

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DARZALEX (DARATUMUMAB)

Em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com amiloidose de cadeia leve (AL) sistémica recém-diagnosticada

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

07/10/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 08/09/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Daratumumab

Nome do medicamento: Darzalex

Apresentação(ões): Darzalex, Solução injetável, 120 mg/ml, 1 unidade(s) - n.º de registo 5797063

Titular da AIM: Janssen-Cilag International N.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com amiloidose de cadeia leve (AL) sistémica recém-diagnosticada*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento **Darzalex (Daratumumab)** foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com amiloidose de cadeia leve (AL) sistémica recém-diagnosticada.

Face a ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona o medicamento apresentou sugestão de valor acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Darzalex (DCI daratumumab), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios do regime de daratumumab em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona (D-VCd) face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica, o regime de ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona (VCd).

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, além de os resultados serem muito incertos, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença¹

Os dados epidemiológicos referentes à amiloidose AL em Portugal são particularmente escassos, não só por se tratar de uma doença rara, como pela ausência de um registo prospetivo nacional.

A amiloidose corresponde a um conjunto de doenças que partilham na sua génese o depósito de proteínas insolúveis beta-fibrilhares na matriz extracelular do(s) órgão(s) atingido(s). As formas mais comuns, que cursam com cardiomiopatia, são a amiloidose associada a depósitos de fragmentos de cadeias leves monoclonais; e a amiloidose transtirretina "TTR" (proteína transportadora da tiroxina e retinol).

A Amiloidose AL (AAL) é uma discrasia de plasmócitos rara decorrente da deposição extracelular de cadeias leves livres anormais, resultando na lesão progressiva dos órgãos envolvidos, acarretando um prognóstico fatal.

A etiopatogénese da amiloidose AL é complexa e compreende um conjunto sequencial de processos moleculares, iniciados pela expansão clonal de células plasmáticas diferenciadas que apresentam mecanismos de hipermutação somática. Estas células produzem cadeias leves monoclonais com defeitos na sua conformação que, ao invés de assumir a configuração padrão α -helicoidal, acabam por formar estruturas β -pregueadas, as quais são caracterizadas pela sua insolubilidade e propensão para formar fibrilhas amiloides. Por sua vez, as fibrilhas amiloides formam depósitos que afetam principalmente o coração e o rim, podendo, contudo, envolver outros órgãos tais como o fígado, trato gastrointestinal e o sistema nervoso periférico.

A amiloidose de cadeia leve (AL) sistémica é uma doença dos plasmócitos no qual o clone neoplásico residente na medula óssea de proliferação lenta segrega cadeias leves de imunoglobulina instáveis. Mais de 90% dos doentes têm idade superior a 50 anos e a incidência descrita é de 8-10 doentes por milhão de pessoas-ano. Não se dispõe de dados epidemiológicos sobre o número de doentes em Portugal com esta patologia atualmente.

De acordo com os dados da DGS para o ano de 2018, ocorreram em Portugal, 5 óbitos cuja causa foi classificada como “outras amiloidoses”, a qual inclui a amiloidose AL, entre outros tipos. A mortalidade incidu sobre as faixas etárias mais avançadas, nomeadamente dos 55-59 anos (n=2) e > 70 anos (n=3).

As cadeias leves livres amiloidogénicas podem infiltrar os órgãos periféricos resultando na disfunção de órgão e em fases mais avançadas na sua insuficiência. Os órgãos mais frequentemente envolvidos incluem rins, coração, trato digestivo, fígado e sistema nervoso. O envolvimento cardíaco invariavelmente é o principal fator preditivo do prognóstico e mortalidade. A maioria dos doentes com amiloidose de cadeia leve quando são diagnosticadas já têm mais do que um órgão envolvido. Deste modo, o diagnóstico precoce torna-se vital para o controle eficaz da discrasia plasmocitária e impedir a lesão progressiva de órgão.

A sintomatologia associada à amiloidose AL é ampla e varia consoante os órgãos envolvidos. Contudo, os sintomas mais comuns são inespecíficos e incluem a perda de peso, a fadiga, a presença de edemas e a ocorrência de dispneia em esforço. Adicionalmente, também são observados sintomas mais específicos desta patologia, tais como a macroglossia ou a púrpura peri-orbitária. No entanto, estes sintomas são observados apenas numa pequena franja de doentes. Neste sentido, a natureza inespecífica da sintomatologia, e a apresentação multiorgânica da doença, resultam frequentemente no estabelecimento de um diagnóstico tardio. De facto, o tempo mediano desde a data de início de sintomas cardiológicos e o diagnóstico é de 1,6 anos.

A amiloidose AL envolve vários órgãos, encontrando-se associada a um conjunto diverso de complicações, relacionado com o avanço da doença. Neste âmbito, o envolvimento cardíaco é tido como a principal causa de morbimortalidade desta patologia, verificando-se espessamento das paredes ventriculares, alterações ao nível da condução elétrica, assim como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e arritmias, sendo estas últimas responsáveis por aproximadamente 75% das mortes. Por outro lado, o envolvimento renal também é frequente e manifesta-se sobretudo através de complicações como o síndrome nefrótico e proteinúria, enquanto o envolvimento hepático é caracterizado pela hepatomegalia e pelo aumento da fosfatase alcalina. Importa ainda referir a ocorrência de problemas de mal absorção,

hemorragias e a diminuição do movimento peristáltico ao nível do sistema gastrointestinal, bem como o desenvolvimento de polineuropatia progressiva e de síndrome do túnel cárpico, associados a envolvimento da doença no sistema nervoso periférico.

A avaliação da extensão da doença nos órgãos alvo é crucial tanto para a seleção da abordagem clínica, como para o estabelecimento do prognóstico. De facto, o prognóstico destes doentes é influenciado pelo grau de envolvimento dos órgãos alvo, particularmente ao nível cardíaco. Dada a importância do envolvimento cardíaco na sobrevivência dos doentes, o sistema de estadiamento cardíaco da Mayo Clinic é comumente usado na prática clínica para classificar e estratificar o risco desta população.

A duração mediana de sobrevivência global ao diagnóstico diminui drasticamente consoante o estágio, nomeadamente: 94.1 meses no estágio I; 40.3 meses no estágio II; 14.0 meses no estágio III; e 5.8 meses no estágio IV. A taxa de sobrevivência aos 5 anos varia entre os 59% no estágio I e apenas 14% no estágio IV.

Para além destes fatores, são sinalizados outras variáveis que influenciam o prognóstico, como a presença da translocação $t(11;14)$, associada a menores taxas de resposta aos tratamentos e consequente diminuição da sobrevivência.

Do ponto de vista clínico e social, é expectável que a amiloidose AL tenha um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, decorrente sobretudo da gravidade e do mau prognóstico associado a esta patologia.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas¹

Daratumumab é um anticorpo monoclonal humano IgG1k produzido em células de ovário de hamster chinês através de tecnologia de ADN recombinante, o qual se encontra associado ao rHuPH20, uma hialuronidase recombinante humana que melhora a absorção subcutânea de fluídos.

O daratumumab apresenta elevada afinidade e especificidade para a proteína CD38, uma glicoproteína multifuncional que se encontra expressa em elevadas quantidades na superfície celular de diversas células hematológicas, incluindo as células clonais plasmáticas que produzem as imunoglobulinas de cadeia leve amiloidogénicas. Daratumumab induz a lise das células que expressam o CD38 através de múltiplas funções efetoras, nomeadamente a citotoxicidade dependente do complemento e dos anticorpos, a fagocitose celular dependente de anticorpos e a indução da apoptose por ligação cruzada ao recetor Fc-gama. Adicionalmente, considera-se que a destruição das células malignas e imunossupressoras e a modulação da atividade enzimática do CD38 conduz à expansão clonal de células T CD4+ e CD8+.

Daratumumab é um medicamento pertencente ao grupo farmacoterapêutico dos agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais (Código Anatomical Therapeutic Chemical Classification System [ATC]: L01EH03) e está indicado, em combinação com VCD, no tratamento de doentes adultos com amiloidose sistémica de cadeias leves recém-diagnosticada.

Atualmente não existe nenhuma terapêutica aprovada na amiloidose AL sistémica. O tratamento da amiloidose AL tem seguido na mesma linha de tratamento do mieloma múltiplo. Na última década existiram avanços na abordagem terapêutica, com um aumento da sobrevivência dos doentes, mas é escassa a evidência na literatura nacional e internacional sobre a qualidade de vida destes doentes.

A decisão da terapêutica mais apropriada baseia-se em vários fatores, bem como o potencial agravamento de órgão com os tratamentos utilizados. Enquanto os doentes jovens e com bom estado geral podem tolerar tratamentos mais intensivos, os doentes mais frágeis têm má tolerância e conseqüentemente um risco aumentado de morbidade e mortalidade precoce. A idade e o número, tipo e extensão de envolvimento de órgão bem como a presença de comorbilidades pré-existentes são os determinantes da fragilidade nesta população de doentes.

A resposta ao tratamento da amiloidose AL define-se pela obtenção da resposta completa hematológica ou pela taxa de muito boa resposta parcial após 3 meses de indução. Ambos estes critérios são avaliados por rotina pela quantificação das cadeias leves livres no soro.

Atualmente existem 2 opções de tratamento nos doentes com amiloidose AL sistêmica:

- Quimioterapia de indução e consolidação com transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH). As vantagens do TAPH nos doentes elegíveis são a elevada taxa de resposta, mas apenas 20% dos doentes são elegíveis para este procedimento. As desvantagens são a morbidade e mortalidade precoce associada ao procedimento. No entanto, as taxas de respostas completas obtidas com o TAPH mantêm-se mais elevadas do que qualquer outro regime utilizado. Para além das respostas mais profundas comparado com outras modalidades terapêuticas, a duração de resposta é significativamente superior.
- Quimioterapia de indução isoladamente

A não existência de medicamentos aprovados nesta patologia e a origem desta neoplasia nos plasmócitos clonais contribuíram para a introdução de regimes terapêuticos utilizados no mieloma múltiplo. Deste modo, os regimes mais utilizados na indução são os regimes com base em bortezomib, nomeadamente bortezomib e dexametasona (Vd), ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona (CyBorD) e bortezomib, melfalan e dexametasona (BMDex) ou melfalan e dexametasona (Mdex). Os regimes de indução têm modificado nas últimas décadas. De 2000-2004, 64% dos doentes receberam melfalano e prednisolona de 2005-2009, 79% receberam melfalan e dexametasona e de 2010-2014, 65% receberam regimes com base em bortezomib.

A não existência de medicamentos aprovados na amiloidose AL sistêmica e na prática clínica serem utilizados os mesmos regimes terapêuticos do mieloma múltiplo permitem concluir que as alternativas disponíveis são: melfalano, dexametasona (Mdex), Bortezomib e dexametasona (Vd), ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona (CyBorD) ou bortezomib, melfalano e dexametasona (BMDex).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de daratumumab na indicação “em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com amiloidose de cadeia leve (AL) sistêmica recém-diagnosticada”.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de daratumumab.

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none">Doentes adultos com amiloidose de cadeia leve (AL) sistêmica recém-diagnosticada elegíveis para transplante	<ul style="list-style-type: none">Daratumumab + Ciclofosfamida, Bortezomib e Dexametasona	<ul style="list-style-type: none">Terapêutica à escolha do clínico, podendo incluir:<ul style="list-style-type: none">– melfalano e dexametasona (Mdex);– bortezomib e dexametasona (Vd);– ciclofosfamida bortezomib e dexametasona (CyBorD);– bortezomib, melfalano e prednisolona (BMDex)
<ul style="list-style-type: none">Doentes adultos com amiloidose de cadeia leve (AL) sistêmica recém-diagnosticada não elegíveis para transplante	<ul style="list-style-type: none">Daratumumab + Ciclofosfamida, Bortezomib e Dexametasona	<ul style="list-style-type: none">Terapêutica à escolha do clínico, podendo incluir:<ul style="list-style-type: none">– melfalano e dexametasona (Mdex);– bortezomib e dexametasona (Vd);– ciclofosfamida bortezomib e dexametasona (CyBorD);– bortezomib, melfalano e prednisolona (BMDex)

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na Tabela 2. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 2: Medidas de resultados e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Sobrevida livre de progressão	Importante	6
Melhoria da função de órgão	Importante	6
Sobrevivência global	Crítica	9
Tempo até próximo tratamento	Importante	6
Melhoria sintomática	Crítica	7
Taxa de Muito Boa Resposta Hematológica completa	Importante	6
Tempo até resposta	Importante	6
Qualidade de vida	Crítica	9
Eventos adversos	Importante	4
Eventos adversos grau 3 ou 4	Crítica	8
Interrupção por eventos adversos	Crítica	7
Mortalidade relacionada com o tratamento	Crítica	9

5. Descrição dos estudos avaliados

O Titular de AIM submeteu uma revisão sistemática da literatura² sobre o tratamento da amiloidose AL, um estudo de exequibilidade³ de comparação entre tratamentos na amiloidose AL por meta-análise em rede, e o CSR do estudo 54767414AMY3001 (ANDROMEDA)⁴, que comparou daratumumab em combinação com bortezomib, ciclofosfamida, e dexametasona com bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona.

Todos os estudos foram considerados relevantes para a presente avaliação.

A revisão sistemática da literatura identificou um estudo (ANDROMEDA) que comparava diretamente daratumumab em combinação com bortezomib mais ciclofosfamida e dexametasona, com bortezomib mais ciclofosfamida e dexametasona; e quatro estudos aleatorizados que comparavam: doxiciclina em combinação com bortezomib mais ciclofosfamida e dexametasona, com bortezomib mais ciclofosfamida

e dexametasona (Shen 2019); bortezomib e dexametasona, mais melfalan em alta dose e transplantação de medula, com melfalan em alta dose e transplantação de medula (Huang 2014); bortezomib mais melfalan e dexametasona, com melfalan e dexametasona (ClinicalTrials.gov 2010); e bortezomib mais melfalan e dexametasona, com melfalan e dexametasona (Kastridis 2020 - NCT01277016).

Contudo, em relação às medidas de resultado ‘sobrevivência global’, ‘resposta de órgão’, e ‘taxa de resposta hematológica completa’, o estudo ANDROMEDA era o único estudo aleatorizado que incluía estas medidas. Assim, foi considerado que não existia uma rede de evidência que permitisse comparar de forma indireta daratumumab em combinação com bortezomib mais ciclofosfamida e dexametasona com os comparadores de interesse. Contudo, considera-se que embora ficasse demonstrada a impossibilidade de comparar o efeito do tratamento do regime de daratumumab com os comparadores de interesse sobre as medidas de resultado referidas anteriormente, não foi demonstrada a impossibilidade de comparar o efeito relativo do tratamento sobre as outras medidas de eficácia definidas na matriz de avaliação, e não foi demonstrada a impossibilidade de comparar o efeito relativo do tratamento sobre as medidas de resultado de segurança e, nomeadamente, sobre eventos adversos, eventos adversos graves, e descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Assim descreve-se de seguida o estudo 54767414AMY3001 (ANDROMEDA), que é a única evidência disponível na população de interesse, do efeito relativo do tratamento das comparações definidas na matriz de avaliação, sobre as medidas de resultado selecionadas.

Descrição dos estudos avaliados

Estudo 54767414AMY3001 (ANDROMEDA)⁴

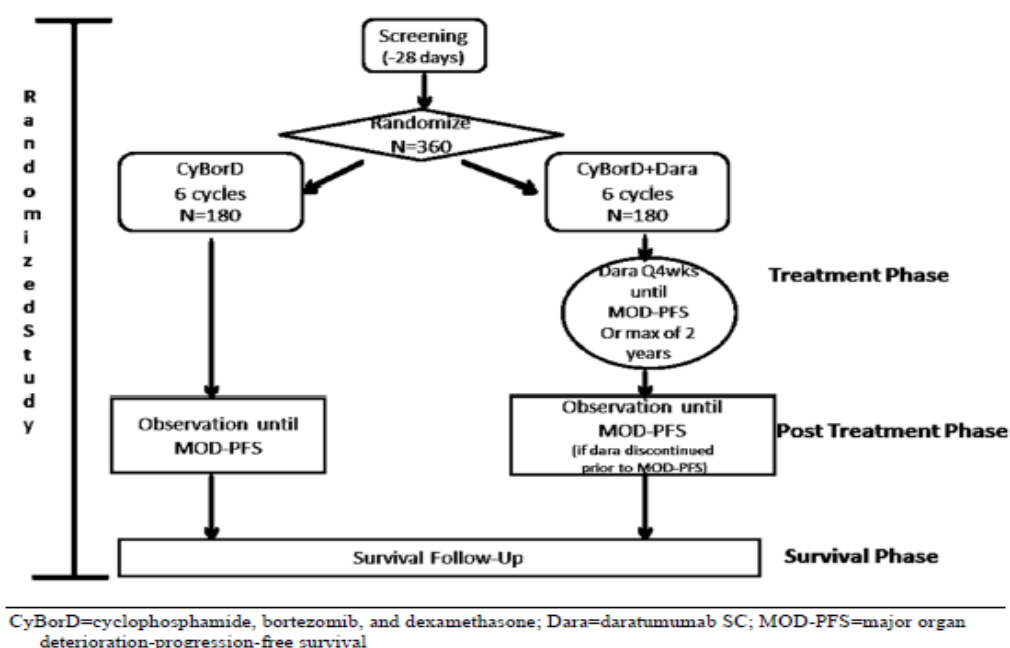
Desenho de estudo

O estudo 54767414AMY3001 (ANDROMEDA)⁴ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 23 países que incluíram EUA, Canadá, Austrália, Europa e outros (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 388 doentes adultos, com

amiloidose AL diagnosticada de novo e pelo menos um órgão afetado pela doença, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem daratumumab em combinação com bortezomib, ciclofosfamida, e dexametasona (braço daratumumab+CyBorD; n= 195), com bortezomib, ciclofosfamida, e dexametasona (braço CyBorD; n= 193), e avaliou a taxa de resposta hematológica completa.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo 54767414AMY3001 (ANDROMEDA)



Fonte: Extraído de referência 4

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com idade igual ou superior a 18 anos, com amiloidose AL diagnosticada de novo, com evidência de depósitos patológicos de amiloide, com pelo menos um órgão envolvido por amiloidose AL, e doença hematológica mensurável por critérios de cadeias leves livres ou proteína M no soro. Os doentes tinham de apresentar amiloidose AL confirmada histologicamente por imunohistoquímica e coloração por vermelho do Congo mostrando bi-refringência à microscopia de luz polarizada ou aspeto característico na microscopia eletrónica.

Foram excluídos com um diagnóstico de mieloma múltiplo prévio ou atual, evidência de problemas cardiovasculares significativos, com qualquer forma de amiloidose não-AL, ou com transplantação autóloga de medula óssea planeada para o período dos primeiros 6 ciclos de tratamento.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na relação de 1:1, para receberem daratumumab em combinação com bortezomib, ciclofosfamida, e dexametasona (n= 195), ou bortezomib, ciclofosfamida, e dexametasona (n= 193), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador. A aleatorização foi estratificada estadio cardíaco (estadio I vs II vs IIIa), países que tipicamente oferecem transplantação a doentes com amiloidose AL (sim vs não), e função renal ($ClCr \geq 60$ mL/min vs $ClCr < 60$ mL/min).

O estudo teve um desenho aberto. Os doentes foram aleatorizados e alocados aos braços de tratamento através de um sistema de web/voz interativo.

Procedimentos

Os doentes receberam tratamento por ciclos de 28 dias. O daratumumab foi administrado por via subcutânea na dose de 1800 mg no dia 1 do ciclo 1 e seguintes. A ciclofosfamida foi administrada na dose de 300 mg/m² uma vez por semana por via oral ou endovenosa num máximo de 6 ciclos de 28 dias. O bortezomib foi administrado na dose de 1,3 mg/m² uma vez por semana. A dexametasona foi administrada na dose de 40 mg uma vez por semana. No grupo do daratumumab, a dose de dexametasona era dividida no dia de administração de daratumimab (dia 1 de cada ciclo), fazendo os doentes 20 mg antes da administração de daratumumab.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a taxa de resposta hematológica completa avaliada por comissão de revisão independente, definida por um nível de cadeia leve livre inferior ao limite superior do normal, com imunofixação sérica e urinária negativas.

As principais medidas de resultado secundárias foram a sobrevivência livre de deterioração de órgãos importantes ou progressão hematológica [MOD-PFS] (um

resultado composto que incluiu insuficiência cardíaca ou renal em estadios terminal, progressão hematológica ou morte), e a sobrevivência global. Outras medidas de resultado secundárias incluíram a taxa de resposta do órgão, resposta hematológica completa aos 6 meses, resposta hematológica parcial muito boa ou melhor, tempo e duração da resposta hematológica completa, tempo para o próximo tratamento e redução da fadiga.

Análise estatística

As análises de eficácia que utilizaram as medidas de resultado primária e as principais medidas de resultado secundárias foram realizadas na população intenção-de-tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seria necessário incluir 360 doentes, para detetar uma diferença de 15% na taxa de resposta hematológica completa, com um poder de 85%, a um nível de significância de 0,05 (bilateral). Estimou-se que seriam necessários 200 eventos sobrevivência livre de deterioração de órgãos importantes ou progressão hematológica (a fase de observação pós tratamento devia continuar até que se observasse este número de eventos), para detetar uma diferença de 33% no MOD-PFS, com um poder de 80%, a um nível de alfa bilateral de 0,05.

Estavam previstas duas análises interinas. Para controlar para um erro de tipo I, a medida de resultado primária foi testada na segunda análise interina a um nível de alfa (bilateral) de 0,0001, e a análise primária a um nível de alfa (bilateral) de 0,0499. As medidas de resultado secundárias foram testadas formalmente na altura da análise primária, e quando tinham ocorrido 200 eventos MOD-PFS. Se na altura da análise primária a medida de resultado primária tivesse significado estatístico, as duas principais medidas de resultado secundárias seriam testadas, a um nível de alfa (bilateral) de 0,05, pela seguinte ordem: MOD-PFS – sobrevivência global. Como na altura da análise primária se tinham observado 43,5% dos eventos MOD-PFS planeados, foi usado para esta análise de MOD-PFS um nível de alfa de 0,00136, baseado na função de gasto de alfa de O'Brien-Fleming.

Resultados

Fluxo de doentes

O CSR é datado de 18 de agosto de 2020, sendo a data de corte de 14 de Fevereiro de 2020. Foram incluídos 388 doentes, 195 doentes aleatorizados para o grupo daratumumab (DCyBorD), e 193 doentes aleatorizados para o grupo controlo (CyBorD).

Dos 388 doentes aleatorizados, 7 doentes não receberam a medicação de estudo (5 doentes no grupo CyBorD e 2 doentes no grupo DCyBorD). Descontinuaram tratamento 36,2% no grupo CyBorD e 26,9% no grupo CCyBorD, a maioria por morte (7,4% e 10,4%), progressão da doença (5,9% e 1,0%), tratamento subsequente para amiloidose (12,2% e 2,6%), e transplantação alogénica de medula óssea (1,6% e 6,2%). Assim, mais doentes descontinuaram tratamento por morte e transplantação no grupo daratumumab, e mais doentes descontinuaram tratamento por progressão da doença ou tratamento subsequente para a amiloidose no grupo controlo.

O fluxo de doentes encontra-se na Tabela 3.

Tabela 3: *fluxo de doentes*

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: intent-to-treat	193	195	388
Subjects randomized but not treated ^a	5 (2.6%)	2 (1.0%)	7 (1.8%)
Subjects treated ^a	188 (97.4%)	193 (99.0%)	381 (98.2%)
Subjects who discontinued treatment ^b	68 (36.2%)	52 (26.9%)	120 (31.5%)
Reason for discontinuation ^b			
Adverse event	8 (4.3%)	8 (4.1%)	16 (4.2%)
Death	14 (7.4%)	20 (10.4%)	34 (8.9%)
Physician decision	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Withdrawal by subject	7 (3.7%)	3 (1.6%)	10 (2.6%)
Received AL amyloidosis subsequent therapy	23 (12.2%)	5 (2.6%)	28 (7.3%)
Progression disease MOD-PFS	11 (5.9%)	2 (1.0%)	13 (3.4%)
Received ASCT	3 (1.6%)	12 (6.2%)	15 (3.9%)
Other	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Subjects who discontinued study ^a	41 (21.2%)	31 (15.9%)	72 (18.6%)
Reason for discontinuation ^a			
Death	27 (14.0%)	27 (13.8%)	54 (13.9%)
Lost to follow-up	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Withdrawal by subject	13 (6.7%)	4 (2.1%)	17 (4.4%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

^a Percentages are based on number of subjects randomized.

^b Percentages are based on number of subjects treated.

Note: Progression disease MOD-PFS includes hematologic progression or major organ deterioration.

Fonte: Extraído de referência 4

Características basais dos doentes

A idade média era de 63 anos, e 47,2% tinha mais de 64 anos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (58.0%), e raça branca (76%). Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamentos.

As características demográficas das populações por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Características demográficas das populações

Analysis set: intent-to-treat	CyBorD	Dara SC + CyBorD	Total
	193	195	388
Age, years			
N	193	195	388
Mean (SD)	64.0 (9.66)	62.2 (10.16)	63.1 (9.94)
Median	64.0	62.0	64.0
Range	(35; 86)	(34; 87)	(34; 87)
Category, n (%)			
< 65	97 (50.3%)	108 (55.4%)	205 (52.8%)
>= 65	96 (49.7%)	87 (44.6%)	183 (47.2%)
Sex, n (%)			
N	193	195	388
Female	76 (39.4%)	87 (44.6%)	163 (42.0%)
Male	117 (60.6%)	108 (55.4%)	225 (58.0%)
Race, n (%)			
N	193	195	388
American Indian or Alaska Native	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Asian	34 (17.6%)	30 (15.4%)	64 (16.5%)
Black or African American	7 (3.6%)	6 (3.1%)	13 (3.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
White	143 (74.1%)	151 (77.4%)	294 (75.8%)
Multiple	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Unknown	5 (2.6%)	7 (3.6%)	12 (3.1%)
Ethnicity, n (%)			
N	193	195	388
Hispanic or Latino	13 (6.7%)	9 (4.6%)	22 (5.7%)
Not Hispanic or Latino	176 (91.2%)	179 (91.8%)	355 (91.5%)
Unknown	4 (2.1%)	7 (3.6%)	11 (2.8%)
Weight, kg			
N	193	195	388
Mean (SD)	73.41 (17.345)	73.38 (15.896)	73.40 (16.611)
Median	70.00	73.00	72.00
Range	(38.0; 134.6)	(41.5; 141.5)	(38.0; 141.5)
Category, n(%)			
<=65 kg	74 (38.3%)	62 (31.8%)	136 (35.1%)

Fonte: Extraído de referência 4

Apresentavam um estado funcional ECOG 0, 1, e 2, nos grupos daratumumab e controlo, respetivamente, 46,2% e 36,8%, 44,1% e 54,9%, e 9,7% e 8,3%, ou seja, mais doentes no grupo controlo apresentavam ECOG 1. O tempo desde o diagnóstico inicial

era maior no grupo daratumumab (102 vs. 62 dias). Os órgãos mais frequentemente envolvidos foram o coração (71,4%), rim (59,0%), tecidos moles (27,3%), nervos (19,3%), e trato gastrintestinal (15,2%), sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

A Tabela 5 apresenta as características clínicas das populações por grupo de tratamento.

Tabela 5: Características clínicas das populações

	CyBorD	Dara SC + CyBorD	Total
Analysis set: intent-to-treat	193	195	388
Time since initial AL Amyloidosis diagnosis, days			
N	193	195	388
Mean (SD)	62.4 (90.70)	101.5 (220.22)	82.1 (169.63)
Median	43.0	48.0	43.0
Range	(5; 1102)	(8; 1611)	(5; 1611)
Category, n(%)			
<=30	55 (28.5%)	51 (26.2%)	106 (27.3%)
>30-60	83 (43.0%)	74 (37.9%)	157 (40.5%)
>60	55 (28.5%)	70 (35.9%)	125 (32.2%)
Isotype of AL based on either immunofixation or light chain, n (%)			
N	193	195	388
Lambda	149 (77.2%)	158 (81.0%)	307 (79.1%)
Kappa	44 (22.8%)	37 (19.0%)	81 (20.9%)
Organ Involvement, n (%)			
N	193	195	388
Heart	137 (71.0%)	140 (71.8%)	277 (71.4%)
Kidney	114 (59.1%)	115 (59.0%)	229 (59.0%)
Liver	16 (8.3%)	15 (7.7%)	31 (8.0%)
Gastrointestinal tract	29 (15.0%)	30 (15.4%)	59 (15.2%)
Lung	5 (2.6%)	3 (1.5%)	8 (2.1%)
Nerve	33 (17.1%)	42 (21.5%)	75 (19.3%)
PNS	24 (12.4%)	32 (16.4%)	56 (14.4%)
ANS	11 (5.7%)	11 (5.6%)	22 (5.7%)
Soft tissue	55 (28.5%)	51 (26.2%)	106 (27.3%)
Number of organs involved			
N	193	195	388
Mean (SD)	2.0 (1.03)	2.0 (0.97)	2.0 (1.00)
Median	2.0	2.0	2.0
Range	(1; 6)	(1; 5)	(1; 6)
Category, n(%)			
1 organ	68 (35.2%)	66 (33.8%)	134 (34.5%)
2 organs	77 (39.9%)	76 (39.0%)	153 (39.4%)
>=3 organs	48 (24.9%)	53 (27.2%)	101 (26.0%)
Cardiac stage based on Mayo Clinic Cardiac Staging System ^a , n (%)			
N	193	195	388
I	43 (22.3%)	47 (24.1%)	90 (23.2%)
II	80 (41.5%)	76 (39.0%)	156 (40.2%)
IIIa	64 (33.2%)	70 (35.9%)	134 (34.5%)
IIIb	6 (3.1%)	2 (1.0%)	8 (2.1%)
NYHA class, n (%)			
N	193	195	388
I	94 (48.7%)	101 (51.8%)	195 (50.3%)
II	89 (46.1%)	77 (39.5%)	166 (42.8%)
IIIa	10 (5.2%)	17 (8.7%)	27 (7.0%)
Renal function status - creatinine clearance, n (%)			
N	193	195	388
<60 mL/min	62 (32.1%)	69 (35.4%)	131 (33.8%)
>=60 mL/min	131 (67.9%)	126 (64.6%)	257 (66.2%)
Chronic kidney disease stage ^b , n (%)			
N	193	195	388
I	55 (28.5%)	60 (30.8%)	115 (29.6%)
II	76 (39.4%)	69 (35.4%)	145 (37.4%)
III	41 (21.2%)	51 (26.2%)	92 (23.7%)
IV	21 (10.9%)	15 (7.7%)	36 (9.3%)
V (End stage renal disease)	0	0	0
Cytogenetic risk at study entry ^d , n (%)			
N	166	155	321
High risk	19 (11.4%)	17 (11.0%)	36 (11.2%)
Standard risk	147 (88.6%)	138 (89.0%)	285 (88.8%)

Fonte: Extraído de referência 4

Tratamento subsequente

Mais doentes no braço CyBorD receberam tratamento subsequente para a amiloidose (47,9% vs 10,4%). No braço CyBorD, 48/90 doentes (53,3%) que receberam tratamento subsequente para a amiloidose, receberam daratumumab. A maioria dos doentes que receberam tratamento subsequente no grupo daratumumab (por resposta subótima ou tratamento de consolidação), receberam transplantação autóloga da medula óssea (13/20; 65%), sendo a proporção destes doentes submetidos a transplantação no grupo controlo sido de 22,2% (20/90).

Os tratamentos subsequentes para amiloidose AL estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6: *Tratamento subsequente para a amiloidose AL*

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: safety	188	193	381
Subjects with one or more subsequent non-cross resistant anti-plasma cell therapies	79 (42.0%)	19 (9.8%)	98 (25.7%)
Subjects with subsequent autologous stem cell transplant	20 (10.6%)	13 (6.7%)	33 (8.7%)
Therapeutic class			
Pharmacologic class			
Drug			
Antineoplastic agents	71 (37.8%)	15 (7.8%)	86 (22.6%)
Other antineoplastic agents	50 (26.6%)	1 (0.5%)	51 (13.4%)
Daratumumab	48 (25.5%)	0	48 (12.6%)
Ixazomib	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Isatuximab	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Venetoclax	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Alkylating agents	26 (13.8%)	14 (7.3%)	40 (10.5%)
Melphalan	26 (13.8%)	14 (7.3%)	40 (10.5%)
Immunosuppressants	30 (16.0%)	6 (3.1%)	36 (9.4%)
Immunosuppressants	30 (16.0%)	6 (3.1%)	36 (9.4%)
Lenalidomide	23 (12.2%)	4 (2.1%)	27 (7.1%)
Pomalidomide	8 (4.3%)	3 (1.6%)	11 (2.9%)
Macrolides, lincosamides and streptogramins	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Clarithromycin	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Corticosteroids for systemic use	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Corticosteroids for systemic use, plain	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Methylprednisolone	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Prednisone	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Fonte: Extraído de referência 4

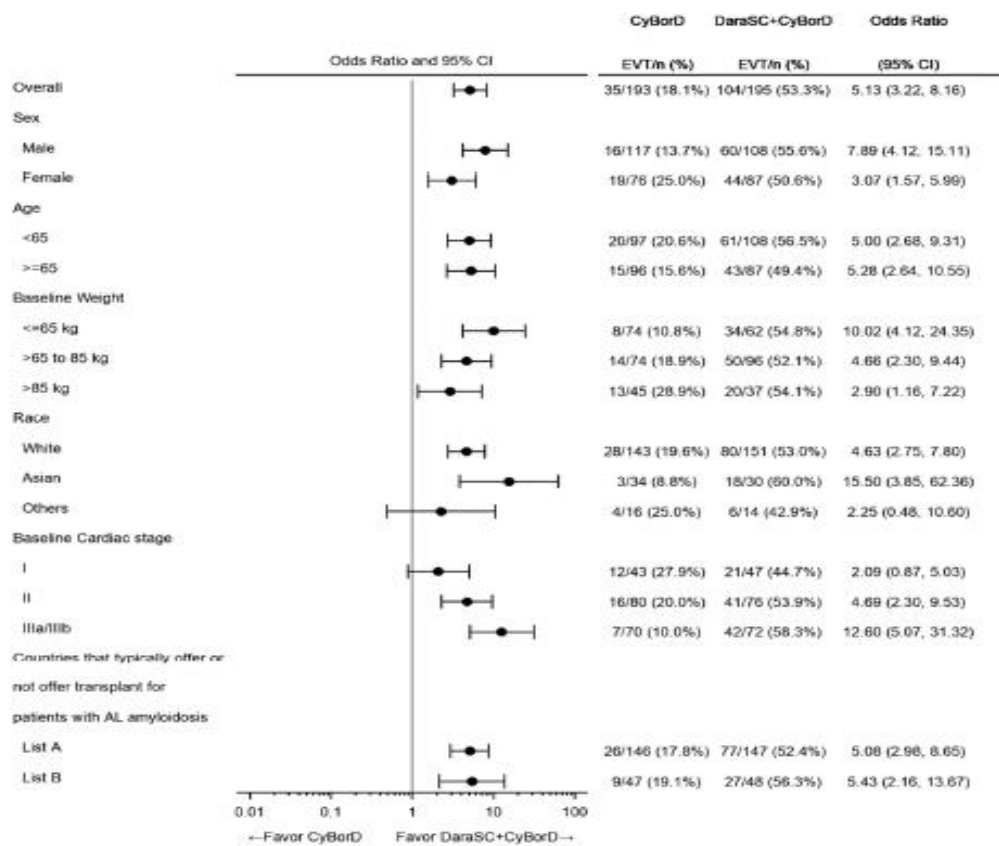
Eficácia

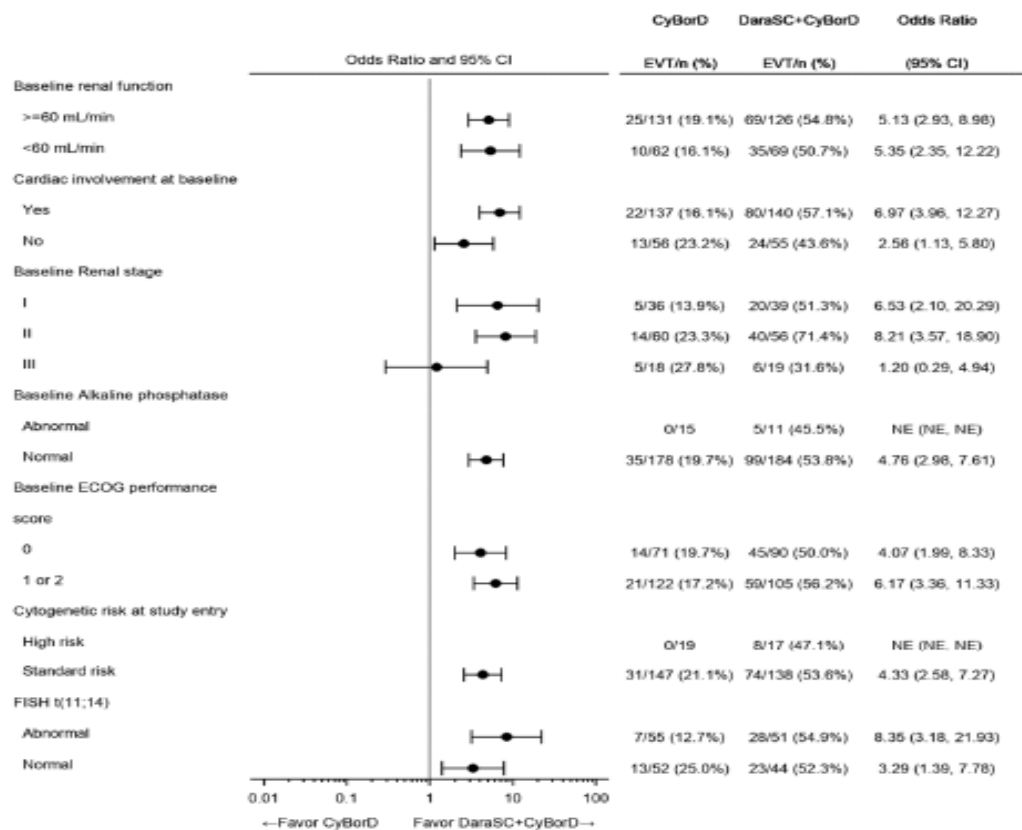
Taxa de resposta hematológica completa

Observou-se uma resposta completa em 53,3% (IC95% 46,1 a 60,5) no grupo daratumumab, e em 18,1% (IC95% 13,0 a 24,3) no grupo controlo (razão de chances 5,13; IC95% 3,22 a 8,16; $p < 0,0001$).

Uma análise de subgrupos, mostrou que o efeito do tratamento foi consistente nos vários subgrupos analisados e, nomeadamente, nos diferentes estádios de doença cardíaca ou renal, e estado funcional ECOG. Estes dados são apresentados na Figura 2.

Figura 2: efeito do tratamento na taxa de resposta hematológica completa em subgrupos pré-especificados





Fonte: Extraído de referência 4

Sobrevivência livre de deterioração de órgãos importantes ou progressão hematológica [MOD-PFS]

À data de corte, com uma mediana de 11,4 meses de seguimento, tinham-se observado 87 eventos MOD-PFS, que representavam 43,5% dos 200 eventos MOD-PFS estimados como necessários. Observou-se uma redução de risco de 42% (razão de riscos 0,58; IC95% 0,363 a 0,925; p nominal 0,0211) que não tinha significado estatístico (p= 0,00136).

A mediana de MOD-PFS não tinha sido atingida em nenhum dos braços de tratamento.

Sobrevivência global

Na data de corte, tinham-se observado 56 mortes (27 mortes no grupo daratumumab e 29 mortes no grupo controlo). Uma vez que na sequência hierárquica de testes para controlar o erro de tipo I em 5%, o efeito do tratamento no MOD-PFS não teve significado estatístico, o efeito do tratamento na sobrevivência global já não pode ser formalmente testado.

O tempo mediano de sobrevivência global não tinha sido atingido em nenhum dos grupos de tratamento. Na data de corte, tinham-se observado 27 mortes (13,8%) no grupo daratumumab, e 29 mortes (15,0%) no grupo controlo (razão de riscos 0,90; IC95% 0,53 a 1,53); p nominal = 0,7055).

Resposta hematológica aos 6 meses e 12 meses

Avaliada aos 6 meses, observou-se uma resposta completa em 97/195 doentes (49,7%; IC95% 42,5 a 57,0) no grupo daratumumab, e em 27/193 doentes (14,0%; IC95% 9,4 a 19,7) no grupo controlo, com uma razão de chances de 6,09 (IC95% 3,7 a 10,05; p nominal <0,0001).

Avaliada aos 12 meses, observou-se uma resposta completa em 28,2% dos doentes no grupo daratumumab, e em 7,3% dos doentes no grupo controlo (razão de chances 5,24 (IC95% 2,77 a 9,90; p nominal <0,0001).

Tempo até à resposta hematológica

O tempo até à resposta completa foi de 83 dias no grupo daratumumab e de 96 dias no grupo controlo.

Duração da resposta hematológica completa

Na data de corte, o tempo mediano de duração da resposta hematológica completa não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento.

Dos 104 doentes que atingiram uma resposta completa no grupo daratumumab, 4 doentes morreram ainda em resposta completa, e nenhum doente recidivou; dos 35 doentes que atingiram uma resposta completa no grupo controlo, 2 doentes morreram ainda em resposta completa e 2 doentes recidivaram após resposta completa.

Sobrevivência livre de progressão hematológica

Na data de corte, tinham-se observado eventos PFS em 17,4% dos doentes no grupo daratumumab, e 24,9% dos doentes no grupo controlo.

A sobrevivência livre de progressão hematológica aos 12 meses, era de 81,5% no grupo daratumumab, e de 73,3% no grupo controlo.

Tempo até ao tratamento subsequente para amiloidose

Mais doentes no grupo controlo receberam tratamento subsequente (43,0% vs 10,8%). O tempo mediano até ao tratamento subsequente não foi atingido no grupo daratumumab e foi de 10,38 meses (IC95% 8,34 a NE) no grupo controlo Razão de riscos 0,20; IC95% 0,12 a 0,32; p nominal <0,0001).

Taxa de resposta cardíaca

A taxa de resposta cardíaca foi uma medida de resultado exploratória. A resposta cardíaca foi definida como uma diminuição dos níveis séricos de NT-proBNP superior a 30% e superior a 300 ng/L nos doentes com NT-proBNP superior ou igual a 650 ng/L, ou uma diminuição de mais de duas classes na classificação NYHA nos doentes com insuficiência cardíaca classes 3 ou 4 NYHA.

Dos 277 doentes com envolvimento cardíaco no basal, 235 doentes (84,8%) eram avaliáveis para resposta cardíaca. A taxa de resposta cardíaca aos 6 meses foi observada em 41,5% dos doentes no grupo daratumumab, e em 22,2% dos doentes no grupo controlo (razão de chances 2,44; IC95% 1,35 a 4,42).

Não é reportada a proporção de doentes que mostrou resposta cardíaca de acordo com cada um dos critérios anteriores, pelo que a relevância clínica desta 'resposta' é discutível.

Taxa de resposta renal

A taxa de resposta renal foi uma medida de resultado exploratória. A resposta renal foi definida como uma redução de pelo menos 30% na proteinúria ou redução da proteinúria para inferior 0,5 gramas por dia, na ausência de progressão renal. A relevância clínica desta medida é incerta.

Dos 230 doentes avaliáveis para resposta renal (definido como doentes com proteinúria superior a 0,5 gramas por dia, que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, e que tinham disponível pelo menos uma medição da proteinúria pós-basal),

60/113 doentes (53,0%) no grupo daratumumab, e 28/117 doentes (23,9%) no grupo controlo, apresentaram uma resposta renal aos 6 meses.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, não tendo sido testada qualquer hipótese formal, tendo sido avaliada pelos questionários EORTC QLQ-30, EQ-5D-5L, e SF-36.

O EORTC QLQ-30 é um questionário com 30 perguntas desenvolvido para avaliar a qualidade de vida em doentes com cancro, que contem 5 escalas de função (física, social, função cognitiva, e emocional), 8 escalas de sintomas (fadiga, náuseas/vómitos, dispneia, distúrbios do sono, perda de apetite, obstipação e diarreia), impacto financeiro e qualidade de vida global. Todas as escalas são convertidas linearmente num valor de 0 a 100. Nas escalas de funcionamento e qualidade de vida global pontuações mais altas indicam melhor funcionamento; nas escalas de sintomas pontuações mais altas indicam maior carga de sintomas. De acordo com o Titular de AIM, após 6 ciclos de tratamento, observaram-se melhorias clinicamente significativas com daratumumab no estado de saúde global, sintomas, e estado funcional. Contudo, para além da natureza exploratória destas análises, o Titular de AIM apenas apresenta estes resultados sob a forma gráfica, tornado muito difícil a interpretação dos resultados.

O mesmo se observa em relação aos questionários EQ-5D-5L e SF-36. Em geral, os resultados sugerem uma manutenção da qualidade de vida ao 6º mês com daratumumab, enquanto se observa uma deterioração no grupo controlo. Também aqui, para além da natureza exploratória destas análises, o Titular de AIM apenas apresenta estes resultados sob a forma gráfica, tornando muito difícil a interpretação dos resultados.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 185/188 doentes (98,4%) no grupo controlo, e em 189/193 doentes (97,9%) no grupo daratumumab.

Observaram-se eventos adversos graves em 68/188 doentes (36,2%) no grupo controlo, e em 83/193 doentes (43,0%) no grupo daratumumab.

Observaram-se eventos fatais em 15/188 doentes (8,0%) no grupo controlo, e em 22/193 doentes (11,4%) no grupo daratumumab.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 8/188 doentes (4,3%) no grupo controlo, e em 8/193 doentes (4,1%) no grupo daratumumab.

Daratumumab esteve associado a maior incidência de diarreia, obstipação, neuropatia periférica, infeção respiratória inferior, dispneia, trombocitopenia, tosse e astenia. Nos grupos controlo e daratumumab, respetivamente, os eventos adversos mais frequentes foram diarreia (30,3% vs 35,8%), edemas periféricos (36,2% vs 35,8%), obstipação (28,7% vs 34,2%), neuropatia periférica (19,7% vs 31,1%), fadiga (28,2% vs 26,9%), náuseas (27,7% vs 26,9%), infeção respiratória inferior (11,2% vs 25,9%), anemia (23,4% vs 24,4%), insónia (25,0% vs 23,8%), dispneia (17,0% vs 22,8%), linfopenia (14,9% vs 18,7%), trombocitopenia (11,7% vs 17,1%), tosse (10,1% vs 16,6%), astenia (10,6% vs 16,1%), e tonturas (13,8% vs 15,0%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: eventos adversos mais frequentes

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
Analysis set: safety	188	193
Subjects with 1 or more TEAEs	185 (98.4%)	189 (97.9%)
Preferred term		
Diarrhoea	57 (30.3%)	69 (35.8%)
Oedema peripheral	68 (36.2%)	69 (35.8%)
Constipation	54 (28.7%)	66 (34.2%)
Peripheral sensory neuropathy	37 (19.7%)	60 (31.1%)
Fatigue	53 (28.2%)	52 (26.9%)
Nausea	52 (27.7%)	52 (26.9%)
Upper respiratory tract infection	21 (11.2%)	50 (25.9%)
Anaemia	44 (23.4%)	47 (24.4%)
Insomnia	47 (25.0%)	46 (23.8%)
Dyspnoea	32 (17.0%)	44 (22.8%)
Lymphopenia	28 (14.9%)	36 (18.7%)
Thrombocytopenia	22 (11.7%)	33 (17.1%)
Cough	19 (10.1%)	32 (16.6%)
Asthenia	20 (10.6%)	31 (16.1%)
Dizziness	26 (13.8%)	29 (15.0%)
Hypotension	21 (11.2%)	27 (14.0%)
Vomiting	21 (11.2%)	26 (13.5%)
Headache	18 (9.6%)	25 (13.0%)
Pyrexia	16 (8.5%)	25 (13.0%)
Hypokalaemia	28 (14.9%)	24 (12.4%)
Back pain	11 (5.9%)	23 (11.9%)
Neutropenia	12 (6.4%)	21 (10.9%)
Pneumonia	12 (6.4%)	21 (10.9%)
Arthralgia	9 (4.8%)	20 (10.4%)
Decreased appetite	23 (12.2%)	19 (9.8%)
Injection site erythema	21 (11.2%)	18 (9.3%)

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Para suportar o benefício adicional de daratumumab em combinação com bortezomib, ciclofosfamida, e dexametasona o Titular de AIM submeteu um único estudo (estudo 54767414AMY3001 (ANDROMEDA), que comparou daratumumab em combinação com bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona com bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona. Assim, não foi possível comparar o regime de daratumumab com os regimes melfalano e dexametasona (Mdex); bortezomib e dexametasona (Vd); e bortezomib, melfalano e prednisolona (BMDex). Também não foi possível avaliar o efeito comparativo do tratamento separadamente nas populações elegíveis e não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea. No estudo 54767414AMY3001, nos doentes que receberam tratamento subsequente para a amiloidose, receberam transplantação autóloga da medula óssea 13/20 doentes (65%) no braço daratumumab e 20/90 doentes (22,2%) no braço controlo, sendo esta a melhor estimativa possível dos doentes elegíveis para transplantação, uma vez que esta informação não é reportada. Na ausência de outra informação, aceitou-se o efeito relativo do tratamento observado no estudo ANDROMEDA como demonstração do efeito do tratamento nas duas subpopulações definidas na matriz de avaliação. Contudo, considera-se que existe um elevado grau de incerteza sobre se o efeito relativo do tratamento é semelhante nestas duas subpopulações.

Das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, a única medida em que o efeito relativo do tratamento teve significado estatístico foi a taxa de resposta hematológica completa. Observou-se uma resposta completa em 53,3% (IC95% 46,1 a 60,5) no grupo daratumumab, e em 18,1% (IC95% 13,0 a 24,3) no grupo controlo (razão de chances 5,13; IC95% 3,22 a 8,16; $p < 0,0001$), que foi favorável ao regime de daratumumab. Uma análise de subgrupos, mostrou que o efeito do tratamento foi consistente nos vários subgrupos analisados e, nomeadamente, nos diferentes estádios de doença cardíaca ou renal, e estado funcional ECOG. Não se observaram diferenças significativas na incidência de eventos adversos ou na taxa de descontinuações de tratamento por eventos adversos, tendo o regime de daratumumab estado associado a uma maior incidência de eventos adversos graves. Observaram-se eventos adversos

graves em 68/188 doentes (36,2%) no grupo controlo, e em 83/193 doentes (43,0%) no grupo daratumumab.

O efeito relativo do tratamento nas outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação (sobrevivência global, sobrevida livre de progressão, melhoria da função de órgão, tempo até próximo tratamento, melhoria sintomática, tempo até resposta, e qualidade de vida), ou não tiveram significado estatístico (sobrevivência global), ou foram medidas de resultado exploratórias que não foram formalmente testadas.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito (Tabela 8).

A certeza da evidência foi classificada como moderada para as medidas de resulta 'taxa de resposta hematológica completa', 'eventos adversos', 'eventos adversos graves', 'descontinuação de tratamento por eventos adversos', e mortalidade relacionada com o tratamento, e como baixa para todas as outras medidas de resultado. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.

Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 8: Perfil de evidência

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta (indirectness)	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade da evidência	Nº estudos
	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros					
Sobrevida livre de progressão	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Não	Não claro	NA	baixa	1
Melhoria da função de órgão	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	NA	baixa	1
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não***	NA	baixa	1
Tempo até próximo tratamento	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	NA	baixa	1
Melhoria sintomática	Sim	Não*	Sim	Não claro	Sim	Não	Não claro	NA	baixa	1
Taxa de Muito Boa Resposta Hematológica completa	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	NA	moderada	1
Tempo até resposta	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Não	Não claro	NA	baixa	1
Qualidade de vida	Sim	Não*	Sim	Não claro	Sim	Não	Não claro	NA	baixa	1
Eventos adversos	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Eventos adversos grau 3 ou 4	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Interrupção por eventos adversos	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1

*Estudo com desenho aberto; ** a população incluída no estudo não coincide com as populações de interesse, incluindo doentes elegíveis e não elegíveis para transplantação; ***intervalo de confiança 95% inclui o valor nulo

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de daratumumab na indicação “*em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com amiloidose de cadeia leve (AL) sistémica recém-diagnosticada*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de daratumumab em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona em duas subpopulações: 1- Doentes adultos com amiloidose de cadeia leve (AL) sistémica recém-diagnosticada elegíveis para transplante, em que a intervenção era daratumumab em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona, e os comparadores eram ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona (CyBorD); melfalan e dexametasona (Mdex); bortezomib e dexametasona (Vd); e bortezomib, melfalan e prednisolona (BMDex); 2- doentes adultos com amiloidose de cadeia leve (AL) sistémica recém-diagnosticada não elegíveis para transplante, em que a intervenção e os comparadores eram os mesmos da subpopulação 1.

O Titular de AIM submeteu uma revisão sistemática da literatura sobre o tratamento da amiloidose AL, um estudo de exequibilidade de comparação entre tratamentos na amiloidose AL por meta-análise em rede, e o CSR do estudo 54767414AMY3001 (ANDROMEDA), que comparou daratumumab em combinação com bortezomib, ciclofosfamida, e dexametasona com bortezomib, ciclofosfamida, e dexametasona.

A revisão sistemática da literatura identificou um estudo (ANDROMEDA) que comparava diretamente daratumumab em combinação com bortezomib mais ciclofosfamida e dexametasona, com bortezomib mais ciclofosfamida e dexametasona; e quatro estudos aleatorizados que comparavam: doxiciclina em combinação com bortezomib mais ciclofosfamida e dexametasona, com bortezomib mais ciclofosfamida e dexametasona (Shen 2019); bortezomib e dexametasona, mais melfalan em alta dose e transplantação de medula, com melfalan em alta dose e transplantação de medula (Huang 2014); bortezomib mais melfalan e dexametasona, com melfalan e dexametasona (ClinicalTrials.gov 2010); e bortezomib mais melfalan e dexametasona, com melfalan e dexametasona (Kastridis 2020 - NCT01277016).

Contudo, em relação às medidas de resultado ‘sobrevivência global’, ‘resposta de órgão’, e ‘taxa de resposta hematológica completa’, o estudo ANDROMEDA era o único estudo aleatorizado que incluía estas medidas. Assim, foi considerado que não existia uma rede de evidência que permitisse comparar de forma indireta daratumumab em combinação com bortezomib mais ciclofosfamida e dexametasona com os comparadores de interesse. Contudo, considerou-se que embora ficasse demonstrada a impossibilidade de comparar de forma indireta o efeito do tratamento do regime de daratumumab com os comparadores de interesse sobre as medidas de resultado referidas anteriormente, não foi demonstrada a impossibilidade de comparar o efeito do tratamento sobre as medidas de resultado de segurança e, nomeadamente, sobre eventos adversos, eventos adversos graves, e descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Também não foi possível avaliar o efeito comparativo do tratamento separadamente nas populações elegíveis (subpopulação 1) e não elegíveis (subpopulação 2) para transplantação autóloga de medula óssea. No estudo 54767414AMY3001, nos doentes que receberam tratamento subsequente para a amiloidose, receberam transplantação autóloga da medula óssea 13/20 doentes (65%) no braço daratumumab e 20/90 doentes (22,2%) no braço controlo, sendo esta a melhor estimativa possível dos doentes elegíveis para transplantação, uma vez que esta informação não é reportada. Na ausência de outra informação, aceitou-se o efeito relativo do tratamento observado no estudo ANDROMEDA como demonstração do efeito do tratamento nas duas subpopulações definidas na matriz de avaliação. Contudo, considera-se que existe um elevado grau de incerteza sobre se o efeito relativo do tratamento é semelhante nestas duas subpopulações.

Assim, para suportar o benefício adicional de daratumumab em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona o Titular de AIM submeteu um único estudo (estudo 54767414AMY3001 - ANDROMEDA). O estudo 54767414AMY3001 - ANDROMEDA foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 23 países que incluíram EUA, Canadá, Austrália, Europa e outros (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 388 doentes adultos, com amiloidose AL diagnosticada de novo e pelo menos um órgão afetado pela doença, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem daratumumab em combinação com bortezomib, ciclofosfamida, e dexametasona (braço daratumumab+CyBorD; n= 195), com bortezomib, ciclofosfamida, e dexametasona (braço CyBorD; n= 193), e avaliou a taxa de resposta hematológica completa.

O estudo mostrou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na taxa de resposta hematológica completa, favorecendo daratumumab. Observou-se uma resposta completa em 53,3% (IC95% 46,1 a 60,5) no grupo daratumumab, e em 18,1% (IC95% 13,0 a 24,3) no grupo controle (razão de chances 5,13; IC95% 3,22 a 8,16; $p < 0,0001$). Uma análise de subgrupos, mostrou que o efeito do tratamento foi consistente nos vários subgrupos analisados e, nomeadamente, nos diferentes estádios de doença cardíaca ou renal, e estado funcional ECOG. O efeito relativo do tratamento nas outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação (sobrevivência global, sobrevida livre de progressão, melhoria da função de órgão, tempo até próximo tratamento, melhoria sintomática, tempo até resposta, e qualidade de vida), ou não tiveram significado estatístico (sobrevivência global), ou foram medidas de resultado exploratórias que não foram formalmente testadas.

Deste modo, não foi possível avaliar o efeito relativo do regime com daratumumab sobre as medidas de eficácia às quais foi atribuída maior importância. A evidência disponível sugere que o regime com daratumumab está associado a uma maior taxa de remissão hematológica completa, e pode estar associado a um tempo mais longo até à necessidade de um tratamento subsequente para a amiloidose, mas a sua relevância clínica é incerta.

Existe sugestão de que o regime com daratumumab pode estar associado a uma maior proporção de doentes com resposta de órgão. A taxa de resposta cardíaca, que foi uma medida de resultado exploratória, foi definida como uma diminuição dos níveis séricos de NT-proBNP superior a 30% e superior a 300 ng/L nos doentes com NT-proBNP superior ou igual a 650 ng/L, ou uma diminuição de mais de duas classes na classificação NYHA nos doentes com insuficiência cardíaca classes 3 ou 4 NYHA. Dos 277 doentes com envolvimento cardíaco no basal, 235 doentes (84,8%) eram avaliáveis para resposta cardíaca. A taxa de resposta cardíaca aos 6 meses foi observada em 41,5% dos doentes no grupo daratumumab, e em 22,2% dos doentes no grupo controle (razão de chances 2,44; IC95% 1,35 a 4,42). Contudo, não se tratou de uma hipótese testada formalmente, e não é reportada a proporção de doentes que mostrou resposta cardíaca de acordo com cada um dos critérios anteriores, pelo que a relevância clínica desta 'resposta' é discutível. A taxa de resposta renal também foi uma medida de resultado exploratória, e foi definida como uma redução de pelo menos 30% na proteinúria ou redução da proteinúria para inferior 0,5 gramas por dia, na ausência de progressão renal. Dos 230 doentes avaliáveis para resposta renal, 60/113 doentes (53,0%) no grupo daratumumab, e 28/117 doentes (23,9%) no grupo controle, apresentaram uma resposta renal aos 6 meses. No entanto, também aqui

não se tratou de uma hipótese testada formalmente, e a relevância clínica desta medida de resultado é incerta.

Na presente avaliação foi tida em conta a informação dos especialistas médicos que afirmaram que atualmente não existe nenhuma terapêutica aprovada na amiloidose AL sistémica, tendo o tratamento da amiloidose AL seguido, por analogia, na mesma linha de tratamento do mieloma múltiplo. Assim, concluiu-se que o regime de daratumumab em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona pode estar associado a benefício adicional em relação a ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona, mas esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de daratumumab na indicação *“em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com amiloidose de cadeia leve (AL) sistémica recém-diagnosticada”*.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável, do regime de daratumumab em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona em comparação com o regime com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 23 países que incluíram EUA, Canadá, Austrália, Europa e outros (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 388 doentes adultos, com amiloidose AL diagnosticada de novo e pelo menos um órgão afetado pela doença, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem daratumumab em combinação com bortezomib, ciclofosfamida, e dexametasona (braço daratumumab+CyBorD; n= 195), com bortezomib, ciclofosfamida, e dexametasona (braço CyBorD; n= 193), e avaliou a taxa de resposta hematológica completa, mostrou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na taxa de resposta hematológica completa, favorecendo daratumumab. Observou-se uma resposta completa em 53,3% (IC95% 46,1 a 60,5) no grupo daratumumab, e em 18,1% (IC95% 13,0 a 24,3) no grupo controlo (razão de chances 5,13; IC95% 3,22 a 8,16; p<0,0001).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento daratumumab em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona (D-VCd), no tratamento da amiloidose de cadeia leve (AL) recém diagnosticada em doentes adultos.

O comparador foi a terapêutica combinada de ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona (VCd). O regime comparador corresponde ao do braço comparador do ensaio clínico ANDROMEDA, que suporta a evidência direta da eficácia e segurança de D-VCd.

Foi desenvolvido um modelo de simulação de coorte que combina uma árvore de decisão com um modelo de Markov. A coorte de doentes inicia o tratamento à entrada do modelo de árvore de decisão e mantém-se em tratamento com D-VCd ou VCD durante 3 ciclos de 28 dias. A resposta hematológica dos doentes é avaliada durante os 3 ciclos.

À entrada do modelo de Markov, a coorte sobrevivente é estratificada por resposta, classificada em “Resposta completa” (CR); “Muito boa resposta parcial” (VGPR); “Resposta parcial ou não-resposta” (PR & NR). O modelo de Markov compreende 5 estádios de saúde mutuamente exclusivos: (1) Tratamento de primeira linha (“on Tx”); (2) Sem tratamento de primeira linha (“Off Tx”) ou com daratumumab em monoterapia (FDT) (estádio Off Tx/FDT); (3) Segunda linha de tratamento (2LTX); (4) “Falência de órgãos” (*organ failure*); (5) Estado absorvente “Morte”.

À entrada do modelo, a coorte tem 63,1 anos, em média, e a proporção de homens é de 58%. Estas características estão conforme as da população do ANDROMEDA. O horizonte temporal corresponde ao tempo de vida máximo restante dos doentes. O tempo de vida restante dos doentes, estimado no modelo, nas condições do caso de referência, corresponde a 37 anos.

A eficácia de D-VCd vs. VCd foi avaliada no ensaio ANDROMEDA. Com exceção dos dados da sobrevivência global (OS), os dados de entrada do modelo correspondem à análise primária do ANDROMEDA, após todos os doentes completarem 6 ciclos de tratamento. A probabilidade de resposta hematológica completa, à cada ciclo, foi informada pelos resultados do ANDROMEDA.

As probabilidades de transição entre estádios, por resposta hematológica, foram calculadas com base nos resultados até às 10 semanas do ANDROMEDA. Foram consideradas as curvas de tempo até início de tratamento subsequente, diferenciado consoante resposta CR ou VGPR, para estimar a probabilidade de transitar para o estágio “2LTX”. Para estimar a transição para “Falência de órgãos” foram consideradas as curvas KM do ANDROMEDA, que compreendem o tempo até à ocorrência de eventos de progressão hematológica e deterioração da lesão nos órgãos.

Relativamente à OS, à data da análise primária, os dados do ANDROMED eram muito imaturos. Registou-se a ocorrência de “apenas” 13,8% de mortes no braço D-VCd e de 15,0% no braço VCd. Os dados foram considerados para a estimativa da OS nos três primeiros ciclos (árvore de decisão). Para informar a OS após esse período, o modelo considera dados de um estudo observacional retrospectivo realizado na Grécia (seguimento de 48 meses), completado com extrapolação dos dados, através de métodos de análise de sobrevivência.

O modelo considera os EA de grau 3 e 4, relacionados com o tratamento, com incidência superior a 5% num dos braços do ANDROMEDA.

Os ponderadores de qualidade de vida para a resposta hematológica no modelo foram baseados nos dados do questionário EQ-5D-5L, recolhidos no ensaio ANDROMEDA. O algoritmo baseado nas preferências da população portuguesa foi utilizado para converter os resultados do EQ-5D-5L em utilidades.

Foram incluídos no modelo os seguintes custos diretos: i) Custo da terapêutica; ii) Custo associado ao seguimento dos doentes em tratamento; iii) Custo de eventos adversos; iv) Custos de fim de vida. O consumo de recursos de saúde foi estimado com base nas informações do painel de peritos.

Com exceção da OS, os dados eficácia e segurança baseiam-se num ensaio clínico ANDROMEDA, de fase III, ainda a decorrer. Dada a imaturidade dos dados no ANDROMEDA, a OS baseou-se num estudo observacional, com uma amostra pequena, o que representa uma área de incerteza importante no modelo. Outra área de incerteza é a valoração da qualidade de vida. Os valores de utilidade *baseline* foram numa fase inicial do ANDROMEDA e os valores de desutilidades associados à evolução da doença apresentam forte incerteza.

A Comissão Executiva da CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. O medicamento não é custo-efetivo no contexto português, além de os resultados serem muito incertos, pelo que o financiamento deverá ser condicional a uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS/análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Conclui-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável, do regime de daratumumab em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona em comparação com o regime com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona, no tratamento de doentes adultos com amiloidose de cadeia leve sistémica (AL) recém-diagnosticada.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Jesus Maria AR, Varela Martins C. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Daratumumab). INFARMED IP. 9 de Dezembro de 2021
2. EVERSANA. Amyloid Light-Chain Amyloidosis. Systematic literature review of clinical studies, economic evaluations, health-related quality of life, resource use, and indirect costs. May 28,2021
3. EVERSANA. Amyloid Light-Chain Amyloidosis. Feasibility Assessment of Network Meta-Analyses (NMAs). October 27,2020
4. Clinical Study Report. Study 54767414AMY3001. A randomized phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of daratumumab in combination with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBorD) compared with CyBorD in newly diagnosed systemic AL amyloidosis. 18-AUG-2020
5. CEMBE. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de daratumumab (Darzalex®), em combinação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona, no tratamento de doentes adultos com amiloidose sistêmica de cadeias leves recém-diagnosticada. 9 de Novembro de 2021