

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

IMNOVID (POMALIDOMIDA)

Em combinação com bortezomib e dexametasona, é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento prévio, incluindo lenalidomida

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

10/04/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 26/03/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pomalidomida

Nome do medicamento: Innovid

Apresentação(ões):

Imnovid - 14 Unidades, Cápsula, 1 mg, registo n.º 5772751

Imnovid - 14 Unidades, Cápsula, 2 mg, registo n.º 5772769

Imnovid - 14 Unidades, Cápsula, 3 mg, registo n.º 5772777

Imnovid - 14 Unidades, Cápsula, 4 mg, registo n.º 5772801

Titular da AIM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Innovid em combinação com bortezomib e dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento prévio, incluindo lenalidomida.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Innovid (Pomalidomida) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Em combinação com bortezomib e dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento prévio, incluindo a lenalidomida.

Face a bortezomib e dexametasona o medicamento apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Innovid (Pomalidomida), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, 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 doença

O mieloma múltiplo é uma doença oncológica, caracterizada pela proliferação de células plasmocitárias, habitualmente associadas à produção de uma imunoglobulina monoclonal. É em Portugal a segunda neoplasia hematológica mais frequente. A incidência em 2010, publicada pelo Registo Oncológico Nacional, mostrava 539 casos, sendo as estimativas do Globocan para Portugal, e para 2015, de 532 novos casos. Por ser uma neoplasia muitas vezes diagnosticada sem recurso a biópsia é reconhecidamente subregistada.

Mais de 60% dos novos casos ocorrem acima dos 65 anos de idade, dos quais mais de 30% ocorre acima dos 75 anos de idade.

A evolução do tratamento do mieloma múltiplo, ao longo das últimas décadas, tem vindo a melhorar muito significativamente a esperança média de vida, bem como a qualidade de vida destes doentes.

O tratamento destes doentes é habitualmente estratificado pela idade e a capacidade de tolerar quimioterapia intensiva. Nos doentes considerados não candidatos a quimioterapia intensiva, a primeira linha de tratamento contém um inibidor do proteossoma em associação a um corticoide e um alquilante (mais comumente bortezomib em associação a melfalano e prednisolona) ou um alquilante com um ImiD e um corticoide (habitualmente bortezomib + talidomida + dexametasona). O limite etário para exclusão de quimioterapia intensiva é difícil de definir, mas a maioria dos doentes acima dos 65 anos de idade não são considerados para quimioterapia intensiva.

O mieloma múltiplo é uma doença que afeta primariamente o osso sob a forma de lesões líticas, provoca anemia, insuficiência renal e infeções de repetição, sendo por isso extremamente debilitante numa população já por si muito frágil, em consequência da idade e das comorbilidades. Os doentes com mieloma múltiplo ficam com muita frequência dependentes de terceiros para as atividades da vida diária, sobrecarregando a família, e utilizam muitos recursos hospitalares em consequência da necessidade de consultas frequentes, recurso aos serviços de urgência e internamento para tratamento das complicações.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A pomalidomida tem uma atividade tumoricida direta antimieloma, atividades imunomoduladoras e inibe o suporte de células do estroma necessário ao crescimento de células tumorais do mieloma múltiplo. Especificamente, a pomalidomida inibe a proliferação e induz a apoptose de células tumorais hematopoiéticas. Além disso, a pomalidomida inibe a proliferação de linhas celulares de mieloma múltiplo resistentes à lenalidomida e cria uma sinergia com a dexametasona nas linhas celulares de mieloma múltiplo para induzir a apoptose das células tumorais.

São alternativos os seguintes regimes:

- Bortezomib/dexametasona/daratumumab (DVD)
- Carfilzomib/lenalidomida/dexametasona (KRD)
- Bortezomib/dexametasona (VD)
- Dexametasona/lenalidomida (RD)

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento prévio, incluindo lenalidomida, com baixo risco citogenético.	Pomalidomida + bortezomib + dexametasona	- Bortezomib/dexametasona/daratumumab (DVD) - Carfilzomib/lenalidomida/dexametasona (KRD) - Bortezomib/dexametasona (VD) - Dexametasona/lenalidomida (RD)
2	Pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento prévio, incluindo lenalidomida, com alto risco citogenético.	Pomalidomida + bortezomib + dexametasona	- Bortezomib/dexametasona/daratumumab (DVD) - Carfilzomib/lenalidomida/dexametasona (KRD) - Bortezomib/dexametasona (VD) - Dexametasona/lenalidomida (RD)

Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Pomalidomida																																																																																																																
		Pomalidomida, dose inicial de 4 mg por dia, por via oral, nos Dias 1 a 14 de ciclos repetidos de 21 dias. A pomalidomida é administrada em combinação com bortezomib e dexametasona, tal como ilustrado na Tabela abaixo.																																																																																																																
		Bortezomib, dose inicial de é de 1,3 mg/m2 uma vez por dia, por via intravenosa ou subcutânea, nos dias incluídos na tabela abaixo.																																																																																																																
		Dexametasona, dose de 20 mg uma vez por dia por via oral, nos dias incluídos na tabela abaixo.																																																																																																																
		O tratamento com pomalidomida combinada com bortezomib e dexametasona deve ser administrado até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.																																																																																																																
		Ciclos 1-8	<table><tr><td></td><td colspan="22">Dia (de um ciclo de 21 dias)</td></tr><tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>21</td></tr><tr><td>Pomalidomida (4 mg)</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Bortezomib (1,3 mg/m²)</td><td>•</td><td></td><td></td><td>•</td><td></td><td></td><td></td><td>•</td><td></td><td></td><td>•</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Dexametasona (20 mg) *</td><td>•</td><td>•</td><td></td><td>•</td><td>•</td><td></td><td></td><td>•</td><td>•</td><td></td><td>•</td><td>•</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		Dia (de um ciclo de 21 dias)																							1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Pomalidomida (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								Bortezomib (1,3 mg/m²)	•			•				•			•											Dexametasona (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									
			Dia (de um ciclo de 21 dias)																																																																																																															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21																																																																																													
Pomalidomida (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•																																																																																																				
Bortezomib (1,3 mg/m²)	•			•				•			•																																																																																																							
Dexametasona (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•																																																																																																						
Ciclo 9 em diante	<table><tr><td></td><td colspan="22">Dia (de um ciclo de 21 dias)</td></tr><tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>21</td></tr><tr><td>Pomalidomida (4 mg)</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Bortezomib (1,3 mg/m²)</td><td>•</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>•</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Dexametasona (20 mg) *</td><td>•</td><td>•</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>•</td><td>•</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		Dia (de um ciclo de 21 dias)																							1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Pomalidomida (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								Bortezomib (1,3 mg/m²)	•							•														Dexametasona (20 mg) *	•	•						•	•														
	Dia (de um ciclo de 21 dias)																																																																																																																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21																																																																																													
Pomalidomida (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•																																																																																																				
Bortezomib (1,3 mg/m²)	•							•																																																																																																										
Dexametasona (20 mg) *	•	•						•	•																																																																																																									
* Para doentes com > 75 anos de idade, ver Populações especiais.																																																																																																																		

	Medicamento comparador	Regime DVd A dose recomendada de daratumumab é de 16 mg/kg de peso corporal, administrada por perfusão intravenosa, de acordo com o seguinte esquema posológico no quadro abaixo: Quadro. Esquema posológico de DARZALEX em associação com bortezomib (esquema posológico de ciclos de 3 semanas): <table><tr><th>Semanas</th><th>Esquema</th></tr><tr><td>Semanas 1 a 9</td><td>Semanalmente (total de 9 doses)</td></tr><tr><td>Semanas 10 a 24^a</td><td>Intervalos de três semanas (total de 5 doses)</td></tr><tr><td>A partir da semana 25 até progressão de doença^b</td><td>Intervalos de quatro semanas</td></tr></table> ^a A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 3 semanas é administrada na Semana 10 ^b A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 4 semanas é administrada na Semana 25 Bortezomib: injeção SC ou perfusão IV, a uma dose de 1,3 mg/m2 da área de superfície corporal, 2X/semana durante duas semanas (Dias 1, 4, 8 e 11), em ciclos de tratamento de 21 dias (3 semanas), durante um total de 8 ciclos. A Dexametasona: via oral, dose de 20 mg nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de cada um dos 8 ciclos de bortezomib (80 mg/semana durante duas das três semanas do ciclo com bortezomib) ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para os doentes > 75 anos, IMC < 18,5, diabetes mellitus mal controlada ou intolerância. Regime Vd Bortezomib: injeção SC ou perfusão IV, a uma dose de 1,3 mg/m2 da área de superfície corporal, 2X/semana durante duas semanas (Dias 1, 4, 8 e 11), em ciclos de tratamento de 21 dias (3 semanas), durante um total de 8 ciclos. A Dexametasona: via oral, dose de 20 mg nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de cada um dos 8 ciclos de bortezomib (80 mg/semana durante duas das três semanas do ciclo com bortezomib) ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para os doentes > 75 anos, IMC < 18,5, diabetes mellitus mal controlada ou intolerância.	Semanas	Esquema	Semanas 1 a 9	Semanalmente (total de 9 doses)	Semanas 10 a 24 ^a	Intervalos de três semanas (total de 5 doses)	A partir da semana 25 até progressão de doença ^b	Intervalos de quatro semanas
Semanas	Esquema									
Semanas 1 a 9	Semanalmente (total de 9 doses)									
Semanas 10 a 24 ^a	Intervalos de três semanas (total de 5 doses)									
A partir da semana 25 até progressão de doença ^b	Intervalos de quatro semanas									
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Nada a referir								
	Medicamento comparador	Nos dias de perfusão de daratumumab, foram administrados 20 mg da dose de dexametasona como medicação pré-perfusão.								

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

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	importante
Qualidade de vida	9	Crítica
<i>Medidas de Segurança</i>		
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo OPTIMISMM ⁽¹⁾
- Revisão Sistemática da Literatura e Comparação Indireta submetida pela empresa ⁽²⁾

Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Nenhum

Estudos incluídos na análise

- Estudo OPTIMISMM ⁽¹⁾

O estudo OPTIMISMM foi um ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, aberto, que comparou a associação pomalidomida + bortezomib + dexametasona em dose baixa (PVd) com a associação bortezomib + dexametasona em dose baixa (Vd) em doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratários, previamente tratados com lenalidomida.

Critérios de Inclusão

Os principais critérios de inclusão para participação no estudo foram:

- Idade ≥ 18 anos;
- Diagnóstico de MM documentado e doença mensurável por eletroforese proteica (sérica ou urinária): (sPEP or uPEP): sPEP ≥ 0.5 g/dL ou uPEP ≥ 200 mg/24 horas;
- Pelo menos 1, mas não mais que 3 regimes anti-MM prévios (nota: indução com ou sem transplante da medula e com ou sem terapêutica de manutenção era considerado 1 regime);
- Progressão de doença documentada durante ou após a última terapêutica anti-MM;
- Ter recebido terapêutica prévia com um regime contendo lenalidomida por pelo menos 2 ciclos consecutivos;
- ECOG performance status score de 0, 1 ou 2.

Critérios de Exclusão

Os principais critérios de exclusão do estudo foram:

- Progressão de doença documentada durante ou no período de 60 dias desde a última dose de um regime contendo bortezomib (em esquema de 1.3 mg/m² dose 2x/semana);
- Neuropatia periférica grau 3 ou 4, ou grau 2 com dor 14 dias antes da aleatorização;
- MM não secretor;
- Qualquer uma das seguintes alterações analíticas: ANC < 1000/μL; hemoglobina < 8 g/dL (< 4.9 mmol/L); plaquetas < 75,000/μL para doentes com < 50% das células nucleadas medulares serem plasmócitos; ou plaquetas < 30,000/ μL para doentes com ≥ 50% das células nucleadas medulares serem plasmócitos; calcémia corrigida > 13.5 mg/dL (> 3.4 mmol/L); AST ou ALT > 3.0 x LSN; bilirrubinemia total > 1.5 x ULN;
- Doença renal grave (Creatinine Clearance [CrCl] <30 mL/min) requerendo diálise;
- História prévia de outras neoplasias (exceto sem doença por ≥ 5 anos) e com exceção de: neoplasias cutâneas não-melanoma, carcinoma in situ do cérvix, carcinoma in situ da mama, cancro da próstata curável ou com histologia compatível mas estádios T1a or T1b;
- Terapêutica prévia com pomalidomida;
- Doença GI que altere a absorção de pomalidomida;
- Reações adversas como anafilaxia ou rash a agentes anti-mieloma
- Outras: enfarte de miocárdio, prévio (12 meses), insuficiência cardíaca congestiva de classe New York Heart Association III ou IV, VIH / SIDA ou positividade para VIH virémias para hepatite B, C;
- Plasmaferese ou RT 14 dias antes de entrar no estudo.

Desenho do estudo

O desenho do estudo teve os seguintes períodos: fase de screening, fase de tratamento, fase de seguimento para a sobrevivência livre de progressão (SLP) (quando aplicável), e fase de seguimento de longo prazo (Figura 1).

A aleatorização para o regime PVd versus Vd foi efetuada numa razão 1:1, com estratificação de acordo a idade (≤ 75 anos vs > 75 anos), número de regimes prévios anti-MM (1 vs > 1) e nível de $\beta 2$ -microglobulina no momento do screening ($< 3,5$ mg/l vs $\geq 3,5$ a $\leq 5,5$ mg/l vs $> 5,5$ mg/l)).

O tratamento continuava até ao aparecimento de doença progressiva ou toxicidade inaceitável.

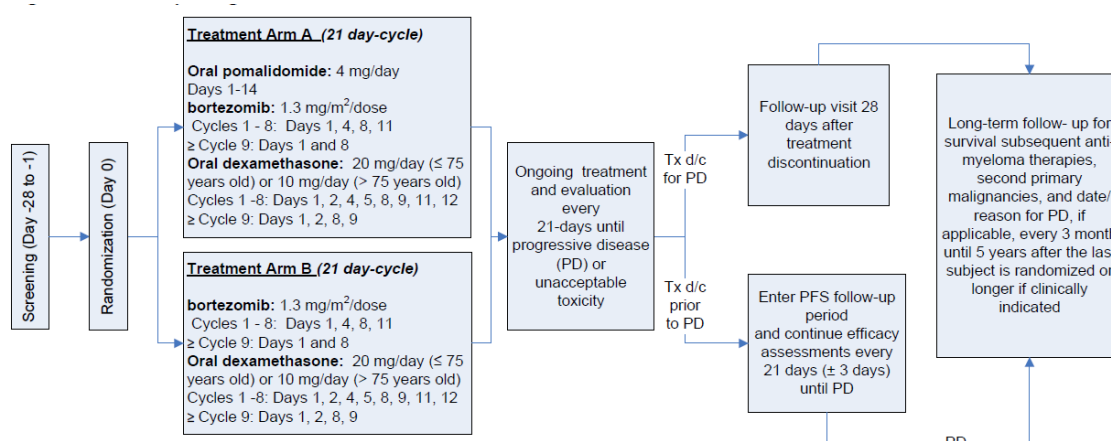


Figura 1 – Desenho do estudo.

Não havia qualquer tipo de ocultação para os regimes terapêuticos.

Quer os doentes que descontinuavam o tratamento antes da progressão, quer os que descontinuavam aquando da progressão foram seguidos para progressão de doença, sobrevivência e aparecimento de segunda neoplasia primária e tratamentos anti-mieloma até 5 anos depois do último doente ter sido aleatorizado (ou mais tempo se clinicamente indicado).

Outcomes do estudo

Variável primária: sobrevivência livre de progressão (SLP), definida pela data da primeira progressão documentada de doença (baseado nos critérios de resposta uniforme IMWG (Durie, 2006)) ou morte por qualquer causa.

Variáveis secundárias: Sobrevivência global (SG); Taxa de resposta [com base nos critérios IMWG; Segurança: reações adversas (tipo, frequência, gravidade e relação com a medicação experimental); Duração da resposta (tempo desde a primeira resposta documentada até à progressão confirmada ou morte por qualquer causa).

Variáveis exploratórias: taxa de resposta (critérios do European Group for Blood and Marrow Transplantation [EBMT, Bladé, 1998]), tempo para a resposta (TTR), tempo até à progressão (TTP), análises de eficácia em subgrupos, SLP 2 (SLP após a terapêutica anti-mieloma subsequente), concentração plasmática de pomalidomida, benefício clínico (melhoria nos valores de hemoglobina, melhoria na função renal, melhoria no ECOG, melhoria na hipercalcemia, melhoria nas imunoglobulinas não mieloma), medidas de qualidade de vida (EORTC QLQ-MY20; EORTC QLQ-C30; EQ-5D), doença residual mínima (MRD), biomarcadores de genómica, moleculares e imunológicos para os que deram o seu consentimento (investigação opcional).

Avaliação estatística

O estudo teria um poder de 80% para estimar um HR de 73% para PVd na variável primária, assumindo uma SLP de 9 meses no braço comparador e de 12 meses no braço experimental. Assumia-se um total de 381 eventos de SLP.

Para ter eventos de SLP em 70% da população ITT, para a análise final de SLP, a amostra teria de ser de pelo menos 544 participantes.

Estava planeada uma análise interina de futilidade, com 50% dos eventos de SLP, e uma análise final. Contudo, a análise final foi antecipada porque a estimativa de eventos de SLP no braço comparador, com base nos dados de outros estudos foi mais baixa (8 meses). Assim, a análise final foi efetuada quando 329 eventos tivessem ocorrido, representando 57% de todos os eventos dos 559 doentes aleatorizados.

A análise da TR e da SG foram efetuadas após a análise final da SLP, em modo step-down. Se na análise da TR se verificasse significância estatística então proceder-se-ia a análise interina da SG (com método de Lan-Demets); caso esta não fosse significativa a análise final da SG seria com 379 mortes. 379 casos de morte seriam necessários para detetar com um poder de 75% um aumento de 33% na mediana da SG no regime PVd (40 meses) vs. mediana do regime Vd (30 meses).

Fluxo de doentes no estudo

Foram aleatorizados 559 doentes (281 no braço PVd e 278 doentes no braço Vd). Na data de corte de 26-10-2017, 93 (33.1%) doentes no braço PVd e 45 (16.2%) doentes no braço Vd estavam ainda em tratamento (Figura 2).

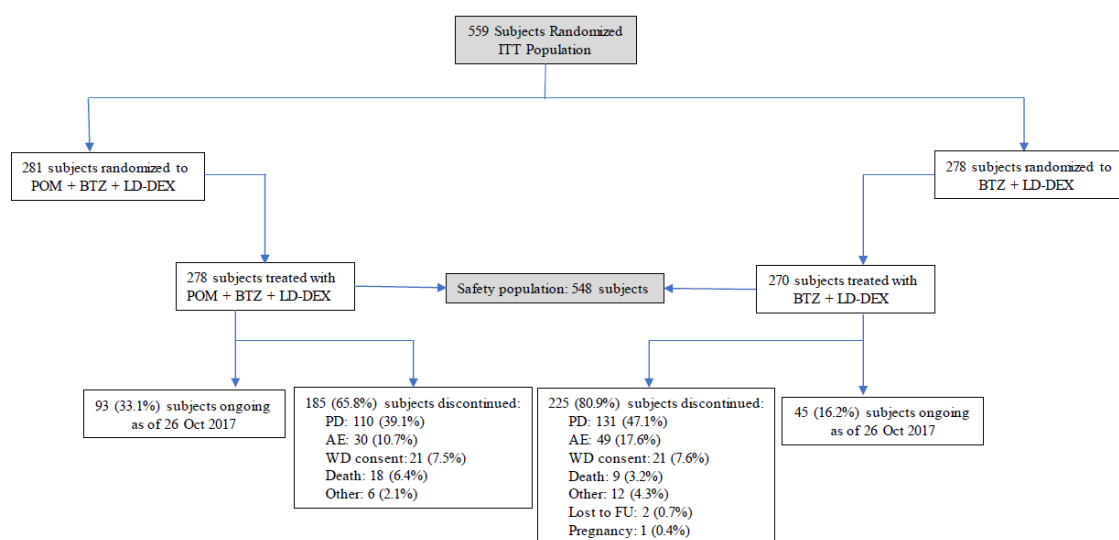


Figura 2 – Fluxo de doentes no estudo.

Na data de corte de 26-10-2017, o motivo mais comum para descontinuação do tratamento foi a progressão de doença, reportada para 110 (39.1%) doentes no braço PVd e 131 (47.1%) doentes no braço Vd.

A mediana (min, max) de duração de seguimento para os doentes sobreviventes foi de 15.90 (0.0, 57.4) meses.

Características basais dos doentes do estudo

Na Tabela 3 estão presentes as características demográficas basais dos doentes incluídos.

Na tabela 4 estão presentes as características clínicas basais dos doentes incluídos (população ITT).

Não foi apresentada análise estatísticas para aferir eventuais diferenças significativas entre os dois braços, contudo as características aparentam ser equilibradas nos 2 grupos.

Tabela 3 – Características basais dos doentes do estudo

	POM+BTZ+ LD-DEX N=281	BTZ+LD-DEX N=278	All subjects N=559
Age (years)			
n	281	278	559
Mean (SD)	65.9 (10.13)	66.1 (10.16)	66.0 (10.14)
Median	67.0	68.0	68.0
Min, Max	29, 87	27, 89	27, 89
Age Distribution, n (%)			
≤ 65	123 (43.8)	120 (43.2)	243 (43.5)
> 65	158 (56.2)	158 (56.8)	316 (56.5)
Stratification Factor 1: Age, n (%)			
≤ 75	235 (83.6)	231 (83.1)	466 (83.4)
> 75	46 (16.4)	47 (16.9)	93 (16.6)
Sex, n (%)			
Male	155 (55.2)	147 (52.9)	302 (54.0)
Female	126 (44.8)	131 (47.1)	257 (46.0)
Race, n (%)			
American Indian/Alaska Native	0	0	0
Asian	14 (5.0)	8 (2.9)	22 (3.9)
Black or African American	8 (2.8)	13 (4.7)	21 (3.8)
White	237 (84.3)	234 (84.2)	471 (84.3)
Not Collected or Reported	19 (6.8)	20 (7.2)	39 (7.0)
Other	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	17 (6.0)	14 (5.0)	31 (5.5)
Not Hispanic or Latino	244 (86.8)	241 (86.7)	485 (86.8)
Not Reported	16 (5.7)	21 (7.6)	37 (6.6)
Unknown	4 (1.4)	2 (0.7)	6 (1.1)
Region, n (%)			
US	53 (18.9)	69 (24.8)	122 (21.8)
Non-US	228 (81.1)	209 (75.2)	437 (78.2)

Tabela 4- Características clínicas basais dos doentes no estudo

	POM+BTZ+ LD-DEX N=281	BTZ+LD-DEX N=278	All subjects N=559
Time Since Initial Diagnosis (years)			
n	281	278	559
Mean (SD)	5.16 (3.812)	4.75 (2.921)	4.96 (3.401)
Median	4.00	4.30	4.20
Min, Max	0.2, 25.9	0.4, 21.8	0.2, 25.9
Prior MM Radiation Therapies, n (%)	63 (22.4)	61 (21.9)	124 (22.2)
Prior MM Cancer Surgeries, n (%)	17 (6.0)	22 (7.9)	39 (7.0)
Prior Stem Cell Transplant, n (%)			
Yes	161 (57.3)	163 (58.6)	324 (58.0)
Allogeneic	4 (1.4)	4 (1.4)	8 (1.4)
Autologous	159 (56.6)	162 (58.3)	321 (57.4)
Number of Prior Antimyeloma Regimens			
n	281	278	559
Mean (SD)	1.9 (0.77)	1.9 (0.79)	1.9 (0.78)
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 5	1, 4	1, 5
Stratification Factor 2: Distribution of Prior Antimyeloma Regimens, n (%)			
1	98 (34.9)	95 (34.2)	193 (34.5)
2	118 (42.0)	107 (38.5)	225 (40.3)
3	64 (22.8)	75 (27.0)	139 (24.9)
>3	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Number of Prior Antimyeloma Lines ^a			
n	281	278	559
Mean (SD)	1.8 (0.74)	1.8 (0.77)	1.8 (0.76)
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 3	1, 4	1, 4
Distribution of Prior Antimyeloma Lines, n (%)			
1	111 (39.5)	115 (41.4)	226 (40.4)
2	117 (41.6)	104 (37.4)	221 (39.5)
3	53 (18.9)	58 (20.9)	111 (19.9)
> 3	0	1 (0.4)	1 (0.2)

	POM+BTZ+ LD-DEX N=281	BTZ+LD-DEX N=278	All subjects N=559
International Staging System at Study Entry^b, n (%)			
Stage I	149 (53.0)	138 (49.6)	287 (51.3)
Stage II	85 (30.2)	90 (32.4)	175 (31.3)
Stage III	47 (16.7)	50 (18.0)	97 (17.4)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	149 (53.0)	137 (49.3)	286 (51.2)
1	121 (43.1)	119 (42.8)	240 (42.9)
2	11 (3.9)	22 (7.9)	33 (5.9)
Cytogenetic Abnormality^c, n (%)			
High Risk	61 (21.7)	49 (17.6)	110 (19.7)
Del(17p)	28 (10.0)	21 (7.6)	49 (8.8)
t(4;14)	37 (13.2)	29 (10.4)	66 (11.8)
t(14;16)	4 (1.4)	7 (2.5)	11 (2.0)
Non-high Risk	137 (48.8)	132 (47.5)	269 (48.1)
Missing or Not Evaluable	83 (29.5)	97 (34.9)	180 (32.2)
Heavy Chain Type^d, n (%)			
IgA	58 (20.6)	56 (20.1)	114 (20.4)
IgD	0	0	0
IgE	0	0	0
IgG	193 (68.7)	185 (66.5)	378 (67.6)
IgM	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Light Chain Type^d, n (%)			
Kappa	181 (64.4)	176 (63.3)	357 (63.9)
Lambda	97 (34.5)	91 (32.7)	188 (33.6)
Light Chain Only Disease^e, n (%)			
Subjects with Light Chain Only Disease	25 (8.9)	26 (9.4)	51 (9.1)
Kappa	12 (4.3)	16 (5.8)	28 (5.0)
Lambda	13 (4.6)	10 (3.6)	23 (4.1)

	POM+BTZ+ LD-DEX N=281	BTZ+LD-DEX N=278	All subjects N=559
International Staging System at Study Entry ^b, n (%)			
Stage I	149 (53.0)	138 (49.6)	287 (51.3)
Stage II	85 (30.2)	90 (32.4)	175 (31.3)
Stage III	47 (16.7)	50 (18.0)	97 (17.4)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	149 (53.0)	137 (49.3)	286 (51.2)
1	121 (43.1)	119 (42.8)	240 (42.9)
2	11 (3.9)	22 (7.9)	33 (5.9)
Cytogenetic Abnormality ^c, n (%)			
High Risk	61 (21.7)	49 (17.6)	110 (19.7)
Del(17p)	28 (10.0)	21 (7.6)	49 (8.8)
t(4;14)	37 (13.2)	29 (10.4)	66 (11.8)
t(14;16)	4 (1.4)	7 (2.5)	11 (2.0)
Non-high Risk	137 (48.8)	132 (47.5)	269 (48.1)
Missing or Not Evaluable	83 (29.5)	97 (34.9)	180 (32.2)
Heavy Chain Type ^d, n (%)			
IgA	58 (20.6)	56 (20.1)	114 (20.4)
IgD	0	0	0
IgE	0	0	0
IgG	193 (68.7)	185 (66.5)	378 (67.6)
IgM	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Light Chain Type ^d, n (%)			
Kappa	181 (64.4)	176 (63.3)	357 (63.9)
Lambda	97 (34.5)	91 (32.7)	188 (33.6)
Light Chain Only Disease ^e, n (%)			
Subjects with Light Chain Only Disease	25 (8.9)	26 (9.4)	51 (9.1)
Kappa	12 (4.3)	16 (5.8)	28 (5.0)
Lambda	13 (4.6)	10 (3.6)	23 (4.1)

	POM+BTZ+ LD-DEX N=281	BTZ+LD-DEX N=278	All subjects N=559
Baseline Neutrophils (x10⁹/L)			
n	281	278	559
Mean (SD)	2.922 (1.5303)	2.958 (1.4881)	2.940 (1.5082)
Median	2.570	2.660	2.610
Min, Max	0.88, 12.95	0.56, 11.61	0.56, 12.95
Baseline Platelets (x10⁹/L)			
n	281	278	559
Mean (SD)	180.9 (74.57)	184.7 (80.82)	182.8 (77.69)
Median	178.0	182.0	181.0
Min, Max	31, 436	29, 531	29, 531
Baseline ECG, n (%)			
Normal	174 (61.9)	167 (60.1)	341 (61.0)
Abnormal, Not Clinically Significant	107 (38.1)	111 (39.9)	218 (39.0)

Receberam lenalidomida como última terapêutica antes de entrar no estudo 88.6% e 85.6% no braço Pvd e braço Vd, respectivamente. Receberam bortezomib como última terapêutica antes de entrar no estudo 33.8% e 32.7% no braço Pvd e braço Vd, respectivamente (Tabela 5).

A maioria dos doentes eram refratários à lenalidomida (tabela 5).

Tabela 5 – Exposição ou Refratoridade aos regimes prévios

	POM+BTZ+ LD-DEX N=281 n (%)	BTZ+LD-DEX N=278 n (%)	All subjects N=559 n (%)
Subjects Exposed to:			
≤ 2 Classes of Prior Anti-MM Drugs	15 (5.3)	19 (6.8)	34 (6.1)
3 Classes of Prior Anti-MM Drugs	43 (15.3)	33 (11.9)	76 (13.6)
4 Classes of Prior Anti-MM Drugs	59 (21.0)	71 (25.5)	130 (23.3)
5 Classes of Prior Anti-MM Drugs	90 (32.0)	88 (31.7)	178 (31.8)
≥ 6 Classes of Prior Anti-MM Drugs	74 (26.3)	67 (24.1)	141 (25.2)
Subjects Exposed to:			
Thalidomide, LEN and Corticosteroids	72 (25.6)	68 (24.5)	140 (25.0)
Lenalidomide and Proteasome Inhibitor	212 (75.4)	213 (76.6)	425 (76.0)
Lenalidomide and Bortezomib	201 (71.5)	203 (73.0)	404 (72.3)
Bortezomib and Dexamethasone	197 (70.1)	200 (71.9)	397 (71.0)
Prior Refractory Status ^a			
Immunomodulatory Agents	202 (71.9)	193 (69.4)	395 (70.7)
Lenalidomide	200 (71.2)	191 (68.7)	391 (69.9)
Thalidomide	15 (5.3)	9 (3.2)	24 (4.3)
Proteasome Inhibitors	37 (13.2)	37 (13.3)	74 (13.2)
Bortezomib ^b	24 (8.5)	32 (11.5)	56 (10.0)
Carfilzomib	5 (1.8)	4 (1.4)	9 (1.6)
Ixazomib	8 (2.8)	2 (0.7)	10 (1.8)

	POM+BTZ+ LD-DEX N=281 n (%)	BTZ+LD-DEX N=278 n (%)	All subjects N=559 n (%)
Refractory to Last Prior Antimyeloma Therapy Regimen ^c			
Yes	196 (69.8)	184 (66.2)	380 (68.0)
No	85 (30.2)	94 (33.8)	179 (32.0)
Refractory to LEN in Last Prior Antimyeloma Therapy Regimen ^d	178 (63.3)	167 (60.1)	345 (61.7)

A mediana da duração do tratamento foi de 38.3 semanas no regime PVd e de 21.4 semanas no regime Vd.

Resultados de eficácia

Para a análise de eficácia foram efetuadas avaliações em 2 populações abaixo discriminadas (ITT, EE) (Tabela 6).

Tabela 6 – Populações consideradas para a análise de eficácia.

	POM+BTZ+ LD-DEX N=281	BTZ+LD-DEX N=278	All subjects N=559
Analysis Populations, n (%)			
ITT Population ^a	281 (100.0)	278 (100.0)	559 (100.0)
Safety Population ^b	278 (98.9)	270 (97.1)	548 (98.0)
Efficacy Evaluable Population ^c	276 (98.2)	266 (95.7)	542 (97.0)

BTZ = bortezomib; ITT = intent-to-treat; LD-DEX = low-dose dexamethasone; POM = pomalidomide

^a The ITT population is defined as all subjects who are randomized, independent of whether they receive study treatment. Percentages are calculated based on ITT.

^b The Safety population is defined as all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug (either POM or BTZ or LD-DEX).

^c The Efficacy Evaluable population is defined as randomized subjects who have received at least 1 dose of study drug, had measurable disease at baseline, and had at least 1 valid post-baseline myeloma response assessment

PFS

Apos uma mediana de seguimento de 15.9 meses, o regime PVD reduziu o risco de progressão ou morte em 39% na população ITT comparativamente ao regime Vd (HR 0.61, 95% CI: 0.49, 0.77, $p < 0.0001$) (Figura 3).

No braço PVD, a mediana da SLP foi de 11.2 meses (95% CI: 9.66, 13.73); as taxas estimadas livres de eventos aos 6 e 12 meses foram de 73.38% e 49.47%, respetivamente. No braço Vd, a mediana da SLP foi de 7.1 meses (95% CI: 5.88, 8.48); as taxas estimadas livres de eventos aos 6 e 12 meses foram de 56.64% e 32.45%, respetivamente.

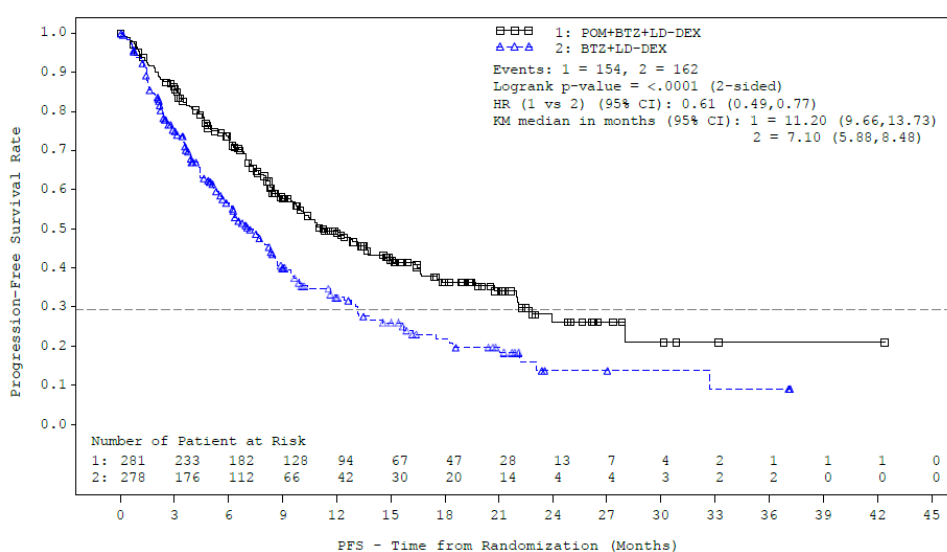


Figura 3 – PFS no estudo

Os dados foram consistentes com os obtidos numa análise adicional da SLP pelo IRAC com critérios EBMT, e numa avaliação na população EE (HR = 0.61, 95% CI: 0.48, 0.77).

A figura 4 mostra a análise por subgrupos da PFS.

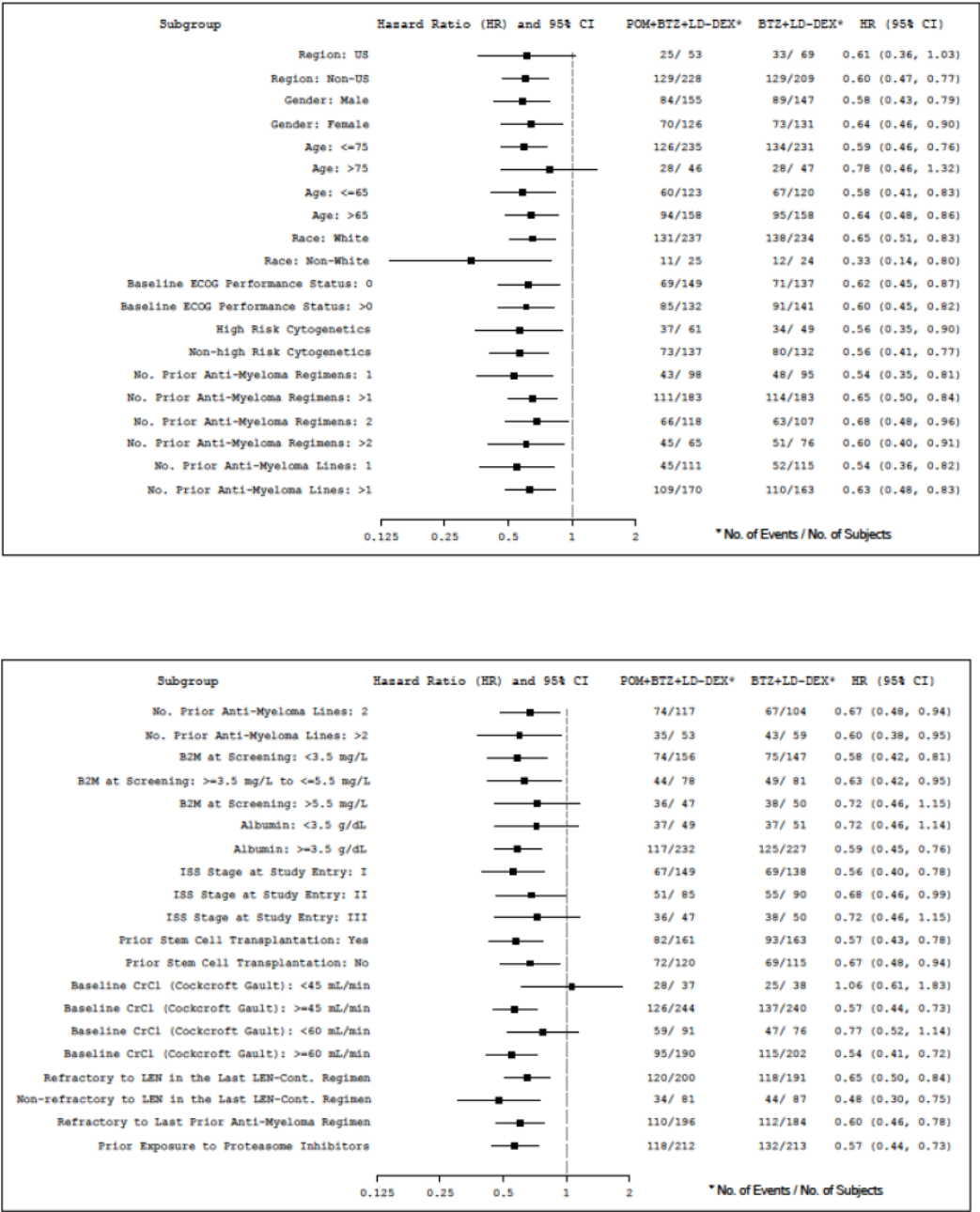


Figura 4 – Análise de subgrupos da PFS

Salienta-se o facto de os resultados das 2 populações definidas pelo INFARMED consoante o risco citogenético apresentarem resultados concordantes.

Sobrevivência global

Após uma mediana de seguimento de 15.9 meses, o regime PVd não reduziu a mortalidade de forma significativa na população ITT comparativamente ao regime Vd (HR 0.98, 95% CI: 0.73, 1.32; p = 0.894).

Verificaram-se 87 mortes no braço PVd (31.0%) e 89 mortes (32.0%) no braço Vd (Figura 5).

Pela estimativa Kaplan-Meier a mediana da SG não tinha sido alcançada para o regime PVd e foi de 31.24 meses (95% CI: 27.01, NE) para o braço Vd. As taxas estimadas livres de eventos aos 24 e 36 meses foram de 59.5% e 50.6% para os braços PVd, respetivamente, e de 60.9% e 39.7% para o braço Vd, respetivamente.

Com uma taxa de eventos de SG de 31.5%, os dados de SG não são considerados maduros. A análise final será efetuada quando 379 eventos de morte tiverem ocorrido.

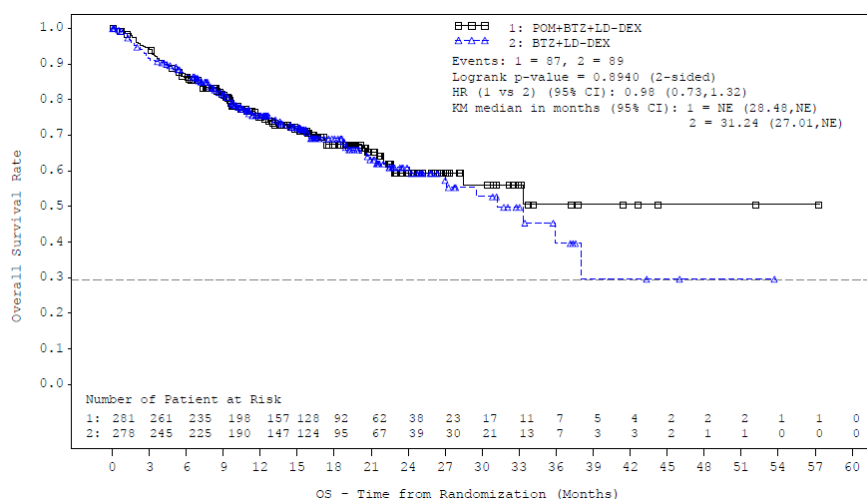


Figura 5 – Sobrevivência global

Taxa de Resposta

A TR global (IMWG Criteria, pelo investigador) foi de 81.9% vs. 45.7% no braço PVd e Vd, respetivamente (OR = 5.78, [3.87, 8.65]). Na avaliação IRAC foi de OR = 5.02, [3.35, 7.52] p<0,001.

Qualidade de Vida

Não se verificaram diferenças na qualidade de vida entre os dois braços.

Avaliação de segurança

As seguintes percentagens de eventos adversos foram superiores no braço PVd vs Vd, respetivamente, (dados por SOC; diferença de pelo menos 10%): infeções e infestações (76.6% versus 63.7%), doenças sistema nervosos (73.7% versus 60.4%), sangue e linfáticos (67.3% versus 53.0%), musculoesquelético (61.5% versus 44.1%), respiratório, torácico e mediastino (50.7% versus 39.6%), pele e tecido subcutâneo (32.7% versus 21.9).

A tabela 7 mostra os eventos adversos mais comuns no estudo.

Os eventos adversos grau 3 ou 4 ocorreram em 90.3% dos doentes no grupo PVd e 70.4% dos doentes no grupo Vd.

A interrupção do estudo por toxicidade ocorreu em 10.7% dos doentes no grupo PVd e 17.6% do grupo Vd.

No período de tratamento verificaram-se 8 mortes relacionadas com o tratamento: 6 (2%) no regime PVd (pneumonia [n=2], desconhecida [n=2], paragem cardíaca [n=1], paragem cardiorespiratória [n=1]) e 2 mortes no regime Vd (1% pneumonia [n=1] encefalopatia hepática [n=1]).

Tabela 7 – Eventos adversos mais comuns no estudo.

	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone group (n=278)			Bortezomib and dexamethasone group (n=270)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Common haematological adverse events						
Anaemia	40 (14%)	37 (13%)	1 (<1%)	35 (13%)	34 (13%)	4 (1%)
Thrombocytopenia	26 (9%)	27 (10%)	49 (18%)	24 (9%)	49 (18%)	30 (11%)
Neutropenia	14 (5%)	82 (29%)	34 (12%)	6 (2%)	21 (8%)	2 (<1%)
Common non-haematological adverse events						
Peripheral sensory neuropathy	110 (40%)	22 (8%)	1 (<1%)	88 (33%)	12 (4%)	0
Constipation	95 (34%)	7 (3%)	0	64 (24%)	1 (<1%)	0
Peripheral oedema	89 (32%)	5 (2%)	0	52 (19%)	2 (<1%)	0
Fatigue	80 (29%)	23 (8%)	0	61 (23%)	10 (4%)	0
Diarrhoea	74 (27%)	20 (7%)	0	72 (27%)	8 (3%)	1 (<1%)
Pyrexia	58 (21%)	5 (2%)	1 (<1%)	30 (11%)	2 (<1%)	0
Cough	57 (21%)	0	0	40 (15%)	0	0
Upper respiratory tract infection	55 (20%)	3 (1%)	0	45 (17%)	3 (1%)	0
Back pain	49 (18%)	3 (1%)	0	32 (12%)	4 (1%)	0
Nausea	48 (17%)	1 (<1%)	0	53 (20%)	1 (<1%)	0
Dyspnoea	48 (17%)	8 (3%)	0	30 (11%)	3 (1%)	0
Dizziness	47 (17%)	1 (<1%)	0	27 (10%)	1 (<1%)	0
Asthenia	40 (14%)	8 (3%)	0	40 (15%)	7 (3%)	1 (<1%)
Insomnia	40 (14%)	5 (2%)	0	51 (19%)	2 (<1%)	0
Bronchitis	35 (13%)	4 (1%)	0	16 (6%)	3 (1%)	0
Muscular weakness	35 (13%)	3 (1%)	0	12 (4%)	1 (<1%)	0
Viral upper respiratory tract infection	31 (11%)	0	0	14 (5%)	0	0
Pain in extremity	31 (11%)	2 (<1%)	0	34 (13%)	2 (<1%)	0
Headache	30 (11%)	1 (<1%)	0	25 (9%)	0	0
Arthralgia	30 (11%)	2 (<1%)	0	29 (11%)	2 (<1%)	0
Tremor	29 (10%)	1 (<1%)	0	8 (3%)	0	0
Vomiting	29 (10%)	3 (1%)	0	26 (10%)	1 (<1%)	0
Hypokalaemia	26 (9%)	16 (6%)	1 (<1%)	19 (7%)	10 (4%)	1 (<1%)
Pneumonia	21 (8%)	23 (8%)	8 (3%)	20 (7%)	15 (6%)	1 (<1%)
Hyperglycaemia	15 (5%)	24 (9%)	1 (<1%)	16 (6%)	14 (5%)	0
Syncope	3 (1%)	14 (5%)	0	5 (2%)	6 (2%)	0

Revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede

Objetivo

Foi realizada a revisão sistemática da literatura de forma a ser possível produzir evidência comparativa da eficácia e segurança do regime PVD com as restantes opções terapêuticas no mieloma múltiplo refratário ou recidivante.

Revisão Sistemática da literatura

Crterios de inclusão

Os critérios de inclusão apresentaram todos os comparadores e *outcomes* definidos pelo INFARMED, sendo a população de pesquisa mais ampla que a da indicação em avaliação.

Metodologia para Inclusão dos estudos

A revisão sistemática da literatura seguiu a metodologia adequada, com seleção dos artigos com avaliação por 2 elementos de forma independente e com resolução das discordâncias por um terceiro.

Foi definida a avaliação de várias subpopulações de acordo com as linhas de tratamento do mieloma e com as terapêuticas prévias. Para a presente avaliação a mais adequada.

Fluxograma de PRISMA da Revisão Sistemática da Literatura

A figura 6 mostra o fluxograma PRISMA da revisão sistemática da literatura (Figura 6).

É referido que as 104 citações correspondem a 23 estudos e que destes apenas 5 conseguem ser ligados para formar uma rede. Note-se que os estudos encontrados não são apresentados no relatório da revisão sistemática da literatura.



Figura 6 – Fluxograma de PRISMA

População exposta à lenalidomida

PFS

Foram incluídos na rede dados de subgrupos de 3 estudos, no que concerne à PFS (Figura 6).

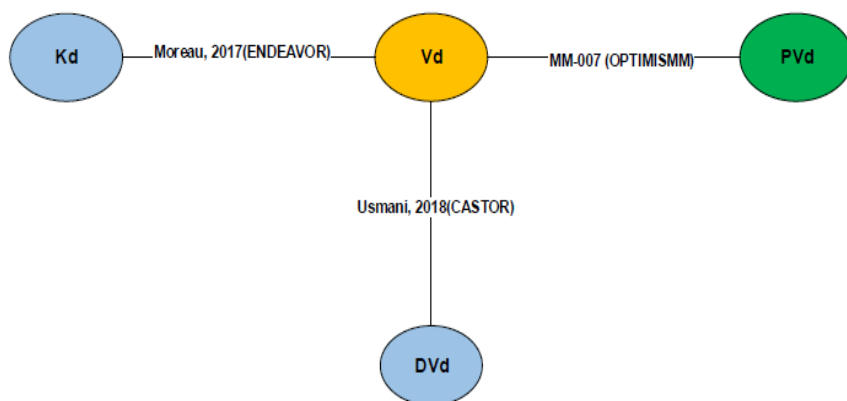


Figura 6 – Rede para a PFS da população exposta à lenalidomida.

O regime DVD foi superior na PFS ao PVD com HR 0.64 (IC 95% 0.43 a 0.98) e o regime VD foi inferior na PFS ao PVD com um HR 1.61 (IC 95% 1.31 a 2.0).

Apesar dos resultados apresentados relativamente ao regime DVD, não estão cumpridos os pressupostos da permutabilidade, dado o VD não ser efetuado com o mesmo regime no estudo CASTOR e OPTIMISMM.

OS

Os dados do estudo OPTIMISMM não eram maduros para este *outcome* pelo que não são consideráveis os resultados da NMA.

Não existem também dados disponíveis de OS da população de interesse, ou seja, da população exposta à lenalidomida.

Taxa de resposta

A análise da taxa de resposta foi efetuada através da rede que se apresenta na figura 7.

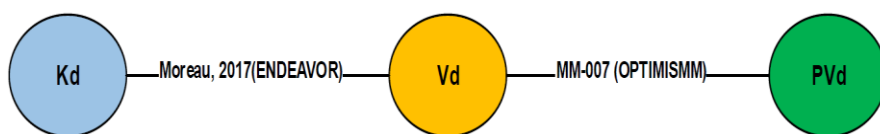


Figura 7 – Rede para a taxa de resposta da população exposta à lenalidomida

O regime de VD foi inferior ao PVD com um OR de 0,22 (IC 95% 0,15 a 0,31).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

A análise apresentada é referente às 2 subpopulações e ao estudo OPTIMISMM.

- **Sobrevivência Global**

- Os resultados do estudo OPTIMISMM não são maduros pelo que não é possível retirar conclusões deste *outcome*.

- **Sobrevivência Livre de Progressão**

- Após uma mediana de seguimento de 15.9 meses, o regime PVd reduziu o risco de progressão ou morte em 39% na população ITT comparativamente ao regime Vd (HR 0.61, 95% CI: 0.49, 0.77, $p < 0.0001$). No braço PVd, a mediana da SLP foi de 11.2 meses (95% CI: 9.66, 13.73); as taxas estimadas livres de eventos aos 6 e 12 meses foram de 73.38% e 49.47%, respetivamente. No braço Vd, a mediana da SLP foi de 7.1 meses (95% CI: 5.88, 8.48); as taxas estimadas livres de eventos aos 6 e 12 meses foram de 56.64% e 32.45%, respetivamente. Na NMA apesar dos resultados apresentados relativamente ao regime DVD, não estão cumpridos os pressupostos da permutabilidade, dado o VD não ser efetuado com o mesmo regime no estudo CASTOR e OPTIMISMM.
- Assim, existe indicação de benefício adicional do regime PVD comparativamente ao VD no *outcome* sobrevivência livre de progressão, não existindo dados comparativos relativamente aos restantes comparadores do PICO.

- **Taxa de resposta**

- A TR global (IMWG Criteria, pelo investigador) foi de 81.9% vs. 45.7% no braço PVd e Vd, respetivamente (OR = 5.78, [3.87, 8.65]). Na avaliação IRAC foi de OR = 5.02, [3.35, 7.52] $p < 0,001$.
- Assim, existe sugestão de benefício adicional do regime PVD comparativamente ao VD no *outcome* taxa de resposta.

- **Qualidade de Vida**

- Não existiu diferença na qualidade de vida entre o grupo do PVD e o grupo VD, contudo este *outcome* era apenas exploratório no estudo não permitindo tirar conclusões.

- **Taxa de Eventos Adversos**

- As seguintes percentagens de eventos adversos foram superiores no braço PVd vs Vd, respetivamente, (dados por SOC; diferença de pelo menos 10%): infeções e infestações (76.6% versus 63.7%), doenças sistema nervosos (73.7% versus 60.4%), sangue e linfáticos (67.3% versus 53.0%), musculoesquelético (61.5% versus 44.1%), respiratório, torácico e mediastino (50.7% versus 39.6%), pele e tecido subcutâneo (32.7% versus 21.9%).
- Assim, não existe evidência de dano adicional do PVD comparativamente ao VD no *outcome* taxa de eventos adversos.

- **Taxa de Eventos Adversos de grau 3-4**

- Os eventos adversos grau 3 os 4 ocorreram em 90.3% dos doentes no grupo PVd e 70.4% dos doentes no grupo Vd.
- Assim, existe evidência de dano adicional do PVD comparativamente ao VD no *outcome* taxa de eventos adversos grau 3-4.

- **Taxa de Abandono da Terapêutica por Toxicidade**

- A interrupção do estudo por toxicidade ocorreu em 10.7% dos doentes no grupo PVd e 17.6% do grupo Vd.

- Assim, não existe evidência de dano adicional do PVD comparativamente ao VD no *outcome* taxa de abandono da terapêutica por toxicidade.
- **Mortalidade Relacionada com o Tratamento**
 - No período de tratamento verificaram-se 8 mortes relacionadas com o tratamento: 6 (2%) no regime PVd (pneumonia [n=2], desconhecida [n=2], paragem cardíaca [n=1], paragem cardiorrespiratória [n=1]) e 2 mortes no regime Vd (1%) pneumonia [n=1], encefalopatia hepática [n=1].
 - Assim, não existe evidência de dano adicional do PVD comparativamente ao VD no *outcome* taxa mortalidade relacionada com o tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

O estudo OPTMISMM apresenta uma qualidade de evidência moderada para os *outcomes* avaliáveis, dado ser um estudo aberto.

A revisão sistemática da literatura apresenta limitações consideráveis que reduzem a confiança na mesmo, nomeadamente o facto de incluir subgrupos de alguns estudos para responder à população em avaliação. A qualidade da evidencia é considerada baixa, sendo, contudo, considerada na presente avaliação.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado da pomalidomida na indicação “em combinação com bortezomib e dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento prévio, incluindo a lenalidomida”.

A empresa submeteu o estudo OPTIMISMM, fase 3 multicêntrico, aleatorizado, aberto, que comparou a associação pomalidomida + bortezomib + dexametasona em dose baixa (PVd) com a associação bortezomib + dexametasona em dose baixa (Vd) em doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratários, previamente tratados com lenalidomida.

Observou-se que no estudo OPTIMISMM a PFS foi superior no grupo do regime PVD comparativamente ao regime VD (HR 0.61, 95% CI: 0.49, 0.77, $p < 0.0001$). No braço PVd, a mediana da SLP foi de 11.2 meses (95% CI: 9.66, 13.73) e no braço Vd, a mediana da SLP foi de 7.1 meses (95% CI: 5.88, 8.48). A taxa de resposta foi de 81.9% vs. 45.7% no braço PVd e Vd, respetivamente (OR = 5.78, [3.87, 8.65]). Não existem dados adequados ou não existe diferença na sobrevida global ou da qualidade de vida.

Salienta-se que existiu um aumento dos eventos adversos grau 3 e 4 com o regime PVD comparativamente ao VD.

Considerou-se ainda a meta-análise em rede submetida que confirmou os resultados relativamente à comparação do estudo OPTIMISMM e ainda mostrou que o regime DVD foi superior na PFS ao PVD com HR 0.64 (IC 95% 0.43 a 0.98).

Considerou-se que apesar de terem sido apresentados na NMA resultados da PFS do regime PVD relativamente ao regime DVD, não estão cumpridos os pressupostos da permutabilidade, dado o VD não ser efetuado com o mesmo regime no estudo CASTOR e OPTIMISMM.

Observou-se a inexistência de dados adequados relativamente aos restantes regimes terapêuticos considerados na avaliação inicial.

Concluiu-se que o regime PVD apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável relativamente ao regime VD, nos doentes com doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento prévio, incluindo a lenalidomida.

Concluiu-se ainda que não foi possível comparar o regime PVD com os restantes comparadores definidos na matriz de avaliação inicial.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo OPTIMISMM, fase 3 multicêntrico, aleatorizado, aberto, que comparou a associação pomalidomida + bortezomib + dexametasona em dose baixa (PVd) com a

associação bortezomib + dexametasona em dose baixa (Vd) em doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratários, previamente tratados com lenalidomida.

- No estudo OPTIMISMM a PFS foi superior no grupo do regime PVD comparativamente ao regime VD (HR 0.61, 95% CI: 0.49, 0.77, $p < 0.0001$). No braço PVd, a mediana da SLP foi de 11.2 meses (95% CI: 9.66, 13.73) e no braço Vd, a mediana da SLP foi de 7.1 meses (95% CI: 5.88, 8.48). A taxa de resposta foi de 81.9% vs. 45.7% no braço PVd e Vd, respetivamente (OR = 5.78, [3.87, 8.65]). Não existem dados adequados ou não existe diferença na sobrevida global ou da qualidade de vida.
- A NMA realizada apesar de apresentar resultados relativamente ao regime DVD, não cumpre os pressupostos da permutabilidade, dado o VD não ser efetuado com o mesmo regime no estudo CASTOR e OPTIMISMM.
- Foi identificado um incremento dos eventos adversos grau 3 e 4 com o regime PVD em comparação com o VD, contudo na análise conjunta o benefício sobrepõe-se ao risco.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do pomalidomida na indicação “em combinação com bortezomib e dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento prévio, incluindo a lenalidomida”. Concluiu-se que o regime PVD apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável relativamente ao regime VD, nos doentes com doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento prévio, incluindo a lenalidomida.

Concluiu-se ainda que não foi possível comparar o regime PVD com os restantes comparadores definidos na matriz de avaliação inicial.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo OPTIMISMM, fase 3 multicêntrico, aleatorizado, aberto, que comparou a associação pomalidomida + bortezomib + dexametasona em dose baixa (PVd) com a associação bortezomib + dexametasona em dose baixa (Vd) em doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratários, previamente tratados com lenalidomida.
- No estudo OPTIMISMM a PFS foi superior no grupo do regime PVD comparativamente ao regime VD (HR 0.61, 95% CI: 0.49, 0.77, $p < 0.0001$). No braço PVd, a mediana da

SLP foi de 11.2 meses (95% CI: 9.66, 13.73) e no braço Vd, a mediana da SLP foi de 7.1 meses (95% CI: 5.88, 8.48). A taxa de resposta foi de 81.9% vs. 45.7% no braço PVd e Vd, respetivamente (OR = 5.78, [3.87, 8.65]). Não existem dados adequados ou não existe diferença na sobrevida global ou da qualidade de vida.

- A NMA realizada apesar de apresentar resultados relativamente ao regime DVD, não cumpre os pressupostos da permutabilidade, dado o VD não ser efetuado com o mesmo regime no estudo CASTOR e OPTIMISMM.
- Foi identificado um incremento dos eventos adversos grau 3 e 4 com o regime PVD em comparação com o VD, contudo na análise conjunta o benefício sobrepõe-se ao risco.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica da pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona (Pvd), indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM), que tenham recebido pelo menos um tratamento prévio, incluindo a lenalidomida (LEN). O comparador foi a associação bortezomib + dexametasona em dose baixa (Vd). O caso de referência considerou os doentes com alto risco citogenético.

Foram utilizados dados do ensaio OPTIMISMM, que considera doentes com um a três regimes prévios, incluindo dois ou mais ciclos com lenalidomida. Trata-se de um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, sem ocultação e controlado, que comparou Pvd com Vd. A duração mediana de tratamento foi de 8,8 meses e de 4,9 meses nos regimes PVD e Vd. A PFS foi significativamente melhorada no regime PVD (mediana de 11,2 meses) versus Vd (mediana de 7,1 meses), resultando numa razão de riscos (HR) de 0,61 (IC 95%: 0,49 - 0,77; valor-p < 0,0001). No entanto, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global (OS) entre os braços, uma razão de risco de 0.98 [IC 95%: 0.73-1.32] (mediana não atingida no braço Pvd).

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência particionada (PartSA), com 3 estádios de saúde: livre de progressão (PFS), pós-progressão (PPS), e morte. Foi realizada uma análise de sobrevivência para extrapolar as curvas de PFS, OS e tempo em tratamento (TTD) do ensaio OPTIMISMM, com curvas modeladas de forma independente para cada braço (log-normal para OS/Pvd, exponencial para OS/Vd, log-logística para PFS/Pvd, exponencial para PFS/Vd, log-logística para os dois braços no TTD). Para

ambos os regimes PVd e Vd, a intensidade de dose relativa (RDI) correspondeu à observada no ensaio clínico OPTIMISMM.

Para a medição da qualidade de vida, foi utilizada a escala EQ-5D-3L, valorizada para tarifas portuguesas. Os dados foram recolhidos no âmbito do estudo OPTIMISMM, em cada ciclo de tratamento e após descontinuação da terapêutica. As utilidades foram calculadas para o período antes da progressão, tendo sido aplicada uma redução da utilidade no período pós-progressão retirada da literatura.

Foram considerados os recursos associados aos tratamentos farmacológicos e administração, à monitorização dos doentes e tratamento dos efeitos adversos (EA). A utilização de recursos para a monitorização dos doentes foi retirada de um estudo publicado sobre custos de tratamento em Portugal. A proporção de doentes a fazer tratamento subsequente foi retirada de um estudo observacional (com amostra alargada de vários países). A composição dos tratamentos subsequentes também foi retirada da literatura. Foram considerados os custos dos doentes terminais, assumindo um internamento de 13 dias nos cuidados continuados. Foram considerados os EA de grau 3 e 4 relacionados com o tratamento, que ocorreram em pelo menos 2% dos doentes de um (ou ambos) os braços de tratamento no estudo OPTIMISMM.

A dose inicial recomendada de pomalidomida foi de 4 mg por dia, por via oral, nos dias 1 a 14 de ciclos repetidos de 21 dias.

A dose inicial recomendada de bortezomib foi de 1,3 mg/m² uma vez por dia, por via intravenosa ou subcutânea, nos dias 1, 4, 8 e 11 de oito ciclos repetidos de 21 dias. Do nono ciclo em diante a mesma dose de bortezomib deve ser administrada nos dias 1 e 8 de ciclos repetidos de 21 dias. A superfície corporal dos doentes foi retirada do ensaio OPTIMISMM.

A dose recomendada de dexametasona foi de 20 mg uma vez por dia por via oral, nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de oito ciclos de 21 dias. Do nono ciclo em diante a mesma dose de dexametasona deve ser administrada nos dias 1, 2, 8 e 9 de ciclos repetidos de 21 dias.

A CE-CATS considera que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, sendo ainda o custo-efetividade muito incerto devido à imaturidade dos dados do ensaio clínico e dos dados de utilidades. Assim, a CE-CATS recomenda que o medicamento apenas seja financiado condicionalmente a uma redução substancial do seu preço.

11. Conclusões

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. CSR do estudo OPTIMISMM.
2. Comparação indireta submetida pela empresa.