

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

SARCLISA (ISATUXIMAB)

SARCLISA é indicado, em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) em recidiva e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteosoma (IP) e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica, em doentes refratários à lenalidomida.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

18/02/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/01/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Isatuximab

Nome do medicamento: Sarclisa

Apresentações:

1 frasco de 5 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml – nº de registo 5797667

1 frasco de 25 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml – nº de registo 5797675

Titular da AIM: Sanofi-Aventis Groupe, S.A.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Sarclisa é indicado, em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) em recidiva e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteosoma (IP) e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica, em doentes refratários à lenalidomida

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Sarclisa (Isatuximab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público seguinte indicação terapêutica: indicado, em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) em recidiva e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteosoma (IP) e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica, em doentes refratários à lenalidomida. Face ao comparador pomalidomida e dexametasona, considera-se que existe indicação de valor

terapêutico acrescentado não quantificável de isatuximab (em combinação com pomalidomida e dexametasona).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Sarclisa (Isatuximab) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

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.

Em doentes em recaída ou refratários a pelo menos duas terapêuticas anteriores são múltiplos os esquemas que a nível internacional se utilizam. A nível nacional, com indicação aprovada e utilização na prática clínica consideram-se no presente parecer os esquemas: Daratumumab; Pomalidomida + dexametasona.

O mieloma múltiplo é uma doença que afeta primariamente o osso sob a forma de lesões líticas, provoca anemia, insuficiência renal e infecções 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

O isatuximab é um anticorpo monoclonal humano derivado de IgG1 que se liga a um epítopo extracelular específico no recetor CD38 e desencadeia vários mecanismos que conduzem à morte de células tumorais que expressam CD38.

Em doentes em recaída ou refratários a pelo menos duas terapêuticas anteriores e refratários à lenalidomida, a nível nacional, com indicação aprovada e utilização na prática clínica consideram-se no presente os esquemas: daratumumab; pomalidomida + dexametasona.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analisou-se o benefício adicional do isatuximab na indicação “em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) em recidiva e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteossoma (IP) e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica, em doentes refratários à lenalidomida”.

	Indicação/sub- população	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) em recidiva e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteossoma (IP) e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica, em doentes refractários à lenalidomida	Daratumumab Pomalidomida + dexametasona	Utilizados na prática clínica

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítico
Avaliação da qualidade de vida	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Medidas de segurança		
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico
Taxa de abandono por toxicidade	8	Crítico
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	7	Crítico
N.º de eventos adversos	6	Importante

Tabela 2 - *Outcomes* e classificação da sua importância

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo ICARIA^{1,2}
- Revisão sistemática da literatura e análise de exequibilidade de comparação indireta³

Estudos excluídos na avaliação:

- Nenhum

Estudos incluídos na avaliação:

- Estudo ICARIA^{1,2}

Desenho do estudo

O estudo ICARIA foi um ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, aberto, que comparou a associação de isatuximab a pomalidomida + dexametasona em dose baixa (IPd) com a associação pomalidomida + dexametasona em dose baixa (Pd) em doentes com mieloma múltiplo refratário ou recidivante e refratário (RRMM)

Os doentes tinham que ter recebido pelo menos 2 linhas de terapêutica prévia, incluindo lenalidomida e um inibidor dos proteossomas (bortezomib, carfilzomib ou ixazomib) isoladamente ou em associação, e ter demonstrado progressão da doença durante ou no período de 60 dias após a conclusão do último esquema terapêutico.

O desenho do estudo encontra-se esquematizado na figura abaixo.

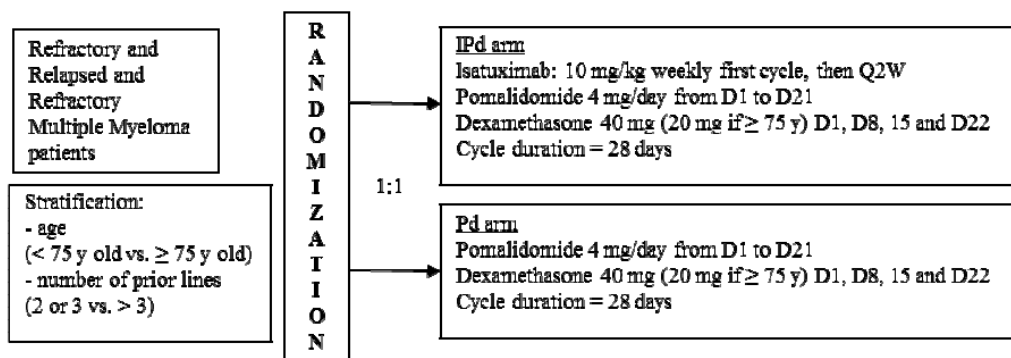


Figura 1 - D=study day, y=years; IPd=isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; Pd=pomalidomide and dexamethasone (Fonte: referência 1)

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

CrITÉRIOS de inclusão (necessidade de satisfazer todos os crITÉRIOS)

- Idade ≥ 18 anos;
- Diagnóstico de MM documentado e doença mensurável por eletroforese proteica (sérica ou urinária): (sMP or uMP): sMP ≥ 0.5 g/dL ou uMP ≥ 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).
- Ter recebido pelo menos 2 linhas anteriores de terapêutica anti-MM, que incluía pelo menos 2 ciclos consecutivos de lenalidomida e um inibidor dos proteossomas (bortezomib, carfilzomib ou ixazomib) administrados em monoterapia ou em combinação.
- Ter falhado no tratamento com lenalidomida e um inibidor dos proteossomas (bortezomib, carfilzomib ou ixazomib) em monoterapia ou em combinação, definido por qualquer um dos

seguintes (a falha com lenalidomida e um inibidor dos proteossomas pode ter ocorrido em qualquer linha de terapêutica):

i) a progressão ocorreu durante ou no período de 60 dias após o final do tratamento com lenalidomida e / ou um inibidor dos proteossomas,

ii) em caso de resposta anterior $\geq$ PR à lenalidomida e / ou um inibidor dos proteossomas, o paciente tenha progredido no período de 6 meses após a interrupção do tratamento.

iii) toxicidade não aceitável após um mínimo de 2 ciclos de um regime contendo lenalidomida e / ou um inibidor dos proteossomas em monoterapia ou em combinação. (critérios de toxicidade definidos em protocolo)

- Ter progredido durante ou num período de 60 dias após o término da terapêutica anterior antes do início do estudo, ou seja, refratário à última linha de tratamento. Esta população de doentes refratários incluía as seguintes duas subcategorias:

- Doença refratária: doentes que eram refratários a todas as linhas de tratamento anteriores, mas tinham alcançado pelo menos uma resposta mínima (MR) numa linha anterior.

- Doença recidivante e refratária: doentes que tiveram recidiva de pelo menos uma linha de tratamento e refratária à última linha de tratamento. Os doentes poderiam ter sido refratários a outra linha / linhas de tratamento anteriores.

- Ter função renal, hepática e hematológica aceitáveis.

Critérios de exclusão (necessidade de satisfazer pelo menos um critério):

- MM primariamente refratário: não atingimento de pelo menos MR em qualquer linha terapêutica

- D cadeias leves

- Tratamento prévio com anticorpo monoclonal anti-CD38 com progressão durante ou 60 dias após o final do tratamento com anticorpo monoclonal anti-CD38 ou falha em atingir pelo menos MR ao tratamento (ou seja, refratário ao anti-CD38)

- Terapêutica anterior com pomalidomida

- Qualquer terapêutica anti-MM 14 dias antes da aleatorização

- Transplante prévio alogénico (HSC) com doença enxerto ativo contra hospedeiro (GvHD) de qualquer grau e/ou estar sob tratamento imunossupressor nos últimos 2 meses.

- Qualquer procedimento importante 14 dias antes do início do tratamento do estudo:

- plasmaferese, grande cirurgia (a cifoplastia não foi considerada um procedimento importante), radioterapia

- Ter recebido medicamentos experimentais ou fármacos proibidos no período de 28 dias ou 5 semi-vidas desde a aleatorização, o que fosse mais longo

- ECOG > 2

- Diversas alterações hematológicas especificadas em protocolo

- Clearance Creatinina <30 mL/min
- Bilirrubina >2 x LSN
- AST e/ou ALT >3 x LSN
- Cálcio sérico corrigido >14 mg/dL (>3.5 mmol/L)

Aleatorização e ocultação

A aleatorização para o regime IPd versus Pd foi efetuada numa razão 1:1, com estratificação de acordo a idade (< 75 anos vs ≥ 75 anos), número de regimes prévios anti-MM (2 ou 3 vs ≥ 3).

Era também considerada uma linha terapêutica um transplante completo (indução, mobilização, condicionamento, transplante, consolidação e manutenção). Também era considerado como uma linha qualquer outro regime seja qual fosse o motivo da descontinuação (progressão, evento adverso ou solicitação do doente).

A aleatorização foi realizada através de um sistema de resposta interativo, tendo sido ocultada.

O estudo era open-label, e investigadores e doentes não estavam ocultados para o braço de tratamento.

Os avaliadores de resultados estavam ocultados para o braço de tratamento.

Procedimentos

Os doentes continuaram o tratamento até ao aparecimento de doença progressiva, toxicidade inaceitável, morte ou retirada de consentimento.

Os doentes no grupo isatuximab receberam 10 mg/kg de isatuximab, por via IV, semanalmente no primeiro ciclo de 28 dias (dias 1, 8, 15 e 22), e a cada 2 semanas (dias 1 e 15) nos ciclos seguintes.

Pomalidomida (4 mg) foi administrada oralmente nos dias 1 a 21 de cada ciclo. Dexametasona foi administrada oralmente ou via IV numa dose individual semanal de 40 mg (ou 20 mg nos doentes ≥75 anos) nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo. Todos os doentes no grupo isatuximab receberam medicação pré-perfusão, que consistiu em ranitidina (50 mg ou equivalente), difenidramina (25 a 50 mg ou equivalente) e paracetamol (650 a 1000 mg ou equivalente); a dexametasona foi utilizada tanto como parte da pré-medicação, bem como parte da associação no grupo isatuximab. Todos os doentes realizaram profilaxia tromboembólica (aspirina ou heparina de baixo peso molecular). Os doentes do grupo controlo receberam pomalidomida e dexametasona no mesmo esquema que os doentes do grupo isatuximab. Foram permitidos ajustes de dose para pomalidomida e dexametasona, como forma de gestão de toxicidade, mas não para isatuximab.

Outcomes

Objetivo primário: demonstrar o benefício em termos da Sobrevivência livre de progressão (SLP) de IPd relativamente a Pd em doentes com RRMM

Objetivos secundários principais: Taxa de resposta de acordo com os critérios do International Myeloma Working Group (IMWG) criteria; Sobrevivência global (SG)

Outros objetivos secundários: tempo para a progressão (TTP); SLP na população de alto risco citogenético [del(17p), t(4;14), t(14;16)], duração da resposta. Segurança, perfil de PK isatuximab em combinação com pomalidomida, imunogenicidade do isatuximab, qualidade de vida

Objetivos exploratórios: relação entre determinantes genéticos e imunológicos e objetivos de eficácia; PK e PD; doença residual mínima.

Análise estatística

O estudo teria um poder de 90% para estimar um HR de 0.60 para IPd na variável primária, assumindo uma SLP de 4 meses no braço comparador e de 6.67 meses no braço experimental, e um teste de significância unilateral de 2.5%. Assumia-se um total de 162 eventos de SLP.

Para a SG, variável secundária, o estudo teria um poder de 80% para estimar um HR de 0.685 para IPd, assumindo uma SG de 13.0 meses no braço comparador e uma diferença estimada de 6 meses no braço experimental, e um teste de significância unilateral de 2.5%. Assumia-se um total de 220 eventos de SG.

Estava prevista uma análise interina no momento da análise primária da SLP, e que se estimava ter 36% de eventos de SG nessa altura. Foi utilizada uma função de O'Brien e Fleming para controlo do erro α , e manter a significância estatística na análise interina e na análise final da SG.

Um total de 300 doentes (150 em cada braço) permitiria acolher a significância para a SLP e SG.

Todas as análises de eficácia foram na população em ITT (doentes aleatorizados, tenham ou não recebido medicamentos experimentais).

As análises de segurança foram na população ITT que recebeu pelo menos uma dose (ou parte da dose) do medicamento experimental

Resultados

Foram aleatorizados um total de 387 doentes (154 no braço IPd e 153 no braço Pd).

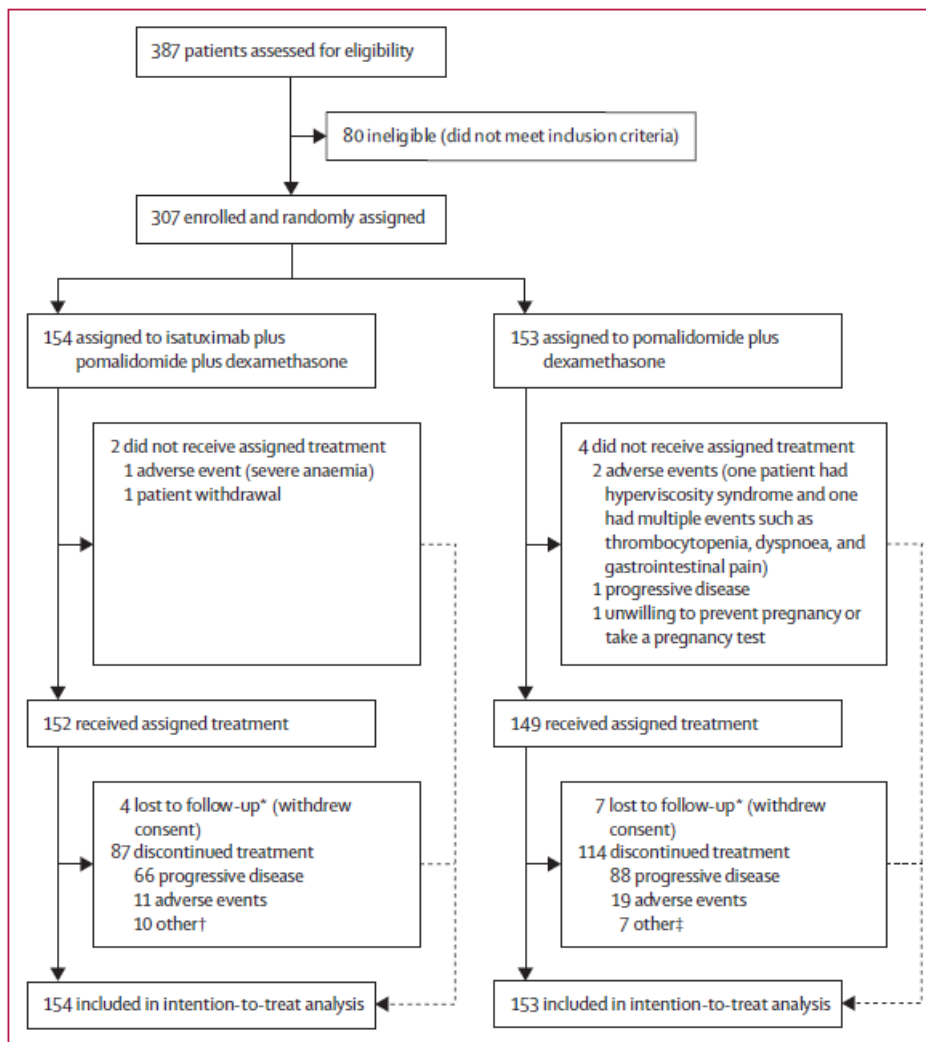


Figura 2 - Fluxograma dos participantes (fonte: referência 2)

Características basais

As características basais dos participantes estavam equilibradas entre os grupos de tratamento, a exceção da prevalência de citogenética de alto risco. Verificou-se que a população de risco citogenético alto era em maior número no braço Pd que no braço IPd (23.5% versus 15.6%); 8 doentes (3 no braço IPd e 5 no braço Pd) tinham duas alterações citogenéticas de alto risco, traduzindo um prognóstico muito desfavorável. Além disso, uma proporção ligeiramente maior de doentes no braço IPd ≥ 65 anos (64,9% vs. 54,2%) apresentavam função renal comprometida [depuração da creatinina < 60 mL / min / 1,73m² (38,7% versus 33,8%)].

	Pd (N=153)	IPd (N=154)	All (N=307)
Age (years)			
Number	153	154	307
Mean (SD)	65.2 (9.5)	66.6 (9.1)	65.9 (9.3)
Median	66.0	68.0	67.0
Min ; Max	41 ; 86	36 ; 83	36 ; 86
Age group (years) [n(%)]			
Number	153	154	307
<65	70 (45.8)	54 (35.1)	124 (40.4)
[65-75[	54 (35.3)	68 (44.2)	122 (39.7)
≥75	29 (19.0)	32 (20.8)	61 (19.9)
Gender [n(%)]			
Number	153	154	307
Female	83 (54.2)	65 (42.2)	148 (48.2)
Male	70 (45.8)	89 (57.8)	159 (51.8)
Race [n(%)]			
Number	153	154	307
White	126 (82.4)	118 (76.6)	244 (79.5)
Black or African American	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
Asian	15 (9.8)	21 (13.6)	36 (11.7)
Native Hawaiian or other Pacific Island	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
Missing/Not reported	8 (5.2)	12 (7.8)	20 (6.5)
Ethnicity [n(%)]			
Number	153	154	307
Hispanic or Latino	3 (2.0)	4 (2.6)	7 (2.3)
Not Hispanic or Latino	134 (87.6)	130 (84.4)	264 (86.0)
Unknown	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Not Reported	14 (9.2)	18 (11.7)	32 (10.4)
ECOG performance status [n(%)]			
Number	153	154	307
0	69 (45.1)	55 (35.7)	124 (40.4)
1	68 (44.4)	83 (53.9)	151 (49.2)
2	16 (10.5)	16 (10.4)	32 (10.4)
Geographical region^a [n(%)]			
Number	153	154	307
Western Europe	76 (49.7)	55 (35.7)	131 (42.7)
Eastern Europe	20 (13.1)	28 (18.2)	48 (15.6)
North America	5 (3.3)	7 (4.5)	12 (3.9)
Asia	15 (9.8)	21 (13.6)	36 (11.7)
Other Countries	37 (24.2)	43 (27.9)	80 (26.1)
Regulatory region^b [n(%)]			
Number	153	154	307
Western Countries	97 (63.4)	77 (50.0)	174 (56.7)
Other Countries	56 (36.6)	77 (50.0)	133 (43.3)
	Pd (N=153)	IPd (N=154)	All (N=307)
Cytogenetic risk			
High risk CA ^a	36 (23.5)	24 (15.6)	60 (19.5)
Standard risk CA	78 (51.0)	103 (66.9)	181 (59.0)
Unknown or missing	39 (25.5)	27 (17.5)	66 (21.5)
del(17p)^b			
Present	23 (15.0)	14 (9.1)	37 (12.1)
Absent	95 (62.1)	118 (76.6)	213 (69.4)
Unknown or missing	35 (22.9)	22 (14.3)	57 (18.6)
t(4;14)^b			
Present	14 (9.2)	12 (7.8)	26 (8.5)
Absent	101 (66.0)	119 (77.3)	220 (71.7)
Unknown or missing	38 (24.8)	23 (14.9)	61 (19.9)

Tabela 3 - Características basais dos participantes (fonte: referência 1)

Eficácia

SLP

No momento da data de corte, 73 (47.4%) e 89 (58.2%) eventos de SLP tinham ocorrido nos braços IPd e Pd, respetivamente. A mediana da SLP foi no superior no braço IPd (11.53 meses, 95% CI: 8.936 - 13.897) relativamente ao braço Pd (6.47 meses, 95% CI: 4.468 - 8.279).

O HR estratificado foi de 0.596 (95% CI: 0.436 - 0.814), apontando para uma redução do risco de progressão ou morte de 40%. Estes resultados tiveram significância de estatística de $p=0.001$, ultrapassando a fronteira pré-especificada de 0.025.

As análises de sensibilidade foram consistentes com a análise primária da PFS, com valores de HR que variaram entre 0,568 e 0,602.

A PFS avaliada pelo investigador foi de 11,1 meses (IC 95%: 7,5-14,8) no grupo isatuximab vs. 6,5 meses (IC 95%: 4,7-7,9) no grupo controlo (HR 0,602 [IC 95%: 0,44-0,82]), concordante com os resultados obtidos por revisão independente.

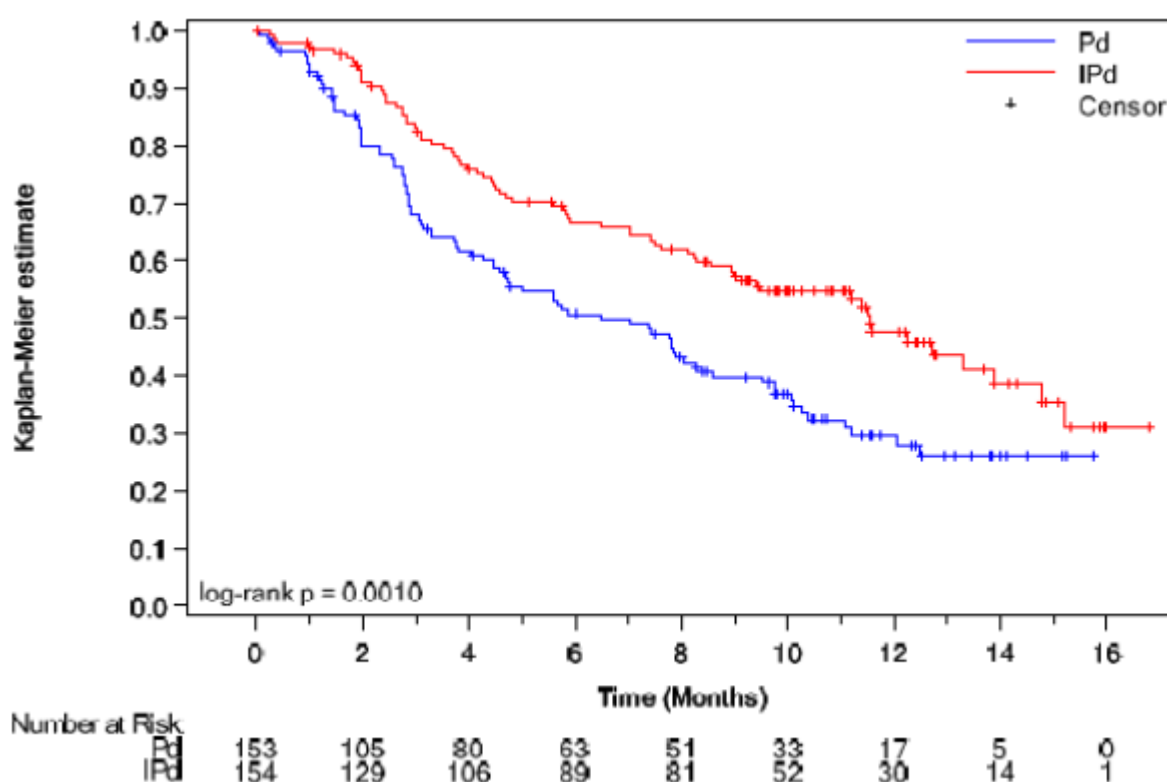


Figura 3 - Sobrevida livre de progressão (fonte: referência 1)

O benefício na PFS com isatuximab verificou-se em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo doentes com mau prognóstico, doentes refratários a lenalidomida, a um IP, a lenalidomida e um IP, ou a lenalidomida como última linha de tratamento antes da entrada no estudo.

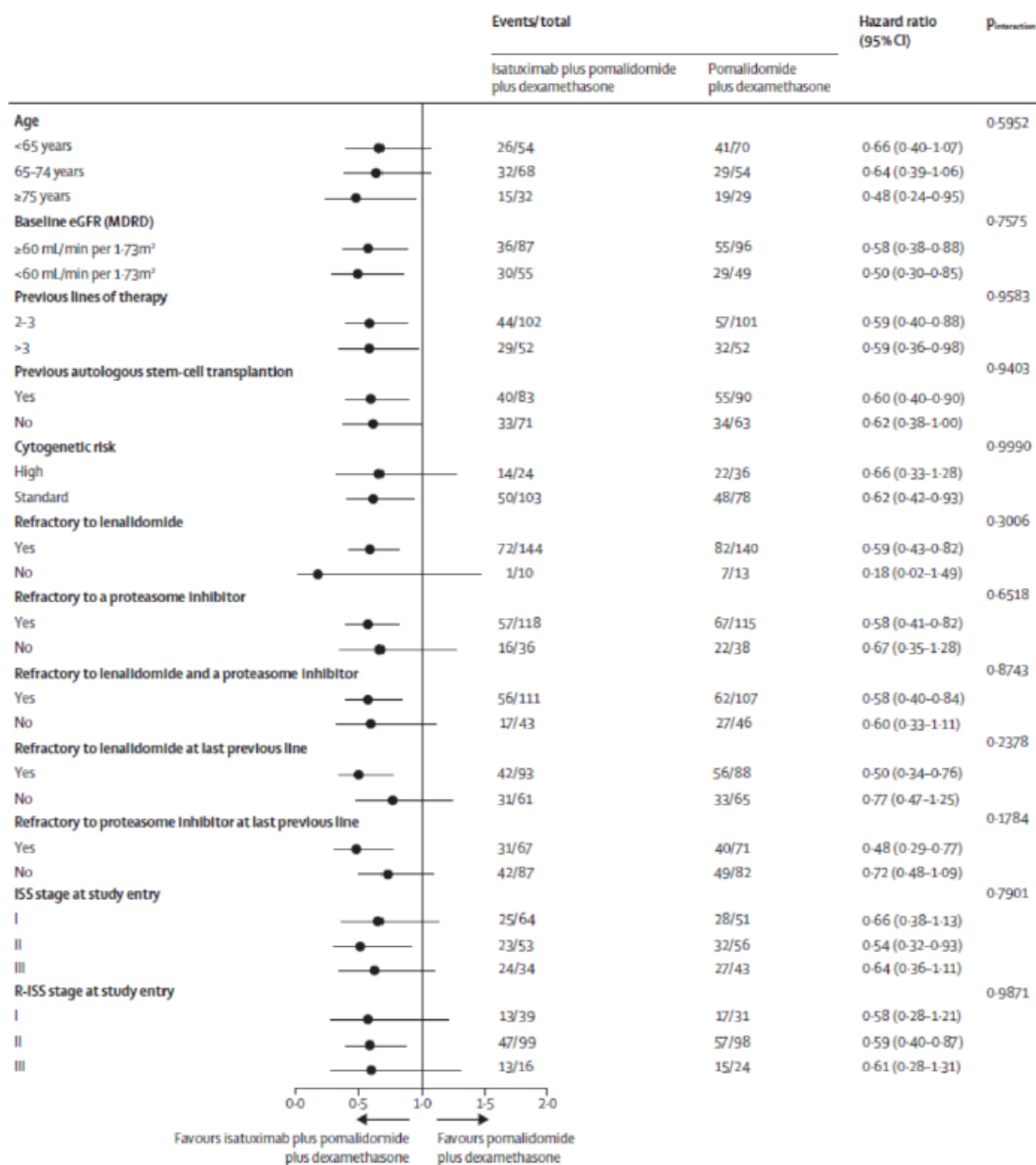


Tabela 4 - Resultados de análises de subgrupos (fonte: referência 1)

SG

No momento da data de corte, a mediana de seguimento era de 11,6 meses; nessa altura tinham falecido 99 de 307 doentes (32%) (43 no braço IPd e 56 no braço Pd). A análise interina da SG, efetuada na data de corte de 11-10-2018, não mostrou vantagem significativa.

O titular de AIM sugere que a interpretação da SG pode estar inquinada pela terapêutica subsequente, designadamente daratumumab. Na data de corte, 45 (54.2%) dos 83 doentes no braço Pd arm receberam daratumumab (outro anti-CD38), em contraste com 6 doentes no braço IPd que após descontinuação do medicamento experimental fizeram daratumumab.

O titular de AIM fez uma análise de sensibilidade da SG usando o método IPCW, para melhor estimar o efeito do medicamento experimental sem a influência das terapêuticas posteriores.

Nesta análise os doentes tinham uma ponderação (baseada em variáveis de prognóstico no início e ao longo do tempo) de acordo com a probabilidade de mudarem para daratumumab; quando acontecia eram censurados. Se não recebessem daratumumab e tivessem características semelhantes aos doentes que transitaram para daratumumab tinham maior ponderação. A resposta à doença e a região geográfica influenciavam a mudança para daratumumab.

O HR estratificado da análise IPCW foi 0.708 [0.451 - 1.111] similar à estimativa ITT de 0.687 [0.461 - 1.023]. O titular de AIM alega que nem todos os fatores preditivos podem ter sido capturados no modelo.

Entre os doentes censurados, 3.6% no braço IPd arm e 7.2% no braço Pd foram considerados perdidos para follow-up.

	Pd (N=153)	IPd (N=154)
Number (%) of deaths	56 (36.6)	43 (27.9)
Number (%) of patients censored	97 (63.4)	111 (72.1)
Kaplan-Meier estimates of OS in months		
25% quantile (95% CI)	6.60 (5.027 to 10.086)	10.64 (7.688 to 14.456)
Median (95% CI)	NC (13.897 to NC)	NC (NC to NC)
75% quantile (95% CI)	NC (NC to NC)	NC (NC to NC)
Stratified ^a Log-Rank test p-value ^b		
vs Pd	-	0.0631
Stratified ^a Hazard ratio (95% CI)		
vs Pd	-	0.687 (0.461 to 1.023)
Survival probability (95% CI) ^c		
3 Months	0.901 (0.842 to 0.939)	0.954 (0.906 to 0.978)
6 Months	0.781 (0.706 to 0.839)	0.842 (0.774 to 0.891)
9 Months	0.700 (0.619 to 0.767)	0.789 (0.715 to 0.846)
12 Months	0.633 (0.545 to 0.709)	0.720 (0.636 to 0.787)
15 Months	0.512 (0.376 to 0.632)	0.631 (0.504 to 0.733)
	Pd (N=153)	IPd (N=154)
Number of patients at risk ^c		
3 Months	137	145
6 Months	116	127
9 Months	101	116
12 Months	46	51
15 Months	11	15

Tabela 5 - Resultados da análise interina para SG (fonte: referência 1)

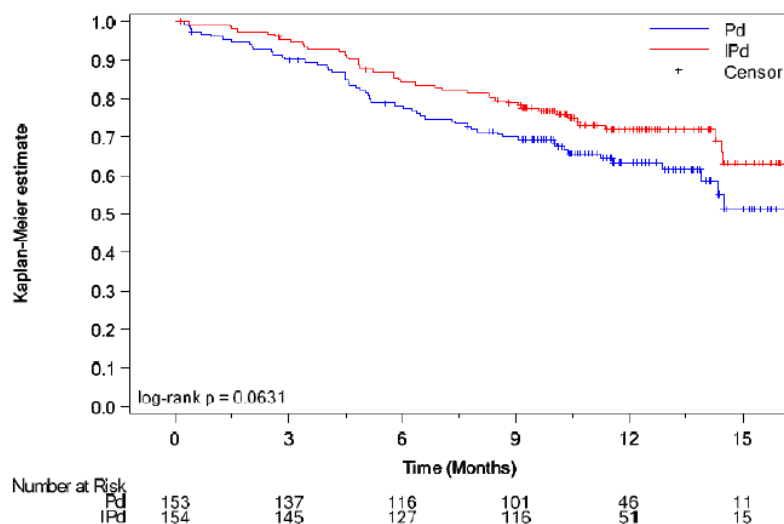


Figura 4 - Resultados de SG (fonte: referência 1)

Taxa de Resposta

A análise baseou-se na avaliação pelo IRC. A TR ($\geq$ PR) foi superior no braço IPd comparativamente ao braço Pd (60,4% versus 35,3%) ($p < 0,0001$; este valor demonstrou significância estatística no plano de análise previsto).

Verificou-se também vantagem do braço IPd na $\geq$ VGPR [31,8% vs 8,5% nos braços IPd e Pd, respectivamente ($p < 0,0001$)].

O benefício clínico ($\geq$ MR) foi também superior no braço IPd comparado com o braço Pd (66,9% versus 46,4%).

	Pd (N=153)	IPd (N=154)
Best Overall Response [n(%)]		
Stringent complete response	1 (0.7)	0
Complete response	2 (1.3)	7 (4.5)
Very good partial response	10 (6.5)	42 (27.3)
Biochemical CR but with missing bone marrow ^a	2 (1.3)	9 (5.8)
Near-CR ^b	5 (3.3)	24 (15.6)
Partial response	41 (26.8)	44 (28.6)
Minimal response	17 (11.1)	10 (6.5)
Stable disease	45 (29.4)	33 (21.4)
Non Progressive Disease	3 (2.0)	4 (2.6)
Progressive disease	14 (9.2)	6 (3.9)
Unconfirmed progressive disease	4 (2.6)	1 (0.6)
Not evaluable/Not assessed	16 (10.5)	7 (4.5)
Overall Response		
Responders (sCR, CR, VGPR or PR)	54 (35.3)	93 (60.4)
95% CI ^c	0.2775 to 0.4342	0.5220 to 0.6817
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p-value ^d vs Pd		<0.0001
VGPR or better		
95% CI ^c	0.0460 to 0.1409	0.2455 to 0.3980
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p-value ^d vs Pd		<0.0001
Clinical benefit		
Responders (MR or better)	71 (46.4)	103 (66.9)
95% CI ^c	0.3832 to 0.5464	0.5885 to 0.7425

Tabela 6 - Resultados da taxa de resposta (fonte: referência 1)

Qualidade de vida

No que diz respeito aos resultados reportados pelos doentes, foram definidas como variações clinicamente importantes, desde a linha de base, aumentos ou reduções de 10 das pontuações C30 e MY 20, subescalas e sintomas, 0,074 pontos nos valores de utilidade de EQ-5D-5L e 7 pontos na escala visual analógica EQ-5D-5L (VAS).

Relativamente à QVRS, recorrendo ao QLQ-C30, não se verificou, ao longo do tempo, uma variação clinicamente importante desde a linha de base na pontuação de saúde global, não havendo declínio da QdV global em ambos os grupos de tratamento.

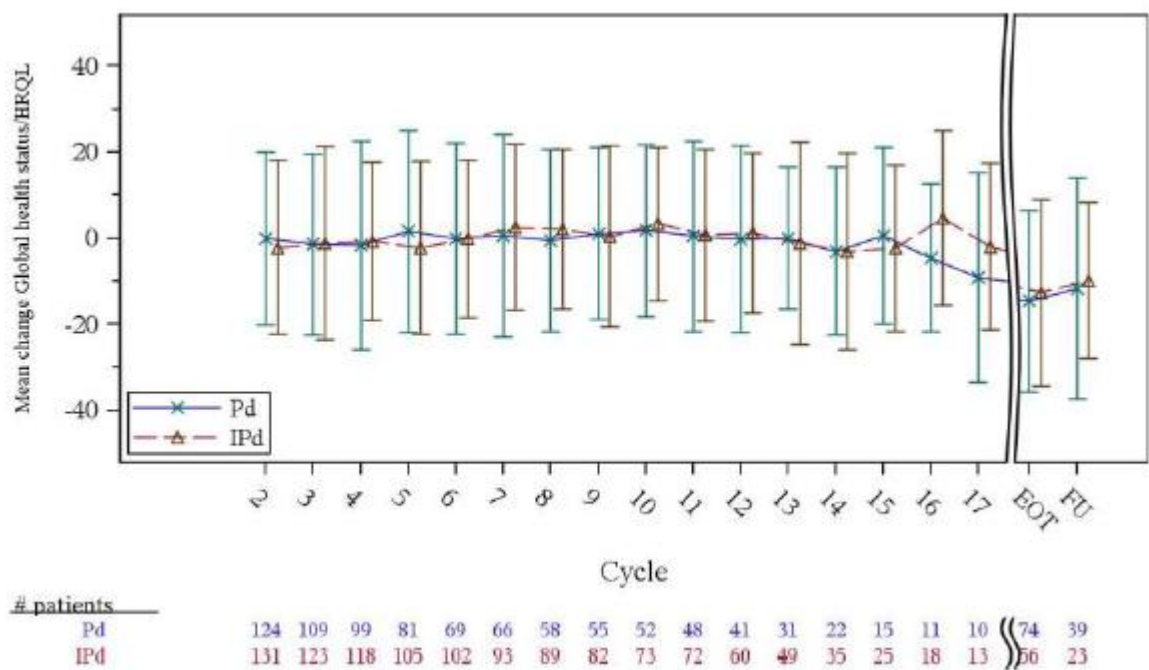


Figura 5 - Qualidade de vida (fonte: referência 1)

Nos outros itens (incluindo EQ-5D-5L, QLQ-MY20 e escala de funcionamento), não parece ter havido deterioração significativa ao longo do estudo, mas não foram realizadas análises comparativas formais entre os grupos de tratamento.

Segurança

A data de corte para a análise de dados de segurança foi 22 novembro 2018.

Taxa de eventos adversos

No global, 99,3% e 98,0% dos doentes, respetivamente nos braços IPd e Pd, tiveram pelo menos um TEAE. TEAEs de grau 3-4 foram mais frequentes no braço IPd que no braço Pd (84,9% versus 69,1%). A incidência de TEAEs de grau 5 (fatal) foi semelhante em ambos os braços (7,9% e 9,4% nos braços IPd e Pd, respetivamente).

No geral as TEAEs de grau ≥3 foram mais frequentes no braço IPd do que no braço Pd (71,7% versus 47,7%).

TEAEs graves: ocorreram em 61,8% versus 53,7% dos doentes, respetivamente, no braço IPd e Pd. Todavia, após ajustamento para a duração do tratamento, no braço IPd, as taxas de SAE foram similares nos braços IPd e Pd (1,36 e 1,30 taxa de incidência por doente-ano, respetivamente).

	Pd (N=149)	IPd (N=152)
Patients with any TEAE	146 (98.0)	151 (99.3)
Patients with any grade ≥ 3 TEAE	105 (70.5)	132 (86.8)
Patients with any grade 3-4 TEAE	103 (69.1)	129 (84.9)
Patients with any grade 5 TEAE	14 (9.4)	12 (7.9)
Patients with any treatment emergent SAE ^c	80 (53.7)	94 (61.8)
Patients with any TEAE leading to definitive treatment discontinuation	19 (12.8)	11 (7.2)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of Isatuximab	NA	4 (2.6)
	Pd (N=149)	IPd (N=152)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of Pomalidomide	0	8 (5.3)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of Dexamethasone	2 (1.3)	2 (1.3)
Patients with any AESI ^a	1 (0.7)	10 (6.6)
Patients with any IR of grade ≥ 3	0	4 (2.6)
Patients with any treatment-related TEAE ^b (any grade)	119 (79.9)	138 (90.8)
Patients with any treatment-related grade ≥ 3 TEAE	71 (47.7)	109 (71.7)
Patients with any serious ^c treatment-related TEAE	24 (16.1)	54 (35.5)

Tabela 7 - Eventos adversos (fonte: referência 1)

As TEAEs em $\geq 10\%$ dos doentes foram nos braços IPd e Pd, respetivamente, neutropenia (46,7% e 33,6%), reação relacionada à infusão (36,8% e 1,3%), infecção do trato respiratório superior (28,3% e 17,4%), diarreia (25,7% e 19,5%), bronquite (23,7% e 8,7%), pneumonia (20,4% e 17,4%), fadiga (17,1% e 21,5%), lombalgia (16,4% e 14,8%), obstipação (15,8% e 17,4%), dispneia (15,1% e 10,1%), astenia (15,1% e 18,1%), náuseas (15,1% e 9,4%), pirexia (14,5% e 14,1%), edema periférico (13,2% e 10,7%), trombocitopenia (12,5% e 12,1%), neutropenia febril (11,8% e 2,0%), vômitos (11,8% e 3,4%), artralgia (10,5% e 8,7%) e espasmos musculares (9,2% e 10,1%).

Excluindo as reações de infusão, após ajustamento para a duração da exposição, as TEAEs com incidência $\geq 10\%$ e $\geq 5\%$ tiveram as seguintes taxas de incidência por doente / ano, para os braços IPd e Pd, respetivamente: neutropenia (1.12 e 0.85); infecções respiratórias superiores (0.51 e 0.38); diarreia (0.45 e 0.41); bronquite (0.42 - 0.17); dispneia (0.24 - 0.19); náusea (0.25 - 0.18); febril neutropenia febril (0.18 e 0.04); vômitos (0.18 e 0.06)

Taxa de eventos adversos G3-4

Os TEAEs ≥ 3 e com incidência $\geq 5\%$ foram, para os braços IPd e Pd, respetivamente: neutropenia (46,1% e 32,2%), pneumonia (16,4% e 15,4%), trombocitopenia (11,8% e 12,1%), neutropenia febril (11,8% e 2,0%) e progressão da doença (5,3% e 5,4%). Depois de ajustamento para a exposição, a taxa de incidência em doentes-ano foi ainda maior no braço IPd para a neutropenia de grau ≥ 3 (1,10 versus 0,81) e neutropenia febril de grau ≥ 3 (0,18 versus 0,04).

Os TEAEs relacionados com os fármacos de grau ≥ 3 foram mais frequentes braço no IPd do que no braço Pd (71,7% versus 47,7%). Os TEAEs relacionados com os fármacos de grau ≥ 3 mais frequentes

braço no IPd do que no braço Pd foram respetivamente neutropenia (42,1% e 30,9% nos braços IPd e Pd), trombocitopenia (10,5% e 11,4%), neutropenia febril (10,5% e 2,0%) e pneumonia (9,9% e 6,0%).

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

7.2% e 12.8% dos doentes nos braços IPd e Pd, respetivamente, tiveram TEAEs que levaram a uma descontinuação definitiva do tratamento.

Mortalidade relacionada com o medicamento

No período de tratamento verificaram-se 3 mortes relacionadas com o tratamento: 3 (2%) no regime IPd e 6 (4%) mortes no regime Pd.

Um total de 17 doentes (11%) no braço IPd e 17 (11%) doentes no braço Pd tiveram reações adversas grau 5.

- **Revisão sistemática da literatura e análise de exequibilidade de comparação indireta³**

Objetivo

O titular de AIM submeteu uma revisão sistemática da literatura e uma análise de exequibilidade de modo a avaliar a possibilidade de comparar indiretamente isatuximab em associação com pomalidomida dexametasona vs. daratumumab em monoterapia para a população e *outcomes* definidos na matriz de avaliação farmacoterapêutica.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática com os seguintes critérios de inclusão:

- ✓ População: doentes adultos com RRMM que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteossoma (IP) e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica, em doentes refratários à lenalidomida.
- ✓ Intervenção e comparadores de interesse: isatuximab em associação com pomalidomida e dexametasona; daratumumab em monoterapia.
- ✓ *Outcomes*: pelo menos um dos *outcomes* de eficácia considerados importantes ou críticos, com dados suficientes para extração e análise.
- ✓ Desenho: Ensaios clínicos aleatorizados e controlados.

Foi conduzida (desde o início até 13 de julho de 2020) uma pesquisa eletrónica nas bases de dados CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE e Embase (via Ovid).

A estratégia de pesquisa via Ovid incluiu ainda citações Epub Ahead of Print e as seguintes fontes: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects

(DARE), Health Technology Assessment (HTA) Database, Drugs@FDA e National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Identificaram-se igualmente referências potencialmente elegíveis analisando as listas de referências bibliográficas das revisões sistemáticas relevantes identificadas e dos artigos elegíveis.

Procedeu-se à pesquisa de estudos nos registos Clinicaltrials.gov e o registo de ensaios clínicos internacional da Organização Mundial de Saúde (*WHO International Clinical Trials Registry*), com recurso aos termos “Multiple Myeloma AND (isatuximab OR daratumumab)” de forma a identificar estudos não publicados e/ou dados adicionais de estudos publicados já incluídos.

O processo de identificação e seleção dos estudos foi realizado de forma independente por dois revisores, tendo sido utilizado o consenso (mediado por um terceiro revisor) como método de resolução de conflitos.

O processo de recolha dos dados fez uso de uma folha padronizada (Microsoft Excel), previamente pré-pilotada; este processo seria realizado de forma independente por dois revisores, com utilização do consenso (mediado por um terceiro revisor) como método de resolução de conflitos.

Foi realizada uma avaliação de qualidade dos estudos incluídos através da *Cochrane risk of bias assessment tool*.

Resultados

Os resultados da pesquisa e seleção encontram-se apresentados no fluxograma. Identificaram-se 2121 citações através da pesquisa bibliográfica. Após *screening* de título/*abstract* e de texto completo, incluíram-se dois ensaios para efeitos de análise de exequibilidade de comparação indireta: o estudo ICARIA e o estudo SIRIUS.

Relativamente à intervenção isatuximab em associação com pomalidomida e dexametasona, foi excluído um ensaio de fase Ib de farmacocinética (*dose-escalation* de isatuximab em associação com pomalidomida e dexametasona). Sendo este um estudo não-aleatorizado, foi excluído por não ter um desenho de estudo elegível.

Relativamente à intervenção daratumumab em monoterapia, foram excluídos dois ensaios. O estudo MMY100288 foi um estudo de fase I não aleatorizado realizado no Japão com nove doentes. O estudo GEN50189 foi um estudo de fase I/II com o objetivo de avaliar a segurança de daratumumab, sendo dividido em duas fases. A primeira fase foi de *dose-escalation* e a segunda fase foi de braço único com múltiplas coortes, com base nas doses de daratumumab definidas na primeira fase (8 mg/kg ou 16 mg/kg). Doentes em recidiva e refratários a duas ou mais terapêuticas, incluindo imunomoduladores, IPs e regimes de quimioterapia, foram incluídos. O *outcome* primário de eficácia foi ORR, definido como a proporção de doentes que atingiram resposta parcial ou melhor, de acordo com os critérios do IMWG. Na segunda fase do estudo, 30 doentes receberam daratumumab 8 mg/kg e 42 doentes receberam daratumumab 16 mg/kg. Os estudos MMY1002 e GEN501 foram não-aleatorizados, de braço único, sendo excluídos por não ter um desenho de estudo elegível.

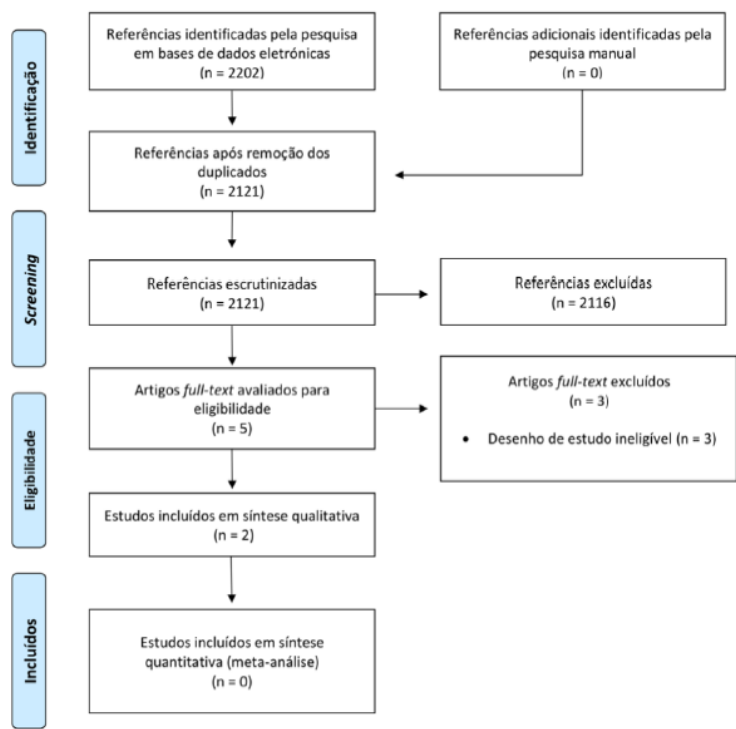


Figura 6 - Fluxograma da RS (fonte: referência 3)

Análise de exequibilidade de comparação indireta

Os estudos ICARIA e SIRIUS foram considerados para o *feasibility assesement*, ou seja, foi avaliado se estes ensaios permitiriam formar uma rede para estabelecer as comparações de interesse, para a população e *outcomes* em avaliação.

Ensaio	Promotor	Desenho do estudo	População	Tamanho amostral	Intervenção e comparadores	Outcomes avaliados
ICARIA	Sanofi	Ensaio de fase 3 aleatorizado (1:1) sem ocultação	Adultos com MM em recidiva e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um IP	307	Isatuximab + pomalidomida + dexametasona Pomalidomida + dexametasona	Primário: PFS Secundários: OS, ORR, EAs, DoR, HRQoL
SIRIUS	Janssen	Ensaio de fase 2 aleatorizado (1:1) sem ocultação	Adultos com MM refratário que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores incluindo um IP e um imunomodulador	34 Relativamente à fase aleatorizada do ensaio	Daratumumab 8 mg/kg Daratumumab 16 mg/kg	Primário: ORR Secundários: OS, PFS, EAs, DoR, resposta clínica

DoR, duração de resposta; EAs, eventos adversos; IP, inibidor do proteossoma; MM, mieloma múltiplo; DRM, doença residual mínima; ORR, taxa de resposta global; OS, sobrevivência global; PFS, sobrevivência livre de progressão; HRQoL, qualidade de vida relacionada com a saúde.

Tabela 8 - Ensaios elegíveis por intervenção (fonte: referência 3)

Foi realizada uma avaliação qualitativa da heterogeneidade, considerando as características basais dos doentes incluídos em ambos os ensaios, os critérios de inclusão e exclusão e *outcomes* reportados.

Quadro 25. Características dos doentes na *baseline*.

Ensaio	Braço de tratamento	Doentes aleatorizados, n	Idade mediana (intervalo)	Doentes do sexo masculino, n (%)	Peso, kg (SD)	ECOG performance status, n (%)
ICARIA	Isatuximab + pomalidomida + dexametasona	154	68 (60 a 74)	89 (57,8)	-	ECOG 0: 55 (35,7) ECOG 1: 83 (53,9) ECOG 2: 16 (10,4)
	Pomalidomida + dexametasona	153	66 (59 a 71)	70 (45,8)	-	ECOG 0: 69 (45,1) ECOG 1: 68 (44,4) ECOG 2: 16 (10,5)
SIRIUS	Daratumumab 16 mg/kg	34	63,5 (31 a 84)*	52 (49)*	Média 75,77 (18,94)*	ECOG 0: 29 (27)* ECOG 1: 69 (65)* ECOG 2: 8 (8)*

Quadro 26. Características relacionadas com a doença.

Ensaio	Braço de tratamento	Tempo mediano desde diagnóstico, anos (intervalo)	Estadio de doença ISS, n (%)	Características citogenéticas, n (%)	LDH sérico	Função renal (mL/min/1,73 m ²)	Terapêutica prévia com pomalidomida, n (%)
ICARIA	Isatuximab + pomalidomida + dexametasona	4,5 (2,6 a 7,2)	I: 36 (23,4) II: 49 (31,8) III: 42 (27,3) Desconhecido: 27 (17,5)	Del17p, t(4;14) ou t(14;16) Ausente: 105 (68,2) Presente: 23 (14,9) Desconhecido: 17 (11,7)	sLSN: 106 (68,8)	<60: 55 (38,7) ≥30 e <60: 54 (38,0)	0 (0)
	Pomalidomida + dexametasona	4,1 (2,9 a 7,0)	I: 41 (26,8) II: 48 (31,4) III: 44 (28,8) Desconhecido: 20 (13,2)	Del17p, t(4;14) ou t(14;16) Ausente: 80 (52,3) Presente: 33 (21,6) Desconhecido: 33 (21,6)	sLSN: 106 (66,7)	<60: 49 (33,8) ≥30 e <60: 48 (33,1)	0 (0)
SIRIUS	Daratumumab 16 mg/kg	4,8 (1,1 a 23,8)*	I: 26 (23,45)* II: 40 (37,7)* III: 40 (37,7)*	t(4;14): 9 (10)* del17p 16: (17)* del13q: 30 (32)* amp1q21: 23 (24)*	-	≥60: 60 (56,6%)* 30 to <60: 42 (39,6%)* <30: 4 (3,7%)*	67 (63)*

Quadro 27. Definição e quantificação da sobrevivência livre de progressão: ensaios ICARIA e SIRIUS.

Ensaio	População em análise	Definição de outcome	Follow-up mediano, meses	Intervenção	Doentes em análise	Sobrevivência livre de progressão		
						Mediana, meses (IC 95%)	HR (IC 95%)	Curva KM?
ICARIA	ITT	Tempo desde aleatorização até à primeira data de documentação de doença progressiva ou morte.	11,56	IsaPd	154	11,53 (8,94 a 13,90)	0,596 (0,436 a 0,814)	Sim
		Progressão e resposta foram determinadas com recurso aos critérios IMWG por uma IRC.	11,73	Pd	153	6,47 (4,47 a 8,28)		Sim
SIRIUS	Doentes tratados com pelo menos uma forma de resposta pós-tratamento	Tempo desde a primeira dose de daratumumab até à primeira data de documentação de doença progressiva ou morte.	9,3*	Dara 16 mg	106*	3,7 (2,8 a 4,6)*	-	Sim*
		Progressão e resposta foram determinadas com recurso aos critérios IMWG por uma IRC.	9,3*	Dara 8 mg	18	4,9 (1,8 a não alcançado)		Não

Quadro 28. Definição e quantificação da sobrevivência global: ensaios ICARIA e SIRIUS.

Ensaio	População em análise	Definição de outcome	Follow-up mediano, meses	Intervenção	Doentes em análise	Sobrevivência global		
						Mediana, meses (IC 95%)	HR (IC 95%)	Curva KM?
ICARIA	ITT	Tempo desde aleatorização até morte.	11,6	IsaPd	154	Não alcançado	0,69 (0,46 a 1,02)	Sim
				Pd	153	Não alcançado		
SIRIUS	ITT	Tempo desde a primeira dose de daratumumab até morte.	9,3	Dara 16 mg	106*	17,5 (13,7 a não alcançado)	-	Sim*

Quadro 29. Definição e quantificação da taxa de resposta global: ensaios ICARIA e SIRIUS.

Ensaio	População em análise	Definição de outcome	Follow-up mediano, meses	Intervenção	Doentes em análise, n	Doentes com resposta global, n	Proporção de doentes com resposta global, %
ICARIA	ITT	Proporção de doentes com <i>stringent complete response</i> , <i>complete response</i> , <i>very good partial response</i> e <i>partial response</i> de acordo com os critérios do IMWG, avaliados por uma IRC	11,6	IsaPd	154	93	60,4
				Pd	153	54	35,3
SIRIUS	ITT	Proporção de doentes com <i>stringent complete response</i> , <i>complete response</i> , <i>very good partial response</i> e <i>partial response</i> de acordo com os critérios do IMWG, avaliados por uma IRC	9,3	Dara 16 mg	106*	31	29,2

Tabela 9 - Características basais dos doentes e *outcomes* reportados nos estudos ICARIA/SIRIUS (fonte: referência 3)

Foi considerado que havia heterogeneidade clínica significativa, que contraindica uma comparação indireta. As principais fontes de heterogeneidade identificadas entre os estudos foram:

1. As linhas prévias de terapêutica permitidas, tendo os doentes do ensaio SIRIUS um número mediano de 5 linhas terapêuticas prévias e os doentes do ensaio ICARIA um número mediano de 3 linhas terapêuticas prévias;
2. O ensaio SIRIUS tem cerca de dois terços dos doentes refratários a pomalidomida, sendo este um critério de exclusão no ensaio ICARIA;
3. A diferença em termos de estadio da doença, de acordo com a International Staging System, tendo o ensaio SIRIUS uma maior proporção de doentes no estadio III;
4. A possível assimetria da distribuição da frequência das alterações citogenéticas de alto-risco;
5. A inconsistência nas definições utilizadas para os *outcomes* de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, nomeadamente o ensaio ICARIA considerar o tempo desde aleatorização e o ensaio SIRIUS considerar o tempo desde a primeira toma de daratumumab.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global

Comparador daratumumab: não foram presentes dados aceitáveis para comparação.

Comparador pomalidomida + dexametasona: com os dados atualmente existentes não se verificaram diferenças significativas. Na análise interina à data de corte dos dados, no braço IPD verificaram-se 43 mortes (27.9%) e no braço PD 56 mortes (36.6%), o HR 0.687 (0.461-1,023).

Qualidade de vida

Comparador daratumumab: não foram presentes dados.

Comparador pomalidomida + dexametasona: relativamente à QVRS, recorrendo ao QLQ-C30, não se verificou, ao longo do tempo, uma variação clinicamente importante desde a linha de base na pontuação de saúde global, não havendo declínio da QdV global em ambos os grupos de tratamento. Nos outros itens (incluindo EQ-5D-5L, QLQ-MY20 e escala de funcionamento), não parece ter havido deterioração significativa ao longo do estudo, mas não foram realizadas análises comparativas formais entre os grupos de tratamento.

Sobrevivência livre de progressão

Comparador daratumumab: Não foram presentes dados.

Comparador pomalidomida + dexametasona: No momento da data de corte, 73 (47.4%) e 89 (58.2%) eventos de SLP tinham ocorrido nos braços IPd e Pd, respetivamente. A mediana da SLP foi no superior no braço IPd (11.53 meses, 95% CI: 8.936 - 13.897) relativamente ao braço Pd (6.47 meses, 95% CI: 4.468 - 8.279). O HR foi de 0.596 (95% CI: 0.436 - 0.814). Estes resultados tiveram significância de estatística de $p=0.001$, ultrapassando a fronteira pré-especificada de 0.025.

Taxa de resposta

Comparador daratumumab: Não foram presentes dados.

Comparador pomalidomida + dexametasona: A TR ($\geq$ PR) foi superior no braço IPd comparativamente ao braço Pd (60,4% versus 35,3%) ($p<0,0001$).

Mortalidade relacionada com o tratamento

Comparador daratumumab: Não foram presentes dados.

Comparador pomalidomida + dexametasona: Um total de 17 doentes (11%) no braço IPd e 17 (11%) doentes no braço Pd tiveram reações adversas grau 5 (morte); contudo, no período de tratamento verificaram-se 3 mortes relacionadas com o tratamento: 3 (2%) no regime IPd () e 6 mortes no regime Pd (4%).

Taxa de abandono por toxicidade

Comparador daratumumab: Não foram presentes dados.

Comparador pomalidomida + dexametasona: 7.2% e 12.8% dos doentes nos braços IPd e Pd, respetivamente, tiveram TEAEs que levaram a uma descontinuação definitiva do tratamento.

Taxa de reações adversas grau 3 e 4

Comparador daratumumab: Não foram presentes dados.

Comparador pomalidomida + dexametasona: TEAEs de grau 3-4 foram mais frequentes no braço IPd que no braço Pd (84,9% versus 69,1%). Os TEAEs ≥3 TEAEs com incidência ≥5% foram, para os braços IPd e Pd, respetivamente: neutropenia (46,1% e 32,2%), pneumonia (16,4% e 15,4%), trombocitopenia (11,8% e 12,1%), neutropenia febril (11,8% e 2,0%) e progressão da doença (5,3% e 5,4%). Depois de ajustamento para a exposição, a taxa de incidência em doentes-ano foi ainda maior no braço IPd para a neutropenia de grau ≥3 (1,10 versus 0,81) e neutropenia febril de grau ≥3 (0,18 versus 0,04).

Número de eventos adversos

Comparador daratumumab: Não foram presentes dados.

Comparador pomalidomida + dexametasona: 99,3% e 98,0% dos doentes, respetivamente nos braços IPd e Pd, tiveram pelo menos um TEAE.

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés dos ensaios incluídos e a qualidade de evidência de acordo com a metodologia GRADE.

	Risco de viés					
Estudos	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
ICARIA	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não
SIRIUS	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não

NOTA: ‘sim’ significa baixo risco de viés

Tabela 10 - Avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos na comparação indireta

Outcomes	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
Sobrevida global	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(b)	Muito baixa	Crítico	1
Sobrevida livre de progressão	Grave ^(a)	NA	Não grave	Não grave	Baixa	Importante	1
Taxa de resposta	Grave ^(a)	NA	Não grave	Não grave	Baixa	Importante	1
Qualidade de vida						Crítico	1
Mortalidade relacionada com medicamento	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos grau 3-4	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Muito baixa	Importante	1

(a) Ver tabela acima; (b) dados imaturos (c) eventos raros

Tabela 11 - Avaliação da qualidade da evidência (VS. pomalidomida + dexametasona)

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analizou-se o benefício adicional do isatuximab na indicação “em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) em recidiva e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteossoma (IP) e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica, em doentes refratários à lenalidomida”.

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa seria o estudo ICARIA^{1,2} (comparação direta com pomalidomida + dexametasona) e a revisão sistemática e eventual comparação indireta submetida pelo titular de AIM3 (eventual comparação indireta com daratumumab).

Conclusões

Analizou-se o benefício adicional do isatuximab na indicação “em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) em recidiva e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteossoma (IP) e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica, em doentes refratários à lenalidomida”.

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa seria o estudo ICARIA^{1,2} (comparação direta com pomalidomida + dexametasona) e a revisão sistemática e eventual comparação indireta submetida pelo titular de AIM³ (eventual comparação indireta com daratumumab).

Em relação à comparação com daratumumab, não é possível avaliar o benefício adicional. O titular de AIM submeteu uma revisão sistemática com análise de exequibilidade de uma comparação indireta, que parece não ser exequível por heterogeneidade clínica entre os estudos identificados para a potencial comparação.

Considera-se que existe indicação de superioridade do isatuximab (em combinação com pomalidomida e dexametasona) face a terapêutica dupla com pomalidomida e dexametasona, dada a superioridade verificada nos *outcomes* SLP e taxa de resposta.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

1. No estudo ICARIA (comparador pomalidomida + dexametasona), não se verificaram diferenças significativas na sobrevida global. Na análise interina realizada, no braço IPD verificaram-se 43 mortes (27.9%) e no braço PD 56 mortes (36.6%), o HR 0.687 (0.461-1,023).
2. A mediana da SLP foi no superior no braço IPd (11.53 meses, 95% CI: 8.936 - 13.897) relativamente ao braço Pd (6.47 meses, 95% CI: 4.468 - 8.279). O HR foi de 0.596 (95% CI: 0.436 - 0.814).
3. A taxa de resposta ($\geq$ PR) foi superior no braço IPd comparativamente ao braço Pd (60,4% versus 35,3%) ($p < 0,0001$).
4. Relativamente à qualidade de vida, recorrendo ao QLQ-C30, não se verificou, ao longo do tempo, uma variação clinicamente importante desde a linha de base na pontuação de saúde global, não havendo declínio da QdV global em ambos os grupos de tratamento. Nos outros itens (incluindo EQ-5D-5L, QLQ-MY20 e escala de funcionamento), não parece ter havido deterioração significativa ao longo do estudo, mas não foram realizadas análises comparativas formais entre os grupos de tratamento.
5. Em relação à segurança, 7.2% e 12.8% dos doentes nos braços IPd e Pd, respetivamente, tiveram eventos adversos que levaram a uma descontinuação definitiva do tratamento.
6. A taxa global de eventos adversos foi semelhante, sendo que TEAEs de grau 3-4 foram mais frequentes no braço IPd que no braço Pd (84,9% versus 69,1%). Os TEAEs ≥ 3 TEAEs com incidência $\geq 5\%$ foram, para os braços IPd e Pd, respetivamente: neutropenia (46,1% e 32,2%), pneumonia (16,4% e 15,4%), trombocitopenia (11,8% e 12,1%), neutropenia febril (11,8% e 2,0%) e progressão da doença (5,3% e 5,4%). Depois de ajustamento para a exposição, a taxa de incidência em doentes-ano foi ainda maior no braço IPd para a neutropenia de grau ≥ 3 (1,10 versus 0,81) e neutropenia febril de grau ≥ 3 (0,18 versus 0,04).

9. Valor terapêutico acrescentado

Analizou-se o benefício adicional do isatuximab na indicação “em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) em recidiva e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteosoma (IP) e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica, em doentes refratários à lenalidomida”.

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa seria o estudo ICARIA^{1,2} (comparação direta com pomalidomida + dexametasona) e a revisão sistemática e eventual comparação indireta submetida pelo titular de AIM³ (eventual comparação indireta com daratumumab).

Em relação à comparação com daratumumab, não é possível avaliar o benefício adicional. O titular de AIM submeteu uma revisão sistemática com análise de exequibilidade de uma comparação indireta,

que parece não ser exequível por heterogeneidade clínica entre os estudos identificados para a potencial comparação.

Considera-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do isatuximab (em combinação com pomalidomida e dexametasona) face a terapêutica dupla com pomalidomida e dexametasona, dada a superioridade verificada nos *outcomes* SLP e taxa de resposta.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

1. No estudo ICARIA (comparador pomalidomida + dexametasona), não se verificaram diferenças significativas na sobrevida global. Na análise interina realizada, no braço IPd verificaram-se 43 mortes (27.9%) e no braço Pd 56 mortes (36.6%), o HR 0.687 (0.461-1,023).
2. A mediana da SLP foi no superior no braço IPd (11.53 meses, 95% CI: 8.936 - 13.897) relativamente ao braço Pd (6.47 meses, 95% CI: 4.468 - 8.279). O HR foi de 0.596 (95% CI: 0.436 - 0.814).
3. A taxa de resposta ($\geq$ PR) foi superior no braço IPd comparativamente ao braço Pd (60,4% versus 35,3%) ($p < 0,0001$).
4. Relativamente à qualidade de vida, recorrendo ao QLQ-C30, não se verificou, ao longo do tempo, uma variação clinicamente importante desde a linha de base na pontuação de saúde global, não havendo declínio da qualidade de vida global em ambos os grupos de tratamento. Nos outros itens (incluindo EQ-5D-5L, QLQ-MY20 e escala de funcionamento), não parece ter havido deterioração significativa ao longo do estudo, mas não foram realizadas análises comparativas formais entre os grupos de tratamento.
5. Em relação à segurança, 7.2% e 12.8% dos doentes nos braços IPd e Pd, respetivamente, tiveram TEAE que levaram a uma descontinuação definitiva do tratamento.
6. A taxa global de eventos adversos foi semelhante, sendo que TEAE de grau 3-4 foram mais frequentes no braço IPd que no braço Pd (84,9% versus 69,1%). Os TEAE ≥ 3 TEAE com incidência $\geq 5\%$ foram, para os braços IPd e Pd, respetivamente: neutropenia (46,1% e 32,2%), pneumonia (16,4% e 15,4%), trombocitopenia (11,8% e 12,1%), neutropenia febril (11,8% e 2,0%) e progressão da doença (5,3% e 5,4%). Depois de ajustamento para a exposição, a taxa de incidência em doentes-ano foi ainda maior no braço IPd para a neutropenia de grau ≥ 3 (1,10 versus 0,81) e neutropenia febril de grau ≥ 3 (0,18 versus 0,04).

10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo de avaliação farmacoeconómica do isatuximab em combinação com pomalidomida e dexametasona (IPd) no tratamento de mieloma múltiplo em recidiva e refratário (RRMM) em doentes adultos que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteossoma (IP), e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica. O comparador foi a pomalidomida e dexametasona em dose baixa (Pd), de acordo com a CE-CATS.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada que considera estádios de saúde mutuamente exclusivos: sobrevivência livre de progressão durante tratamento (PFS em tratamento) e após

suspensão de tratamento (PFS após tratamento), sobrevivência pós-progressão durante tratamento (PPS em tratamento) e após suspensão de tratamento (PPS após tratamento) e morte.

A população foi constituída por doentes adultos com RRMM que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um IP, que se mostraram refratários à lenalidomida e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica. No estudo ICARIA, 93% dos doentes eram refratários à lenalidomida, pelo que, para efeitos do presente estudo de avaliação económica, foram assumidos os dados da população global avaliada no estudo ICARIA como representativos da população indicada pela CE-CATS.

Foram extrapoladas as curvas sobrevivência global (OS) do ensaio ICARIA (ensaio utilizado na avaliação farmacoterapêutica), com base em várias distribuições paramétricas. Também, foram comparadas as estimativas de OS do modelo com os resultados de outro ensaio clínico realizado com base numa população próxima e maior tempo mediano de seguimento (15,4 meses vs 11,6 meses), que avaliou o efeito de Pd (ensaio NIMBUS). O mesmo exercício foi realizado para a PFS e PFS em tratamento, e para o tempo em tratamento (TTD). De notar que as curvas paramétricas foram estimadas conjuntamente para o tratamento e o comparador, com curvas restritas (apenas varia o parâmetro do tratamento) ou não restrita (todos os parâmetros podem variar). Os eventos adversos (EA) considerados no modelo correspondem aos EA emergentes do tratamento de grau ≥ 3 reportados no estudo ICARIA em pelo menos 5% dos doentes de um dos braços.

Foi assumido um horizonte temporal de 20 anos, dada a doença e a idade média da coorte modelizada (65,9 anos no estudo ICARIA).

O consumo de recursos de saúde foi estimado com base num painel de peritos especialistas em hematologia clínica, em funções em hospitais representativos de 57% dos doentes em tratamento. O consumo de recursos de saúde, em particular consultas, episódios de urgência, internamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT) e medicação foi estimado para o seguimento dos doentes, por estágio e fase de tratamento. Foi considerado que 38% dos doentes seguiam para tratamento subsequente após descontinuação. A distribuição de doentes por regime de tratamento subsequente e a respetiva duração desses regimes baseou-se no painel de peritos, assumindo uma distribuição igual para o tratamento e o comparador.

A dose recomendada de isatuximab é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa (IV). Foi retirado o peso médio do inquérito nacional de saúde para pessoas entre 60 e 74 anos (73,3kg).

11. Conclusões

Considera-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do isatuximab (em combinação com pomalidomida e dexametasona) face a terapêutica dupla com pomalidomida e dexametasona, dada a superioridade verificada nos *outcomes* SLP e taxa de resposta.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. ICARIA study. Clinical Study Report.
2. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2096–107.
3. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência (CEMBE). Dossier de Valor Terapêutico Acrescentado. Agosto de 2020.