia.

En la población de pacientes incluidos, expuestos previamente a lenalidomida (42,3%) y refractarios (33%) se ha observado un aumento significativo en SLP frente al brazo control por lo que DaraKd representa una opción eficaz en pacientes que han recibido tratamiento previo con lenalidomida sean o no refractarios a la misma constituyendo una importante opción terapéutica en el paciente refractario no candidato a recibir un triplete basado en lenalidomida (DaraRd, KRd) y en el que las alternativas disponibles presentan datos limitados.

No existe suficiente evidencia en relación a la secuencia óptima de tratamiento. Dada la ausencia de ensayos clínicos comparativos y comparaciones indirectas ajustadas entre las diferentes opciones terapéuticas aprobadas para el MMRR que hayan recibido al menos 1 línea de tratamiento previo, no se puede establecer diferencias entre ellas y se consideran alternativas adecuadas en la misma indicación. El aumento de toxicidad a medida que aumenta la edad, y los pocos datos disponibles de esta combinación en población avanzada hace que su uso en la población mayor de 75 años deba realizarse con precaución siguiendo las recomendaciones indicadas en ficha técnica especialmente en pacientes con antecedentes cardiovasculares.

De forma general, en la elección del tratamiento más adecuado se tendrán que seguir considerando de forma individual factores como los tratamientos previos, la respuesta obtenida, el estado general y comorbilidades de los pacientes, así las características clínicas y biológicas de la enfermedad y las toxicidades de las diferentes opciones terapéuticas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para para la indicación de **KYPROLIS®** (carfilzomib) en combinación con daratumumab y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo.*

REFERENCIAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med.*2011;364 (11):1046-60
2. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical Predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma an IMWG Research Project. *Blood Cancer J.*2018;8:123.
3. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016;91: 101-19.
4. Asociación Española controla el Cáncer. <http://www.aecc.es/SobreElCancer>.
5. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/cifras_d_el_cancer_2020.pdf
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criterio for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48.
7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863-2869.
8. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.*2016 Jun 16;127 (24):2955-62.
9. Russel SJ, Rajkumar SV. Multiple Myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol.* 2011; 12(7):617-619.
10. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of multiple myeloma and risk-adapted therapy consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.*2013;88(4):360-376.
11. Kumar Sk, Callander NS, Alsina M, et al. NCCN guidelines insights: multiple Myeloma, version 3.2018. *J Natl Compr Canc etw* 2018;16:11-20.
12. Moreau P, de Wit E. Recent progress in relapsed multiple myeloma therapy: implications for treatment decisions. *Br J Haematol* 2017; 179:198-218.
13. Ficha técnica Kyprolis (Carfilzomib): Disponible en: <http://www.ema.europa.edu>
14. Ficha técnica Darzalex 1.800 mg solución inyectable. Disponible en <https://cima.aemps.es>
15. European Public Assessment Report (EPAR) de Kyprolis. Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/docs>
16. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020;396:186-97.
17. Egan JB, Shi C-X, Tembe W, Christoforides A, Kurdoglu A, Sinari E et al. Whole genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood* 2012;120: 1060-1066.
18. Madan S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA et al. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011, 18;118(7):1763-5.
19. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. the International Multiple Myeloma Working Group. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international multiple myeloma working group study. *Leukemia.* 2012;26 (5):149-157.
20. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E., Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32 (3): 309-322.
21. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, et al. Improvement in Overall Survival with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients with relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10;36(8):728-734.
22. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia.* 2020 Jul;34(7):1875-1884.
23. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer.* 2018 Oct 15;124(20):4032-4043.
24. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Apr 28;374(17):1621-34.
25. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka Ak et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated Multiple Myeloma: three year follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020. Aug;20(8): 509-518..
26. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):27-38.
27. Moreau P, Kumar K, SanMiguel J et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group
The Lancet Oncology
Volume 22, Issue 3, March 2021, Pages e105-e118
28. Richardson P, Oriol A, Meral B, Liberati AM, Galli M et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:781-94.
29. Attal M, Richardson P, Rajkumar SV, San Miguel J, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory

multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:2096-107.

30. Siegel D, Schiller G, Samaras C, Sebag M, Berdeja J, et al. Pomalidomide, dexamethasone, and Daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment. *Leukemia*. 2020 Dec; 34 (12): 3286-3297.

31. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2018 Nov 8; 379(19):1811-1822.

32. Leleu X, Beksac M, Chou T, Dimonopulos M, et al. Efficacy and safety of weekly carfilzomib (70mg/m²), dexamethasone, and daratumumab (KdD70) is comparable to twice-weekly KdD56 while being a more convenient dosing option: a cross-study comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies. *Leukemia&Lymphoma*, DOI:10.1080/10428194.2020.1832672.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

María Jesús Blanchard. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Hematología Oncológica.

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

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

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES			
Nombre	KdD	PomVd	IsaPomDex
Presentación	Intravenosa	Oral y subcutáneo	Intravenosa y oral
Posología	Carflzomib iv 56 mg/m ² 1,2, 8,9, 15, 16 ciclos c/ 28 d Daratumumab iv 16mg/kg sem 1-2 ciclos, quincenal 3-6 ciclos, c/ 4 sem 7 ciclo y sucesivos Dexametasona 20 mg días 1,2, 8,9, 15 y 16, y 40 mg día 22	Pomalidomida 4 mg vo 1-14 d (ciclos 21 días) Dexametasona 20 mg días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 Bortezomib sc 1,3 mg/m ² días 1, 4, 8 y 11 ciclo x 8 ciclos, después días 1 y 8 del ciclo.	Isatuximab iv10mg/kg iv días 1, 8, 15 y 22 (ciclos 28 d) x 1 ciclo y días 1 y 15 en subsiguientes días Pomalidomida 4 mg 1-21 vo Dexametasona 40 mg semanal
Indicación aprobada en FT o no	MMRR tras 1 L de tratamiento previo	MM RR tras al menos 1L de tratamiento y que hayan recibido lenalidomida	MMRR tras 2 líneas de tratamiento previo con IP y lenalidomida
Efectos adversos	Trombopenia Hipertensión Arterial Infecciones IRR	Neutropenia Infecciones respiratorias Neuropatía periférica	Infecciones respiratorias Diarrea Neutropenia y anemia IRR
Utilización de recursos*	Precisa acceso venoso, premedicación, Perfusión prolongada	No Precisa premedicación Tratamiento oral y subcutáneo Menor estancia en H. día	Precisa acceso venoso y premedicación
Conveniencia**		Requiere profilaxis para ETEV	Requiere profilaxis para ETEV

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT

Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT					
Variable evaluada en el estudio	DaraKd n=312	Kd n=154	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal SLP (muerte o progresión enfermedad)	110 (35%)	68 (44 %)	13,4% (5,09% a 19,71%)	0,0027	7 (5 a 20)
Muerte	59 (19%)	36 (23%)	5,2% (-2,57% a 10,98%)	0,1700	
Variable evaluada en el estudio*	Kd	DaraKd	RAR (IC 95%)		NNT (IC95%)
ORR	111 (74,68%)	263 (84,29%)	9,62% (1,37%-17,26%)	0,008	10 (6-73)
MDR neg RC 12 meses	2 (1,3%)	39 (12,5%)	11,2% (6,96%-15,82%)	0,001	9 (6 a 14)

*Se invierte el orden de los esquemas terapéuticos para obtener el valor de NNT en positivo.

Tabla 3. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia					
Resultado principal, probabilidades acumuladas	DaraKd N (312)	Kd N (154)	HR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
-Mediana del tiempo de SLP, meses	NE	15,8	0,63 (0,464-0,854)	0,0014	7 (5 a 20)
-Mediana del tiempo de supervivencia, meses	NE	NE	0,745 (0,4-1,1131)	0,059	19 (9 a -39)
Tasa de respuesta a un tiempo determinado	Kd	DaraKd	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
-Tasa de respuesta MDR neg a 1 año	6 (4%)	55 (18%)	13,73 % (8,66 a 19,52)	<0,0001	7 (5 a 12)
-Tasa de RC MDR neg a 1 año	2 (1%)	39 (13%)	11,2% (6,96 a 15,82)	<0,0001	9 (6 a 14)