

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'
CSE — 15-19/06/2026

Medicinale: Blenrep (belantamab mafodotin)

Indicazione autorizzata/Nuova indicazione autorizzata:

Blenrep è indicato negli adulti per il trattamento del mieloma multiplo recidivato o refrattario:

- in associazione a bortezomib e desametasone nei pazienti che hanno ricevuto almeno una terapia precedente;
- e
- in associazione a pomalidomide e desametasone nei pazienti che hanno ricevuto almeno una terapia precedente comprendente lenalidomide.

Indicazione da ammettere alla rimborsabilità e oggetto della valutazione innovatività: *cfr. Indicazione autorizzata/Nuova indicazione autorizzata*

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA		
Bisogno Terapeutico		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.	☐
Importante	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente.	☐
Moderato	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
Minore	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente	☐
Assente	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	☐

Il panorama terapeutico del mieloma multiplo recidivato o refrattario (R/R MM) è complesso e sono presenti numerose opzioni terapeutiche autorizzate e rimborsate (vedi p.e. linee guida EHA-EMN 2025, NCCN v. 3.2026, SIE 2021, ESMO 2021). Non è possibile identificare una sequenza terapeutica "standard" e la scelta della terapia è personalizzata sulla base delle caratteristiche della malattia, della "fitness" del paziente e della precedente esposizione/risposta ai diversi principi attivi. Le combinazioni per cui è stata richiesta la rimborsabilità sono state autorizzate in un setting "precoce" di R/R MM (dalla seconda linea di terapia); per questo motivo, nella valutazione del bisogno terapeutico sono incluse come opzioni

terapeutiche unicamente le combinazioni autorizzate per le prime linee di recidiva.

In pazienti con residua sensibilità alla lenalidomide, le opzioni terapeutiche disponibili includono, in primis, le combinazioni disegnate sul backbone standard "Rd" (i.e. lenalidomide + desametasone):

- **DRd** (daratumumab, lenalidomide e desametasone): nello studio POLLUX (Dimopoulos MA et al, JCO 2023) la combinazione DRd ha permesso di registrare un mPFS di 45.8 mesi, un mTTNT non raggiunto con un FU mediano di 51 mesi, e una mOS di 67.6 mesi con un FU mediano di 79.7 mesi. L'incidenza di TEAE di grado 5 era 12.4%, la percentuale di TEAE che hanno portato ad una discontinuazione del trattamento era 19.1%

- **KRd** (carfilzomib, lenalidomide e desametasone): nello studio ASPIRE (Siegel DS et al, JCO 2018) l'uso della combinazione KRd ha permesso di ottenere una mPFS pari a 26.1 mesi (95%CI 23.3, 30.3; FU mediano 48.8 mesi) e una mOS di 48.3 mesi (95%CI 42.4, 52.8; FU mediano 67.1 mesi). La frequenza di TEAE di grado 5 era 11.5%. In uno studio RW che ha arruolato 194 pazienti trattati con KRd in 15 centri del gruppo cooperativo catalano GEMMAC la mPFS è stata pari a 26 mesi (95%CI 21, 34) (Garcia-Guion A et al, Ann Hematol 2025), mentre in uno studio RW dell'EMN che ha arruolato 356 pazienti in 20 centri in Italia la mPFS è risultata pari a 23.1 mesi (95%CI 20.1, 28.6) e la mOS 62.9 mesi (95%CI 53.8, 70.3) (Conticello C et al, Ann Hematol. 2025)

- **ERd** (elotuzumab, lenalidomide e desametasone): nello studio ELOQUENT-2 (Gavriatopoulou M et al, Cancer 2018; Dimopoulos MA et al, Br J Haematol 2017), la combinazione ERd ha permesso di ottenere una mPFS pari a 19.4 mesi (95%CI 16.6, 22.3; FU minimo 33 mesi), un TTNT mediano di 33.4 mesi (95%CI 26.2, 40.2) e una mOs di 48 mesi (95%CI 40.3, NE con un FU mediano di 38.7 mesi)

- **IRd** (ixazomib, lenalidomide e desametasone): nello studio TOURMALINE-MM1 (Richardson PG et al, JCO 2021) la mPFS con la combinazione IRd è risultata pari a 20.6 mesi, il TTNT mediano 29.7 mesi (95%CI 24.5, 32.9) e la mOS 53.6 mesi (95%CI 49.3, 63.0; FU mediano 85 mesi). L'incidenza di "on-study deaths" è stata del 5.8% e la frequenza di TEAE che hanno portato a discontinuazione del trattamento 25.2%. Uno studio RW condotto in 21 centri in Italia su 106 pazienti trattati con IRd (Furlan A et al, Cancer Med 2024) ha mostrato una mPFS di 16 mesi e una mOS NR (FU mediano 38 mesi)

In pazienti refrattari a lenalidomide, le principali opzioni terapeutiche disponibili includono regimi basati su inibitori del proteasoma (PIs) o su pomalidomide:

- **Isa-Kd** (isatuximab, carfilzomib e desametasone): nello studio IKEMA (Moreau P et al, Lancet 2021; Moreau P et al, ESMO Abstract VP5-2022; Yong K et al, Lancet Haematology 2024) la combinazione Isa-Kd ha permesso di ottenere una mPFS di 35.7 mesi (95%CI 25.8, 44.0; FU mediano 44 mesi) e una mOS non raggiunta ad un FU mediano di 56.6 mesi. La percentuale di TEAE fatali era 7% e il 14% dei pazienti aveva presentato un TEAE che ha portato alla discontinuazione del trattamento

- **Kd** (carfilzomib + desametasone): nello studio ENDEAVOR e nello studio CANDOR (Orlowski RZ et al, Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019; Dimopoulos MA et al, Lancet Oncol 2016; Usmani SZ et al, Blood Adv 2023) la doppietta Kd ha portato al raggiungimento di una mPFS nel range 15.2-18.7 mesi e di una mOS nel range 43.6-47.8 mesi. Il tasso di TEAE fatali con Kd nello studio CANDOR era 6%.

- **DVd** (daratumumab, bortezomib, desametasone): negli studi CASTOR (Sonneveld P et al, JCO 2022) e DREAMM-7 (Hungria V et al, NEJM 2024; Hungria V et al, Lancet Oncol 2025) la combinazione DVd ha permesso di raggiungere una mPFS nel range 13.4 - 16.7 mesi e una mOS nel range 49.6 mesi – NR. La frequenza di TEAE fatale era 7-8% e il tasso di discontinuazione per TEAE era 11-19%

- **XVd** (selinexor, bortezomib e desametasone): nello studio BOSTON (Grosicki S et al, Lancet 2020; Mateos MV et al, Eur J Haematol. 2024) il trattamento con la combinazione XVd ha permesso di ottenere una mPFS di 13.9 mesi (95%CI 11.7, 23.4; FU mediano 28.7 mesi) e una mOS aggiustata per il cross-over pari a 36.7 mesi (95%CI 30.2, NE). Il 21% dei pazienti nello studio BOSTON ha discontinuato il trattamento per eventi avversi e il 6% è andato incontro ad eventi avversi fatali

- **PVd** (pomalidomide, bortezomib e desametasone): nello studio OPTIMISM (Richardson P et al, Eur J Haem, 2025), la combinazione PVd ha permesso di ottenere in pazienti esposti a lenalidomide una mPFS di 11.7 mesi (95%CI 9.7, 14.6), un mTTNT di 19.9 mesi e una mOS di 35.6 mesi (95%CI 28.6, 41.2). Nello studio DREAMM-8 la mPFS è stata paria a 12.7 mesi (95%CI 9.1, 18.5). L'incidenza di eventi avversi fatali nello studio registrativo era 10.4% e il 33.1% dei pazienti è andato incontro ad eventi avversi che hanno richiesto la discontinuazione del trattamento

- **DPd** (daratumumab sc, pomalidomide e desametasone): nei pazienti refrattari a lenalidomide che hanno ricevuto la combinazione DPd nello studio APOLLO (Dimopoulos MA et al, Lancet Oncol 2021; Dimopoulos MA et al, Lancet Haematology

2023) è stata registrata una mPFS pari a 12.4 mesi (95%CI 8.3, 19.3), un mTTNT di 20.0 mesi (95%CI 13.8, 27.1) e una mOS pari a 34.4 mesi (95%CI 23.7, 40.3; FU mediano 39.6 mesi). L'incidenza di eventi avversi fatali è stata pari a 9% con un tasso di discontinuazione del trattamento per eventi avversi pari al 2%

- **Isa-Pd** (isatuximab, pomalidomide e desametasone): nello studio ICARIA-MM (Richardson PG et al, Haematologica 2024) pazienti con almeno due precedenti linee terapeutiche ed esposti/refrattari a lenalidomide e a un PI sono stati trattati con la combinazione Isa-Pd, ottenendo una mPFS di 11.1 mesi (95%CI 7.8, 13.8) e una mOS di 24.6 mesi (91%CI 20.3, 31.3). Il tasso di discontinuazione per eventi avversi era del 13% e l'incidenza di eventi avversi di Grado 5 15%

- **EPd** (elotuzumab, pomalidomide e desametasone): nello studio ELOQUENT-3 (Dimopoulos MA et al, JCO 2022; Dimopoulos MA et al, NEJM 2018) in pazienti pretrattati con lenalidomide e un PI la combinazione EPd ha permesso di ottenere una mPFS pari a 10.3 mesi (95%CI 5.6, NR) e una mOS di 29.8 mesi (95%CI 22.9, 45.7; FU minimo 45 mesi). La percentuale di pazienti che hanno discontinuato il trattamento per eventi avversi è stata pari al 18.3%, ma nessuna morte in studio è stata considerata correlata al trattamento

Nell'indicazione approvata sono presenti diverse alternative terapeutiche in grado di determinare risposte limitate in termini di guarigione/controllo a lungo termine di malattia. L'utilizzo di combinazioni a due/tre farmaci in un setting iniziale di recidiva/refrattarietà ha permesso di osservare PFS mediane comprese nel range 10-46 mesi e OS mediane comprese nel range 25-68 mesi; nei pazienti refrattari a lenalidomide, le PFS e OS mediane sono comprese nel range 10-36 mesi (mOS 25-50 mesi). Il profilo di sicurezza delle opzioni terapeutiche disponibili è considerato non del tutto soddisfacente per il rischio di sviluppare tossicità non reversibili e per la possibilità di accumulo di tossicità tra successive linee terapeutiche, con impatto negativo sulla QoL. Per tale motivo, **il bisogno terapeutico è considerato MODERATO.**

Vantaggio Terapeutico Aggiunto		
Massimo	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Importante	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia.	☐
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogati e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.	☐
Minore	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso <i>endpoint</i> secondari.	X
Assente	Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Non valutabile	Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.	☐

Lo studio **DREAMM-7** è uno studio randomizzato e controllato (RCT) di fase 3 disegnato per dimostrare la superiorità della combinazione BVd vs. DVd (daratumumab + bortezomib + desametasone). Nello studio DREAMM-7 sono stati randomizzati 494 pazienti con R/R MM con ratio 1:1.

Lo studio **DREAMM-8** è un RCT di fase 3 disegnato per dimostrare la superiorità in termini di PFS della combinazione BPD vs. PVd (pomalidomide + bortezomib + desametasone); 302 pazienti con R/R MM sono stati randomizzati con ratio 1:1 nei due bracci di trattamento.

L'endpoint primario di entrambi gli studi era la PFS definita dall'IRC sulla base dei criteri di risposta/progressione stabiliti dall'IMWG. L'endpoint primario ha raggiunto la significatività statistica in entrambi gli studi.

Nello studio **DREAMM-7**, alla prima IA di efficacia la combinazione BVd è risultata significativamente superiore alla combinazione DVd in termini di PFS: mPFS 36.6 mesi (95%CI 28.4, NE) con BVd vs. 13.4 mesi (95%CI 11.1, 17.5) con DVd; HR

0.41 (95%CI 0.31, 0.53; $p < 0.00001$), Δ mPFS 23.2 mesi. I risultati negli endpoint secondari favorivano la combinazione BvD: DoR (35.6 mesi vs. 17.8 mesi); RMDoR (restricted-mean DoR, 19 vs. 13.2 mesi); l'analisi di OS (updated DCO 10/2024) mostrava un HR 0.58 (95%CI 0.43, 0.79), con una OS mediana non raggiunta in nessuno dei due bracci di trattamento. Il tasso di negatività MRD (MRD-) è risultato superiore nel braccio BvD rispetto a DVd (24.7% vs. 9.6%, $p < 0.00001$), in linea con il maggiore tasso di sCR osservato nel braccio BvD (14% vs. 5.2%). Anche in termini di MRD- sostenuta il braccio sperimentale ha mostrato di essere superiore al braccio di controllo (9.9% vs. 2.4%).

Nello studio **DREAMM-8**, alla IA2 di efficacia la combinazione BPD è risultata significativamente superiore alla combinazione PVd in termini di PFS: mPFS NR (95%CI 20.6, NE) con BPD vs. 12.7 mesi (95%CI 9.1, 18.5) con PVd; PFS HR 0.521 (95%CI 0.37, 0.73; $p < 0.001$). Ad un DCO successivo (post-hoc analysis, 10/2024, vedi Dimopoulos MA et al, abstract MM-1045, Clin Lymph Myel Leuk), la mPFS era 32.6 mesi (95%CI 21.1, NE) con BPD vs. 12.5 mesi (95%CI 9.1, 17.6) con PVd; PFS HR 0.49 (95%CI 0.35, 0.68), Δ mPFS 20.1 mesi. I risultati negli endpoint secondari erano in favore della combinazione BPD: la DoR era NR con BPD vs. 17.5 mesi con PVd e la RMDoR 17.5 vs. 12.1 mesi. L'analisi di OS mostrava un vantaggio non statisticamente significativo a favore della combinazione BPD vs. PVd (HR 0.77, 95%CI 0.53, 1.14; l'OS mediana non era stata raggiunta in nessuno dei due bracci di trattamento). Il tasso di negatività MRD (MRD-) era superiore nel braccio BPD rispetto a PVd (23.9% vs. 4.8%), in linea con il maggiore tasso di sCR/CR osservato nel braccio sperimentale (60% vs. 29%).

I risultati in termini di PROs (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-IL52, PRO-CTCAE, FACT-G) negli studi clinici registrativi non hanno dimostrato miglioramenti statisticamente significativi di parametri di HR-QoL controllati per l'errore alfa. L'OSDI (questionario progettato per valutare sia la frequenza dei sintomi di secchezza oculare, sia il loro impatto sulla funzionalità visiva) mostrava un deterioramento clinicamente rilevante nel braccio BvD in termini di sintomatologia oculare e funzionalità visiva.

I risultati di due network meta-analisi (Martino EA et al, ESMO Open 2025; Richter J et al, Am J Hematol 2025) suggeriscono che la combinazione BvD possa essere superiore alle alternative considerate (e.g. combinazioni lenalidomide-free). Queste analisi presentano, però, dei limiti (elevata eterogeneità delle popolazioni studiate, evidenze di efficacia che provengono, nella maggior parte dei casi, da un singolo studio clinico per combinazione valutata, necessità di escludere alcuni studi rilevanti per l'impossibilità di definire un comparatore comune) che non permettono di trarre conclusioni definitive.

Tenendo presente i limiti intrinseci in confronti indiretti "naïvè" in una condizione biologicamente e clinicamente eterogenea come il MM, i risultati osservati negli studi DREAMM-7 e DREAMM-8 in termini di PFS (mPFS 32.6 – 36.6 mesi) non mostrano un evidente vantaggio terapeutico rispetto ai risultati registrati in setting simili con le opzioni terapeutiche disponibili (i.e. mPFS nel range 10-46 mesi includendo i regimi basati su backbone Rd; mPFS nel range 10-36 mesi limitando il confronto a combinazioni "lenalidomide-free").

Come indicato dal richiedente, i regimi BPD e BvD non presentano rischi di "cross-resistenza" farmacologica con regimi terapeutici basati su lenalidomide e anticorpi monoclonali anti-CD38, che sono sempre più frequentemente utilizzati nelle prime linee di trattamento del MM. Sulla base di questo razionale farmacologico, le due combinazioni in valutazione potrebbero potenzialmente rappresentare un'opzione aggiuntiva nella sottopopolazione di pazienti "doppio refrattari" a lenalidomide e agenti anti-CD38 ma, al momento, non sono disponibili stime attendibili della loro efficacia in questo setting (il sottogruppo di pazienti "doppio-refrattari" non era presente nello studio DREAMM-7 ed era di dimensione troppo limitata per stime attendibili nello studio DREAMM-8).

Blenrep ha mostrato una maggiore efficacia statisticamente dimostrata rispetto a due delle opzioni terapeutiche attualmente disponibili nella indicazione approvata. Rispetto alle ulteriori opzioni terapeutiche disponibili, con i limiti intrinseci in confronti indiretti in una condizione ad elevata eterogeneità come il MM, i risultati in termini di efficacia ottenuti con i regimi BvD e BPD non mostrano un rilevante vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle migliori alternative terapeutiche disponibili nel setting di malattia definito dall'indicazione approvata. Gli effetti sulla qualità della vita sono limitati, anche in considerazione della tossicità oculare non trascurabile. Vi è un razionale farmacologico che suggerisce una possibile rilevanza terapeutica nella sottopopolazione di pazienti "doppio-refrattari" a lenalidomide e ad agenti anti-CD38 (vantaggio minore), ma che non è attualmente sufficientemente dimostrato da dati clinici. Per tali motivi, **il vantaggio terapeutico aggiunto di Blenrep nell'indicazione approvata è considerato MINORE.**

Qualità delle Prove			
Alta	☐	Moderata	☐
Bassa	X	Molto bassa	☐

L'efficacia delle combinazioni belantamab mafodotin + bortezomib e desametasone (BVd) e belantamab mafodotin + pomalidomide e desametasone (BPD) è stata studiata in due trial clinici randomizzati (RCT), controllati e condotti in aperto.

Entrambi gli studi sono andati incontro a successivi emendamenti nel corso della sperimentazione, ma le criticità maggiori sono evidenziabili nello studio DREAMM-8, in cui sono stati introdotti cambiamenti maggiori nel protocollo di studio (il sample size è stato ridotto da 450 a 300 pazienti con l'emendamento 2 e l'analisi primaria di efficacia è basata su un data cutoff aggiuntivo introdotto con l'emendamento 4 ad arruolamento già completato). Tali cambiamenti, effettuati in fasi avanzate della sperimentazione in uno studio non condotto in cieco, non permettono di escludere la possibilità di violazioni dell'integrità dello studio ed introducono un rischio di bias difficilmente quantificabile. Per questo motivo si effettua un downgrade per rischio di bias di distorsione.

La scelta del comparator in entrambi gli studi presenta criticità per la valutazione HTA, in quanto non rappresenta l'unica né la migliore opzione per tutti i pazienti inclusi. Nello studio DREAMM-7, in linea con l'indicazione approvata, la maggior parte della popolazione non era refrattaria a lenalidomide né a daratumumab. In questi pazienti, le triplette basate sul backbone Rd (in particolare DRd) o Kd (p.e. Isa-Kd) avrebbero rappresentato comparatori più informativi in termini di vantaggio terapeutico. Per quanto riguarda lo studio DREAMM-8, la maggior parte della popolazione era refrattaria a lenalidomide ma non ad anticorpi anti-CD38 (~25%) né a PI di seconda generazione (p.e. soggetti refrattari a carfilzomib ~14%). Anche in questo setting combinazioni come DPd o Isa-Kd avrebbero rappresentato comparatori più informativi. Per tale motivo si effettua un downgrade per ridotta generalizzabilità.

Sulla base delle evidenze disponibili la qualità delle prove è considerata Bassa

Giudizio Complessivo sull'Innovatività:

*Si ritiene che a **Blenrep** non possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico **MODERATO**, vantaggio terapeutico aggiunto **MINORE** e qualità delle prove **BASSA**.*

Autore/i: AIFA

Domanda: Blenrep (belantamab mafodotin) in associazione a bortezomib e desametasone (BVd) o • in associazione a pomalidomide e desametasone (BPD) nei pazienti adulti per il trattamento del mieloma multiplo recidivato o refrattario che hanno ricevuto almeno una terapia precedente (BVd) o che hanno ricevuto almeno una terapia precedente comprendente lenalidomide (BPD)

Setting: R/R MM 2nd line lenalidomide-sensitive and lenalidomide-refractory

Bibliografia: EPAR EMA; Hungria V et al, NEJM 2024; Hungria V et al, Lancet Oncol 2025; Dimopoulos MA et al, NEJM 2024; Dimopoulos MA et al, abstract MM-1045, Clin Lymph Myel Leuk 2025

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Blenrep (belantamab mafodotin) in associazione a bortezomib e desametasone (BVd) o • in associazione a pomalidomide e desametasone (BPD)	DVd o PVd	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Progression-free survival by IRC studio DREAMM-7 (follow up: mediana 28.2 mesi; valutato con: HR)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	Nello studio DREAMM-7 , alla prima IA di efficacia (frazione informativa 50.4% della popolazione totale), la combinazione BVd è risultata significativamente superiore alla combinazione DVd in termini di PFS: mPFS 36.6 mesi (95%CI 28.4, NE) con BVd vs. 13.4 mesi (95%CI 11.1, 17.5) con DVd; HR 0.41 (95%CI 0.31, 0.53; p < 0.00001).	 Moderata ^a	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---	--	---------

Progression-free survival by IRC studio DREAMM-8 (follow up: mediana 21.8 mesi; valutato con: HR)

2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	Nello studio DREAMM-8 , alla IA2 di efficacia (analisi inferenziale, frazione informativa 47% della popolazione totale), la combinazione BPD è risultata significativamente superiore alla combinazione PVd in termini di PFS: mPFS NR (95%CI 20.6, NE) con BPD vs. 12.7 mesi (95%CI 9.1, 18.5) con PVd; HR 0.521 (95%CI 0.37, 0.73; p < 0.001). Ad un DCO successivo (post-hoc analysis, 10/2024), la mPFS era 32.6 mesi (95%CI 21.1, NE) con BPD vs. 12.5 mesi (95%CI 9.1, 17.6) con PVd; HR 0.49 (95%CI 0.35, 0.68).	 Bassa ^{b,c}	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---	---	---------

Overall survival studio DREAMM-7 (follow up: mediana 39.4 mesi; valutato con: HR)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	serio ^d	nessuno	L'analisi di OS (DCO aggiornato 10/2024) mostra un vantaggio statisticamente significativo a favore della combinazione BVd vs. DVd (HR 0.58, 95%CI 0.43, 0.79)	 Bassa ^{a,d}	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	--	---	------------

Overall survival DREAMM-8 (follow up: mediana 21.8 mesi; valutato con: HR)

2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	serio ^e	nessuno	L'analisi di OS mostra un vantaggio non statisticamente significativo a favore della combinazione BPD vs. PVd (HR 0.77, 95%CI 0.53, 1.14)	 Molto bassa ^{b,c,e}	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	---	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. La scelta del comparator presenta criticità per la valutazione HTA, è infatti incerto se il comparatore scelto possa rappresentare la migliore opzione per tutti i pazienti. Nello studio DREAMM-7 la maggior parte della popolazione (67%) non era refrattaria a lenalidomide (48% non esposta) né a daratumumab (100%), e le triplette basate sul backbone Rd (p.e. DRd) o Kd (p.e. Isa-Kd) avrebbero rappresentato comparatori informativi per la valutazione HTA.

b. Nello studio DREAMM-8 sono stati introdotti cambiamenti maggiori nel protocollo di studio (il sample size è stato ridotto da 450 a 300 pazienti con l'emendamento 2 e l'analisi primaria di efficacia è basata su un data cutoff aggiuntivo introdotto con l'emendamento 4 ad arruolamento già completato). Simili cambiamenti introdotti in fasi avanzate della sperimentazione in uno studio condotto in aperto sollevano incertezze sull'integrità dello studio ed introducono un rischio di bias difficilmente quantificabile.

c. La scelta del comparator presenta criticità per la valutazione HTA, è infatti incerto se il comparatore scelto possa rappresentare la migliore opzione per tutti i pazienti. Nello studio DREAMM-8, la maggior parte della popolazione era refrattaria a lenalidomide (~80%) ma non ad anticorpi anti-CD38 (~25%) né a PI di seconda generazione (soggetti refrattari a carfilzomib ~14%). Combinazioni come DPd o Isa-Kd avrebbero rappresentato comparator più informativi per la valutazione HTA.

d. L'OS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci di trattamento (OS a 24 mesi stimata 79% vs 67%) e l'analisi è troppo immatura per trarre conclusioni definitive (frazione informativa 34.6% della popolazione randomizzata).

e. L'OS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci di trattamento (OS a 18 mesi stimata 76% vs 69%) e l'analisi è troppo immatura per trarre conclusioni definitive (frazione informativa 34.8% della popolazione randomizzata).