RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ELREXFIO (ELRANATAMAB)

em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário, que receberam pelo menos 3 terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, aplicável ao presente procedimento por força do n.º 1 do artigo 60.º do Decreto-Lei n.º 118/2026, de 17 de junho (o pedido foi submetido pelo Titular de AIM antes de 1 de julho de 2026).

21/08/2026

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:17/08/2026

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): elranatamab

Nome do medicamento: Elrexfio

Apresentação(ões):

Solução injetável, 1 unidade contendo 1,1 ml, doseada a 40 mg, com o número de registo 5867379

Solução injetável, 1 unidade contendo 1,9 ml, doseada a 40 mg, com o número de registo 5867403

Classificação quanto à dispensa: MSRM restrita alínea a)

Titular da AIM: Pfizer Europe MA EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AS QUAIS FOI SOLICITADA AVALIAÇÃO: *como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença com a última terapêutica*.

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença com a última terapêutica*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Elrexfio (elranatamab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de *de doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença com a última terapêutica.*

Face a terapêutica à escolha do médico o medicamento apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Elrexfio (elranatamab), 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 neoplasia pouco frequente das células plasmocitárias, caracterizada pela proliferação descontrolada dos plasmócitos, habitualmente associados à produção de uma imunoglobulina monoclonal, resultando na multiplicação de células plasmáticas imaturas e anormais e no preenchimento da medula óssea. A proliferação destas células pode resultar em extensa destruição do esqueleto, com lesões osteolíticas, osteopenia e/ ou fraturas patológicas. Complicação adicionais relacionadas com a doença incluem hipercalcémia, insuficiência renal, anemia e infeções.

É a segunda neoplasia hematológica mais frequente em Portugal. A incidência em 2019, publicada pelo Registo Oncológico Nacional, mostrava 679 casos incidentes, com uma taxa anual padronizada à população europeia de 4,4 casos/100.000 pessoas-ano. Atendendo a que é uma neoplasia muitas vezes diagnosticada sem recurso a biópsia, é uma patologia com reconhecida subnotificação. A grande maioria dos casos ocorre a partir dos 60 anos com aumento progressivo de incidências (100000 pessoas-ano), desde 11,1 (60-64), 14,9 (65-69), 23,3 (70-74), 26,2 (75-79), 22,4 (80-84) e 11,8 (≥85). É ligeiramente mais frequente no sexo masculino.

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.

Nos últimos anos foram desenvolvidos e aprovados vários medicamentos para o tratamento desta patologia, o que tem muito contribuído para a melhoria antes mencionada.

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

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O elranatamab é um anticorpo biespecífico (T-cell engaging antibody) que se liga ao CD3-épsilon nas células T e ao antigénio de maturação das células B (BCMA, B-cell maturation antigen) nos plasmócitos, plasmoblastos e células de mieloma múltiplo. A ligação de elranatamab ao BCMA nas células tumorais e ao CD3 nas células T é independente da especificidade do recetor de células T (TCR) nativo, nem é dependente de moléculas de MHC (complexo major de histocompatibilidade) de Classe 1. O elranatamab ativa as células T, leva à libertação de citocinas pró-inflamatórias e resulta na lise das células de mieloma múltiplo.

Apresenta-se na forma de solução injetável 40mg/ml e é administrado por via subcutânea.

O tratamento do mieloma múltiplo é habitualmente estratificado pela idade e pela capacidade de tolerar quimioterapia intensiva. 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 (embora com boa função renal atualmente se equacione a possibilidade de transplante até aos 70 anos). Nos doentes não elegíveis para quimioterapia intensiva, a primeira linha de tratamento pode incluir um anticorpo anti-CD38 associado a um inibidor do proteassoma + agente alquilante + corticoide (o esquema mais utilizado será bortezomib associado a melfalano e prednisolona) ou um agente alquilante com um agente imunomodulador e um corticoide (habitualmente melfalano + talidomida + dexametasona). Nos doentes elegíveis para transplante a primeira linha pode ser o regime Dara-VTD.

A escolha da terapêutica para a doença recidivante ou refratária deve considerar o tratamento anterior, a resposta, a toxicidade e a probabilidade de a doença ser sensível ou refratária aos agentes anteriores. Em geral, a doença refratária é definida como não responsiva ao tratamento ou que progride dentro de 60 dias após a última linha de tratamento Não existe um esquema padrão único para o tratamento do mieloma múltiplo recidivante ou refratário, com a prática clínica a variar amplamente entre centros.

Em doentes com recidiva ou refratários a pelo menos duas terapêuticas anteriores (dupla refratoriedade, i.e. agente imunomodulador e inibidor do proteassoma) são vários os esquemas utilizados na prática clínica; a nível nacional, com indicação aprovada estão financiados daratumumab, pomalidomida, isatuximab + pomalidomida + dexametasona.

Nos doentes com pelo menos pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença com a última terapêutica, existem com AIM nesta indicação o teclistamab, o talquetamab e duas CART (idecabtagene vicleucel e ciltacabtagene autoleucel), mas sem avaliação prévia concluída. Assim, a prática clínica em Portugal é muito variável e depende dos esquemas terapêuticos realizados e da resposta e toxicidade observada.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de elranatamab "em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário, que receberam pelo menos 3 terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica".

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de elranatamab.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica	– Elranatamab	– Terapêutica à escolha do médico

Tabela 2: *Termos de comparação*

<table>
<tr><td rowspan="2">Termos de comparação</td><td>Medicamento em avaliação</td><td>Elranatamab - As doses recomendadas são doses de escalonamento de 12 mg no dia 1 e de 32 mg no dia 4, seguidas de uma dose de tratamento completa de 76 mg por semana, da semana 2 até à semana 24 (ver Tabela 1). Para os doentes que tenham recebido pelo menos 24 semanas de tratamento e que alcançaram uma resposta, o intervalo posológico deve ser alterado para um regime quinzenal. ELREXFIO deve ser administrado de acordo com o esquema posológico de escalonamento descrito na Tabela 1 para reduzir a incidência e a gravidade de CRS e de ICANS. Devido ao risco de CRS e de ICANS, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas durante 48 horas após a administração de cada uma das 2 doses de escalonamento e devem ser instruídos a permanecerem na proximidade de uma instituição de saúde.

Tabela 1. Esquema posológico de ELREXFIO
<table><tr><th>Esquema posológico</th><th>Semana/dia</th><th colspan="2">Dose</th></tr><tr><td rowspan="2">Dosagem de escalonamento[a,b]</td><td>Semana 1: dia 1</td><td>Dose de escalonamento 1</td><td>12 mg</td></tr><tr><td>Semana 1: dia 4</td><td>Dose de escalonamento 2</td><td>32 mg</td></tr><tr><td>Dosagem semanal[a,c,d]</td><td>Semana 2-24: dia 1</td><td>Dose de tratamento completa</td><td>76 mg uma vez por semana</td></tr><tr><td>Dosagem quinzenal[d,e]</td><td>Semana 25 em diante: dia 1</td><td>Dose de tratamento completa</td><td>76 mg uma vez a cada duas semanas</td></tr></table>a. Devem ser administrados medicamentos pré-tratamento antes das primeiras três doses de ELREXFIO.
b. Deve ser mantido um intervalo mínimo de 2 dias entre a dose de escalonamento 1 (12 mg) e a dose de escalonamento 2 (32 mg).
c. Deve ser mantido um intervalo mínimo de 3 dias entre a dose de escalonamento 2 (32 mg) e a primeira dose de tratamento completa (76 mg).
d. Deve ser mantido um intervalo mínimo de 6 dias entre as doses.
e. Para doentes que alcançaram uma resposta.</td></tr>
<tr><td>Medicamento comparador</td><td>Posologias de acordo com RCM</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Outros elementos a considerar na comparação</td><td>Medicamento em avaliação</td><td>Deve ser administrado por um profissional de saúde com pessoal médico adequadamente formado e equipamento médico apropriado para gerir reações graves, incluindo a síndrome de libertação de citocinas (SLC) e a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS).

A pré-medicação com corticosteroides, anti-histamínicos e antipiréticos é recomendada antes de cada dose no esquema de escalonamento.

Requer administração em Hospital de Dia</td></tr>
<tr><td>Medicamento comparador</td><td>De acordo com o definido no RCM</td></tr>
</table>

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em "críticos" e "importantes, mas não críticos".

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medida de resultado	**Pontuação**	**Importância**
Sobrevivência Global	9	Crítico
Qualidade de Vida	9	Crítico
Sobrevivência Livre de Progressão	6	Importante
Taxa de Remissão Completa *"stringent"*	5	Importante
Taxa de Resposta Global	4	Importante
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudo MAMMOTH

O estudo MAMMOTH foi um estudo retrospetivo, de braço único, aberto, que teve lugar em 14 centros dos EUA, e incluiu 275 doentes adultos com mieloma múltiplo, refratários a um anticorpo anti-CD38 (daratumumab ou isatuximab), administrados isoladamente ou em combinação. Este regime (que foi designado por regime índice) tinha de ser administrado no contexto de mieloma múltiplo recidivante ou refratário, ou seja, não podia ter sido utilizado como terapêutica de primeira linha.

Para serem elegíveis, os doentes com mieloma múltiplo tinham de ter recebido pelo menos 4 semanas de tratamento com um anticorpo anti-CD38, com evidência de progressão da doença quando ainda em tratamento, ou nos 60 dias após a última dose do regime índice. O ponto temporal em que os doentes apresentaram progressão da doença foi considerado o tempo zero.

O estudo pretendem avaliar a evolução da doença neste contexto, com tratamento padrão.

O estudo MAMMOTH colheu dados referentes ao período entre Janeiro de 2017 e Junho de 2018.

Para a análise, os doentes foram classificados em três grupos: doentes penta-refratários (refratários a 1 anticorpo anti-CD38 + 2 inibidores do proteassoma [IP] + 2 imunomoduladores [IMiD]), tetra-refratários e tripla-refratários, e não tripla-refratários (refratários a 1 anticorpo anti-CD38, e não refratários, simultaneamente, a um IP e um IMiD).

Para a comparação com o estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) foram apenas incluídos os doentes tripla-, tetra-, e penta-refratários.

A medida de resultado primária foi a sobrevivência global.

A idade mediana era 65 anos (27-90), 55% eram do sexo masculino, o tempo mediano desde o diagnóstico até T0 era 50,1 meses (2,5-230,1), os doentes tinham recebido uma mediana de 4 linhas de tratamento (intervalo 1-16), 72% tinham recebido transplantação autóloga de medula, nenhum doente tinha recebido um anticorpo anti-CD38 em primeira linha. Do total, 93% eram refratários a

daratumumab, 77% eram refratários a lenalidomida, 65% eram refratários a pomalidomida, e 68% eram refratários a bortezomib. Eram penta-refratários 25%, tetra- ou tripla-refratário 54%.

Após T0, os doentes receberam combinações variadas de anticorpo anti-CD38, inibidores do proteassoma, e imunomoduladores.

O tempo mediano de seguimento foi de 10,6 meses (intervalo 1,9-42,3 meses). A mediana de sobrevivência global foi, no total de doentes, de 8,6 meses (IC95% 7,2 a 9,9); nos doentes triplo- e tetra-refratários de 9,2 meses (IC95% 7,1 a 11,2), e nos doentes penta-refratários 5,6 meses (IC95% 3,5 a 7,8).

Estudo LocoMMotion

O estudo LocoMMotion foi um estudo de coorte, prospetivo, de braço único, internacional (Europa e EUA), que teve lugar em 76 centros de 10 países, que incluiu 248 doentes com mieloma múltiplo em recaída /refratário, que receberam pelo menos 3 linhas prévias de tratamento ou que eram duplamente refratários a um agente imunomodulador e um inibidor do proteassoma, que tinham recebido anteriormente um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38, e que tiveram progressão da doença durante ou após o último tratamento.

Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar doença mensurável (definida como incluindo um dos seguintes critérios: concentração de paraproteina monoclonal do soro superior ou igual a 1,0 g/L ou , concentração de paraproteina monoclonal da urina superior ou igual a 200 mg/24 horas; ou mieloma múltiplo de cadeias leves sem doença mensurável no soro ou urina, com cadeias leves no soro superior ou igual a 10 mgdL e uma razão Kappa/Lambda no soro anormal), ter um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e estar a fazer medicação ativa para o mieloma múltiplo.

Os doentes foram incluídos entre 2 de Agosto de 2019 e 26 de Outubro de 2020, e foram seguidos durante 24 meses, ou até à data da morte. A data índice foi a data de início do tratamento ativo, após a exposição às 3 linhas prévias.

A medida de resultado primária foi a taxa de resposta global, definida como a proporção de doentes que atingem uma reposta parcial ou melhor, de acordo com os critérios de reposta IMWG, avaliada por

revisão centralizada. As medidas de resultado secundárias incluíram a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global.

Um total de 313 doentes foram avaliados, dos quais 248 doentes foram incluídos no estudo. Na data de corte (21 de Maio de 2021), a duração mediana de seguimento era de 11,01 meses.

Os tratamentos padrão recebidos pelos doentes pode ser observado na Tabela 4.

Tabela 4: *Tratamentos padrão recebidos no estudo LocoMMotion*

Treatment Regimen	Frequency (%)
Carfilzomib-Dexamethasone	34 (13.7%)
Cyclophosphamide-Dexamethasone-Pomalidomide	33 (13.3%)
Dexamethasone-Pomalidomide	28 (11.3%)
Dexamethasone-Ixazomib-Lenalidomide	14 (5.6%)
Bortezomib-Dexamethasone-Panobinostat	11 (4.4%)
Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone	7 (2.8%)
Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone	7 (2.8%)
Dexamethasone-Elotuzumab-Pomalidomide	6 (2.4%)
Dexamethasone-Lenalidomide	6 (2.4%)
Other	145 (58%)

Note: Percentages are calculated with the number of participants in the all treated analysis set as denominator (N=248). In total, participants received 291 treatment regimens in their RWCP line of interest. Therefore, participants can be counted in more than one regimen or combination if they have received more than one combination in their treatment before progression or death.

Fonte: Extraído de referência 4

No basal, os doentes tinham uma mediana de 68 anos, 54,4% eram do sexo masculino, 95,8% eram de raça branca, e 2,6% eram de raça negra. Apresentavam um estado funcional ECOG de 0 25,5%, e de 1 72,9%. Apresentavam doença em estadio I 32,3% dos doentes, em estadio II 32,3%, e em estadio III 35,5%. Observava-se presença extra-medular de plasmocitomas em 13,3% dos doentes.

Do total de doentes, 73,8% eram refratários a um agente imunomodulador + um inibidor do proteassoma + um anticorpo anti-CD38, 79,4% eram refratários a um inibidor do proteassoma, 94,4% eram refratários a um agente imunomodulador, e 91,9% eram refratários a um anticorpo anti-CD38.

Na data de corte (21 de Maio de 2021), a taxa de resposta global era de 29,8% (IC95% 24,2 a 36,0), a mediana de sobrevivência livre de progressão era 8,2 meses (IC95% 5,7 a 12,0), e a mediana de sobrevivência global ainda não tinha sido atingida (IC95% 12,4 a NE).

Do total, 33,9% apresentaram eventos adversos graves.

Estudo Flatiron Health

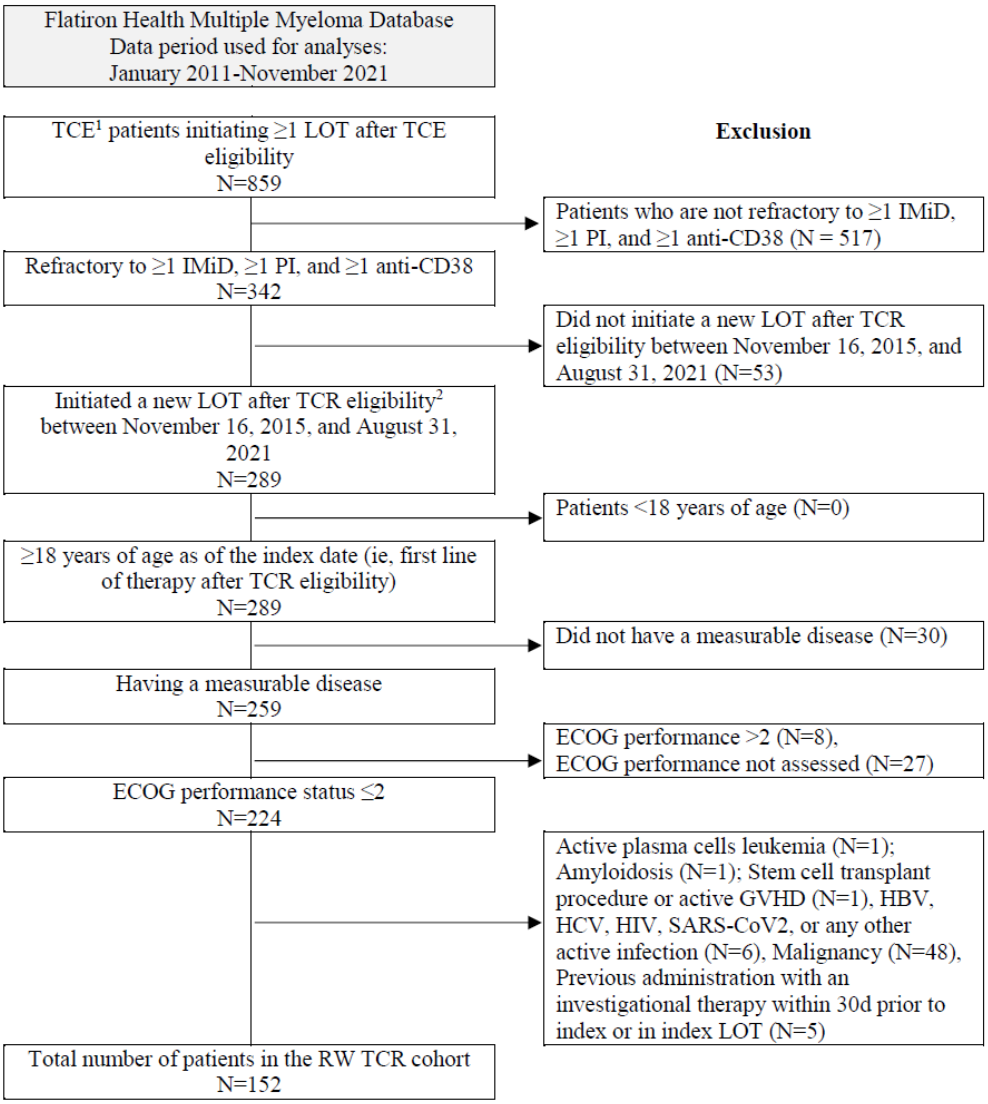
A base de dados Flatiron Health é uma base de dados eletrónica extraída de 280 centros de cancro comunitários e instituições académicas, referentes a 800 locais de cuidados de saúde, representando 2,4 milhões de doentes com cancro nos EUA.

Foram extraídos dados referentes ao período de 1 de Janeiro de 2011 a Novembro de 2021. Foram incluídos doentes adultos (idade superior ou igual a 18 anos), com mieloma múltiplo, refratários a três classes de tratamento (PI, IMiD, anticorpo anti CD38), que iniciaram pelo menos uma linha de tratamento após serem considerados elegíveis (refratários a três classes de tratamento), com um estado funcional ECOG igual ou inferior a 2, e com doença mensurável.

Do total, 859 doentes cumpriam o critério de exposição a três classes de tratamento; 342 doentes eram refratários a pelo menos um PI, um IMiD, e um anticorpo anti CD38; destes, 289 doentes iniciaram uma nova linha de tratamento; foram incluídos na comparação indireta com elranatamab (MagnetisMM-3) 152 doentes.

O fluxo de doentes é apresentado na Figura 1.

Figura 1: Fluxo de doentes no estudo Flatiron Health



Abbreviations: TCE= triple class exposed; TCR=triple class refractory; IMiD=immunomodulatory drug; PI=proteasome inhibitor; anti-CD38=anti-CD38 antibody; LOT=line of therapy; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GVHD=graft vs host disease; HBV=hepatitis B virus; HCV=hepatitis C virus; HIV=human immunodeficiency virus; SARS-CoV2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2;
Notes:
[1]Identification of patients in Flatiron Health and COTA databases followed a different stepwise approach. TCE was defined as patients exposed to at least 1 PI, 1 IMiD, and 1 anti-CD38 monoclonal antibody.
[2]TCR eligibility is defined as the earliest date on which patients are refractory to ≥1 IMiD, ≥1 PI, and ≥1 anti-CD38.

No basal, a idade média era 69,5 anos; 52,6% eram do sexo masculino; 67,1% eram de raça branca; 30,9% apresentavam um estado funcional ECOG de 0, 53,3% ECOG de 1, e 15,8% ECOG 2. Apresentavam doença em estadio I 7,2% dos doentes, em estadio II 12,5%, e em estadio III 12,3%, sendo desconhecido em 67,8%. O tempo desde o diagnóstico era 4,1 anos. Em média, os doentes tinham recebido previamente 4 linhas de tratamento, e 36,2% dos doentes tinha recebido previamente um transplante

de medula. A mediana de sobrevivência livre de progressão era 3,71 meses (IC95% 3,02 a 7,13). A mediana de sobrevivência global era 11,24 meses (IC95% 7,75 a 13,21).

Estudo COTA

A base de dados COTA é uma base de dados eletrónica de saúde dos EUA extraída de 200 centros comunitários e instituições académicas, representando 500.000 doentes nos EUA.

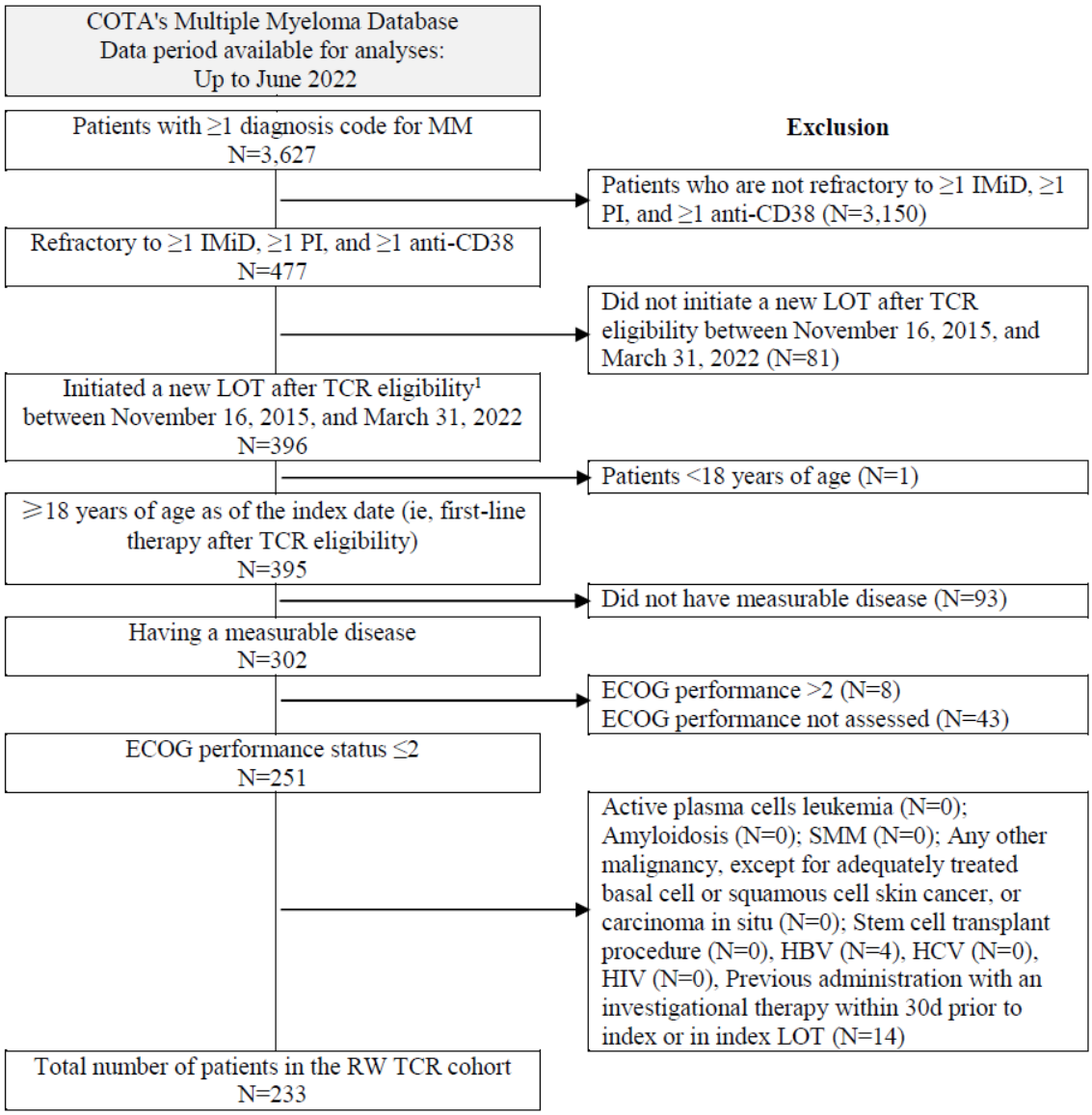
Foram extraídos dados até Junho de 2022.

Foram incluídos doentes adultos (idade superior ou igual a 18 anos), com mieloma múltiplo, refratários a três classes de tratamento (PI, IMiD, anticorpo anti CD38), que iniciaram pelo menos uma linha de tratamento após serem considerados elegíveis (refratários a três classes de tratamento), com um estado funcional ECOG igual ou inferior a 2, e com doença mensurável.

Do total, 3.627 doentes cumpriam o critério de mieloma múltiplo; 477 doentes eram refratários a pelo menos um PI, um IMiD, e um anticorpo anti CD38; destes, 396 doentes iniciaram uma nova linha de tratamento; foram incluídos na comparação indireta com elranatamab (MagnetisMM-3) 233 doentes.

O fluxo de doentes é apresentado na Figura 2.

Figura 2: *Fluxo de doentes no estudo COTA*



Abbreviations: TCR=triple class refractory; IMiD=immunomodulatory drug; PI=proteasome inhibitor; anti-CD38=anti-CD38 antibody; LOT=line of therapy; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HBV=hepatitis B virus; HCV=hepatitis C virus; HIV=human immunodeficiency virus; MM=multiple myeloma; SMM=smoldering multiple myeloma.

Note:

[1]TCR eligibility is defined as the earliest date on which patients are refractory to ≥1 IMiD, ≥1 PI, and ≥1 anti-CD38.

No basal, a idade média era 67,9 anos; 54,1% eram do sexo masculino; 73,0% eram de raça branca; 29,2% apresentavam um estado funcional ECOG de 0, 54,1% ECOG de 1, e 16,7% ECOG 2. Apresentavam doença em estadio I 12,9% dos doentes, em estadio II 11,2%, e em estadio III 9,4%, sendo desconhecido em 66,5%. O tempo desde o diagnóstico era 5,4 anos. Em média, os doentes tinham recebido previamente 4,9 linhas de tratamento, e 57,1% dos doentes tinha recebido previamente um transplante de medula. A mediana de sobrevivência livre de progressão era 4,70 meses (IC95% 3,09 a 5,98). A mediana de sobrevivência global era 11,24 meses (IC95% 9,36 a 14,75).

Estudo MagnetisMM-3

O estudo MagnestisMM-3 foi um estudo de fase 2, de braço único, aberto, que teve lugar em 53 centros, de 10 países – Portugal não participou), que incluiu duas cortes: corte A (n= 123), doentes com mieloma múltiplo, recidivantes e resistente, com resistência a três classes de terapêutica (PI, IMiD, e anticorpo anti-CD38), que não tinham recebido previamente anticorpos para BCMA ou CAR-T células; coorte B (n= 64), doentes com mieloma múltiplo, recidivante e resistente, com resistência a três classes de terapêutica (PI, IMiD, e anticorpo anti-CD38), que tinham recebido previamente anticorpos para BCMA. Para fins desta avaliação, apenas serão considerados os resultados comparativos com a coorte A.

Todos os doentes receberam elranatamab, por via subcutânea, na dose de 76 mg uma vez por semana, em ciclos de 28 dias, após duas doses iniciais crescentes de 12 mg e 32 mg no dia 1, e dia 4, do ciclo 1. Após 6 ciclos, os respondedores persistentes (resposta parcial ou melhor durando pelo menos 2 meses), mudaram para um intervalo de administração quinzenal.

De 9 de Fevereiro de 2021 a 7 de Janeiro de 2022, o estudo incluiu 123 doentes adultos (idade superior ou igual a 18 anos), com mieloma múltiplo, refratários a três classes de tratamento (PI, IMiD, anticorpo anti CD38), com um estado funcional ECOG igual ou inferior a 2, e com doença mensurável utilizando os critérios do International Myeloma Working Group (IMWG), e que apresentavam doença em recidiva ou refratária ao último tratamento.

A medida de resultado primária foi a taxa de resposta global, definida como a proporção de doentes que atingem uma reposta parcial ou melhor, de acordo com os critérios de reposta IMWG, avaliada por revisão centralizada. As medidas de resultado secundárias incluíram, entre outras, a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global.

No basal, a mediana de idade era de 68 anos; 55,2% eram do sexo masculino; 58,5% eram de raça branca, 13,0% eram asiáticos, 7,3% eram de raça negra. Apresentavam um estado funcional ECOG de 1 ou 2, 63,4%. Do total, 52,8% dos doentes tinham mieloma múltiplo IgG. Apresentavam doença em estadio I (R-ISS) 22,8% dos doentes, em estadio II 55,3%, e em estadio III 15,4%. Observava-se presença extra-medular de plasmocitomas em 31,7% dos doentes. Do total, 100% tinham recebido previamente 3 linhas de tratamento, e 70,7% tinha recebido 5 linhas de tratamento; 70,7% dos doentes tinha recebido previamente um transplante de medula.

No basal, 96,7% dos doentes eram refratários a 3 classes de fármacos; 42,3% eram refratários a 5 fármacos; e 95,9% eram refratários à última linha de tratamento.

A mediana de sobrevivência global ainda não era estimável (NE; IC95% 13,9 a NE), assim como a mediana de sobrevivência livre de progressão (NE; IC95% 9,9 a NE).

Comparação indireta ajustada para avaliar a eficácia de elranatamab versus terapêutica à escolha do médico – Análise comparada[2-4]

Análise estatística

Trata-se de um estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta (comparação indireta entre tratamentos, ajustada, não ancorada) os resultados do estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) com os resultados dos estudos comparadores (LocoMMotion, MAMMOTH, Flatiron Health, COTA), daqui em diante designados por RWPC – real-world physician's choice of therapy.

Para as comparações indiretas entre o estudo MagnetisMM-3 e os estudos LocoMMotion e MAMOTH foi utilizado o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - matching adjusted indirect comparisons (MAIC), usando dados individuais do estudo MagnetisMM-3 e os dados agregados dos estudos RWPC, usando a ponderação pelo inverso do score de propensão (inverse propensity score) para ponderar o efeito dos tratamentos usados na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis. Para as comparações indiretas entre o estudo MagnetisMM-3 e os estudos Flatiron Health e COTA, foi utilizado o método do efeito médio de tratamento (ATT) após ponderação pelo inverso da probabilidade (IPTW), utilizando dados individuais dos estudos em comparação.

Foi usado um modelo de Cox estratificado pelas co-variáveis pré-especificadas, para obter uma razão de riscos (e IC95%) para a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, entre os estudos MagnetisMM-3 e estudos RWPC. Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 (elranatamab), e Flatiron Health e COTA, constatou-se que em termos de sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global, o pressuposto dos riscos proporcionais foi violado. Por este motivo, não foi usado o modelo de regressão de Cox, tendo sido usados os modelos de tempo de sobrevivência média restrita (restricted mean survival time models – RMST).

As variáveis prognósticas e modificadoras de efeito identificadas pela revisão sistemática da literatura, e pelos peritos clínicos encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: *Variáveis prognósticas e modificadoras de efeito identificadas pela RSL e peritos clínicos*

	OS	PFS
Prognostic variables and effect modifiers	• Age • Sex • Time since initial diagnosis • Revised International Staging System (R-ISS) or ISS (where available) • High-risk cytogenetics • Extramedullary disease • Number of prior lines of therapy • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status • Creatinine clearance • Refractory/exposure status (penta-exposed; penta-refractory status) • Type of MM (IgG, IgA, IgD, light-chain)	• Age • Time since initial diagnosis • R-ISS or ISS (where available) • High-risk cytogenetics • Extramedullary disease • Number of prior lines of therapy • ECOG performance status • Creatinine clearance • Refractory/exposure status (penta-exposed; penta-refractory status) • Type of MM (IgG, IgA, IgD, light-chain)

Note: Revised ISS (R-ISS) was prioritized as a PV/EM if it was reported in the comparator's trial.
Abbreviations: OS = overall survival; PFS = progression-free survival

Onde possível, foi feito um ajustamento para as seguintes covariáveis: penta-refratoriedade (sim vs. não), estadio 3 ISS (sim vs. não), tempo mediano desde o diagnóstico, doença extra-medular (sim vs. não), número mediano de linhas prévias, idade (mediana), depuração de creatinina (média), PS ECOG (0 vs. 1 vs. 2), sexo (masculino vs. feminino), tipo de mieloma múltiplo, citogenética de alto risco (sim vs. não). Estas variáveis foram identificadas através de uma revisão sistemática da literatura, conduzida em 2021, em doentes com mieloma múltiplo refratários a três classes terapêuticas, tendo sido identificadas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito, para cada medida de resultado, por regressão univariada (medidas de resultado binárias) e modelo de regressão de Cox (tempo até ao evento); todas as variáveis que apresentassem um valor de p≤0,05 eram incluídas para avaliação adicional. Estas variáveis prognósticas e modificadoras de efeito foram depois validadas por peritos clínicos externos.

A análise caso-base incluiu todas as variáveis com dados suficientes disponíveis. O TAIM só descreve o método de imputação dos dados em falta em relação às bases de dados Flatiron Health e COTA, pelo que estes serão descritos nas secções correspondentes.

Estudo MagnetisMM-3 vs. estudo LocoMMotion2

Desenho de estudo

Estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta (comparação indireta ajustada, não ancorada, usando o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - matching adjusted indirect comparisons, MAIC) os resultados dos doentes incluídos no estudo MagnetisMM-3 com os resultados dos doentes incluídos no estudo LocoMMotion, e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, e taxa de resposta completa.

População

O estudo MagnetisMM-3 incluiu doentes com mieloma múltiplo refratários a três classes de tratamento, enquanto o estudo LocoMMotion incluiu doentes expostos a três classes de tratamento, sendo que 73,8% eram refratários a três classes de tratamento. O ajustamento utilizado para a comparação indireta utilizou a variável penta-refratário (sim vs. não), pelo que não permite corrigir o viés associado a esta diferença. Por este motivo, os resultados da comparação indireta entre elranatamab (MagnetisMM-3) e tratamento à escolha do médico utilizando o estudo LocoMMotion, devem ser interpretados com cuidado.

Medidas de resultado

As medidas de resultado avaliadas foram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, e taxa de resposta completa. A definição das medidas de resultado foi idêntica nos dois estudos.

A taxa de resposta global foi definida como a proporção de doentes que atingiram uma resposta parcial ou melhor de acordo com os critérios IMWG. Uma resposta completa foi definida como a proporção de doentes que atingiram uma resposta completa de acordo com IMWG. A sobrevivência livre de progressão foi definida como o tempo desde a data índice até à data da primeira progressão documentada como definida por IMWG ou morte de qualquer causa. A sobrevivência global foi definida como o tempo até à morte de qualquer causa.

Fatores de prognóstico e modificadores de efeito

Dados do risco citogenético dos doentes incluídos no estudo LocoMMotion, apenas foram reportados em 40/248 doentes (16,1%). Por este motivo, o TAIM optou por não fazer ajustamento em relação ao risco citogenético.

O TAIM apresenta resultados sem imputação de dados em falta (caso-base), e com imputação de dados em falta, mas não reporta a percentagem de dados em falta para cada variável. Este facto dificulta a interpretação dos resultados.

Data índice

A data índice, no estudo MagnetisMM-3, foi, na população ITT, a data da primeira dose da medicação de estudo. No estudo LocoMMotion, a data índice foi a data de início do tratamento ativo, após a exposição às 3 linhas prévias.

Resultados

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar, que incluiu 122 doentes do estudo MagnetisMM-3 (coorte A), e 248 doentes do estudo LocoMMotion.

Características basais das populações

Observaram-se diferenças significativas nas características basais das populações do estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) e LocoMMotion (tratamento à escolha do médico), que foram identificadas como fatores de prognóstico e/ou fatores modificadores de efeito, sendo que o estudo LocoMMotion incluía uma maior proporção de doentes com doença em estadio 3 ISS (28,0% vs.20,0%), e estado funcional ECOG 1 (73,0% vs. 58,0%), enquanto o estudo MagnetisMM-3 apresentava maior proporção de doentes com doença extra-medular (32,0% vs. 13,0%), e doença penta-refratária (42,0% vs. 18,0%).

As características basais das populações dos dois estudos encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Características basais dos doentes (MagnetisMM-3 vs. LocoMMotion)

		MagnetisMM-3[7,36], elranatamab (Cohort A) (n = 123)	LocoMMotion[14], PCT (n = 248)
Age	Median	68	68
Sex	Male	68 (55%)	135 (54%)
Time from initial diagnosis (median, years)		6.1	6.3
ISS disease stage	Stage I	35 (28%)	70 (28%)
	Stage II	47 (38%)	70 (28%)
	Stage III	24 (20%)	77 (28%)
Extramedullary disease		39 (32%)	33 (13%)
Number of prior lines	Median	5.0	4.0
	2	5 (4%)	16 (6%)
	3	21 (17%)	48 (19%)
	4	33 (27%)	62 (25%)
	≥5	64 (52%)	122 (49%)
ECOG status	0	45 (37%)	63 (25%)
	1	71 (58%)	180 (73%)
	≥2	7 (6%)	3 (2%)
Creatinine clearance (mL/min)	≤60	37 (30%)	94 (38%)
Penta-drug refractory		52 (42%)	44 (18%)

Não são reportadas as diferenças entre estudos, nas variáveis basais, após ajustamento (MAIC). Este facto limita a possibilidade de interpretação dos resultados.

Os tratamentos recebidos pela população do estudo LocoMMotion, encontram-se na Tabela 7. Os tratamentos mais frequentes foram ciclofosfamida-dexametasona-pomalidomida (16,4%), dexametasona-pomalidomida (11,9%), e carfilzomib-dexametasona (10,2%).

Tabela 7: Tratamentos recebidos pela população do estudo LocoMMotion

Treatment Regimen	Frequency	Percent (%)
Cyclophosphamide-Dexamethasone-Pomalidomide	29	16.4%
Dexamethasone-Pomalidomide	21	11.9%
Carfilzomib-Dexamethasone	18	10.2%
Belantamab Mafodotin	10	5.6%
Bortezomib-Dexamethasone-Panobinostat	8	4.5%
Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone	8	4.5%
Dexamethasone-Elotuzumab-Pomalidomide	7	4.0%
Carfilzomib-Dexamethasone-Lenalidomide	6	3.4%
Dexamethasone-Ixazomib-Lenalidomide	6	3.4%
Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone	4	2.3%
Carfilzomib-Dexamethasone-Pomalidomide	4	2.3%
Dexamethasone-Lenalidomide	4	2.3%
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethasone	3	1.7%
Cyclophosphamide-Dexamethasone	3	1.7%
Daratumumab-Dexamethasone-Pomalidomide	3	1.7%
Dexamethasone-Melphalan	3	1.7%
Idecabtagene Vicleucel	3	1.7%
Melphalan	3	1.7%

Abbreviations: RWPC, real-world physician's choice
Note: Only treatment combinations used in at least 3 participants are presented.
Percentages are calculated with the number of participants in the all-treated analysis set as denominator (N=177).

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Os dados para avaliar a eficácia incluíam um período de seguimento mediano de 14,7 meses do estudo MagnetisMM-3 (coorte A), e de 26,4 meses do estudo LocoMMotion.

Taxa de resposta objetiva

Na análise de taxa de resposta objetiva, os fatores de prognóstico e modificadores de efeito incluídos no modelo foram penta-refratoriedade (sim vs. não), estadio ISS, tempo desde o diagnóstico, doença extra-medular (sim vs. não), número de linhas prévias, idade mediana, depuração de creatinina, PS ECOG. Em relação às variáveis de prognóstico e modificadoras de efeito identificadas na RSL, não foram incluídas no modelo as variáveis risco citogenético, tipo de mieloma múltiplo, e sexo (masculino vs. feminino).

O ajustamento, reduziu o tamanho efetivo da amostra do estudo MagnetisMM-3 de 123 para 68 (uma redução de 44,7%).

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo LocoMMotion, na análise ajustada, sem imputação dos dados em falta, observou-se uma diferença na taxa de resposta objetiva com significado estatístico, favorecendo elranatamab: a taxa de resposta objetiva foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico, respetivamente, 69,0% e 32,0% (diferença 37,5; IC95% 26,2 a 48,8); numa análise de sensibilidade, imputando os dados em falta, observaram-se resultados semelhantes: a taxa de resposta objetiva foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico, respetivamente, 70,0% e 32,0% (diferença 38,5; IC95% 27,3 a 49,7).

Taxa de resposta completa

Na análise de taxa de resposta completa, os fatores de prognóstico e modificadores de efeito incluídos no modelo foram penta-refratoriedade (sim vs. não), estadio ISS, tempo desde o diagnóstico, doença extra-medular (sim vs. não), número de linhas prévias, idade mediana, depuração de creatinina, PS ECOG. Em relação às variáveis de prognóstico e modificadoras de efeito identificadas na RSL, não foram incluídas no modelo as variáveis risco citogenético, tipo de mieloma múltiplo, e sexo (masculino vs. feminino).

O ajustamento, reduziu o tamanho efetivo da amostra do estudo MagnetisMM-3 de 123 para 68 (uma redução de 44,7%).

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo LocoMMotion, na análise ajustada, sem imputação dos dados em falta, observou-se uma diferença na taxa de resposta completa com significado estatístico, favorecendo elranatamab: a taxa de resposta completa foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico, respetivamente, 43,0% e 0,0% (diferença 42,3; IC95% 31,8 a 52,7); numa análise de sensibilidade, imputando os dados em falta, observaram-se resultados semelhantes: a taxa de resposta completa foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico, respetivamente, 43,0% e 0,0% (diferença 43,1; IC95% 32,7 a 53,5).

Sobrevivência livre de progressão

Na análise de sobrevivência livre de progressão, os fatores de prognóstico e modificadores de efeito incluídos no modelo foram penta-refratoriedade (sim vs. não), estadio ISS, tempo desde o diagnóstico, doença extra-medular (sim vs. não), número de linhas prévias, idade mediana, depuração de creatinina,

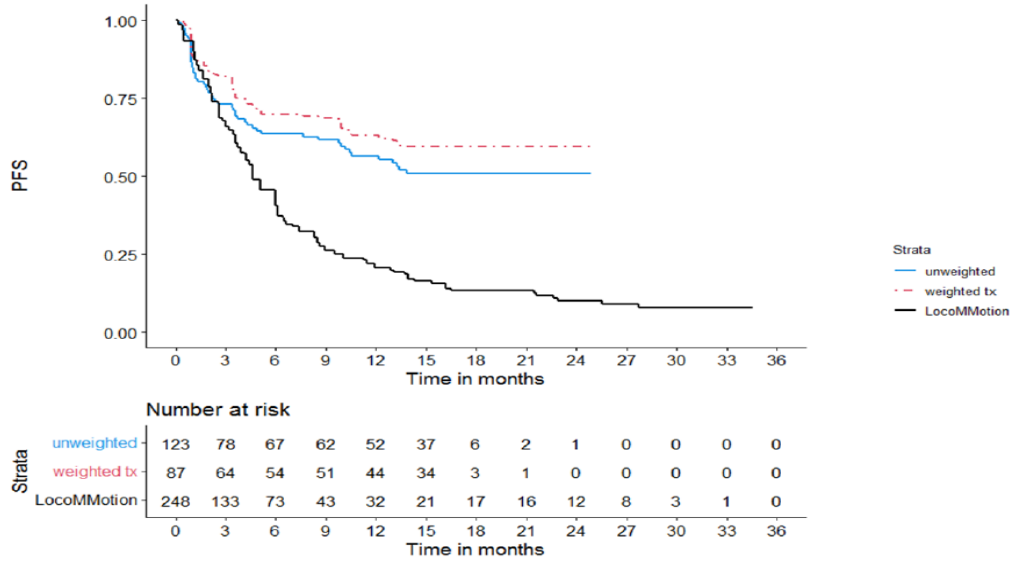
PS ECOG. Em relação às variáveis de prognóstico e modificadoras de efeito identificadas na RSL, não foram incluídas no modelo as variáveis risco citogenético, tipo de mieloma múltiplo, e sexo (masculino vs. feminino).

O ajustamento, reduziu o tamanho efetivo da amostra do estudo MagnetisMM-3 de 123 para 68 (uma redução de 44,7%).

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo LocoMMotion, na análise ajustada, sem imputação dos dados em falta, observou-se uma diferença na sobrevivência livre de progressão com significado estatístico, favorecendo elranatamab (razão de riscos 0,32; IC95% 0,20 a 0,49; P<0,0001); numa análise de sensibilidade, imputando os dados em falta, observaram-se resultados semelhantes (razão de riscos 0,30; IC95% 0,19 a 0,46; p< 0,0001).

Estes dados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: *Sobrevivência livre de progressão*



Abbreviations: KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival; tx = treatment

Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência global

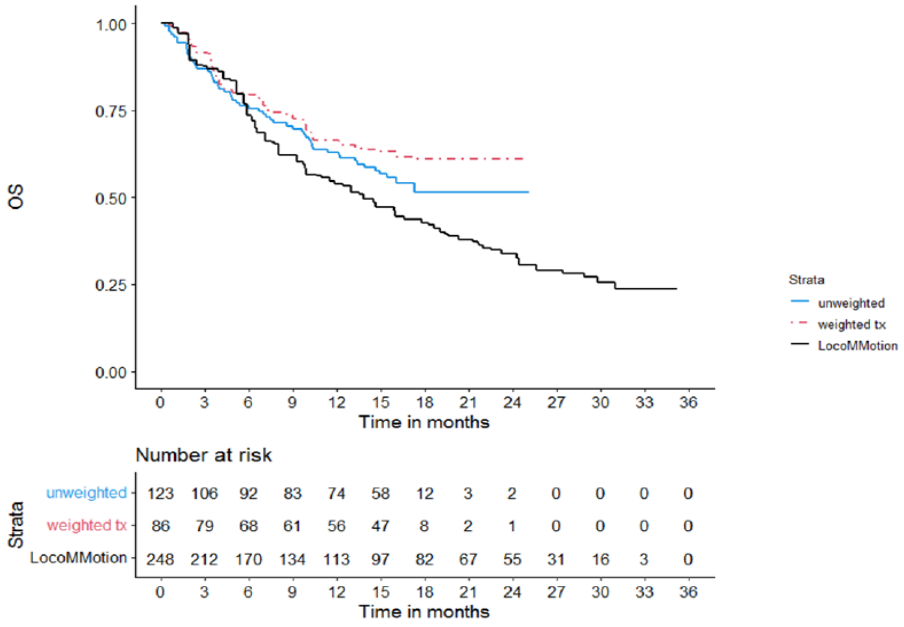
Na análise de sobrevivência global, os fatores de prognóstico e modificadores de efeito incluídos no modelo foram penta-refratoriedade (sim vs. não), estadio ISS, tempo desde o diagnóstico, doença extra-medular (sim vs. não), número de linhas prévias, idade, depuração de creatinina, PS ECOG, sexo (masculino vs. feminino). Em relação às variáveis de prognóstico e modificadoras de efeito identificadas na RSL, não foram incluídas no modelo as variáveis risco citogenético, e tipo de mieloma múltiplo.

O ajustamento, reduziu o tamanho efetivo da amostra do estudo MagnetisMM-3 de 123 para 68 (uma redução de 44,7%).

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo LocoMMotion, na análise ajustada, sem imputação dos dados em falta, observou-se uma diferença na sobrevivência global com significado estatístico, favorecendo elranatamab (razão de riscos 0,62; IC95% 0,40 a 0,94; P=0,026); numa análise de sensibilidade, imputando os dados em falta, observaram-se resultados semelhantes (razão de riscos 0,58; IC95% 0,38 a 0,89; p= 0,012).

Estes dados são apresentados na Figura 4.

Figura 4: Sobrevivência global



Abbreviations: KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival; tx = treatment

Fonte: Extraído de referência 2

Estudo MagnetisMM-3 vs. estudo MAMMOTH2

Desenho de estudo

Estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta (comparação indireta ajustada, não ancorada, usando o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - matching adjusted indirect comparisons, MAIC) os resultados dos doentes incluídos no estudo MagnetisMM-3 com os resultados dos doentes incluídos no estudo MAMMOTH, e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, e taxa de resposta completa.

População

O estudo MagnetisMM-3 incluiu doentes com mieloma múltiplo refratários a três classes de tratamento, enquanto o estudo incluiu doentes refratários a tratamento com anticorpo anti-CD-38. Para a comparação com o estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) foram apenas incluídos os doentes tripla-, tetra-, e penta-refratários.

Medidas de resultado

As medidas de resultado avaliadas foram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, e taxa de resposta completa. A definição das medidas de resultado foi idêntica nos dois estudos.

A taxa de resposta global foi definida como a proporção de doentes que atingiram uma resposta parcial ou melhor de acordo com os critérios IMWG. Uma resposta completa foi definida como a proporção de doentes que atingiram uma resposta completa ou resposta completa “stringent” de acordo com IMWG. A sobrevivência livre de progressão foi definida como o tempo desde a data índice até à data da primeira progressão documentada como definida por IMWG ou morte de qualquer causa. A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a data índice até à morte de qualquer causa.

Fatores de prognóstico e modificadores de efeito

Apenas foram incluídos no modelo, os fatores de prognóstico e modificadores de efeito que foram reportados nos dois estudos. Assim, o modelo foi ajustado para as seguintes variáveis: idade (mediana), sexo (masculino vs. feminino), tempo mediano desde o diagnóstico, estadio 3 ISS (sim vs. não), citogenética de alto risco (sim vs. não), número mediano de linhas prévias, doentes penta-refratários (sim vs. não).

Dos fatores prognósticos e modificadores de efeito identificados na RSL, não foram incluídos no modelo: doença extra-medular, estado funcional ECOG, depuração de creatinina, e tipo de mieloma múltiplo.

O TAIM apresenta resultados sem imputação de dados em falta (caso-base), e com imputação de dados em falta, mas não reporta a percentagem de dados em falta para cada variável. Este facto dificulta a interpretação dos resultados.

Data índice

A data índice, no estudo MagnetisMM-3, foi, na população ITT, a data da primeira dose da medicação de estudo. No estudo MAMMOTH, o ponto temporal em que os doentes apresentaram progressão da doença foi considerado o tempo zero (data índice). Esta diferença na definição da data índice, representa um risco de viés de sobrevivência, favorecendo o grupo elranatamab.

Resultados

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar, que incluiu 123 doentes do estudo MagnetisMM-3 (coorte A), e 177 doentes do estudo MAMMOTH.

Características basais das populações

Observaram-se algumas diferenças nas características basais das populações do estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) e MAMMOTH (tratamento à escolha do médico), que foram identificadas como fatores de prognóstico e/ou fatores modificadores de efeito, sendo que o estudo MAMMOTH incluía uma maior proporção de doentes com doença em estadio 3 ISS (28,0% vs.20,0%), enquanto o estudo MagnetisMM-3 apresentava maior proporção de doentes com doença penta-refratária (42,0% vs. 30,0%).

As características basais das populações dos dois estudos encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: Características basais dos doentes (MagnetisMM-3 vs. MAMMOTH)

		MagnetisMM-3[7,36] (Cohort A) (n = 123)	**MAMMOTH[17] (n = 177)**
Age	Median	68	65
Sex	Male	68 (55%)	94 (53%)
Median time since diagnosis, years		6.1	4.8
ISS Stage III		24 (20%)	50 (28%)
High-risk cytogenetics		31 (25%)	52 (29%)
Number of prior lines, median		5	5
Refractory status	Penta-exposed	87 (71%)	103 (58%)
	Penta-refractory	52 (42%)	53 (30%)

Note: The baseline characteristics of ISS disease stage and cytogenetic risk has missing patient level data in MagnetisMM-3

Only the patient characteristics that were identified PVs and EMs and were mutually reported in MagnetisMM-3 and MAMMOTH are shown in the table above

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System

Não são reportadas as diferenças entre estudos, nas variáveis basais, após ajustamento (MAIC). Este facto limita a possibilidade de interpretação dos resultados.

Os tratamentos recebidos pela população do estudo MAMMOTH, encontram-se na Tabela 7. Os tratamentos mais frequentes foram daratumumab + IMiD; daratumumab + PI; elotuzumab + IMiD; carfilzomib + IMiD; carfilzomib + alquilante; e quimioterapia com cisplatina, adriamicina, ciclofosfamida, e etoposido.

Eficácia

Os dados para avaliar a eficácia incluíam um período de seguimento mediano de 14,7 meses do estudo MagnetisMM-3 (coorte A), e não é reportado para o estudo MAMMOTH.

Taxa de resposta objetiva

Na análise de taxa de resposta objetiva, os fatores de prognóstico e modificadores de efeito incluídos no modelo foram: idade (mediana), tempo mediano desde o diagnóstico, estadio 3 ISS (sim vs. não), citogenética de alto risco (sim vs. não), número mediano de linhas prévias, e penta-refratoriedade (sim vs. não).

Em relação às variáveis de prognóstico e modificadoras de efeito identificadas na RSL, não foram incluídas no modelo as variáveis sexo (masculino vs. feminino), doença extra-medular (sim vs. não), estado funcional ECOG, depuração de creatinina, e tipo de mieloma múltiplo.

O ajustamento, reduziu o tamanho efetivo da amostra do estudo MagnetisMM-3 de 123 para 100 (uma redução de 18,7%).

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo MAMMOTH, na análise ajustada, sem imputação dos dados em falta, observou-se uma diferença na taxa de resposta objetiva com significado estatístico, favorecendo elranatamab: a taxa de resposta objetiva foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico, respetivamente, 58,0% e 30,0% (diferença 28,1; IC95% 16,8 a 39,5); numa análise de sensibilidade, imputando os dados em falta, observaram-se resultados semelhantes: a taxa de resposta objetiva foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico, respetivamente, 60,0% e 30,0% (diferença 30,1; IC95% 18,9 a 41,4).

Taxa de resposta completa

Na análise de taxa de resposta completa, os fatores de prognóstico e modificadores de efeito incluídos no modelo foram: idade (mediana), tempo mediano desde o diagnóstico, estadio 3 ISS (sim vs. não), citogenética de alto risco (sim vs. não), número mediano de linhas prévias, e penta-refratoriedade (sim vs. não).

Em relação às variáveis de prognóstico e modificadoras de efeito identificadas na RSL, não foram incluídas no modelo as variáveis sexo (masculino vs. feminino), doença extra-medular (sim vs. não), estado funcional ECOG, depuração de creatinina, e tipo de mieloma múltiplo.

O ajustamento, reduziu o tamanho efetivo da amostra do estudo MagnetisMM-3 de 123 para 100 (uma redução de 18,7%).

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo MAMMOTH, na análise ajustada, sem imputação dos dados em falta, observou-se uma diferença na taxa de resposta objetiva com significado estatístico, favorecendo elranatamab: a taxa de resposta objetiva foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico, respetivamente, 35,0% e 9,0% (diferença 26,2; IC95% 16,4 a 36,1); numa análise de sensibilidade, imputando os dados em falta, observaram-se resultados semelhantes: a

taxa de resposta objetiva foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico, respetivamente, 36,0% e 9,0% (diferença 27,0; IC95% 17,2 a 36,8).

Sobrevivência livre de progressão

Na análise da sobrevivência livre de progressão, os fatores de prognóstico e modificadores de efeito incluídos no modelo foram: idade (mediana), tempo mediano desde o diagnóstico, estadio 3 ISS (sim vs. não), citogenética de alto risco (sim vs. não), número mediano de linhas prévias, e penta-refratoriedade (sim vs. não).

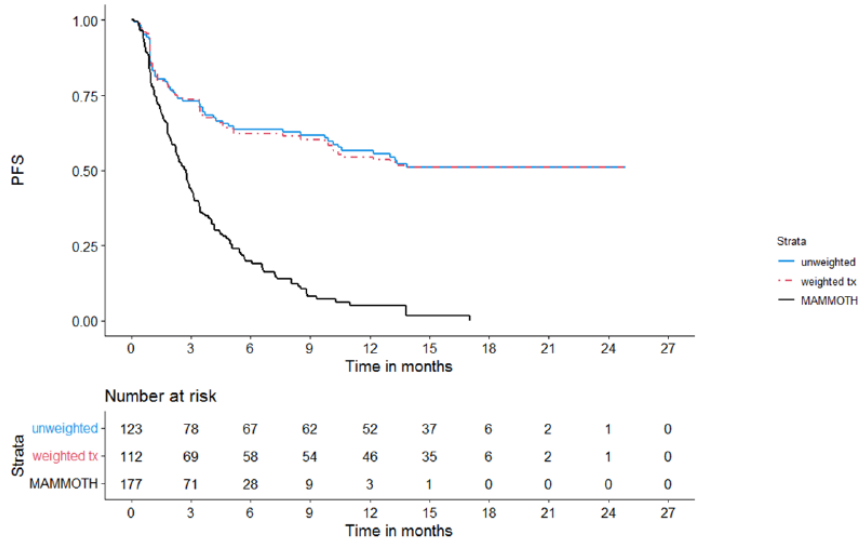
Em relação às variáveis de prognóstico e modificadoras de efeito identificadas na RSL, não foram incluídas no modelo as variáveis sexo (masculino vs. feminino), doença extra-medular (sim vs. não), estado funcional ECOG, depuração de creatinina, e tipo de mieloma múltiplo.

O ajustamento, reduziu o tamanho efetivo da amostra do estudo MagnetisMM-3 de 123 para 100 (uma redução de 18,7%).

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo MAMMOTH, na análise ajustada, sem imputação dos dados em falta, observou-se uma diferença na sobrevivência livre de progressão com significado estatístico, favorecendo elranatamab (razão de riscos 0,25; IC95% 0,17 a 0,37; P<0,0001); numa análise de sensibilidade, imputando os dados em falta, observaram-se resultados semelhantes (razão de riscos 0,24; IC95% 0,17 a 0,35; p< 0,0001).

Estes dados são apresentados na Figura 5.

Figura 5: Sobrevivência livre de progressão (MagnetisMM-3 vs MAMMOTH)



Abbreviations: KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival; tx = treatment

Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência global

Na análise de sobrevivência global, os fatores de prognóstico e modificadores de efeito incluídos no modelo foram: idade (mediana), tempo mediano desde o diagnóstico, estadio 3 ISS (sim vs. não), citogenética de alto risco (sim vs. não), número mediano de linhas prévias, e penta-refratoriedade (sim vs. não).

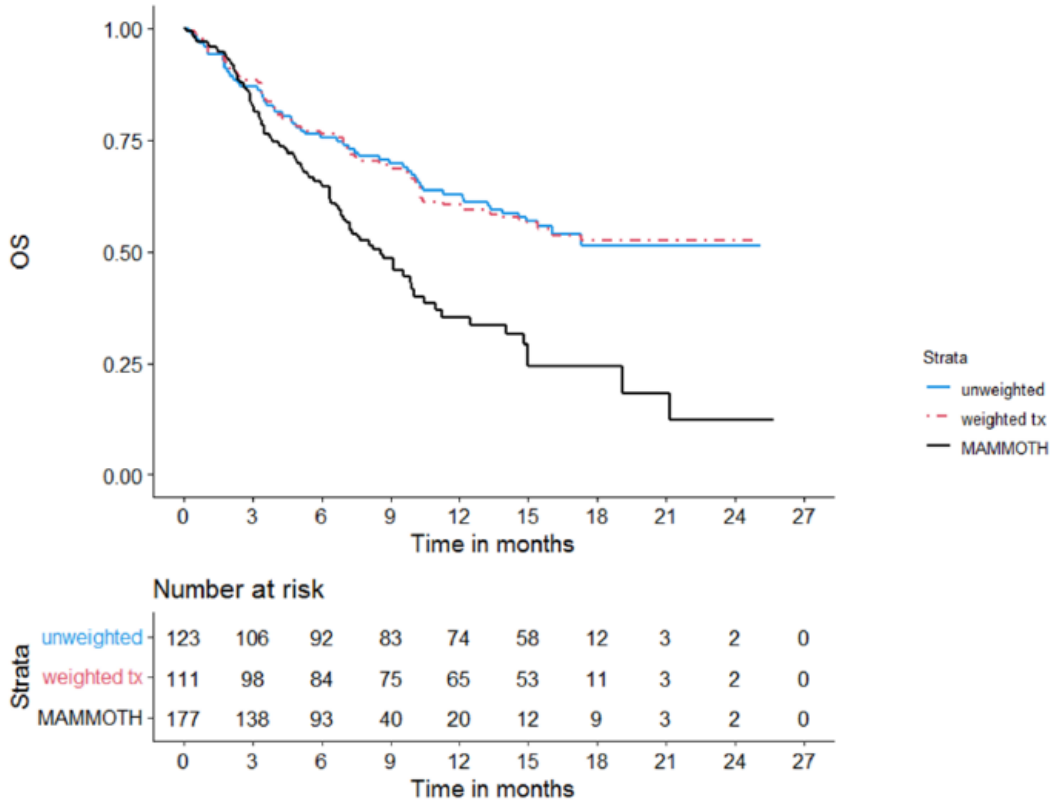
Em relação às variáveis de prognóstico e modificadoras de efeito identificadas na RSL, não foram incluídas no modelo as variáveis sexo (masculino vs. feminino), doença extra-medular (sim vs. não), estado funcional ECOG, depuração de creatinina, e tipo de mieloma múltiplo.

O ajustamento, reduziu o tamanho efetivo da amostra do estudo MagnetisMM-3 de 123 para 100 (uma redução de 18,7%).

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo MAMMOTH, na análise ajustada, sem imputação dos dados em falta, observou-se uma diferença na sobrevivência global com significado estatístico, favorecendo elranatamab (razão de riscos 0,48; IC95% 0,33 a 0,71; P<0,0001); numa análise de sensibilidade, imputando os dados em falta, observaram-se resultados semelhantes (razão de riscos 0,47; IC95% 0,32 a 0,68; p<0,0001).

Estes dados são apresentados na Figura 6.

Figura 6: Sobrevivência global (MagnetisMM-3 vs MAMMOTH)



Abbreviations: KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival; tx = treatment

Fonte: Extraído de referência 2

Estudo MagnetisMM-3 vs. estudo Flatiron Health3-4

Desenho de estudo

Estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta dois estudos de braço único, o estudo MagnetisMM-3 (estudo prospetivo) e o estudo Flatiron Health (estudo retrospetivo baseados em dados eletrónicos de saúde), e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta objetiva.

Para as comparações indiretas entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo Flatiron Health, foi utilizado o método do efeito médio de tratamento (ATT) após ponderação pelo inverso da probabilidade (IPTW), utilizando dados individuais dos estudos em comparação.

População

O estudo MagnetisMM-3 incluiu doentes com mieloma múltiplo refratários a três classes de tratamento. O mesmo critério foi aplicado à base de dados Flatiron Health para extração de dados, tendo sido incluídos doentes com mieloma múltiplo refratários a três classes de tratamento, e que iniciaram um novo tratamento após a documentação desta condição. No caso de se observar progressão da doença após 30 dias duma linha de tratamento, foi considerado que o mieloma múltiplo era refratário a todos os tratamentos incluídos nessa linha tratamento.

Medidas de resultado

As medidas de resultado avaliadas foram, entre outras: na comparação com o estudo Flatiron Health, a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta global; a definição das medidas de resultado foi idêntica nos dois estudos.

A taxa de resposta global foi definida como a proporção de doentes que atingiram uma resposta parcial ou melhor de acordo com os critérios IMWG. A sobrevivência livre de progressão foi definida como o tempo desde a data índice até à data da primeira progressão documentada como definida por IMWG ou morte de qualquer causa. A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a data índice até à morte de qualquer causa.

Fatores de prognóstico e modificadores de efeito

Para definir diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de características basais, foi usada uma diferença média padronizada entre estudos superior a 0,2.

Data índice

A data índice, no estudo MagnetisMM-3, foi, na população ITT, a data da primeira dose da medicação de estudo. No estudo Flatiron Health, a data índice foi a data em que os doentes iniciaram um novo tratamento após a documentação de mieloma múltiplo resistente a três classes de tratamento.

Dados em falta

O TAIM não reporta a percentagem de dados em falta para cada variável. Este facto dificulta a interpretação dos resultados.

A base de dados Flatiron Health inclui apenas o mês e ano da morte, tendo a data da morte sido imputada como o meio do mês (dia 15). Para cada covariável basal foi avaliada a proporção de dados em falta e, se os valores em falta eram ≤30% eram imputados partindo do pressuposto de faltas ao acaso (dados ausentes aleatórios – MAR), utilizando o método multiple imputation by chained equations (MICE).

Resultados

Foram colhidos dados referentes ao período de Novembro de 2015 a Agosto de 2021. As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar, que incluiu 123 doentes do estudo MagnetisMM-3 (coorte A), e 152 doentes do estudo Flatiron Health.

Características basais das populações

Observaram-se algumas diferenças nas características basais das populações do estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) e Flatiron Health (tratamento à escolha do médico), que foram identificadas como fatores de prognóstico e/ou fatores modificadores de efeito, sendo que o estudo Flatiron Health incluía uma maior proporção de doentes de raça branca (67,1% vs. 58,5%), com estado funcional ECOG de 2 (15,8% vs, 5,7%), sem dados de estadio ISS (67,8% vs. 14,6%), e enquanto o estudo MagnetisMM-3 apresentava maior proporção de doentes com estadio III ISS (20,3% vs. 12,5%), doença penta-refratária (42,3% vs. 15,1%), presença de lesões ósseas (27,6% vs. 11,8%), e transplantação de medula (70,7% vs. 36,2%).

As características basais das populações dos dois estudos encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: Características basais dos doentes (MagnetisMM-3 vs. Flatiron Health)

Characteristics	**C1071003 Cohort A** (N=123)	**COTA** (N=233)	**Flatiron Health** (N=152)
Demographics			
Age on the index date in years, mean (SD)	67.1 (9.4)	67.9 (9.3)	69.5 (10.0)
Sex, n (%)			
Male	68 (55.3)	126 (54.1)	80 (52.6)
Female	55 (44.7)	107 (45.9)	72 (47.4)
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	26.6 (5.4)	28.8 (6.0)	27.4 (5.6)
Unknown or not assessed, n (%)			
Race, n (%)			
White	72 (58.5)	170 (73.0)	102 (67.1)
Non-white	51 (41.5)	63 (27.0)	50 (32.9)
Disease characteristics			
ISS stage, within 90 days before or on the index date, n (%)			
I	35 (28.5)	30 (12.9)	11 (7.2)
II	45 (36.6)	26 (11.2)	19 (12.5)
III	25 (20.3)	22 (9.4)	19 (12.5)
Unknown or not assessed	18 (14.6)	155 (66.5)	103 (67.8)
ECOG status, within 90 days before or on the index date, n (%)			
0	45 (36.6)	68 (29.2)	47 (30.9)
1	71 (57.7)	126 (54.1)	81 (53.3)
2	7 (5.7)	39 (16.7)	24 (15.8)
Unknown or not assessed	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Time from initial MM diagnosis to the index date (years), mean (SD)	6.6 (3.8)	5.4 (4.5)	4.1 (2.2)
Penta-refractory status at TCR eligibility date, n (%)	52 (42.3)	45 (19.3)	23 (15.1)
High cytogenetic risk [t(4;14), t(14;16) or del(17p)], on or before the index date, n (%)	31 (25.2)	47 (20.2)	38 (25.0)
Presence of bone lesion on or before the index date, n (%)	34 (27.6)	145 (62.2)	18 (11.8)
Extramedullary disease on or before the index date, n (%)	38 (30.9)	35 (15.0)	Not reported
MM treatment history			
Number of pre-index treatment lines, mean (SD)	5.2 (2.6)	4.9 (2.4)	4.0 (1.7)
Stem cell transplantation on or before the index date, n (%)	87 (70.7)	133 (57.1)	55 (36.2)
Comorbidity profile			
Charlson Comorbidity Index Score before or on the index date, n (%)			
2	83 (67.5)	194 (83.3)	121 (79.6)
3	21 (17.1)	22 (9.4)	14 (9.2)
4	11 (8.9)	11 (4.7)	10 (6.6)
5	6 (4.9)	4 (1.7)	4 (2.6)
6	2 (1.6)	2 (0.9)	3 (2.0)
Laboratory tests/results, mean (SD)			
Aspartate aminotransferase, within 90 days before or on the index date, (microkat/L)	0.4 (0.2)	0.4 (0.4)	0.4 (0.5)
Unknown or not assessed, n (%)	0 (0.0)	19 (8.2)	1 (0.7)
Alanine aminotransferase, within 90 days before or on the index date (microkat/L)	0.3 (0.3)	0.4 (0.4)	0.3 (0.3)
Unknown or not assessed, n (%)	0 (0.0)	20 (8.6)	1 (0.7)
Creatinine clearance, within 90 days prior to or on the index date, (mL/min)	74.2 (30.8)	71.6 (42.6)	62.5 (34.2)
Unknown or not assessed, n (%)	1 (0.8)	46 (19.7)	0 (0.0)
Absolute neutrophil count, within 90 days prior to or on the index date, (×10^9/L)	2.9 (1.5)	3.8 (2.6)	3.0 (1.9)
Unknown or not assessed, n (%)	0 (0.0)	28 (12.0)	33 (21.7)

Após imputação por MICE e após ajustamento utilizando o efeito médio de tratamento (ATT) após ponderação pelo inverso da probabilidade (IPTW), a maioria das covariáveis basais mostrou uma

diferença média padronizada entre estudos inferior a 0,2; contudo, o estado funcional ECOG, tempo desde o diagnóstico, número de linhas prévias de tratamento, o índice de comorbilidade de Charlson, estado refratário, e transplantação de medula, continuaram a apresentar uma diferença média padronizada entre estudos superior a 0,2.

Estes dados podem ser observados na Tabela 10.

Tabela 10: Características basais das populações do estudo MagnetisMM-3 e Flatiron Health antes e após aplicação de MICE e ajustamento (IPTW)

	After MICE[1] unweighted					After MICE[1] and IPT-weighting[2]				
	Study 1071003 Cohort A	COTA	SMD[3]	Flatiron Health	SMD[3]	Study C1071003 Cohort A	COTA	SMD[3]	Flatiron Health	SMD[3]
Number of patients	123.0	239.0		152.0		113.0	235.2		150.6	
Demographics										
Age at index, mean	67.1	68.0	0.102	69.5	0.246	68.5	67.3	0.125	69.2	0.062
Gender, %										
Male	55.3%	54.4%	0.018	52.6%	0.053	49.9%	53.7%	0.076	55.6%	0.041
Female	44.7%	45.6%		47.4%		50.1%	46.3%		44.4%	
Race/Ethnicity, %										
White	58.5%	73.2%	0.314	67.1%	0.178	67.0%	69.7%	0.059	63.2%	0.122
Non-white	41.5%	26.8%		32.9%		33.0%	30.3%		36.8%	
Disease Characteristics										
ISS stage within 90 days prior to or on the index date (T1), %										
Stage I	28.5%	13.0%	1.258	7.2%	1.309	20.7%	20.4%	0.085	16.6%	0.135
Stage II	36.6%	10.9%		12.5%		20.8%	17.9%		29.1%	
Stage III	20.3%	9.2%		12.5%		12.0%	11.9%		10.5%	
Unknown or not assessed	14.6%	66.9%		67.8%		46.5%	49.8%		43.9%	
ECOG closest value within 90 days prior to or on the index date (T1), %										
0	36.6%	29.7%	0.371	30.9%	0.367	34.0%	31.2%	0.066	30.8%	0.261
1	57.7%	54.0%		53.3%		53.1%	55.6%		46.9%	
2	5.7%	16.3%		15.8%		12.9%	13.2%		22.3%	
Time from initial MM diagnosis to index date (T1) (years), mean	6.6	5.4	0.280	4.1	0.798	6.2	5.7	0.135	4.8	0.349
Bone lesions during the baseline period or on the index date, %	27.6%	50.6%	0.485	11.8%	0.405	43.8%	44.9%	0.022	23.7%	0.078
Extramedullary disease, %	30.9%	13.4%	0.431			31.0%	22.6%	0.192		
High-risk cytogenetics [t(4;14), t(14;16) or del(17p)], %	25.2%	20.5%	0.112	25.0%	0.005	15.3%	22.2%	0.177	22.8%	0.037
Charlson Comorbidity Index Score during the year before or on the index date (T1), %										
2	67.5%	83.7%	0.429	79.6%	0.262	81.6%	80.7%	0.078	70.6%	0.250
3	17.1%	9.2%		9.2%		10.1%	11.4%		14.4%	
4	8.9%	4.6%		6.6%		4.9%	4.7%		6.7%	
5	4.9%	1.7%		2.6%		2.8%	2.6%		7.0%	
6+	1.6%	0.8%		2.0%		0.7%	0.7%		1.2%	
Treatment History										
Number of LOTs used prior to index date (T1), mean	5.2	4.9	0.124	4.0	0.555	5.3	4.9	0.130	4.4	0.528
Refractory status at the time of TCR eligibility (T0), %										
Penta-refractory MM	42.3%	18.8%	0.526	15.1%	0.629	32.3%	24.6%	0.170	23.4%	0.270
SCT during the baseline period, %	70.7%	57.3%	0.282	36.2%	0.738	65.4%	62.5%	0.060	44.9%	0.416
Laboratory values, mean										
Aspartate aminotransferase (microkat/L)	0.4	0.4	0.013	0.4	0.019	0.4	0.4	0.093	0.4	0.061
Alanine aminotransferase (microkat/L)	0.3	0.4	0.237	0.3	0.036	0.3	0.4	0.198	0.3	0.030
Bilirubin	9.0	8.5	0.074	8.3	0.112	9.6	9.1	0.072	9.4	0.004
Hemoglobin (g/L)	104.0	105.2	0.066	103.5	0.025	103.7	104.4	0.038	104.0	0.025
Creatinine clearance (mL/min)	74.1	70.2	0.108	62.5	0.359	72.9	76.2	0.086	71.4	0.014

Os tratamentos à escolha do médico que os doentes receberam incluíram: agentes alquilantes, antraciclinas, corticosteroides, IMiDs (lenalidomida, pomalidomida, talidomida), PIs (bortezomib, carfilzomib, izazomib), etiposido, e vicristina/leurocristina. O TAIM dividiu depois os tratamentos em subgrupos. Estes dados podem ser observados na Tabela 11.

Tabela 11: Lista de subgrupos de tratamentos à escolha do médico

Subgroup	**Treatments to be included in Subgroup Analysis**
Subgroup 1	All regimens except those which include the following therapies: -Selinexor -Belantamab -CAR-T
Subgroup 2	Only including the following regimens: -Carfilzomib+Dexamethasone -Panabinostat+Bortezomib+Dexamethasone -Carfilzomib+Lenalidomide+Dexamethasone -Carfilzomib+Cyclophosphamide+Dexamethasone -Pomalidomide+Dexamethasone -Pomalidomide+Cyclophosphamide+Dexamethasone
Subgroup 3	All regimens except those which include the following therapies: -Selinexor -Belantamab -Panobinostat -Bendamustine
Subgroup 4	All regimens except those which include the following therapies: -Panobinostat -Venetoclax -Selinexor -Hyaluronidase -Abiraterone -Trastuzumab -Dabrafenib -Autologous stem cell transplant
Subgroup 5	Only including the following regimens: -Dexamethasone/Prednisolone+Bortezomib -Cyclophosphamide+Dexamethasone/Prednisolone+Bortezomib -Bendamustine

	-Pomalidomide -Dexamethasone/Prednisolone+Pomalidomide -Dexamethasone+Pomalidomide+Daratumumab -Dexamethasone/Prednisolone+Pomalidomide+Isatuximab -Cyclophosphamide+Dexamethasone/Prednisolone+Pomalidomide -Dexamethasone/Prednisolone+Carfilzomib -Dexamethasone/Prednisolone+Carfilzomib+Daratumumab -Cyclophosphamide+Dexamethasone+Carfilzomib -Dexamethasone+Pomalidomide+Carfilzomib -Dexamethasone/Prednisolone+Panobinostat -Dexamethasone/Prednisolone+Bortezomib+Panobinostat -Daratumumab -Dexamethasone/Prednisolone+Daratumumab -Dexamethasone/Prednisolone+Lenalidomide+Daratumumab -Dexamethasone/Prednisolone+Bortezomib+Daratumumab -Daratumumab+Carfilzomib+Lenalidomide+Dexamethasone/ Prednisolone -Daratumumab+Bortezomib+Cyclophosphamide+Dexamethasone/ Prednisolone -Dexamethasone/Prednisolone+Elotuzumab -Dexamethasone/Prednisolone+Ixazomib -Isatuximab -Dexamethasone/Prednisolone+Carfilzomib+Isatuximab -Isatuximab+Dexamethasone+Pomalidomide+Carfilzomib -Any other regimen containing Isatuximab -Belantamab -Selinexor -Selinexor+Dexamethasone/Prednisolone -Venetoclax+Bortezomib+Dexamethasone/Prednisolone -Cyclophosphamide -Pegylated liposomal doxorubicin -Melphalan+Dexamethasone/Prednisolone -Adriamycine+Cyclophosphamide+Dexamethasone/Prednisolone -Cyclophosphamide+Adriaymicine/Pegylated liposomal doxorubicin+Dexamethasone -Vincristine+Adriamycine+Cyclophosphamide+Dexamethasone

Eficácia

Os dados para avaliar a eficácia incluíam um período de seguimento mediano de 14,7 meses do estudo MagnetisMM-3 (coorte A), e de 7,7 meses no Flatiron Health.

Taxa de resposta objetiva

Na análise de taxa de resposta objetiva, os fatores de prognóstico e modificadores de efeito foram todos incluídos no modelo.

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo Flatiron Health, observou-se uma diferença na taxa de resposta objetiva com significado estatístico, favorecendo elranatamab: a taxa de resposta objetiva foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico (Flatiron Health),

respetivamente, 56,0% (IC95% 41,1 a 76,2) e 31,3% (IC95% 19,4 a 50,4) com um risco relativo 1,79 (IC95% 1,01 a 3,15; p= 0,0447).

Sobrevivência livre de progressão

Na análise da sobrevivência livre de progressão, todos os fatores de prognóstico e modificadores de efeito identificados na RSL foram incluídos no modelo.

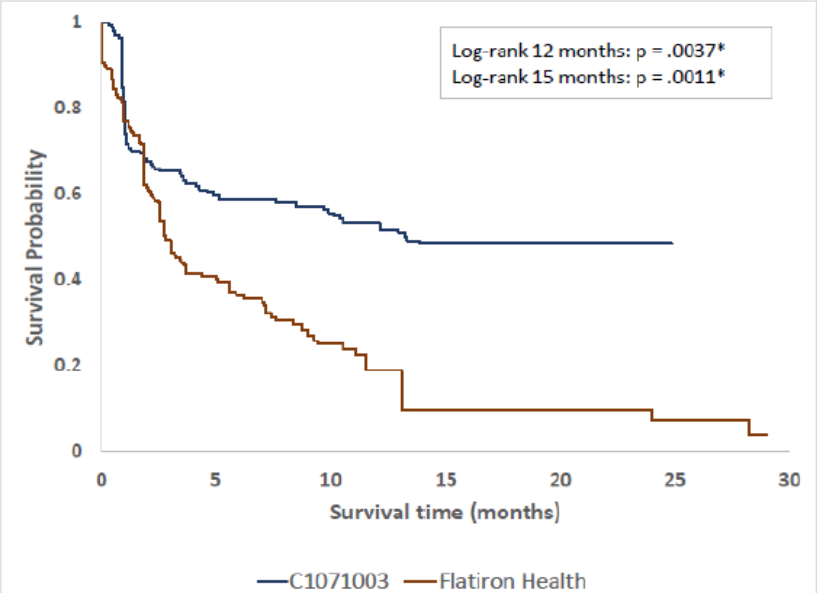
Observaram-se eventos PFS em 53/123 doentes (43,1%) no grupo elranatamab, e em 88/152 doentes (57,9%) no grupo do tratamento à escolha do médico (Flatiron Health). O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingido no estudo MagnetisMM-3, e era de 2,79 meses (IC95% 1,87 a 5,59) no estudo Flatiron Health.

Constatou-se que em termos de sobrevivência livre de progressão, o pressuposto dos riscos proporcionais foi violado. Por este motivo, não foi usado o modelo de regressão de Cox, tendo sido calculados os modelos de tempo de sobrevivência média restrita (restricted mean survival time models – RMST).

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo Flatiron Health, na análise ajustada, observou-se uma diferença na sobrevivência livre de progressão com significado estatístico, favorecendo elranatamab (diferença aos 24 meses 7,07; IC95% 3,38 a 10,76; P=0,0002).

Estes dados são apresentados na Figura 7.

Figura 7: Sobrevivência livre de progressão (MagnetisMM-3 vs Flatiron Health)



Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência global

Na análise da sobrevivência global, todos os fatores de prognóstico e modificadores de efeito identificados na RSL foram incluídos no modelo.

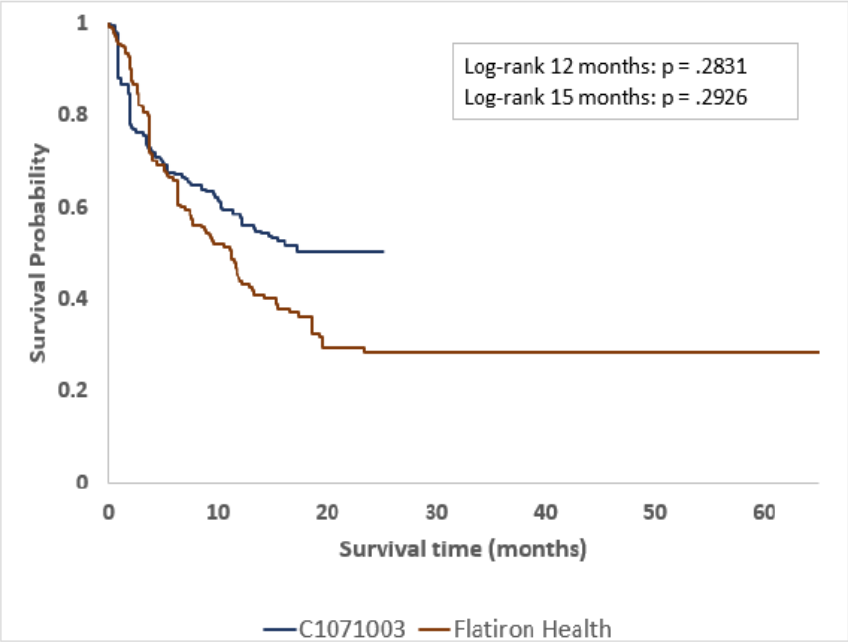
Observaram-se mortes em 55/123 doentes (44,7%) no grupo elranatamab, e em 90/152 doentes (59,2%) no grupo do tratamento à escolha do médico (Flatiron Health). O tempo mediano de sobrevivência global não tinha sido atingido no estudo MagnetisMM-3, e era de 11,24 meses (IC95% 6,31 a 15,41) no estudo Flatiron Health.

Constatou-se que em termos de sobrevivência global, o pressuposto dos riscos proporcionais foi violado. Por este motivo, não foi usado o modelo de regressão de Cox, tendo sido calculados os modelos de tempo de sobrevivência média restrita (restricted mean survival time models – RMST) ajustados.

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo Flatiron Health, na análise ajustada, não se observou uma diferença na sobrevivência global com significado estatístico (diferença RMST aos 24 meses 2,34; IC95% -1,25 a 5,84; P=0,1886).

Estes dados são apresentados na Figura 8.

Figura 8: Sobrevivência global (estudo MagnetisMM-3 vs Flatiron Health)



	RMST estimate[1] (CI), months		RMST difference[2] (CI)	P-value
	Study C1071003 Cohort A	Flatiron Health		
9-month[4]	6.70 (5.77, 7.64)	6.68 (5.92, 7.45)	0.02 (-1.19, 1.23)	.9737
12-month[4]	8.52 (7.23, 9.81)	8.21 (7.13, 9.28)	0.31 (-1.36, 1.99)	.7137
15-month[4]	10.18 (8.55, 11.81)	9.46 (8.09, 10.82)	0.72 (-1.41, 2.85)	.5075
18-month[4]	11.73 (9.75, 13.71)	10.59 (8.93, 12.24)	1.14 (-1.44, 3.73)	.3847
24-month[4]	14.76 (12.04, 17.48)	12.42 (10.22, 14.61)	2.34 (-1.15, 5.84)	.1886

Abbreviations: CI: confidence interval; IPT: inverse-probability treatment; OS: overall survival; RMST: restricted mean survival time; RW: real-world

Notes:

[1]The RMST estimates correspond to the number of months patients in each cohort remain progression-free on average over a specified period following the date of the first dose for Study C1071003 patients and following the initiation of the first line after TCR for RW patients.

[2]Unweighted RMST differences and p-values were obtained using nonparametric Kaplan-Meier estimators, and IPT-weighted RMST differences and p-values were obtained using adjusted RMST proposed by Conner et al.: Conner SC, Sullivan LM, Benjamin EJ, LaValley MP, Galea S, Trinquart L. Adjusted restricted mean survival times in observational studies. Stat Med. 2019 Sep 10;38(20):3832-3860.

[3]Kaplan-Meier estimates obtained from each of five imputed datasets were normalized using a complementary log-log transformation, to satisfy the assumptions of Rubin's pooling rules. The same transformation was applied to the standard errors for each Kaplan-Meier curve, which were obtained using the delta method (Oehlert 1992). The transformed estimates and their standard errors were then analyzed as usual using PROC MIANALYZE, and back-transformed to the original scale to produce a summary Kaplan-Meier plot.

Fonte: Extraído de referência 2

Estudo MagnetisMM-3 vs. estudo COTA3-4

Desenho de estudo

Estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta dois estudos de braço único, o estudo MagnetisMM-3 (estudo prospetivo) e o estudo COTA (estudo retrospetivo baseados em dados eletrónicos de saúde), e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva e taxa de resposta completa.

Para as comparações indiretas entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo COTA, foi utilizado o método do efeito médio de tratamento (ATT) após ponderação pelo inverso da probabilidade (IPTW), utilizando dados individuais dos estudos em comparação.

População

O estudo MagnetisMM-3 incluiu doentes com mieloma múltiplo refratários a três classes de tratamento. O mesmo critério foi aplicado à base de dados COTA para extração de dados, tendo sido incluídos doentes com mieloma múltiplo refratários a três classes de tratamento, e que iniciaram um novo tratamento após a documentação desta condição.

Medidas de resultado

As medidas de resultado avaliadas foram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, e taxa de resposta completa. A definição das medidas de resultado foi idêntica nos dois estudos.

A taxa de resposta global foi definida como a proporção de doentes que atingiram uma resposta parcial ou melhor de acordo com os critérios IMWG. Uma resposta completa foi definida como a proporção de doentes que atingiram uma resposta completa de acordo com IMWG. A sobrevivência livre de progressão foi definida como o tempo desde a data índice até à data da primeira progressão documentada como definida por IMWG ou morte de qualquer causa. A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a data índice até à morte de qualquer causa.

Fatores de prognóstico e modificadores de efeito

Para definir diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de características basais, foi usada uma diferença média padronizada entre estudos superior a 0,2.

Data índice

A data índice, no estudo MagnetisMM-3, foi, na população ITT, a data da primeira dose da medicação de estudo. No estudo COTA, a data índice foi a data em que os doentes iniciaram um novo tratamento após a documentação de mieloma múltiplo resistente a três classes de tratamento.

Dados em falta

O TAIM não reporta a percentagem de dados em falta para cada variável. Este facto dificulta a interpretação dos resultados.

A base de dados COTA, quando o dia exato da morte não está registado, a data da morte foi imputada como o meio do mês (dia 15). Para cada covariável basal foi avaliada a proporção de dados em falta e, se os valores em falta eram ≤30% eram imputados partindo do pressuposto de faltas ao acaso (dados ausentes aleatórios – MAR), utilizando o método multiple imputation by chained equations (MICE).

Resultados

Foram colhidos dados referentes ao período de Novembro de 2015 a Junho de 2022. As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar, que incluiu 123 doentes do estudo MagnetisMM-3 (coorte A), e 239 doentes do estudo COTA.

Características basais das populações

Observaram-se algumas diferenças nas características basais das populações do estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) e COTA (tratamento à escolha do médico), que foram identificadas como fatores de prognóstico e/ou fatores modificadores de efeito, sendo que o estudo COTA incluía uma maior proporção de doentes de raça branca (73,2% vs. 58,5%), com estado funcional ECOG de 2 (16,3% vs, 5,7%), sem dados de estadio ISS (66,9% vs. 14,6%), e com presença de lesões ósseas (50,6% vs. 27,6%); enquanto o estudo MagnetisMM-3 apresentava maior proporção de doentes com estadio III ISS (20,3% vs. 9,2%), doença penta-refratária (42,3% vs. 18,8%), doença extra-medular (30,9% vs. 13,4%), e

transplantação de medula (70,7% vs. 57,3%). As características basais das populações dos dois estudos encontram-se na Tabela 9.

Após imputação por MICE e após ajustamento utilizando o efeito médio de tratamento (ATT) após ponderação pelo inverso da probabilidade (IPTW), todas as covariáveis basais identificadas como fatores de prognóstico ou modificadores de efeito mostraram uma diferença média padronizada entre estudos inferior a 0,2. Estes dados podem ser observados na Tabela 10.

Não é claro quais foram os tratamentos à escolha do médico que os doentes incluídos nesta análise receberam.

Eficácia

Os dados para avaliar a eficácia incluíam um período de seguimento mediano de 14,7 meses do estudo MagnetisMM-3 (coorte A), e de 8,8 meses no COTA.

Taxa de resposta objetiva

Na análise de taxa de resposta objetiva, os fatores de prognóstico e modificadores de efeito foram todos incluídos no modelo.

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo COTA, observou-se uma diferença na taxa de resposta objetiva com significado estatístico, favorecendo elranatamab: a taxa de resposta objetiva foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico (COTA), respetivamente, 75,7% (IC95% 65,6 a 87,4) e 34,2% (IC95% 27,2 a 43,0) com um risco relativo 2,22 (IC95% 1,69 a 2,90; p<0,0001).

Numa comparação não ajustada, a taxa de resposta completa foi, nos estudos MagnetisMM-3 e COTA, respetivamente, 14,6% e 0%. Estes dados podem ser observados na Tabela 12.

Tabela 12: Frequências de resposta não ajustadas

Response	C1071003 Cohort A (N=123)	COTA (N=233)	Flatiron Health (N=152)
Number (%) of patients with OR event	75 (61.0)	73 (31.3)	46 (30.3)
ORR (95% CI)[1]	61.0 (51.8-69.6)	31.3 (25.4-37.7)	30.3 (23.1-38.2)
Number (%) of patients with the following best response:			
sCR	16 (13.0)	0 (0.0)	-
CR	18 (14.6)	0 (0.0)	-
VGPR	34 (27.6)	2 (0.9)	14 (9.2)
PR	7 (5.7)	71 (30.5)	32 (21.1)

Abbreviations: CR=complete response; OR=objective response; ORR=objective response rate; PR=partial response; RW=real-world; sCR=stringent complete response; VGPR=very good partial response.
Note:
[1]Clopper-Pearson two-sided 95% exact confidence intervals were reported.

Sobrevivência livre de progressão

Na análise da sobrevivência livre de progressão, todos os fatores de prognóstico e modificadores de efeito identificados na RSL foram incluídos no modelo.

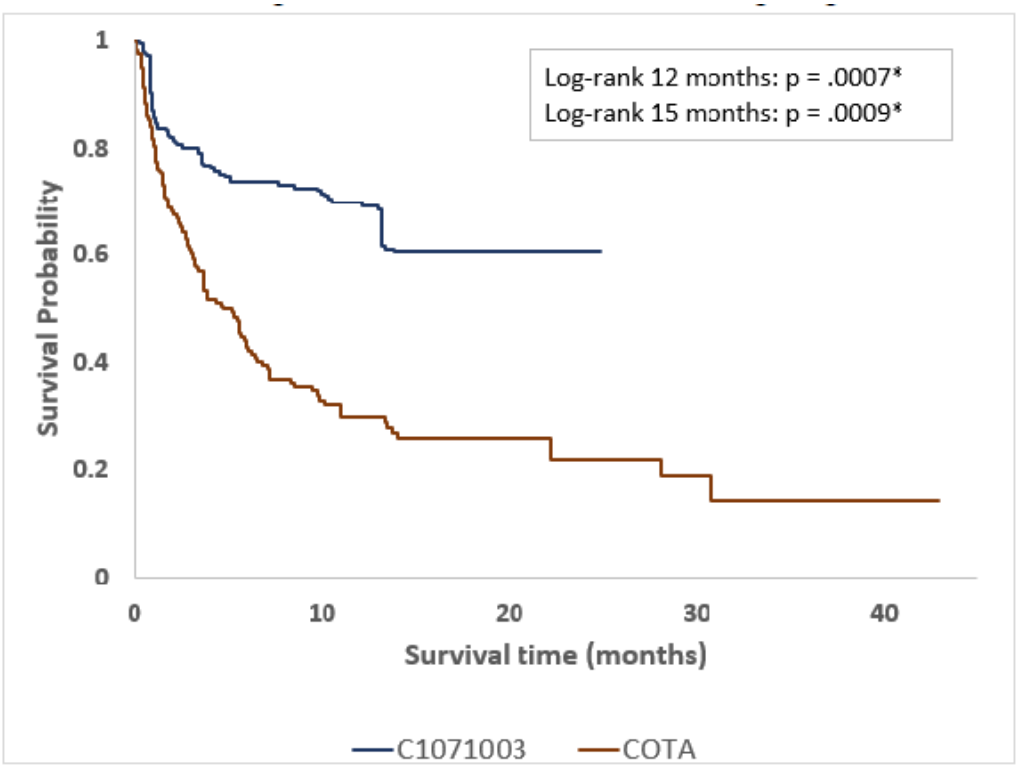
Observaram-se eventos PFS em 53/123 doentes (43,1%) no grupo elranatamab, e em 136/239 doentes (56,9%) no grupo do tratamento à escolha do médico (COTA). O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingido no estudo MagnetisMM-3, e era de 5,26 meses (IC95% 3,25 a 6,28) no estudo COTA.

Constatou-se que em termos de sobrevivência livre de progressão, o pressuposto dos riscos proporcionais foi violado. Por este motivo, não foi usado o modelo de regressão de Cox, tendo sido calculados os modelos de tempo de sobrevivência média restrita (restricted mean survival time models – RMST) ajustada (IPTW).

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo COTA, na análise ajustada, observou-se uma diferença na sobrevivência livre de progressão com significado estatístico, favorecendo elranatamab (diferença RMST aos 24 meses 7,54; IC95% 3,79 a 11,29; P<0,0001).

Estes dados são apresentados na Figura 9.

Figura 9: Sobrevivência livre de progressão (MagnetisMM-3 vs. COTA)



	RMST estimate[1] (CI), months		RMST difference[2] (95% CI)	P-value
	Study C1071003 Cohort A	COTA		
9-month[4]	7.11 (6.05, 8.17)	5.03 (4.45, 5.61)	2.08 (0.88, 3.29)	.0007*
12-month[4]	9.24 (7.75, 10.73)	5.99 (5.21, 6.78)	3.24 (1.56, 4.93)	.0002*
15-month[4]	11.17 (9.26, 13.08)	6.83 (5.84, 7.83)	4.33 (2.18, 6.49)	<.0001*
18-month[4]	12.99 (10.62, 15.35)	7.60 (6.40, 8.81)	5.38 (2.73, 8.04)	<.0001*
24-month[4]	16.62 (13.25, 19.99)	9.08 (7.43, 10.73)	7.54 (3.79, 11.29)	<.0001*

Abbreviations: CI: confidence interval; IPT: inverse-probability of treatment; PFS: Progression-free survival; RMST: restricted mean survival time; RW: real-world

Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência global

Na análise da sobrevivência global, todos os fatores de prognóstico e modificadores de efeito identificados na RSL foram incluídos no modelo.

Observaram-se mortes em 55/123 doentes (44,7%) no grupo elranatamab, e em 171/239 doentes (71,5%) no grupo do tratamento à escolha do médico (COTA). O tempo mediano de sobrevivência global

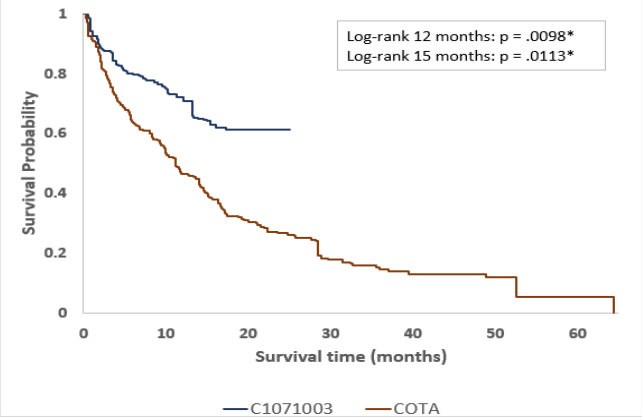
não tinha sido atingido no estudo MagnetisMM-3, e era de 11,24 meses (IC95% 8,51 a 14,29) no estudo COTA.

Constatou-se que em termos de sobrevivência global, o pressuposto dos riscos proporcionais foi violado. Por este motivo, não foi usado o modelo de regressão de Cox, tendo sido calculados os modelos de tempo de sobrevivência média restrita (restricted mean survival time models – RMST) ajustados.

Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo COTA, na análise ajustada, observou-se uma diferença na sobrevivência global com significado estatístico, favorecendo elranatamab (diferença RMST aos 24 meses 5,05; IC95% 1,83 a 8,28; P=0,0021).

Estes dados são apresentados na Figura 10.

Figura 10: Sobrevivência global (estudo MagnetisMM-3 vs. COTA)



	RMST estimate[1] (CI), months		RMST difference[2] (CI)	P-value
	Study C1071003 Cohort A	COTA		
9-month[4]	7.62 (6.78, 8.47)	6.60 (6.11, 7.10)	1.02 (0.04, 2.00)	.0419*
12-month[4]	9.85 (8.63, 11.06)	8.18 (7.48, 8.87)	1.67 (0.27, 3.07)	.0197*
15-month[4]	11.87 (10.28, 13.47)	9.51 (8.62, 10.40)	2.36 (0.54, 4.19)	.0112*
18-month[4]	13.75 (11.75, 15.74)	10.59 (9.51, 11.67)	3.16 (0.89, 5.42)	.0063*
24-month[4]	17.42 (14.54, 20.30)	12.37 (10.93, 13.81)	5.05 (1.83, 8.28)	.0021*

Abbreviations: CI: confidence interval; IPT: inverse-probability treatment; OS: overall survival; RMST: restricted mean survival time; RW: real-world
Notes:
[1]The RMST estimates correspond to the number of months patients in each cohort remain progression-free on average over a specified period following the date of the first dose for Study C1071003 patients and following the initiation of the first line after TCR for RW patients.
[2]Unweighted RMST differences and p-values were obtained using nonparametric Kaplan-Meier estimators, and IPT-weighted RMST differences and p-values were obtained using adjusted RMST proposed by Conner et al.: Conner SC, Sullivan LM, Benjamin EJ, LaValley MP, Galea S, Trinquart L. Adjusted restricted mean survival times in observational studies. Stat Med. 2019 Sep 10;38(20):3832-3860.
[3]Kaplan-Meier estimates obtained from each of five imputed datasets were normalized using a complementary log-log transformation, to satisfy the assumptions of Rubin's pooling rules. The same transformation was applied to the standard errors for each Kaplan-Meier curve, which were obtained using the delta method (Oehlert 1992). The transformed estimates and their standard errors were then analyzed as usual using PROC MIANALYZE, and back-transformed to the original scale to produce a summary Kaplan-Meier plot.

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Tabela 13. ***Benefício adicional por medida de resultado (Estudo MagnetisMM-3 vs. COTA)***

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Sobrevivência global	9	Elranatamab	Terapêutica à escolha do médico	Sugerido		
Qualidade de vida	9	Elranatamab	Terapêutica à escolha do médico	Não provado	Não avaliado	Não claro
Sobrevivência livre de progressão	6	Elranatamab	Terapêutica à escolha do médico	Sugerido		
Taxa de resposta global	4	Elranatamab	Terapêutica à escolha do médico	Sugerido		
Taxa de resposta "*stringent*"	5	Elranatamab	Terapêutica à escolha do médico	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Elranatamab	Terapêutica à escolha do médico	Não provado	Não avaliado	Provável
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Elranatamab	Terapêutica à escolha do médico	Não provado	Não avaliado	Provável
Taxa de eventos adversos de grau 3 e 4	7	Elranatamab	Terapêutica à escolha do médico	Não provado	Não avaliado	Provável
Taxa de eventos adversos	6	Elranatamab	Terapêutica à escolha do médico	Não provado	Não avaliado	Provável

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi inicialmente classificada como baixa para todas as medidas de resultado, como consequência do desenho do estudo (estudo observacional). Adicionalmente, não se observaram motivos para aumentar a classificação da qualidade da evidência em relação a nenhuma das medidas de resultado.

Assim, a qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de elranatamab "em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário, que receberam pelo menos 3 terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica".

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de elranatamab numa única população (doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica), em que a intervenção era elranatamab, e o comparador era tratamento à escolha do médico.

O TAIM submeteu estudos de comparação indireta, ajustada, não ancorada, entre estudos de braço único: o estudo MagnetisMM-3 (elranatamab), e os estudos LocoMMotion, MAMMOTH, Flatiron Health, e COTA (tratamento à escolha do médico). Trata-se de estudos não aleatorizados, que compararam de forma indireta (comparação indireta entre tratamentos, ajustada, não ancorada) os resultados do estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) com os resultados dos estudos comparadores,

cujos dados foram extraídos retrospetivamente de bases de dados eletrónicas de saúde (LocoMMotion, MAMMOTH, Flatiron Health, COTA). Para as comparações indiretas entre o estudo MagnetisMM-3, e os estudos LocoMMotion e MAMOTH foi utilizado o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - matching adjusted indirect comparisons (MAIC), usando dados individuais do estudo MagnetisMM-3 e os dados agregados dos estudos RWPC, usando a ponderação pelo inverso do score de propensão (inverse propensity score) para ponderar o efeito dos tratamentos usados na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis. Para as comparações indiretas entre o estudo MagnetisMM-3 e os estudos Flatiron Health e COTA, foi utilizado o método do efeito médio de tratamento (ATT) após ponderação pelo inverso da probabilidade (IPTW), utilizando dados individuais dos doentes incluídos nos estudos em comparação. Estes cinco estudos incluíram doentes adultos com mieloma múltiplo refratário a três classes de tratamento, e estas comparações indiretas foram inicialmente consideradas relevantes para a presente avaliação.

No que diz respeito à comparação indireta entre elranatamab (estudo MagnetisMM-3) e terapêutica à escolha do médico (utilizando o estudo LocoMMotion), não foram incluídas no modelo as variáveis risco citogenético, tipo de mieloma múltiplo, e sexo, e não são reportadas as diferenças nas variáveis basais entre estudos, após ajustamento (MAIC). Em relação à comparação indireta entre elranatamab (estudo MagnetisMM-3) e terapêutica à escolha do médico (utilizando o estudo MAMMOTH), não foram incluídas no modelo as variáveis doença extra-medular, estado funcional ECOG, depuração de creatinina, e tipo de mieloma múltiplo, e não são reportadas as diferenças nas variáveis basais entre estudos, após ajustamento (MAIC). Relativamente à comparação indireta entre elranatamab (estudo MagnetisMM-3) e terapêutica à escolha do médico (utilizando o estudo Flatiron Health), embora todas as covariáveis indicadoras de prognóstico e modificadoras de efeito mais relevantes identificadas na RSL tenham sido incluídas no modelo, constatou-se que após imputação por MICE e após ajustamento utilizando o efeito médio de tratamento (ATT) após ponderação pelo inverso da probabilidade (IPTW), as covariáveis estado funcional ECOG, tempo desde o diagnóstico, número de linhas prévias de tratamento, índice de comorbilidade de Charlson, estado refratário, e transplantação de medula, continuaram a apresentar uma diferença média padronizada entre estudos superior a 0,2, significando que o ajustamento não funcionou para estas covariáveis. Estes factos limitam a possibilidade de interpretação dos resultados, pelo que os resultados da comparação entre estes estudos, embora descritos neste relatório, foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

O TAIM submeteu ainda uma comparação indireta entre o estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) e o estudo COTA (terapêutica à escolha do médico). Trata-se de um estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta dois estudos de braço único, o estudo MagnetisMM-3 (estudo prospetivo) e o estudo COTA (estudo retrospetivo baseados em dados eletrónicos de saúde), e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva e taxa de resposta completa. Para as comparações indiretas entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo COTA, foi utilizado o método do efeito médio de tratamento (ATT) após ponderação pelo inverso da probabilidade (IPTW), utilizando dados individuais dos estudos em comparação. Considera-se que, dadas as limitações da evidência disponível, o TAIM implementou as medidas de mitigação do risco de viés que eram possíveis. Contudo, isto não invalida o facto de a qualidade da evidência ser considerada baixa.

O estudo MagnetisMM-3 incluiu doentes com mieloma múltiplo refratários a três classes de tratamento. O mesmo critério foi aplicado à base de dados COTA para extração de dados, tendo sido incluídos doentes com mieloma múltiplo refratários a três classes de tratamento, e que iniciaram um novo tratamento após a documentação desta condição. Assim, foi considerado que as populações incluídas nos estudos MagnetisMM-3 (elranatamab) e COTA (terapêutica à escolha do médico), eram razoavelmente representativas da população de interesse.

Observaram-se algumas diferenças nas características basais das populações do estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) e COTA (tratamento à escolha do médico), que foram identificadas como fatores de prognóstico e/ou fatores modificadores de efeito, sendo que o estudo COTA incluía uma maior proporção de doentes de raça branca (73,2% vs. 58,5%), com estado funcional ECOG de 2 (16,3% vs, 5,7%), sem dados de estadio ISS (66,9% vs. 14,6%), e com presença de lesões ósseas (50,6% vs. 27,6%); enquanto o estudo MagnetisMM-3 apresentava maior proporção de doentes com estadio III ISS (20,3% vs. 9,2%), doença penta-refratária (42,3% vs. 18,8%), doença extra-medular (30,9% vs. 13,4%), e transplantação de medula (70,7% vs. 57,3%). Após imputação por MICE e após ajustamento utilizando o efeito médio de tratamento (ATT) após ponderação pelo inverso da probabilidade (IPTW), todas as covariáveis basais identificadas como fatores de prognóstico ou modificadores de efeito mais relevantes mostraram uma diferença média padronizada entre estudos inferior a 0,2, indicando que o ajustamento parece ter homogeneizado as populações dos dois estudos.

Relativamente aos resultados, existe sugestão de que elranatamab apresenta benefício adicional em relação à terapêutica à escolha do médico, em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de

progressão, e taxa de resposta global; e não demonstrou benefício adicional em relação a qualidade de vida, remissão completa “stringent”, e segurança.

Constatou-se que em termos de sobrevivência global, o pressuposto dos riscos proporcionais foi violado. Por este motivo, não foi usado o modelo de regressão de Cox, tendo sido usados os modelos de tempo de sobrevivência média restrita (restricted mean survival time models – RMST) ajustados. Em termos de resultados, e no que diz respeito à sobrevivência global, observaram-se mortes em 55/123 doentes (44,7%) no grupo elranatamab, e em 171/239 doentes (71,5%) no grupo do tratamento à escolha do médico (COTA). O tempo mediano de sobrevivência global não tinha sido atingido no estudo MagnetisMM-3, e era de 11,24 meses (IC95% 8,51 a 14,29) no estudo COTA. Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) e o estudo COTA (terapêutica à escolha do médico), na análise ajustada, observou-se uma diferença na sobrevivência global com significado estatístico, favorecendo elranatamab (diferença RMST aos 24 meses 5,05; IC95% 1,83 a 8,28; P=0,0021).

Constatou-se que em termos de sobrevivência livre de progressão, o pressuposto dos riscos proporcionais foi violado. Por este motivo, não foi usado o modelo de regressão de Cox, tendo sido calculados os modelos de tempo de sobrevivência média restrita (restricted mean survival time models – RMST) ajustada (IPTW). Observaram-se eventos PFS em 53/123 doentes (43,1%) no grupo elranatamab, e em 136/239 doentes (56,9%) no grupo do tratamento à escolha do médico (COTA). O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingido no estudo MagnetisMM-3, e era de 5,26 meses (IC95% 3,25 a 6,28) no estudo COTA. Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo COTA, na análise ajustada, observou-se uma diferença na sobrevivência livre de progressão com significado estatístico, favorecendo elranatamab (diferença RMST aos 24 meses 7,54; IC95% 3,79 a 11,29; P<0,0001).

No que diz respeito à resposta ao tratamento, na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo COTA, observou-se uma diferença na taxa de resposta objetiva com significado estatístico, favorecendo elranatamab: a taxa de resposta objetiva foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico (COTA), respetivamente, 75,7% (IC95% 65,6 a 87,4) e 34,2% (IC95% 27,2 a 43,0) com um risco relativo 2,22 (IC95% 1,69 a 2,90; p<0,0001).

Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, remissão completa “stringent”, ou segurança.

A certeza da evidência foi inicialmente classificada como baixa para todas as medidas de resultado, como consequência do desenho do estudo (estudo observacional). Após avaliação, não se observaram motivos para aumentar a classificação da qualidade da evidência em relação a nenhuma das medidas de resultado. Assim, a qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Conclusões

Foi avaliou o benefício adicional de elranatamab "em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário, que receberam pelo menos 3 terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica".

Concluiu-se que existe sugestão de benefício adicional de elranatamab em comparação com terapêutica à escolha do médico, em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta objetiva; concluiu ainda que não foi demonstrado benefício adicional em relação a qualidade de vida, remissão completa "stringent", ou segurança.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo não aleatorizado, de comparação indireta, não ancorada, ajustada (utilizando o método do efeito médio de tratamento – ATT - após ponderação pelo inverso da probabilidade - IPTW), entre dois estudos de braço único (estudo MagnetisMM-3 [estudo prospetivo] e estudo COTA [estudo retrospetivo baseados em dados eletrónicos de saúde], utilizando dados individuais dos 2 estudos em comparação, que comparou elranatamab com terapêutica à escolha do médico, e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva e taxa de resposta completa, mostrou diferenças com significado estatístico, favorecendo elranatamab, em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta objetiva; não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, remissão completa "stringent", ou segurança.
- Em relação à sobrevivência global, observaram-se mortes em 55/123 doentes (44,7%) no grupo elranatamab (MagnstisMM-3), e em 171/239 doentes (71,5%) no grupo do tratamento à escolha do médico (COTA). O tempo mediano de sobrevivência global não tinha sido atingido no estudo MagnetisMM-3, e era de 11,24 meses (IC95% 8,51 a 14,29) no estudo COTA. Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) e o estudo COTA (terapêutica à escolha do médico), na análise

ajustada, observou-se uma diferença na sobrevivência global com significado estatístico, favorecendo elranatamab (diferença RMST aos 24 meses 5,05; IC95% 1,83 a 8,28; P=0,0021).

- Em relação à sobrevivência livre de progressão, observaram-se eventos PFS em 53/123 doentes (43,1%) no grupo elranatamab, e em 136/239 doentes (56,9%) no grupo do tratamento à escolha do médico (COTA). O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingido no estudo MagnetisMM-3, e era de 5,26 meses (IC95% 3,25 a 6,28) no estudo COTA. Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo COTA, na análise ajustada, observou-se uma diferença na sobrevivência livre de progressão com significado estatístico, favorecendo elranatamab (diferença RMST aos 24 meses 7,54; IC95% 3,79 a 11,29; P<0,0001).
- Em termos de resposta global, a taxa de resposta objetiva foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico (COTA), respetivamente, 75,7% (IC95% 65,6 a 87,4) e 34,2% (IC95% 27,2 a 43,0) com um risco relativo 2,22 (IC95% 1,69 a 2,90; p<0,0001).
- A baixa certeza da evidência disponível dificulta a quantificação da magnitude do efeito do tratamento.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de elranatamab "em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário, que receberam pelo menos 3 terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica".

Concluiu-se que existe sugestão de benefício adicional de elranatamab em comparação com terapêutica à escolha do médico, em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta objetiva; concluiu ainda que não foi demonstrado benefício adicional em relação a qualidade de vida, remissão completa "stringent", ou segurança.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo não aleatorizado, de comparação indireta, não ancorada, ajustada (utilizando o método do efeito médio de tratamento – ATT - após ponderação pelo inverso da probabilidade - IPTW), entre dois estudos de braço único (estudo MagnetisMM-3 [estudo prospetivo] e estudo COTA [estudo retrospetivo baseados em dados eletrónicos de saúde], utilizando dados individuais dos 2 estudos em comparação, que comparou elranatamab com terapêutica à escolha do médico, e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva e taxa de resposta completa, mostrou diferenças com significado estatístico, favorecendo elranatamab, em relação a sobrevivência global,

sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta objetiva; não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, remissão completa "stringent", ou segurança.

- Em relação à sobrevivência global, observaram-se mortes em 55/123 doentes (44,7%) no grupo elranatamab (MagnstisMM-3), e em 171/239 doentes (71,5%) no grupo do tratamento à escolha do médico (COTA). O tempo mediano de sobrevivência global não tinha sido atingido no estudo MagnetisMM-3, e era de 11,24 meses (IC95% 8,51 a 14,29) no estudo COTA. Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) e o estudo COTA (terapêutica à escolha do médico), na análise ajustada, observou-se uma diferença na sobrevivência global com significado estatístico, favorecendo elranatamab (diferença RMST aos 24 meses 5,05; IC95% 1,83 a 8,28; P=0,0021).
- Em relação à sobrevivência livre de progressão, observaram-se eventos PFS em 53/123 doentes (43,1%) no grupo elranatamab, e em 136/239 doentes (56,9%) no grupo do tratamento à escolha do médico (COTA). O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingido no estudo MagnetisMM-3, e era de 5,26 meses (IC95% 3,25 a 6,28) no estudo COTA. Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 e o estudo COTA, na análise ajustada, observou-se uma diferença na sobrevivência livre de progressão com significado estatístico, favorecendo elranatamab (diferença RMST aos 24 meses 7,54; IC95% 3,79 a 11,29; P<0,0001).
- Em termos de resposta global, a taxa de resposta objetiva foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico (COTA), respetivamente, 75,7% (IC95% 65,6 a 87,4) e 34,2% (IC95% 27,2 a 43,0) com um risco relativo 2,22 (IC95% 1,69 a 2,90; p<0,0001).
- A baixa certeza da evidência disponível dificulta a quantificação da magnitude do efeito do tratamento.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento elranatamab no tratamento em monoterapia de doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário (MMRR), que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença com a última terapêutica.

Concluiu-se que existe "sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de elranatamab em relação a terapêutica à escolha do médico".

O estudo considera como comparador a utilização de tratamento à escolha do médico (TEM). Foram considerados vários regimes terapêuticos, identificados por um painel de peritos, que indicou a composição dos diferentes esquemas, correspondentes aos regimes terapêuticos considerados

tratamentos de 4L. De notar que foi assumida uma efeitividade igual para os diferentes regimes, tendo as diferentes opções impacto apenas nos custos.

O horizonte temporal correspondeu ao tempo de vida restante dos doentes (25 anos).

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada com três estádios de saúde mutuamente exclusivos: sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência pós-progressão (PPS) e morte. Os doentes entram no modelo no estádio PFS e recebem tratamento com elranatamab ou com o comparador. A cada ciclo, permanecem no estádio ou transitam para PPS ou para "Morte". Em PPS doentes podem ser tratados com terapêuticas subsequentes ou receber os melhores cuidados de suporte (MCS). A cada ciclo, os doentes estão em risco de transitar para o estádio absorvente "Morte". A probabilidade de estar livre de progressão da doença foi calculada usando a distribuição cumulativa de PFS no modelo. A probabilidade de estar vivo foi calculada a partir da curva cumulativa de sobrevivência global (OS). A diferença entre as curvas OS e PFS foi utilizada para estimar a proporção de pacientes em PPS, a cada ciclo do modelo. O modelo assegura que a proporção de doentes em PFS não é superior à de doentes em OS e que a probabilidade de morte em cada ciclo nunca é inferior à da população geral portuguesa com a mesma idade (dados do INE, 2022). O tempo em tratamento foi estimado no modelo através do uso de uma distribuição de tempo até à descontinuação do tratamento (TTD). Foram considerados ciclos semanais, com correção de meio-ciclo.

A fonte primária de evidência clínica, relativa ao tratamento com elranatamab (Coorte A), foi o estudo MagnetisMM-3- Coorte A, ensaio clínico multicêntrico, de fase 2, sem ocultação, de braço único. Foi desenvolvido um estudo não aleatorizado, de comparação indireta, não ancorada, ajustada (utilizando o método do efeito médio de tratamento – ATT - após ponderação pelo inverso da probabilidade - IPTW), entre o braço único do MagnetisMM-3 e estudo COTA [estudo retrospetivo baseados em dados eletrónicos de saúde dos EUA], utilizando dados individuais dos 2 estudos de "vida real" desenvolvidos pelo TAIM (MagnetisMM-24 e MagnetisMM-31).

Na análise ajustada (ponto de corte dos dados: março de 2023), foi estimada uma redução de 42% (HR: 0,58 [IC95%: 0,35 a 0,96]) do risco de morte com o tratamento com elranatamab vs. TEM. Em relação à PFS, na análise ajustada foi estimada uma redução de 62% (HR: 0,38 [IC95%: 0,22 a 0,65]) do risco de progressão da doença ou morte no tratamento com elranatamab vs. TEM.

Dada a limitação temporal do MAGNETISMM-3, foram estimadas curvas paramétricas para a extrapolação dos dados Kaplan-Meier (KM) no braço elranatamab, para OS, PFS e tempo em tratamento

(TTD). Foram avaliadas as distribuições paramétricas habitualmente consideradas, selecionadas de acordo com os métodos habituais (distribuição Weibull para OS, exponencial para PFS e TTD). A curva de sobrevivência no braço TEM foram obtidas aplicando os HR versus elranatamab estimados na comparação indireta. Os doentes ficam sujeitos apenas à mortalidade geral, sem risco acrescido, sugerindo possível cura. Não foi apresentada evidência clínica para sustentar manutenção de ganhos após descontinuação e possível cura.

O modelo considera os EA de grau 3 ou 4 com ocorrência em mais de 5% dos pacientes em pelo menos um dos braços de tratamento, excetuando-se os EA relacionados à síndrome de libertação de citocinas (SLC) e neurotoxicidade. Para SLC e neurotoxicidade foram considerados todos os graus de severidade, independentemente da frequência, devido ao impacto significativo no consumo de recursos e na qualidade de vida dos pacientes. Os EA incluídos no modelo foram baseados nos resultados do ensaio MagnetisMM-3. Para o comparador TEM, as taxas de incidência foram obtidas da literatura e do protocolo de quimioterapia do SNS inglês (2016).

Para a qualidade de vida em saúde em cada estádio, o estudo utilizou os dados obtidos com a aplicação do EQ-5D-5L dos doentes no MagnetisMM-3, em ciclos alternados. Aos dados do questionário EQ-5D-5L foi aplicada a tarifa portuguesa (utilidades de 0,817 e 0,755 para estádios sem e pós-progressão, respetivamente), igual em ambos braços. Os ponderadores foram estimados com base no Modelo de Medidas Repetidas com Efeitos Mistos (MMRM), e os valores foram ajustados para a idade da coorte.

Para os EA (exceto SLC e neurotoxicidade), a desutilidade foi estimada com base nos dado do ensaio clínico MagnetisMM-3. Esse valor foi multiplicado pela duração dos eventos, em semanas, com dados provenientes da análise IPD do estudo MagnetisMM-3. Para os diferentes graus de neurotoxicidade e SLC, foram utilizadas as desutilidades na literatura. As desutilidades dos EA foram consideradas no primeiro ciclo do modelo.

Foram considerados os seguintes custos diretos: (1) Custos das terapêuticas. Farmacológicos e de administração; (2) Custos de seguimento dos doentes em tratamento; (3) Custos de tratamento de EA; (4) Custos de fim de vida. Foi desenvolvido um painel de peritos portugueses que informou o modelo sobre recursos para monitorizar a doença e EA, sobre a distribuição dos doentes por regimes terapêuticos de 4L (comparador) e frequencias de administração, proporção de doentes tratados, e frequência de administração e duração dos ciclos em 5ª e 6ª linha. Os recursos foram valorizados de acordo com dados oficiais portugueses.

Os membros do painel foram especialistas em hematologia clínica e afiliados a unidades de saúde com experiência no tratamento de MM (43% dos casos). Foi assegurada a diversidade geográfica.

A administração de elranatamab é por via subcutânea e segue um esquema de escalonamento na primeira semana seguida de doses de tratamento completa. Foi assumido que durante o primeiro ciclo de terapêutica ativa as doses de escalonamento tinham um custo de administração de longa duração. Foram considerados os custos da pré-medicação com corticosteroides, anti-histamínicos e antipiréticos recomendada. O modelo considerou intensidade relativa de dose (IDR) estimada em 78,01%, com base no estudo MagnetisMM-3.

O custo dos comparadores foi estimado com base nos regimes elencados pelo painel de peritos no tratamento de doentes com MM submetidos a uma 4ª linha terapêutica O custo incluiu o custo de administração. Foi considerada a intensidade relativa de dose de 90%, correspondente à média da intensidade relativa de dose dos fármacos individuais do regime pomalidomida + daratumab + dexametasona, de acordo com a literatura.

Nas condições do caso de referência, foi assumido que o TEM consiste numa combinação dos diferentes regimes terapêuticos ponderados pela sua probabilidade de utilização identificada pelo painel de peritos. Neste caso, a terapêutica com elranatamab permitiu obter 1,47 LY e 1,18 QALY adicionais. Os ganhos de saúde adicionais ocorrem apenas PFS. Os custos incrementais devem-se principalmente ao custo de aquisição de aquisição de elranatamab.

A incerteza associada aos parâmetros foi explorada em análise de cenários para diferentes parâmetros no modelo. Os resultados são sensíveis às opções de modelização da OS, OFS e TTD, valores de HR para a OS e valores de utilidade.

Considera-se o estudo válido para a tomada de decisão. O medicamento elranatamab não é custo-efetivo no contexto português, sendo os RCEI estimados elevados e marcados por uma forte incerteza relacionada com a eficácia do medicamento, baseada numa evidência baixa, e na extrapolação de dados para o longo prazo, que aumentam substancialmente o RCEI. Assim, não se recomenda o financiamento deste medicamento, exceto se houver uma redução substancial do seu preço.

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de elranatamab "em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário, que receberam pelo menos 3 terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica".

Concluiu-se que existe sugestão de benefício adicional de elranatamab em comparação com terapêutica à escolha do médico, em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta objetiva; concluiu ainda que não foi demonstrado benefício adicional em relação a qualidade de vida, remissão completa "stringent", ou segurança.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo não aleatorizado, de comparação indireta, não ancorada, ajustada (utilizando o método do efeito médio de tratamento – ATT - após ponderação pelo inverso da probabilidade - IPTW), entre dois estudos de braço único (estudo MagnetisMM-3 [estudo prospetivo] e estudo COTA [estudo retrospetivo baseados em dados eletrónicos de saúde], utilizando dados individuais dos 2 estudos em comparação, que comparou elranatamab com terapêutica à escolha do médico, e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva e taxa de resposta completa, mostrou diferenças com significado estatístico, favorecendo elranatamab, em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta objetiva; não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, remissão completa "stringent", ou segurança.
- Em relação à sobrevivência global, observaram-se mortes em 55/123 doentes (44,7%) no grupo elranatamab (MagnstisMM-3), e em 171/239 doentes (71,5%) no grupo do tratamento à escolha do médico (COTA). O tempo mediano de sobrevivência global não tinha sido atingido no estudo MagnetisMM-3, e era de 11,24 meses (IC95% 8,51 a 14,29) no estudo COTA. Na comparação entre o estudo MagnetisMM-3 (elranatamab) e o estudo COTA (terapêutica à escolha do médico), na análise ajustada, observou-se uma diferença na sobrevivência global com significado estatístico, favorecendo elranatamab (diferença RMST aos 24 meses 5,05; IC95% 1,83 a 8,28; P=0,0021).
- Em relação à sobrevivência livre de progressão, observaram-se eventos PFS em 53/123 doentes (43,1%) no grupo elranatamab, e em 136/239 doentes (56,9%) no grupo do tratamento à escolha do médico (COTA). O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingido no estudo MagnetisMM-3, e era de 5,26 meses (IC95% 3,25 a 6,28) no estudo COTA. Na comparação entre o estudo

MagnetisMM-3 e o estudo COTA, na análise ajustada, observou-se uma diferença na sobrevivência livre de progressão com significado estatístico, favorecendo elranatamab (diferença RMST aos 24 meses 7,54; IC95% 3,79 a 11,29; P<0,0001).

- Em termos de resposta global, a taxa de resposta objetiva foi, nos grupos elranatamab e terapêutica à escolha do médico (COTA), respetivamente, 75,7% (IC95% 65,6 a 87,4) e 34,2% (IC95% 27,2 a 43,0) com um risco relativo 2,22 (IC95% 1,69 a 2,90; p<0,0001).

A baixa certeza da evidência disponível dificulta a quantificação da magnitude do efeito do tratamento.

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, aplicável ao presente procedimento por força do n.º 1 do artigo 60.º do Decreto-Lei n.º 118/2026, de 17 de junho.

12. Referências bibliográficas

Pfizer. Elranatamab. Indirect Treatment Comparison Report. Matching-adjusted indirect treatment comparison (MAIC) of elranatamab versus approved therapies for the treatment of patients with multiple myeloma who are exposed or refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory drug, and one anti-CD38 monoclonal antibody. 1 September 2023

Pfizer. Non-interventional (ni) final study report (C1071024). Comparative Effectiveness of Elranatamab (PF-06863135) in Clinical Study C1071003 Versus Standard of Care (SOC) in Real-World (RW) External Control Arms in Patients with Triple-Class Refractory (TCR) Multiple Myeloma (MM). 7 December 2022

Pfizer. NON-INTERVENTIONAL (NI) FINAL STUDY REPORT (C1071031). Comparative Effectiveness of Elranatamab (PF-06863135) in Clinical Study C1071003 Versus Standard of Care (SOC) in Real-World (RW) External Control Arms in Patients with Triple-Class Refractory (TCR) Multiple Myeloma (MM). 8 August 2023