

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DARZALEX (DARATUMUMAB)

Em combinação com bortezomib, melfalano e prednisona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente, não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais

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

14/04/2022

Darzalex (Daratumumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/03/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Daratumumab

Nome do medicamento: Darzalex

Apresentação(ões):

1 frasco para injetáveis contendo 5 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml - nº registo 5682323

1 frasco para injetáveis contendo 20 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml - nº registo 5682331

1 frasco para injetáveis contendo 15 ml de solução injetável, doseada a 120 mg/ml – nº registo 5797063

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

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Em combinação com bortezomib, melfalano e prednisona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente, não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Darzalex (Daratumumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *em combinação com bortezomib, melfalano e prednisona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente, não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais.*

Face ao comparador VMP (bortezomib, melfalano e prednisona) conclui-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado major de daratumumab em associação com bortezomib, melfalano e

Darzalex (Daratumumab)

prednisona, apenas para a subpopulação de doentes sem presença de alteração citogenética de alto risco.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:

DARZALEX está indicado em associação com bortezomib, melfalano e prednisona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) não tratado previamente, não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE), apenas para a subpopulação de doentes sem presença de alteração citogenética de alto risco.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, atendendo aos valores custo-efetividade incremental associados à introdução do medicamento daratumumab no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, e tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

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

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

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

O tratamento destes doentes é habitualmente estratificado pela idade e a capacidade de tolerar quimioterapia intensiva. Nos doentes considerados não candidatos a quimioterapia intensiva, a

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

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

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O daratumumab é um anticorpo monoclonal IgGk dirigido à proteína CD38, uma proteína transmembranar expressa na superfície das células da linhagem mielóide, entre outros tecidos. A proteína CD38 apresenta actividade enzimática bem como um papel activo na regulação da adesão celular e transdução de sinal. O daratumumab mostrou ser um inibidor potente do crescimento in vitro das células tumorais que expressam CD38, induzindo a lise celular através de mecanismos como a citotoxicidade mediada por células dependentes do complemento, apoptose directa através da formação de complexos de ataque à membrana e, finalmente, por fagocitose mediada pelo complemento. Um subconjunto de células supressoras de origem mielóide (CD38 + CSDM), células T reguladoras (CD38 + Tregs) e células B (CD38 + Bregs) são ainda suscetíveis à lise celular mediada pelo daratumumab.

No contexto do doente adulto com mieloma múltiplo não tratado previamente, e não elegível para transplante autólogo de células estaminais, podem ser considerados os seguintes esquemas:

- Bortezomib, melfalano e prednisona (VMP);
- Lenalidomida e dexametasona em baixa dose (Rd), este último aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (AEM) apenas até evidência de progressão de doença;
- Melfalano, prednisona e talidomida (MPT).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Indicação/Subpopulação	Intervenção	Comparador
Mieloma múltiplo em 1ª linha em doentes sem indicação para quimioterapia intensiva e sem alterações citogenéticas de alto risco.	<u>Daratumumab</u> + VMP	VMP
Mieloma múltiplo em 1ª linha em doentes sem indicação para quimioterapia intensiva e com alterações citogenéticas de alto risco.	<u>Daratumumab</u> + VMP	VMP

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

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

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

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de Eficácia	
Sobrevivência global	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	Importante
Taxa de resposta	Importante
Qualidade de vida	Crítico
Medidas de Segurança	
Eventos adversos grau 3 ou 4	Crítico
Eventos adversos	Importante
Mortalidade por eventos adversos	Crítico
Abandono do estudo por toxicidade	Crítico

Tabela 2 - *Outcomes* e classificação da sua importância

5. Descrição dos estudos avaliados

Foi analisada a evidência submetida pela empresa, sendo considerado relevante para a avaliação um estudo de fase III (ALCYONE¹).

Estudo ALCYONE¹

Estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado, aberto, com a finalidade de comparar a eficácia de DVMP vs. VMP em termos de sobrevivência livre de progressão (SLP) em doentes recém-diagnosticados com MM não elegíveis para TACE.

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com idade ≥ 18 anos, com MM recém diagnosticado, sem indicação para quimioterapia de alta intensidade com transplante devido a i) ≥ 65 anos de idade, ou ii) < 65 anos de idade, por existência de comorbilidades que não permitiam a quimioterapia de alta intensidade e transplante.

Os doentes tinham de ter MM diagnosticado de acordo com: - critérios de diagnóstico CRAB - $\geq 10\%$ de células plasmáticas monoclonais na medula óssea durante o curso da doença, ou presença de plasmocitoma confirmado por biópsia. A doença mensurável na triagem, definida por: - MM IgG: nível sérico de proteína-M $\geq 1,0\text{g/dL}$ ou nível de proteína-M na urina $\geq 200\text{mg}/24\text{h}$ ou - MM IgA, IgD, IgE, IgM: nível sérico de proteína-M $\geq 0,5\text{g/dL}$ ou nível de proteína-M na urina $200\text{mg}/24\text{h}$ ou - MM de cadeias leves sem doença mensurável no soro ou urina: Ig FLC séricas $\geq 10\text{mg/dL}$ e rácio anormal de FLC Ig kappa lambda séricas. Os doentes tinham de apresentar uma pontuação do ECOG performance status de 0, 1 ou 2.

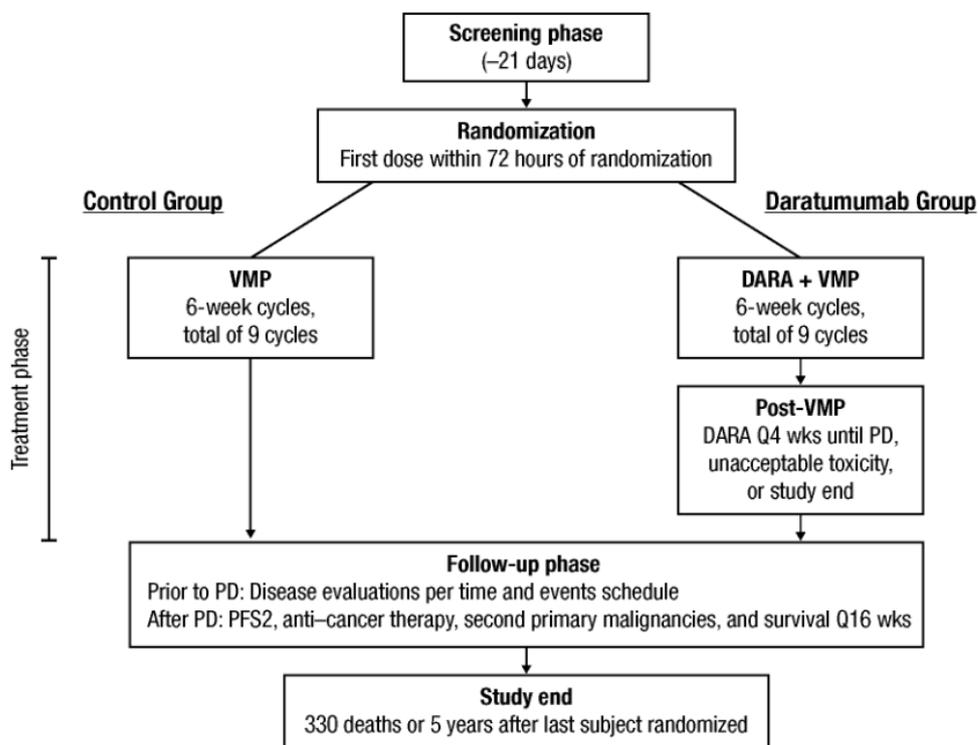
Foram excluídos doentes com diagnóstico de amiloidose primária, MGUS ou SMM; doentes com diagnóstico de doença de Waldenström, ou outras condições com presença de proteína-M IgM na ausência de infiltração de plasmócitos com lesões ósseas; doentes com histórico ou que estivessem em terapêutica sistémica ou TACE para o MM, com exceção de uso em emergência de corticosteroides (equivalente a dexametasona $40\text{mg}/\text{dia}$ durante ≤ 4 dias) antes do tratamento. Foram também excluídos doentes com neuropatia periférica ou dor neuropática de grau 2 ou superior, ou síndrome POEMS.

Desenho do estudo

O estudo multicêntrico de fase III aleatorizado, controlado, aberto, com a finalidade de comparar a eficácia de DVMP vs. VMP em termos de sobrevivência livre de progressão (SLP) em doentes recém-diagnosticados com MM não elegíveis para TACE.

Os doentes foram estratificados por estadiamento pela ISS (I, II ou III), região geográfica (Europa vs. outros) e idade (<75 vs ≥75 anos de idade). Os estádios eram determinados com base nos níveis de albumina e β2-microglobulina).

A aleatorização foi num rácio 1:1 (braço A (VMP) ou braço B (DVMP)). Durante a fase de tratamento, todos os doentes receberam até 9 ciclos do regime VMP (1 ciclo = 6 semanas) com ou sem daratumumab.



VMP, bortezomib, melphalan, and prednisone; DARA, daratumumab; Q4 wks, every 4 weeks; PD, progressive disease; PFS2, progression-free survival on the next line of therapy; Q16 wks, every 16 weeks.

Figura 1 – Desenho do estudo

Após os 9 ciclos de VMP, os doentes do braço controlo iniciavam a fase de *follow-up*, enquanto os doentes do braço do daratumumab continuavam a receber daratumumab a cada 4 semanas até progressão, toxicidade inaceitável ou término do estudo.

Após descontinuação de daratumumab, os doentes do braço do daratumumab iniciavam a fase de *follow-up*.

De acordo com o planeamento do estudo, o final do estudo seria quando 330 doentes falecessem ou 5 anos após a randomização do último doente (o que acontecesse primeiro).

Outcomes

O *outcome* primário foi a sobrevida livre de progressão.

Foram *outcomes* secundários os seguintes: taxa de resposta; resposta parcial muito boa; resposta completa; doença residual mínima negativa; sobrevivência global; melhor resposta proteína-M; TTP; TTR; TTNT; PFS2; DOR; *outcomes* reportados pelos doentes medidos por: i) o Questionário EORTC-QLQ-C30; ii) Questionário EQ-5D-5L; utilização de recursos em saúde.

Foram ainda avaliados os seguintes *outcomes* exploratórios: avaliação dos biomarcadores preditivos de resposta e de resistência à terapêutica; avaliação da durabilidade da MRD negativa.

Foi ainda avaliada a segurança e a tolerabilidade.

Análise estatística

O cálculo da amostra baseou-se numa SLP de 21 meses para o braço VMP (extrapolado do estudo VISTA onde a SLP foi de 18.3 meses). Assumiu-se uma redução do risco de progressão da doença ou morte de 27.6%, ou seja, um HR (VMP vs. DVMP) de 0.724, o que origina uma SLP de 29 meses para o braço D-VMP. Um total de 360 eventos de SLP serão necessários, para obter um poder de 85% com log-rank test (*two-sided alpha*=0.05). Estimou-se uma taxa de abandonos de 5%. Com um período de 20 meses, acrescido de 21 meses de *follow-up*, o tamanho da amostra será de 700 doentes (350/por braço de tratamento).

O *follow-up* para a SG continuará até ter 330 mortes. A variável primária foi estimada pelo método de Kaplan-Meier, e o efeito do tratamento (HR, IC 95%) pela regressão de Cox. Nas variáveis secundárias utilizou-se um procedimento hierarquizado para melhor controlo do erro alfa, com nível de significância bilateral de 0.05.

Estavam planeadas duas análises interinas, a 1ª após cerca de 100 doentes terem sido tratados durante pelo menos 2 ciclos ou terem descontinuado o tratamento e com o objetivo de avaliar a segurança; a 2ª análise interina, após ocorrência de aproximadamente 216 eventos relacionados com PFS (60% do total de eventos relacionados com PFS) e com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança cumulativas. Os resultados da 2ª análise interina foram objeto de publicação em dezembro de 2017 no NEJM, após ocorrência de 64% (231/360) do total de eventos de SLP planeados.

Fluxo dos doentes no estudo

Foram incluídos 706 doentes no estudo.

A Figura 2 mostra o fluxo dos doentes no estudo.

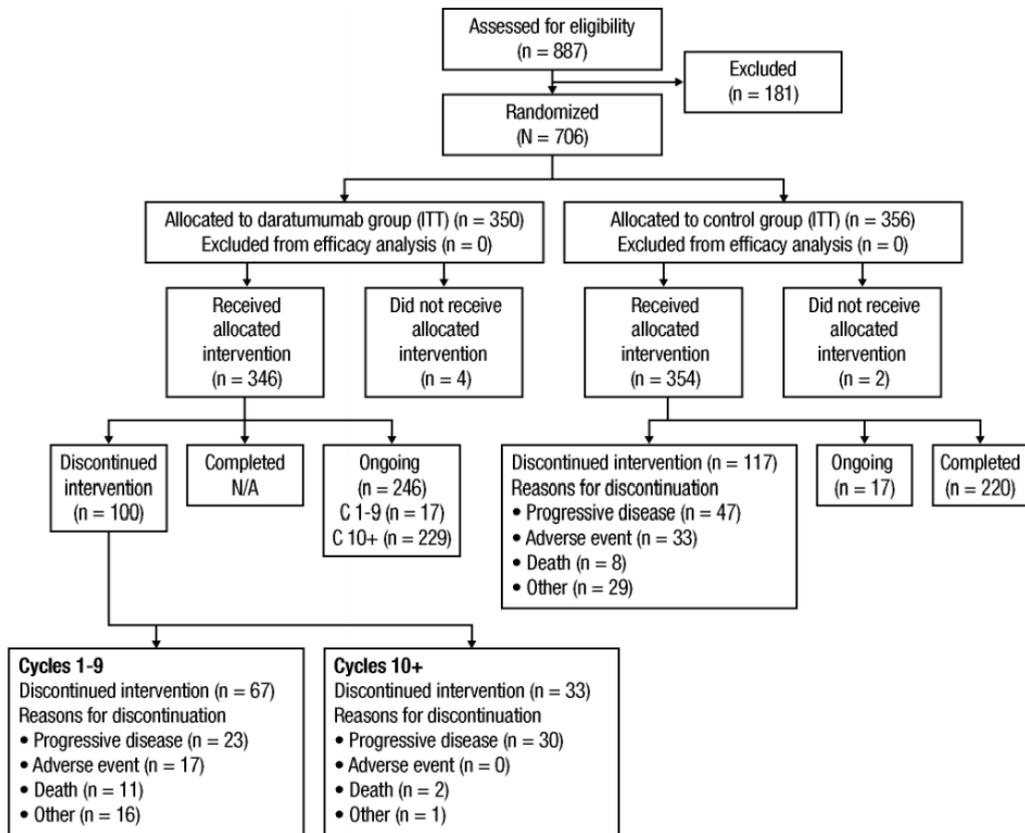


Figura 2 – Fluxo dos doentes no estudo

Um total de 700 doentes (346 no braço daratumumab e 354 no braço de controlo) receberam a intervenção delineada. Na data de *cutoff* de 12 junho de 2017, um total de 276 doentes (79.8%) no braço daratumumab e 220 doentes (62.1%) no braço controlo tinham completado 9 ciclos de bortezomib, melfalano e prednisona; 17 doentes em cada grupo ainda estavam a receber tratamento com bortezomib, melfalano e prednisona. No final dos 9 ciclos, todos os doentes no braço de controlo paravam o tratamento, enquanto os doentes no braço daratumumab continuavam a receber daratumumab em monoterapia. Nos primeiros 9 ciclos, 19.4% dos doentes no braço daratumumab e 33.1% dos doentes no braço controlo descontinuaram o tratamento. A percentagem de doentes que descontinuou o tratamento devido a progressão da doença, eventos adversos ou morte, foi, para o braço daratumumab e braço controlo, respetivamente, de 6.6% vs. 13.3% (progressão doença) e de 4.9% vs. 9.3% (eventos adversos), e 3.2% vs. 2.3% (morte). Após o ciclo 9, a descontinuação no braço daratumumab ocorreu essencialmente por progressão da doença (8.7%) e morte (0.6%).

A duração mediana do tratamento foi de 14.7 meses (63.9 semanas) no braço daratumumab e 12.0 meses (52.1 semanas) no braço controlo. A mediana da intensidade relativa de dose (a soma de todas as doses recebidas em todos os ciclos dividida pelo número de ciclos de tratamento) com bortezomib e melfalano foi o mesmo em ambos os braços de tratamento (bortezomib, 5.5 mg/m² por ciclo [num máximo potencial de dose de 10.4 mg por m² no ciclo, 5.2 mg por m² ciclos 2-9]; melfalano, 35.0 mg por m² por ciclo [num máximo potencial de dose de 36 mg por m² por ciclo]). No braço daratumumab os equivalentes de prednisona foram calculados devido à utilização de outros glucocorticoides. A mediana da intensidade de dose equivalente de prednisona no braço daratumumab foi de 251.8 mg por m² por ciclo, e no braço controlo foi de 237.3 mg por m² por ciclo (num máximo potencial de dose de prednisona de 240 mg por m² por ciclo). A mediana relativa da intensidade de dose de daratumumab foi de 30.9 mg/Kg/por ciclo (95.7 mg por kg no ciclo 1, 32.0 mg por ciclo nos ciclos 2-9, e 16.0 mg por kg por ciclo nos ciclos ≥10). A dose mediana cumulativa de bortezomib foi de 46.9 mg por m² no braço daratumumab e de 42.2 mg no braço controlo.

Características basais

A Tabela 3 mostra as características basais dos doentes do estudo.

Characteristic	Daratumumab Group (N = 350)	Control Group (N = 356)
Age		
Median (range) — yr	71.0 (40–93)	71.0 (50–91)
Distribution — no. (%)		
<65 yr	36 (10.3)	24 (6.7)
65–74 yr	210 (60.0)	225 (63.2)
≥75 yr	104 (29.7)	107 (30.1)
ECOG performance status — no. (%)[†]		
0	78 (22.3)	99 (27.8)
1	182 (52.0)	173 (48.6)
2	90 (25.7)	84 (23.6)
ISS disease stage — no. (%)[‡]		
I	69 (19.7)	67 (18.8)
II	139 (39.7)	160 (44.9)
III	142 (40.6)	129 (36.2)
Cytogenetic profile — no./total no. (%)[§]		
Standard risk	261/314 (83.1)	257/302 (85.1)
High risk [¶]	53/314 (16.9)	45/302 (14.9)
Median time since initial diagnosis of multiple myeloma (range) — mo	0.8 (0.1–11.4)	0.8 (0.1–25.3)

Tabela 3 - Características basais dos doentes do estudo

Resultados de eficácia

Existem resultados da 2ª análise interina, com uma duração de *follow-up* de 16.5 meses publicados. Na altura da data de corte, a progressão de doença ou morte tinha ocorrido em 88 doentes (25.1%) no braço daratumumab versus 143 doentes (40.2%) no braço controlo. O HR para progressão de doença ou morte no braço daratumumab versus braço controlo foi de 0.50 (95% IC, 0.38-0.65; P<0.001). A estimativa da SLP pelo método de Kaplan–Meier aos 12 meses foi de 86.7% (95% IC, 82.6-89.9) no braço daratumumab e 76.0% (95% IC, 71.0-80.2) no braço controlo; aos 18 meses foi 71.6% (95% IC, 65.5-76.8) no braço daratumumab e 50.2% (95% IC, 43.2-56.7) no braço controlo. A mediana da SLP não foi alcançada no braço daratumumab, enquanto no braço controlo foi de 18.1 meses (95% IC, 16.5-19.9) (Figura 3).

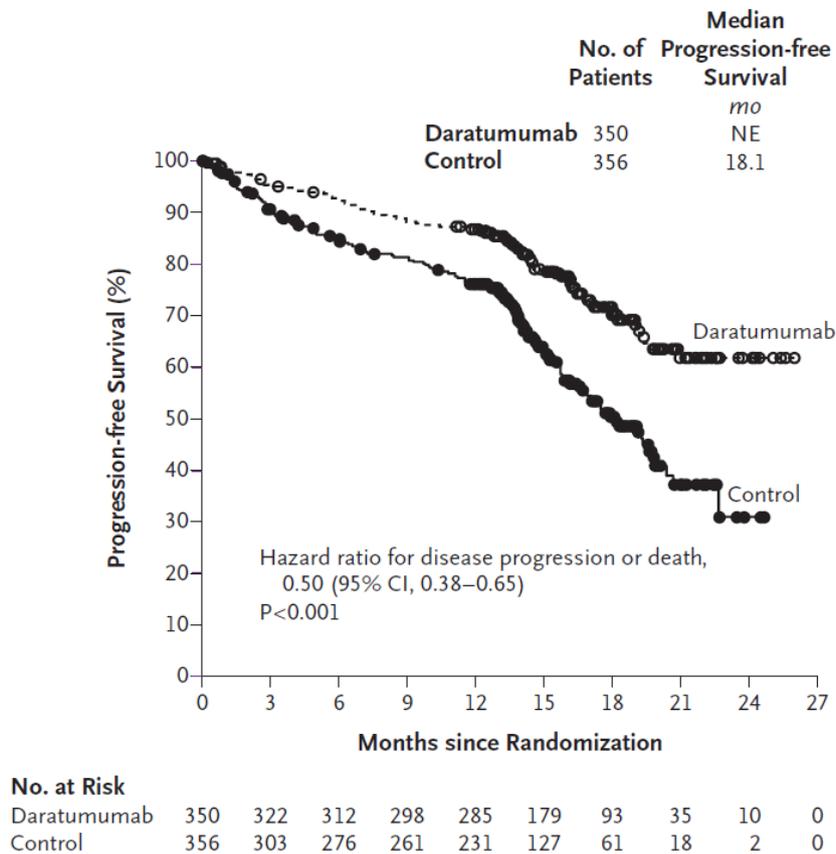


Figura 3 - PFS do estudo

As análises pré-especificadas por subgrupos nos doentes com perfil citogenético standard a PFS foi significativamente melhor a favor do grupo do daratumumab, sendo NA para o grupo do daratumumab e 17,4 meses no grupo controlo com um HR 0,39 (IC 95% 0,28 a 0,55). No subgrupo com perfil citogenético de alto risco não existiu diferença significativa entre os grupos, sendo a SLP de 18,0 meses

Darzalex (Daratumumab)

no grupo do daratumumab e 18,1 meses no grupo controlo, com um HR de 0,78 (IC 95% 0,43 a 1,43) (Figura 4).

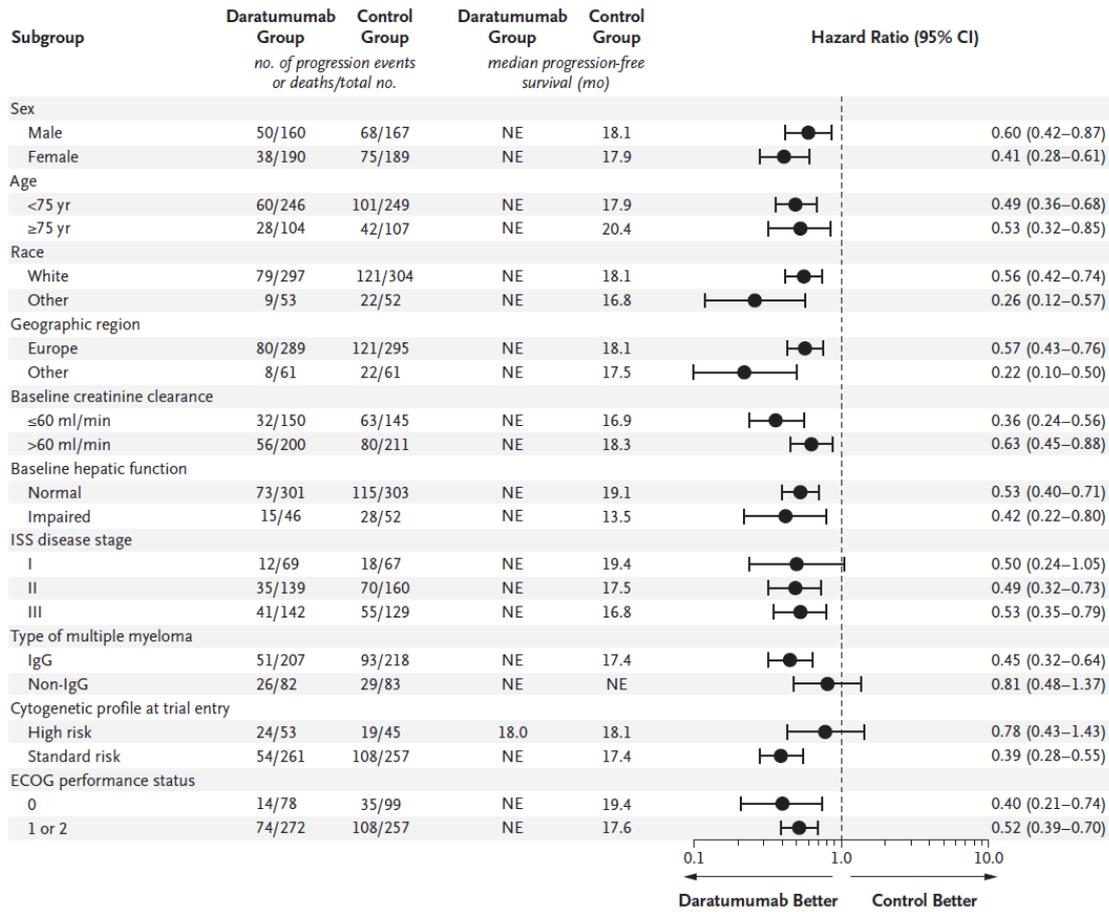


Figura 4 - Análise da PFS de acordo com os subgrupos pré-especificados

A Tabela 4 mostra os resultados das taxas de resposta do estudo.

Variable	Daratumumab Group (N=350)	Control Group (N=356)	P Value
Overall response			
No. with response	318	263	—
Rate — % (95% CI)	90.9 (87.3–93.7)	73.9 (69.0–78.4)	<0.001†
Best overall response — no. (%)			
Complete response or better	149 (42.6)	87 (24.4)	<0.001†
Stringent complete response‡	63 (18.0)	25 (7.0)	—
Complete response	86 (24.6)	62 (17.4)	—
Very good partial response or better	249 (71.1)	177 (49.7)	<0.001†
Very good partial response	100 (28.6)	90 (25.3)	—
Partial response	69 (19.7)	86 (24.2)	—
Stable disease	20 (5.7)	76 (21.3)	—
Progressive disease	0	2 (0.6)	—
Response could not be evaluated	12 (3.4)	15 (4.2)	—
Negative status for minimal residual disease — no. (%)§	78 (22.3)	22 (6.2)	<0.001¶

Tabela 4 - Taxas de resposta do estudo

Na altura da publicação do estudo, com uma duração de *follow-up* de 16.5 meses, os dados da sobrevivência global eram imaturos, a morte tinha ocorrido em 45 doentes e 48 doentes no braço controlo, sendo que a mediana não foi atingida em ambos os braços (Figura 5).

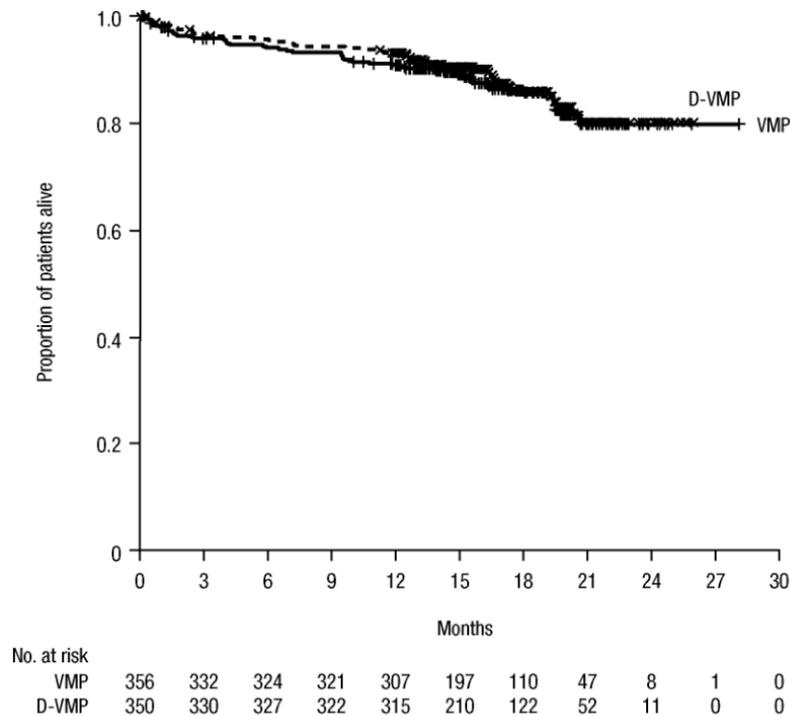


Figura 5 - Sobrevivência global no estudo na altura do *cut off*

Resultados de segurança

O evento adverso mais comum (em $\geq 20\%$ dos doentes em cada grupo) foi a neutropenia (49.7% no braço daratumumab e 52.5% no braço controlo), trombocitopenia (48.8% e 53.7%, respetivamente), neuropatia periférica sensorial (28.3% e 34.2%, respetivamente), anemia (28.0% e 37.6%, respetivamente), infeções do trato respiratório superior (26.3% e 13.8%, respetivamente), diarreia (23.7% e 24.6%, respetivamente), pirexia (23.1% e 20.9%, respetivamente), e náusea (20.8% e 21.5%, respetivamente).

Os eventos adversos mais frequentes de grau 3 ou 4 (em $\geq 10\%$ dos doentes em cada braço) foram hematológicos, incluindo neutropenia (39.9% dos doentes no braço daratumumab e 38.7% no braço controlo), trombocitopenia (34.4% e 37.6%, respetivamente) e anemia (15.9% e 19.8%, respetivamente).

A taxa de infeções de grau 3 ou 4 foi maior no braço daratumumab que no braço controlo (23.1% vs. 14.7%); a infeção mais frequente foi a pneumonia (11.3% o braço daratumumab vs. 4.0% no braço

controlo). A morte por infeção ocorreu em 5 doentes no braço daratumumab (1.4%) vs. 4 doentes no braço controlo (1.1%).

Os eventos adversos graves ocorreram em 41.6% dos doentes no braço daratumumab e 32.5% no braço controlo. A pneumonia (10.1% no braço daratumumab e 3.1%, no braço controlo) foi o evento adverso mais frequente.

A taxa de descontinuação do tratamento por reações adversas foi de 4.9% no braço daratumumab e de 9.0% no braço controlo.

Estudo ALCYONE – Resultados referentes a follow-up de 27,8 meses (até outubro de 2018)

Resultados de eficácia

Com base numa mediana de follow-up de 27,8 meses, foi observado um total de 357 (134 em DVMP e 223 em VMP) eventos relacionados com a SLP. Verificou-se vantagem significativa na SLP dos doentes do grupo DVMP comparativamente aos doentes do grupo VMP (HR: 0,43; IC a 95%: 0,35, 0,54; $p < 0,0001$); o risco de progressão de doença ou morte foi reduzido em 57%. O valor-p cruzou o limite O'Brien Fleming de 0,0103 para a SLP, estabelecendo assim a superioridade de DVMP sobre VMP relativamente à SLP. A mediana de SLP não foi alcançada no grupo DVMP, comparativamente aos 19,12 meses do grupo VMP.

Para um follow-up mediano de 27,8 meses, a mediana da SG não foi alcançada em nenhum braço. Verificaram-se 59 mortes no braço daratumumab e 83 mortes no braço controlo. Verificou-se vantagem na SG nos doentes tratados com daratumumab comparativamente ao braço controlo (HR: 0.92; IC a 95%: 0.48, 0.94; $p = 0.0196$); o risco de morte foi reduzido em 33% com a utilização do daratumumab.

Subpopulação 1: Mieloma múltiplo em 1ª linha em doentes sem alteração citogenética de alto risco

Esta subpopulação corresponde à subpopulação sem alterações citogenéticas de alto risco (*risco standard*). Os dados presentes desta subpopulação no estudo publicado no NEJM são referidos apenas à SLP; para as outras variáveis, no estudo no NEJM, não foram presentes dados específicos para esta subpopulação de *risco standard*. Todavia, o Titular de AIM apresentou dados relativos a um *follow-up* de 27.8 meses do estudo ALCYONE para os 261 doentes do grupo DVMP e 257 doentes do grupo VMP que não apresentam alto risco citogenético.

Com 27.8 meses de *follow-up*, a mediana da SG não foi atingida em nenhum dos braços. Verifica-se vantagem no braço daratumumab sobre o braço controlo, HR=0.54 (IC a 95% de 0.36 a 0.82; p=0.0040) (Figura 6).

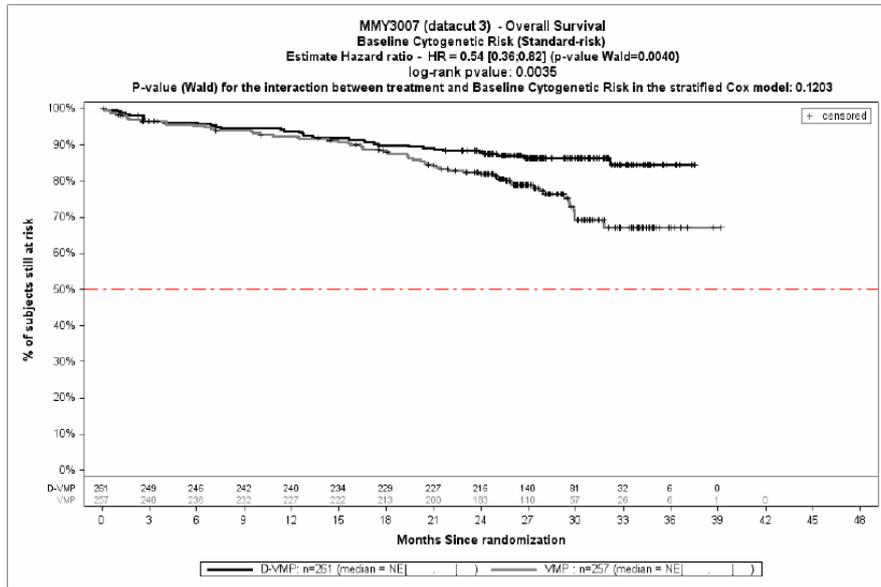


Figura 6 – Sobrevivência global no grupo dos doentes sem mutações citogenéticas de alto risco.

Com 27.8 meses de *follow-up*, a mediana da SLP dos doentes do braço DVMP ainda não foi atingida, comparativamente a 18.89 meses de mediana de PFS dos doentes no grupo VMP. Verifica-se vantagem no braço daratumumab sobre o braço controlo (HR: 0.35; IC a 95%: 0.26; 0.45; valor-p < 0.0001) (Figura 7).

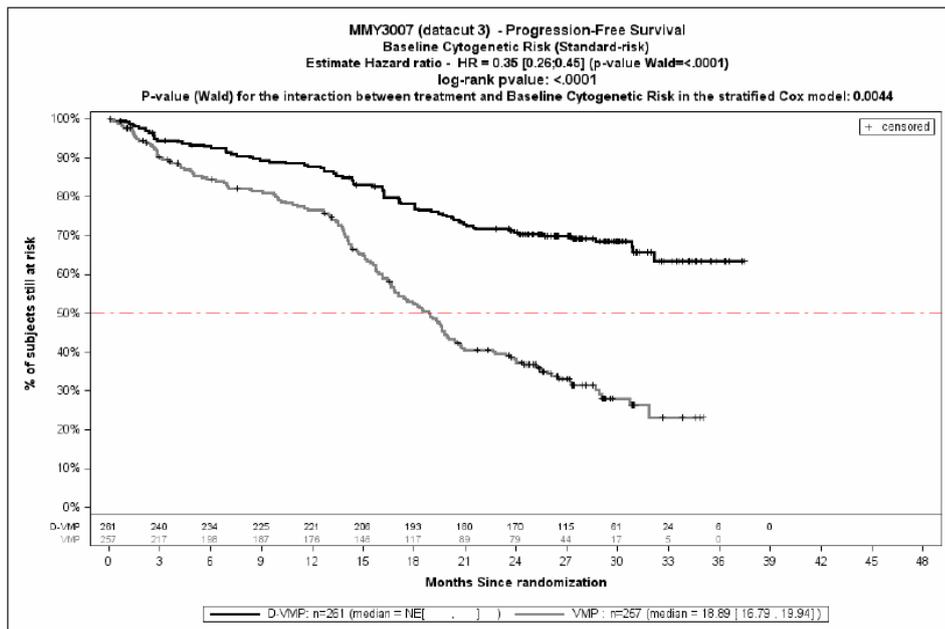


Figura 7 – PFS o grupo de doentes sem mutação citogenética de alto risco.

Na taxa de resposta, com 27.8 meses de *follow-up*, verifica-se vantagem no braço daratumumab sobre o braço controlo (ORR: 91.2% vs. 71.6%, respetivamente; OR: 4.08; IC a 95%: 2.44, 6.81; $p < 0,0001$).

Relativamente à qualidade de vida, com 27.8 meses de *follow-up*, foi observada uma mudança de 10 pontos na subescala do GHS do EORTC-QLQ-C30 em 64.8% e 56.0% dos doentes nos grupos DVMP e VMP, respetivamente (OR: 1.38; IC a 95%: 0.97, 1.97). As melhorias clínicas observadas no EQ-5D-5L *utility score* e no EQ-5D-5L *visual analogue score* (VAS) foram comparáveis entre os dois grupos de tratamento (EQ-5D *utility score*: DVMP 60.2% vs. VMP 54.1%; EQ-5D VAS: DVMP 62.5% vs. VMP 54.1%). Os dados de segurança aos 27.8 meses de *follow-up* encontram-se referidos na tabela 5.

	Proporção de doentes, n (%)	
	VMP (n=256)	DVMP (n=258)
Qualquer TEAE	248 (96.9%)	248 (96.1%)
TEAE grau 3/4	207 (80.9%)	196 (76.0%)
TEAE grave	85 (33.2%)	110 (42.6%)
TEAE causador de descontinuação	27 (10.5%)	16 (6.2%)
TEAE causador de morte	11 (4.3%)	15 (5.8%)

Tabela 5 – Dados de segurança aos 27,8 meses de FUP.

Subpopulação 2: Mieloma múltiplo em 1ª linha em doentes com alteração citogenética de alto risco

A empresa apresentou dados relativos a um *follow-up* de 27.8 meses do estudo ALCYONE, para 53 doentes do grupo DVMP e 45 doentes do grupo VMP que apresentavam alto risco citogenético (subpopulação 2), e que corresponderam a 15% e 13% dos doentes incluídos no estudo ALCYONE e a 17% e 15% dos doentes cujo perfil citogenético foi avaliado.

Com 27.8 meses de *follow-up*, a mediana da SG não foi atingida em nenhum dos braços do estudo, sendo o HR 1.11 (IC a 95% 0.51-2.41) (Figura 8).

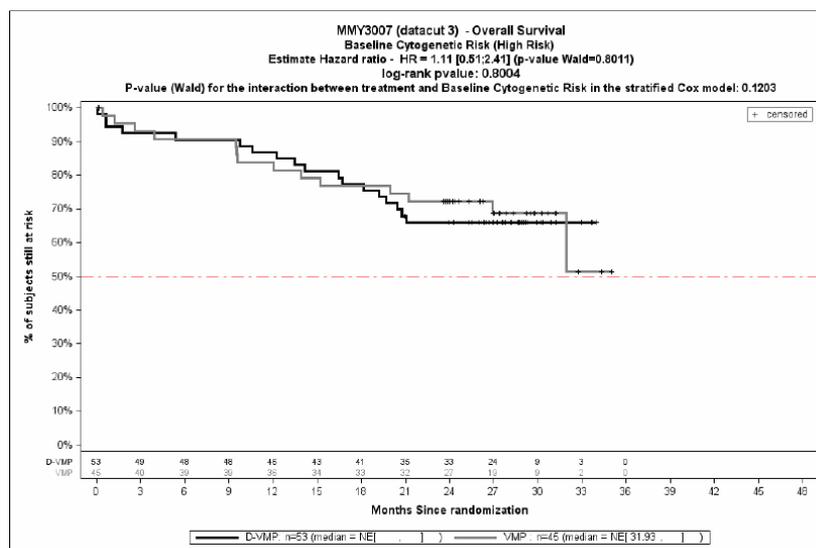


Figura 8 – Sobrevivência global no grupo dos doentes com mutações citogenéticas de alto risco.

Com 27.8 meses de *follow-up*, a mediana da SLP no braço daratumumab foi de 19.22 meses, comparativamente a 17.97 meses no braço controlo (HR: 0.76; IC a 95%: 0.44; 1.33; valor-p = 0.3422) (Figura 9).

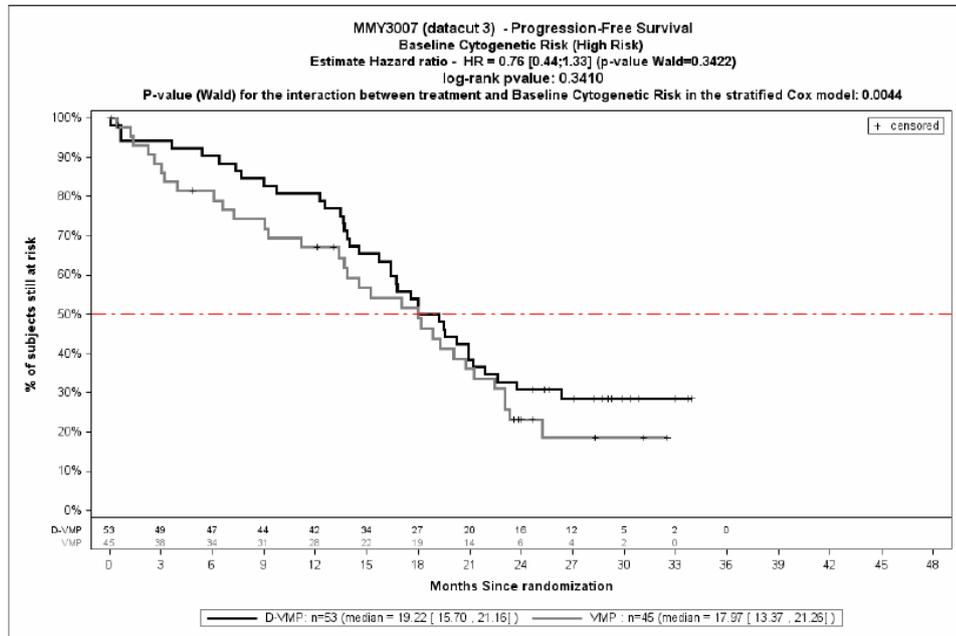


Figura 9 – PFS o grupo de doentes com mutação citogenética de alto risco.

Com 27.8 meses de *follow-up*, no braço daratumumab verificou-se maior proporção de doentes a atingir uma resposta comparativamente aos doentes do braço controlo (ORR: 92.5% vs. 73.3%, respetivamente; OR: 3.58; IC a 95%: 1.08, 11.86; p=0,0544).

Com 27.8 meses de *follow-up*, foram observadas mudanças de 10 pontos nas várias subescalas de EORTC-QLQ-C30, em percentagens semelhantes para os dois braços de tratamento. As melhorias clínicas observadas no EQ-5D-5L *utility score* e no EQ-5D-5L *visual analogue score* (VAS) foram comparáveis entre os dois grupos de tratamento (EQ-5D *utility score*: DVMP 54.7% vs. VMP 57.8%; EQ-5D VAS: DVMP 64.2% vs. VMP 60.0%).

Os dados de segurança aos 27.8 meses de *follow-up* encontram-se referidos na tabela 6.

	Proporção de doentes, n (%)	
	VMP (n=45)	DVMP (n=53)
Qualquer TEAE	41 (93.2%)	53 (100%)
TEAE grau 3/4	31 (70.5%)	47 (88.7%)
TEAE grave	14 (31.8%)	26 (49.1%)
TEAE que conduziu a descontinuação	3 (6.8%)	6 (11.3%)
TEAE relacionados com morte	4 (9.1%)	6 (11.3%)

Tabela 6 – Dados de segurança aos 27,8 meses de *follow-up*.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

A evidência submetida refere-se a um estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado, aberto, com a finalidade de comparar a eficácia de DVMP vs. VMP em doentes recém-diagnosticados com MM não elegíveis para TACE.

Subpopulação 1: Mieloma múltiplo em 1ª linha em doentes sem alteração citogenética de alto risco

Sobrevivência global

Com 27.8 meses de *follow-up*, a mediana da SG não foi atingida em nenhum dos braços. Verifica-se vantagem no braço daratumumab sobre o braço controlo, HR=0.54 (IC a 95% de 0.36 a 0.82; p=0.0040). Assim, existe evidência de benefício adicional do daratumumab relativamente ao *outcome* sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

As análises pré-especificadas por subgrupos nos doentes com perfil citogenético standard a PFS foi significativamente melhor a favor do grupo do daratumumab, sendo NA para o grupo do daratumumab e 17,4 meses no grupo controlo com um HR 0,39 (IC 95% 0,28 a 0,55).

Com 27.8 meses de *follow-up*, a mediana da SLP dos doentes do braço DVMP ainda não foi atingida, comparativamente a 18.89 meses de mediana de PFS dos doentes no grupo VMP. Verifica-se vantagem no braço daratumumab sobre o braço controlo (HR: 0.35; IC a 95%: 0.26; 0.45; valor-p < 0.0001).

Assim, existe evidência de benefício adicional do daratumumab relativamente ao *outcome* sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

Na taxa de resposta, com 27.8 meses de *follow-up*, verifica-se vantagem no braço daratumumab sobre o braço controlo (ORR: 91.2% vs. 71.6%, respetivamente; OR: 4.08; IC a 95%: 2.44, 6.81; $p < 0,0001$).

Assim, existe evidência de benefício adicional do daratumumab relativamente ao *outcome* taxa de resposta.

Qualidade de vida

Relativamente à qualidade de vida, com 27.8 meses de *follow-up*, foi observada uma mudança de 10 pontos na subescala do GHS do EORTC-QLQ-C30 em 64.8% e 56.0% dos doentes nos grupos DVMP e VMP, respetivamente (OR: 1.38; IC a 95%: 0.97, 1.97). As melhorias clínicas observadas no EQ-5D-5L *utility score* e no EQ-5D-5L *visual analogue score* (VAS) foram comparáveis entre os dois grupos de tratamento (EQ-5D *utility score*: DVMP 60.2% vs. VMP 54.1%; EQ-5D VAS: DVMP 62.5% vs. VMP 54.1%). Assim, não existe evidência de benefício adicional do daratumumab relativamente ao *outcome* qualidade de vida.

Eventos adversos grau 3 e 4

A taxa de eventos adversos grau 3 e 4 foi de 76,0% no grupo do daratumumab e 80,9% no grupo controlo.

Assim, não existe evidência de dano adicional do daratumumab quanto ao *outcome* eventos adversos grau 3 e 4.

Eventos adversos

A taxa de eventos adversos foi de 96,1% no grupo do daratumumab e 96,9% no grupo controlo.

Assim, não existe evidência de dano adicional do daratumumab quanto ao *outcome* eventos adversos.

Mortalidade por toxicidade

A taxa de mortalidade por toxicidade foi de 5,8% no grupo do daratumumab e 4,3% no grupo controlo.

Assim, não existe evidência de dano adicional do daratumumab quanto ao *outcome* mortalidade por toxicidade.

Interrupção do tratamento por toxicidade

A taxa de interrupção do tratamento por toxicidade foi de 6,2% no grupo do daratumumab e 10,5% no grupo controlo.

Assim, não existe evidência de dano adicional do daratumumab quanto ao *outcome* interrupção do tratamento por toxicidade.

Subpopulação 2: Mieloma múltiplo em 1ª linha em doentes com alteração citogenética de alto risco

Sobrevivência global

Com 27.8 meses de *follow-up*, a mediana da SG não foi atingida em nenhum dos braços do estudo, sendo o HR 1.11 (IC a 95% 0.51-2.41).

Assim, não existe evidência de benefício adicional do daratumumab relativamente ao *outcome* sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Na data da 2ª análise interina no subgrupo com perfil citogenético de alto risco não existiu diferença significativa entre os grupos, sendo a SLP de 18,0 meses no grupo do daratumumab e 18,1 meses no grupo controlo, com um HR de 0,78 (IC 95% 0,43 a 1,43).

Com 27.8 meses de *follow-up*, a mediana da SLP no braço daratumumab foi de 19.22 meses, comparativamente a 17.97 meses no braço controlo (HR: 0.76; IC a 95%: 0.44; 1.33; valor-p = 0.3422).

Assim, não existe evidência de benefício adicional do daratumumab relativamente ao *outcome* sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

Com 27.8 meses de *follow-up*, no braço daratumumab verificou-se maior proporção de doentes a atingir uma resposta comparativamente aos doentes do braço controlo (ORR: 92.5% vs. 73.3%, respetivamente; OR: 3.58; IC a 95%: 1.08, 11.86; p=0,0544).

Assim, existe evidência de benefício adicional do daratumumab relativamente ao *outcome* taxa de resposta.

Qualidade de vida

Com 27.8 meses de *follow-up*, foram observadas mudanças de 10 pontos nas várias subescalas de EORTC-QLQ-C30, em percentagens semelhantes para os dois braços de tratamento. As melhorias clínicas observadas no EQ-5D-5L *utility score* e no EQ-5D-5L *visual analogue score* (VAS) foram comparáveis entre os dois grupos de tratamento (EQ-5D utility score: DVMP 54.7% vs. VMP 57.8%; EQ-5D VAS: DVMP 64.2% vs. VMP 60.0%).

Assim, não existe evidência de benefício adicional do daratumumab relativamente ao *outcome* qualidade de vida.

Eventos adversos grau 3 e 4

A taxa de eventos adversos grau 3 e 4 foi de 88,7% no grupo do daratumumab e 70,5% no grupo controlo.

Assim, existe evidência de dano adicional do daratumumab quanto ao *outcome* eventos adversos grau 3 e 4.

Eventos adversos

A taxa de eventos adversos foi de 100% no grupo do daratumumab e 93,2% no grupo controlo.

Assim, existe evidência de dano adicional do daratumumab quanto ao *outcome* eventos adversos.

Mortalidade por toxicidade

A taxa de mortalidade por toxicidade foi de 11,3% no grupo do daratumumab e 9,1% no grupo controlo.

Assim, não existe evidência de dano adicional do daratumumab quanto ao *outcome* mortalidade por toxicidade.

Interrupção do tratamento por toxicidade

A taxa de interrupção do tratamento por toxicidade foi de 11,3% no grupo do daratumumab e 6,8% no grupo controlo.

Assim, existe evidência de dano adicional do daratumumab quanto ao *outcome* mortalidade por interrupção do tratamento por toxicidade.

7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se a evidência submetida é de qualidade moderada para todos os *outcomes* com exceção da qualidade de vida, que é baixa (Tabela 7).

Conclui-se haver confiança moderada na estimativa de efeito, ou seja, o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo <i>outcomes</i>	Outros					
Sobrevivência global	Não	Não	Não	Não	Sim*	Não	Não	Moderada	crítico	1
Sobrevivência livre de progressão	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada	importante	1
Taxa de resposta	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada	importante	1
Qualidade de vida	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Baixa	crítico	1
Eventos adversos	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada	importante	1
Eventos adversos grau 3 ou 4	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada	crítico	1
Mortalidade por eventos adversos	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Moderada	crítico	1
Interrupção da participação por eventos adversos	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada	crítico	1

*Dados incompletos

Tabela 7 - Tabela perfil de evidência por *outcome*

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Considerou-se a evidência submetida pela empresa, sendo considerado relevante o estudo ALCYONE de fase III multicêntrico, aleatorizado, controlado, aberto, com a finalidade de comparar a eficácia de DVMP vs. VMP em doentes recém-diagnosticados com MM não elegíveis para TACE.

Os *outcomes* de eficácia e segurança foram analisados para as 2 subpopulações definidas na proposta de avaliação inicial:

- Subpopulação 1 - doentes sem presença de alteração citogenética de alto risco
- Subpopulação 2 - doentes com presença de alteração citogenética de alto risco.

9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do daratumumab na indicação terapêutica “em combinação com bortezomib, melfalano e prednisona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente, não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais”.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado major do daratumumab em associação com o bortezomib, melfalano e prednisona para a subpopulação de doentes sem presença de alteração citogenética de alto risco (subpopulação 1).

Concluiu-se que não existe indicação de valor terapêutico acrescentado do daratumumab em associação com o bortezomib, melfalano e prednisona para a subpopulação de doentes com presença de alteração citogenética de alto risco (subpopulação 2).

Consequentemente, considera-se que o daratumumab em associação com o bortezomib, melfalano e prednisona apenas deve ser financiado para a subpopulação de doentes sem presença de alteração citogenética de alto risco.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Estudo ALCYONE de fase III multicêntrico, aleatorizado, controlado, aberto, com a finalidade de comparar a eficácia de DVMP vs. VMP em doentes recém-diagnosticados com MM não elegíveis para TACE.
- No estudo ALCYONE para a subpopulação 1 existiu benefício adicional do daratumumab em associação com o bortezomib, melfalano e prednisona relativamente à sobrevivência global

(HR=0.54 (IC a 95% de 0.36 a 0.82; p=0.0040)), sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta, não existindo benefício adicional relativamente à qualidade de vida. Não foram evidenciados problemas significativos de segurança com o daratumumab nesta subpopulação.

- No estudo ALCYONE para a subpopulação 2 existiu um ligeiro benefício adicional do daratumumab em associação com o bortezomib, melfalano e prednisona relativamente à taxa de resposta, não existindo benefício adicional relativamente à sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão ou qualidade de vida. O daratumumab associou-se a maior taxa de eventos adversos, eventos adversos grau 3 e 4 e interrupção do tratamento por toxicidade com o daratumumab, não existindo maior taxa de mortalidade associada a toxicidade.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do daratumumab em combinação com bortezomib, melfalano e prednisona (D-VMP) para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) não tratado previamente, não elegíveis para TACE, na subpopulação de doentes sem presença de alterações citogenéticas de alto risco. O comparador selecionado foi a combinação de bortezomib, melfalano e prednisona (VMP), de acordo com a CE-CATS.

Foi desenhado um survival partition model que incluiu os seguintes estadios: pré- progressão, pós-progressão e morte. O modelo tem ainda em conta a proporção de doentes que se encontra, em cada momento, em tratamento e fora de tratamento. Esta segmentação dos doentes segue a mesma abordagem do modelo *geral survival partition*, nomeadamente, os doentes que se encontram sob a curva de tempo até abandono do tratamento (TTTD - time-to-treatment discontinuation) estão em tratamento, enquanto que os doentes que se encontram entre a curva de TTTD e a curva de PFS estão fora de tratamento, apesar de se manterem no estado de pré-progressão. No estadio de pós-progressão os doentes podem avançar para uma segunda linha terapêutica ativa ou para melhor terapêutica de suporte (MTS) e ainda, após progressão, para uma terceira linha terapêutica ativa ou MTS. Após a progressão da doença em segunda linha, uma proporção de doentes pode avançar para terceira linha de terapêutica ativa ou para MTS. A população considerada no modelo é constituída por doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente, não elegíveis para transplante (TACE), ou seja, corresponde à globalidade da população avaliada no ensaio clínico de fase III ALCYONE.

Importa referir que a recomendação da CE-CATS concluiu que existe indicação de valor terapêutico acrescentado major do D-VMP apenas para a subpopulação de doentes sem presença de alteração citogenética de alto risco. Pese embora o modelo esteja parametrizado com a globalidade da população do ensaio, esta abordagem é conservadora já que no grupo de tratamento com D-VMP estão a ser incluídos doentes com presença de alterações citogenéticas de alto risco, ou seja, com pior prognóstico. Para a PFS e a OS, usaram-se os dados do ensaio clínico ALCYONE (curvas Kaplan-Maier) até às 58 semanas, onde parece haver uma inflexão. Para o período seguinte, os dados do ensaio foram extrapolados com base em curvas de sobrevivência, tendo sido avaliadas várias distribuições. Para o TTTD, o tratamento com VMP tem uma duração fixa, que foi aplicada. Para D-VMP, utilizaram-se os dados da curva KM até a semana 58, e utilizaram-se curvas de sobrevivência para a extrapolação.

O modelo económico apresenta os resultados para o horizonte temporal lifetime, estabelecido num máximo de 30 anos dada a idade mediana dos doentes (71 anos no ensaio ALCYONE).

A percentagem de doentes que passa para tratamento ativo em segunda linha foi indicada por um painel de peritos (69% para os 2 grupos), que também indicou a distribuição de tratamentos nesta segunda linha, para o tratamento e o comparador. A duração dos tratamentos baseou-se em dados da literatura. Os restantes doentes fazem melhores tratamentos de suporte, para os quais não foram assumidos custos.

Foram recolhidos dados de qualidade de vida no ensaio ALCYONE, através da aplicação do questionário EuroQoL Five-Dimensions (EQ-5D-5L), posteriormente mapeado para EQ-5D-3L. O algoritmo baseado nas preferências da população portuguesa foi utilizado para converter os resultados do EQ-5D em utilidades.

Foram considerados os regimes terapêuticos subsequentes à descontinuação do tratamento, identificados pelos peritos e descritos na literatura (doses e duração), os custos de seguimento dos doentes, avaliados por um painel de peritos, os custos dos eventos adversos também avaliados pelo painel de peritos, e os dias de seguimento em cuidados paliativos.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do daratumumab em combinação com bortezomib, melfalano e prednisona (D-VMP) em comparação com a combinação bortezomib, melfalano e prednisona (VMP).

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Considera-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado major de daratumumab em associação com bortezomib, melfalano e prednisona (D-VMP) face ao regime VMP, apenas para a subpopulação de doentes sem presença de alteração citogenética de alto risco. Assim, o financiamento é restrito, na indicação em avaliação, aos doentes sem presença de alteração citogenética de alto risco. De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *The New England journal of medicine*. 2018;378(6):518-528.
2. Janssen. Clinical study report: A Phase 3, randomized, controlled, open-label study of VELCADE (bortezomib) melphalan-prednisone (VMP) compared to daratumumab in combination with VMP (D VMP), in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high-dose therapy. 2017