

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DARZALEX (DARATUMUMAB)

DARZALEX está indicado em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) não tratado previamente, 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.

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: DARZALEX está indicado em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) não tratado previamente, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Darzalex (daratumumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público *em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) não tratado previamente, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais.*

Face ao comparador VTD (bortezomib, talidomida e dexametasona) o medicamento demonstrou valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação em avaliação.

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 TACE veio alterar a história natural da doença. A decisão de doentes candidatos a transplante é baseada em diversos fatores, dos quais são preponderantes a idade e a 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 habitualmente 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 mieloide, entre outros tecidos. A proteína CD38 apresenta atividade enzimática bem como um papel ativo 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 direta através da formação de complexos de ataque à membrana e, finalmente, por fagocitose mediada pelo complemento. Um subconjunto de células supressoras de origem mieloide (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 elegível para transplante autólogo de células estaminais, podem ser considerados os seguintes esquemas:

- VTD (bortezomib + talidomida + dexametasona)
- VCD (bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona)
- VD (bortezomib + dexametasona)

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Indicação / subpopulação	Comparador	Justificação da seleção
<i>Daratumumab em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais</i>	VTD VCD VD	Prática clínica nacional

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

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

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

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	Crítica	9
Sobrevivência livre de progressão	Importante	6
Sobrevivência livre de progressão – segunda	Importante	6
Taxas de resposta	Importante	5
Percentagem que realiza transplante	Importante	6
Avaliação da qualidade de vida	Crítica	9
Medidas de Segurança		
N.º de eventos adversos	Importante	6
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	Crítico	7
Mortalidade relacionada com o tratamento	Crítico	9
Taxa de abandono do estudo por toxicidade	Crítico	8
Segundas neoplasias	Crítico	8

Tabela 2 - *Outcomes* e classificação da sua importância.

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo CASSIOPEIA^{1,2}
- Comparação indireta submetida pelo titular de AIM^{3,4}
- Análise adicional solicitada pela EMA com *cutoff* em Out 2017⁵

Estudos excluídos na avaliação:

- Nenhum.

Estudos incluídos na avaliação:

Estudo Cassiopeia¹

Desenho do estudo

Ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, aberto, que comparou a associação daratumumab + bortezomib + talidomida + dexametasona (DVTd) versus bortezomib + talidomida + dexametasona (VTd) em doentes recém diagnosticados com mieloma múltiplo (MM) elegíveis para TACE.

O ensaio incluía uma fase 1 (indução) e uma fase 2 (manutenção). Os resultados apresentados referem-se à fase 1, estando a fase 2 ainda a decorrer aquando da avaliação.

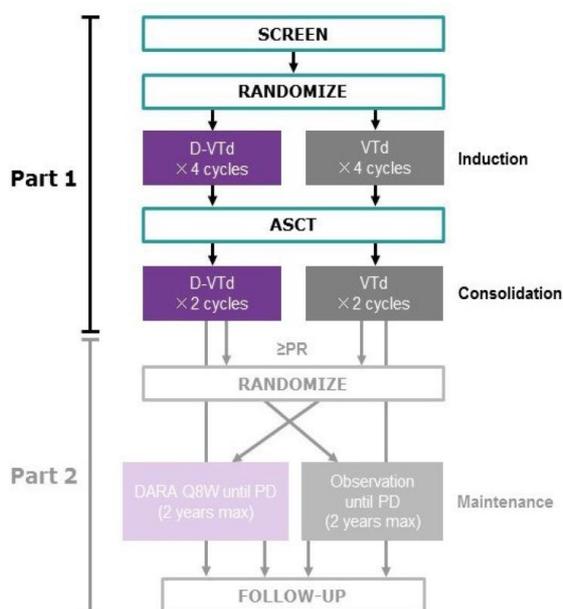


Figura 1 - Desenho do estudo CASSIOPEIA (fonte: referência 1).

Critérios de inclusão e exclusão

Os doentes foram considerados elegíveis se tivessem MM recentemente diagnosticado, e fossem elegíveis para terapêutica de altas doses e TACE. Os doentes tinham entre 18 e 65 anos de idade, possuíam um estado *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0-2, uma contagem absoluta de neutrófilos igual ou superior a $1 \times 10^9/L$, uma contagem plaquetária igual ou superior a $70 \times 10^9/L$, uma *clearance* de creatinina de 40 ml/min ou mais, um nível sérico de cálcio de 14 mg/dl ou menos e uma função hepática adequada. Os critérios de exclusão eram terapia sistémica prévia ou transplante de células estaminais para qualquer discrasia plasmática ou neuropatia ou dor neuropática de grau 2 ou superior.

Aleatorização e ocultação

Na fase 1, a aleatorização para o regime DVTd versus VTd foi efetuada numa razão 1:1, com estratificação de acordo com a sua filiação ao centro de investigação (*Intergroupe Francophone du Myélome or Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology*), com o estágio ISS (I, II ou III) e com o risco citogenético (presença ou ausência de del17p ou t[4; 14]).

Não houve ocultação quanto à alocação aos grupos de tratamento.

Relativamente à fase 2, os doentes com pelo menos resposta parcial ao dia 100 após TACE eram re-aleatorizados (2ª aleatorização), numa proporção de 1:1, para um braço com daratumumab ou observação, para um período de duração máxima de 2 anos.

Procedimentos

O desenho do estudo teve os seguintes períodos: fase de *screening* (≤ 28 dias antes do ciclo 1 de tratamento), parte 1 (tratamento de indução, TACE e tratamento de consolidação), parte 2 (tratamento de manutenção).

Parte 1 (fase de indução, transplante e consolidação):

- Regime DVTd: 4 ciclos de regime DVTd (fase de indução), seguido de TACE, seguido de 2 ciclos de regime DVTd (fase de consolidação)
- Regime VTd: 4 ciclos de regime VTd (fase de indução), seguido de TACE, seguido de 2 ciclos de regime VTd (fase de consolidação)

A fase de consolidação iniciava-se pelo menos 30 dias após o TACE, assim que houvesse recuperação do doente.

A resposta à fase 1 era avaliada ao dia 100 após TACE.

Relativamente à fase 2 (manutenção), os doentes com pelo menos resposta parcial ao dia 100 após TACE eram re-aleatorizados (2ª aleatorização), numa proporção de 1:1, para um braço com daratumumab ou observação, para um período de duração máxima de 2 anos.

Os doentes que não fossem re-aleatorizados entravam numa fase de *follow-up* até à progressão de doença ou morte, mesmo se recebessem tratamento posterior.

Outcomes

O *endpoint* primário era a resposta completa restrita (sCR) pós-consolidação, avaliada sistematicamente ao dia 100 após TACE (ou imediatamente após consolidação se > 100 dias), de acordo com os critérios do *International Myeloma Working Group*, e foi definido como a percentagem de participantes que obtiveram ou mantiveram sCR nos 30 dias a seguir ao dia 100, após o TACE.

Os *endpoints* secundários principais consistiram em:

- Proporção de doentes com negatividade para doença residual mínima ao dia 100 após TACE
- Proporção de doentes com \geq CR ao dia 100 após TACE
- Sobrevida livre de progressão (SLP) desde a 1ª aleatorização
- Sobrevida global (SG) desde a 1ª aleatorização

Outros *endpoints* secundários eram:

- Tempo para a progressão (TTP) desde a 1ª aleatorização
- Proporção de doentes com sCR após indução
- SLP depois de linha terapêutica posterior (SLP2) desde a 1ª aleatorização
- Taxa de resposta global (TR) pós-indução e taxa de resposta parcial muito boa ou melhor (\geq VGPR)
- Duração de resposta para CR e sCR
- Tempo para resposta, resposta completa (CR) e sCR
- Imunogenicidade de daratumumab
- Segurança e tolerabilidade do daratumumab em associação com VTd
- Qualidade de vida.

Análise estatística

O estudo assumia que 75% dos doentes na parte 1 seriam elegíveis para aleatorização na parte 2. Calculou-se que com 1080 doentes (540 por braço) o estudo teria um poder \geq 85% para detetar uma melhoria na RC restrita de 25% para 35% (α 0.05, bilateral).

Os *outcomes* de eficácia foram analisados na população com intenção de tratar (doentes submetidos à primeira aleatorização).

A avaliação das respostas e variáveis binárias foi através do teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel (chi-square test), odds ratios (ORs) e IC a 95%. Se a diferença na variável primária fosse estatisticamente significativa, uma análise sequencial hierarquizada pré-especificada seria efetuada para as variáveis secundárias principais: i) taxa de negatividade de MRD ao dia 100 após transplante (proporção de doentes com doença residual mínima negativa ao dia 100 após TACE), efetuada por citometria de fluxo multiparamétrica estandardizada; para os doentes que não fizessem ao dia 100, seria efetuada no dia 28 do ciclo 4 seguinte; a população ITT sem avaliação de MRD seria considerada como MRD positiva, ii) \geq que RC após consolidação (definida como a percentagem da população ITT que obtiveram ou mantiveram CR ou sCR, de acordo com a resposta segundo critérios de resposta do IMWG nos 30 dias a seguir ao dia 100, após o TACE); iii) SLP desde a 1ª aleatorização (a duração de tempo desde a 1ª aleatorização até à progressão de doença, de acordo com os critérios de resposta do IMWG, ou morte, o que ocorrer primeiro; iv) SG (tempo de desde a 1ª aleatorização até à data da morte por qualquer causa).

Os doentes que não obtiveram uma resposta entraram na fase de *follow-up* e foram seguidos até à progressão ou morte, mesmo quando receberam tratamento subsequente.

O nível alfa para cada variável foi de 0,05 (bilateral). Houve controlo do erro alfa. Para a análise da SLP foi atribuído um nível alfa de 0,0001 e de 0,0499 para a análise final do SLP da Parte 1 (planeada ao mesmo tempo que a análise interina da SLP para a Parte 2). Para SG, apenas a análise descritiva foi realizada neste ponto de corte, e um nível alfa de 0,0005 e 0,0495 foi atribuído à análise interina e final da SG desde a 1ª aleatorização, respetivamente. A análise interina da SG desde a 1ª aleatorização ocorreria ao mesmo tempo que a análise interina da Parte 2 e a análise final desde a 1ª aleatorização.

A SLP foi analisada usando um método de Ponderação de Probabilidade Inversa (IPW) (Lokhnygina 2007) para ajustar para o impacto potencial da segunda aleatorização. O método IPW fornece uma estimativa imparcial da SLP estratificando dois grupos com base no tratamento de manutenção, ou seja, participantes em DVTd vs. participantes em VTd e que receberam manutenção de com daratumumab, e participantes em DVTd vs. participantes em VTd e que não fizeram terapêutica de manutenção (em regime de observação). Todos os indivíduos, incluindo aqueles que não foram re-aleatorizados foram incluídos nessa análise da SLP. Dado que os participantes poderiam ser re-aleatorizados para um dos dois braços de manutenção na proporção de 1: 1, o método IPW atribuiu aos indivíduos re-aleatorizados maior peso (2) comparado com indivíduos que não foram re-randomizados (1). Esta análise foi realizada por um grupo independente da equipa de estudo, para proteger a integridade da análise da Parte 2. Foi efetuada uma análise suplementar da SLP sem ajustes para 2ª aleatorização. Como essa análise não requer informações sobre a 2ª aleatorização, essas análises são descritas em detalhes enquanto a integridade da parte 2 é preservada. Também outras análises de tempo-eventos (incluindo a sobrevivência global) são descritas sem ajustamento para a segunda aleatorização.

Resultados

Foram aleatorizados 1085 doentes (543 no braço DVTd e 542 doentes no braço VTd) para a fase 1.

À data de corte de 19 junho 2018, 461 doentes (85%) no braço DVTd e 437 doentes (81%) no braço VTd tinham completado todos os 4 ciclos de indução e consolidação, e 489 doentes (90%) e 484 doentes (89%) fizeram TACE.

Um total de 886 doentes (82%; 458 doentes [84%] braço D-VTd e 428 doentes [79%] no braço VTd) tiveram uma 2ª aleatorização. Um total de 24 (4%) doentes no braço D-VTd e 31 (6%) doentes no braço VTd descontinuaram o tratamento na fase de indução, e 5 (1%) e 11 (2%) doentes durante a fase de consolidação; 23 (4%) e 36 (7%) doentes não continuaram com a terapêutica de consolidação depois do transplante.

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)
Age		
Median (range), years	59.0 (22–65)	58.0 (26–65)
Sex		
Male	316 (58.2%)	319 (58.9%)
Female	227 (41.8%)	223 (41.1%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status*		
0	265 (49%)	257 (47%)
1	225 (41%)	230 (42%)
2	53 (10%)	55 (10%)
Type of measurable disease		
IgG	331 (61%)	314 (58%)
IgA	80 (15%)	99 (18%)
Other†	13 (2%)	22 (4%)
Detected in urine only	70 (13%)	67 (12%)
Detected in serum free light chains only	48 (9%)	40 (7%)
Unknown	1 (<1%)*	0
International Staging System disease stage‡		
I	204 (38%)	228 (42%)
II	255 (47%)	233 (43%)
III	84 (15%)	81 (15%)
Cytogenetic profile, n/total (%)§		
Standard risk	460/542 (85%)	454/540 (84%)
High risk¶	82/542 (15%)	86/540 (16%)
Median time since diagnosis of multiple myeloma (range), months	0.92 (0.2–9.4)	0.92 (0.2–22.9)

Data are n (%) unless otherwise stated. D-VTd=daratumumab plus bortezomib, thalidomide, and dexamethasone. VTd=bortezomib, thalidomide, and dexamethasone. * One patient was assessed as light-chain only, despite monoclonal peak in serum and urine. †Includes IgD, IgM, IgE, and biclonal. ‡See appendix p 18 for baseline disease stage based on the revised International Staging System criteria. §Cytogenetic risk was assessed by fluorescence in-situ hybridisation. Patients for whom cytogenetic testing failed were considered standard risk (D-VTd 7.6%; VTd 7.4%). ¶These patients had at least one high-risk abnormality: del17p (≥50% abnormal cells) or t(4;14) (≥30% abnormal cells).

Tabela 3 - Características basais dos participantes (fonte: referência 2).

Eficácia

CR estrita

Relativamente ao *outcome* primário, 157 (29%) de 543 doentes no braço do D-VTd e 110 (20%) de 542 doentes no braço do VTd tiveram sCR depois da consolidação (odds ratio [OR] 1.60, CI 95% 1.21–2.12, p=0.0010).

Como análise complementar, a variável primária avaliada pelo investigador, foi no mesmo sentido, mas a diferença favorável ao regime D-VTd foi menor (34.4% vs 29.0%, p=0.0502).

A diferença no *endpoint* primário foi semelhante em todos os subgrupos, com exceção no grupo citogenético de alto risco.

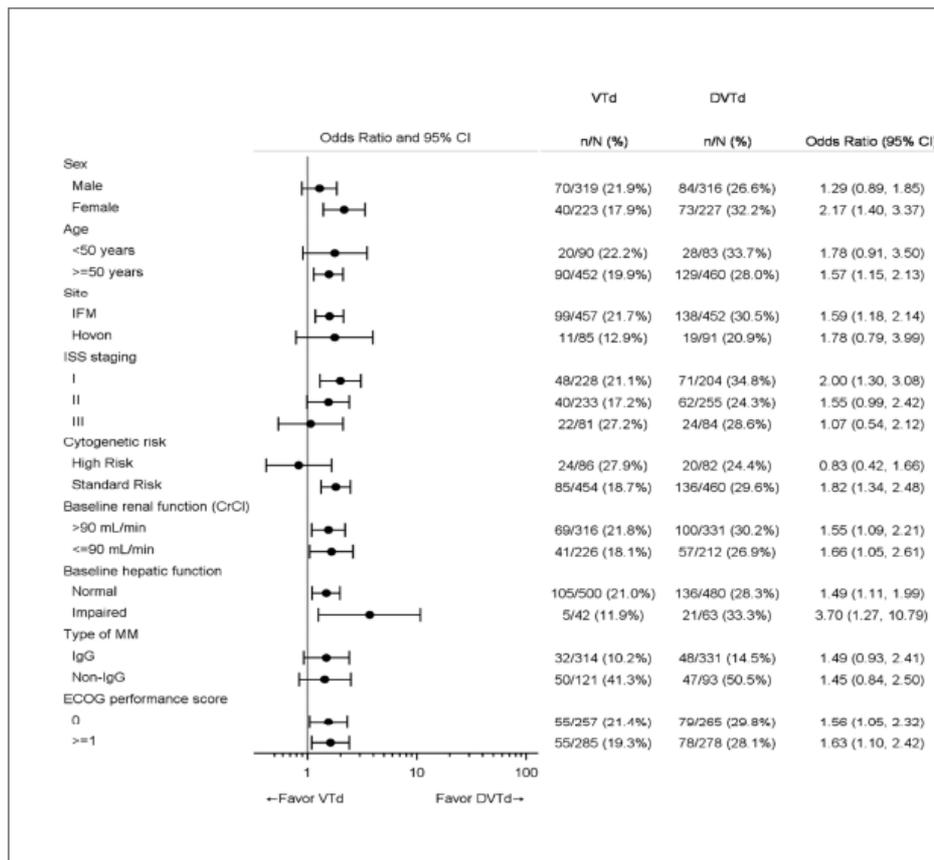


Figura 3 - Análise de subgrupos no endpoint sCR (fonte: referência 1).

Doença residual mínima (MRD) negativa após consolidação

A proporção de doentes com doença residual mínima negativa (limiar de 1 célula tumoral por 10^5 leucócitos) após consolidação foi superior no braço D-VTd comparativamente ao braço VTd (346 [64%] de 543 vs 236 [44%] de 542, $p < 0.0001$ (avaliada por citometria de fluxo multiparamétrica); 210 [57%] de 371 vs 134 [37%] de 364, $p < 0.0001$ (quando avaliada por sequenciação de última geração).

Em análises *post-hoc* verificou-se que a proporção de doentes com doença residual mínima negativa e \geq CR foi superior no braço D-VTd versus braço VTd (183 [34%] vs 108 [20%], $p < 0.0001$), assim como a proporção de doentes com doença residual mínima negativa e \geq VGPR (338 [62%] vs 231 [43%], $p < 0.0001$).

Analysis set: intent-to-treat	Induction/ASCT/Consolidation	
	VTd 542	DVTd 543
MRD negative rate (10^{-5})	236 (43.5%)	346 (63.7%)
95% CI ^a of MRD negative rate	(39.3%, 47.8%)	(59.5%, 67.8%)
Odds ratio with 95% CI ^b		2.27 (1.78, 2.90)
P-value ^c		<0.0001
CR or better + MRD negative rate (10^{-5})	108 (19.9%)	183 (33.7%)
95% CI ^a of CR or better + MRD negative rate	(16.6%, 23.5%)	(29.7%, 37.9%)
Odds ratio with 95% CI ^b		2.06 (1.56, 2.72)
P-value ^c		<0.0001

Tabela 4 - Doença residual mínima (fonte: referência 1).

A vantagem observada na MRD foi em todos os subgrupos.

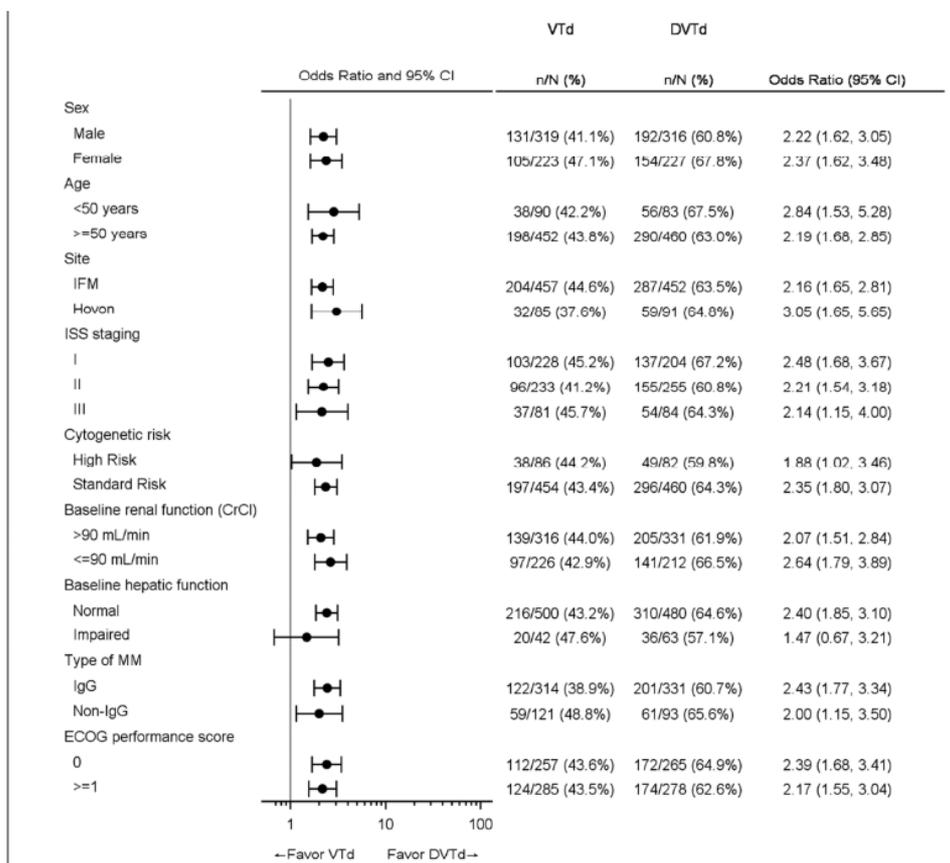


Figura 4 - Análise de subgrupos no *endpoint* doença residual mínima (fonte: referência 1).

Proporção de doentes com \geq CR ao dia 100 após TACE:

Pelo algoritmo computadorizado validado verificou-se que a proporção de doentes com \geq CR ao dia 100 pós TACE foi superior no braço DVTd versus braço VTd (38.9% no braço DVTd e 26.0% no braço VTd) (OR 1.82; IC 95% 1.40, 2.36; $p < 0.0001$).

SLP desde a 1ª aleatorização

Os dados reportam-se a uma mediana de seguimento de 18.8 meses. A SLP desde a 1ª aleatorização com ajustamento para a 2ª aleatorização, usando a metodologia IPW (referida na seção métodos estatísticos), foi de um HR=0.47; 95% CI: 0.33, 0.67; $p < 0.0001$ (HR de DVTd vs. VTd).

Os dados de SLP sem ajustamento para a 2ª aleatorização apresentam resultados semelhantes. O titular de AIM justifica o efeito mínimo da 2ª aleatorização na SLP dada a percentagem alta e semelhante de doentes em ambos os grupos aleatoriamente

alocados para a parte 2 (84% no grupo D-VTd e 79% no grupo VTd); além disso, a duração do tratamento de manutenção era curta à data desta análise.

Table 14 Progression-Free Survival by Induction/ASCT/Consolidation Treatment Group from First Randomization for Overall Comparison Regardless of Second Randomization Based on Computerized Algorithm; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3006)

Analysis set: intent-to-treat ^a	Induction/ASCT/Consolidation	
	VTd 542	DVTd 543
Progression-free survival (days)		
Number of events (%) ^a	91 (16.8%)	45 (8.3%)
Number of censored (%) ^b	451 (83.2%)	498 (91.7%)
25% quantile (95% CI) ^b	768.00 (633.00, 941.00)	NE (NE, NE)
Median (95% CI) ^b	NE (941.00, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI) ^b	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value ^c		<0.0001
Hazard ratio (95% CI) ^d		0.47 (0.33, 0.67)
6-month PFS rate % (95% CI) ^b	95.8 (93.7, 97.2)	96.6 (94.6, 97.8)
12-month PFS rate % (95% CI) ^b	92.4 (89.8, 94.4)	95.6 (93.5, 97.1)
18-month PFS rate % (95% CI) ^b	84.6 (80.7, 87.7)	92.7 (89.8, 94.7)
24-month PFS rate % (95% CI) ^b	76.9 (71.5, 81.3)	89.4 (85.6, 92.3)

Tabela 5 - Análise de SLP (fonte: referência 1).

A vantagem na SLP sem ajustamento para a 2ª aleatorização não apresentou heterogeneidade significativa em nenhum subgrupo.

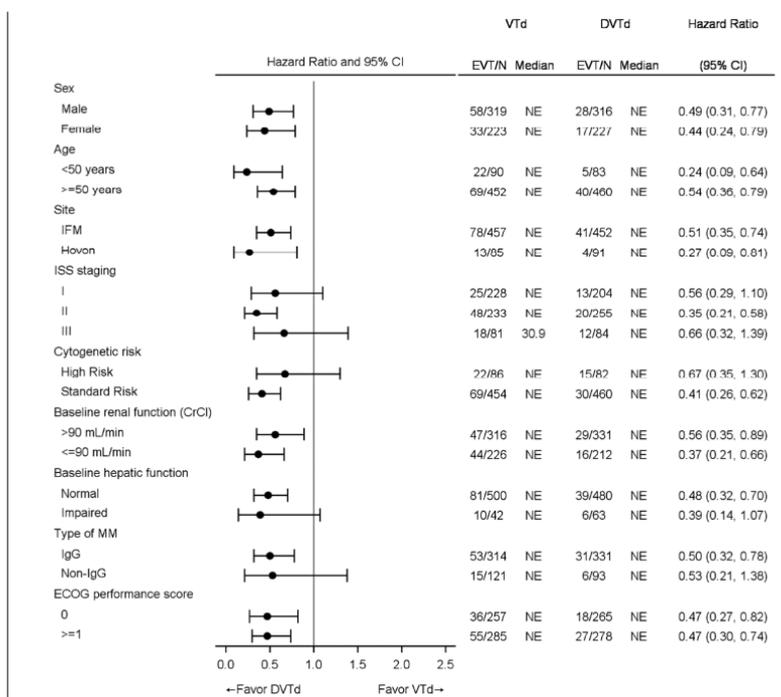


Figura 5 - Análise de subgrupos no endpoint SLP (fonte: referência 1).

SG desde a 1ª aleatorização

Verificaram-se 14 mortes no braço D-VTd e 32 mortes no braço VTd. A mediana da SG desde a 1ª aleatorização, sem ajustamento para a 2ª aleatorização, não foi atingida em cada um dos braços de tratamento (HR 0.43, IC 95% 0.23–0.80).

	Induction/ASCT/Consolidation	
	VTd	DVTd
Analysis set: intent-to-treat ^a	542	543
Overall survival (days)		
Number of events (%) ^a	32 (5.9%)	14 (2.6%)
Number of censored (%) ^a	510 (94.1%)	529 (97.4%)
25% quantile (95% CI) ^b	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI) ^b	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI) ^b	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value ^c		0.0065
Hazard ratio (95% CI) ^d		0.43 (0.23, 0.80)
6-month Survival rate % (95% CI) ^b	98.9 (97.5, 99.5)	99.6 (98.5, 99.9)
12-month Survival rate % (95% CI) ^b	97.8 (96.1, 98.7)	98.1 (96.5, 99.0)
18-month Survival rate % (95% CI) ^b	94.7 (92.2, 96.5)	97.6 (95.9, 98.7)
24-month Survival rate % (95% CI) ^b	93.2 (90.1, 95.3)	97.1 (94.7, 98.4)

Tabela 6 - SG desde 1ª aleatorização (fonte: referência 1).

Outras variáveis secundárias:

Proporção de doentes com \geq VGPR 100 dias após o TACE por algoritmo computadorizado validado: foi superior no braço D-VTd versus braço VTd, (453 [83%] vs 423 [78%], odds ratio=1.41; 95% CI: 1.04, 1.92; p=0.0239).

A TR global (TRO) (sCR + CR + VGPR + PR) foi de 92.6% no braço DVTd comparado com 89.9% no braço VTd; odds ratio=1.41; 95% CI: 0.92, 2.16; p=0.1085.

A taxa de resposta após a indução foi: braço DVTd comparado com VTd para \geq CR (14.4% vs. 8.9%; OR 1.73; 95% CI: 1.18, 2.53; p=0.0048), e para \geq VGPR (64.8% vs. 56.1%; odds ratio=1.44; 95% CI: 1.13, 1.84; p=0.0033).

	VTd		Induction/ASCT/Consolidation DVTd		Odds Ratio (95% CI) ^a	P-value ^b
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %		
Analysis set: intent-to-treat	542		543			
Response category						
Stringent complete response (sCR)	35 (6.5%)	(4.5%, 8.9%)	40 (7.4%)	(5.3%, 9.9%)		
Complete response (CR)	13 (2.4%)	(1.3%, 4.1%)	38 (7.0%)	(5.0%, 9.5%)		
Very good partial response (VGPR)	256 (47.2%)	(43.0%, 51.5%)	274 (50.5%)	(46.2%, 54.7%)		
Partial response (PR)	183 (33.8%)	(29.8%, 37.9%)	151 (27.8%)	(24.1%, 31.8%)		
Stable disease (SD)	31 (5.7%)	(3.9%, 8.0%)	20 (3.7%)	(2.3%, 5.6%)		
Progressive disease (PD)	12 (2.2%)	(1.1%, 3.8%)	11 (2.0%)	(1.0%, 3.6%)		
Not evaluable (NE)	12 (2.2%)	(1.1%, 3.8%)	9 (1.7%)	(0.8%, 3.1%)		
Stringent complete response (sCR)	35 (6.5%)	(4.5%, 8.9%)	40 (7.4%)	(5.3%, 9.9%)	1.16 (0.72, 1.86)	0.5344
CR or better (sCR + CR)	48 (8.9%)	(6.6%, 11.6%)	78 (14.4%)	(11.5%, 17.6%)	1.73 (1.18, 2.53)	0.0048
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	304 (56.1%)	(51.8%, 60.3%)	352 (64.8%)	(60.6%, 68.8%)	1.44 (1.13, 1.84)	0.0033
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	487 (89.9%)	(87.0%, 92.3%)	503 (92.6%)	(90.1%, 94.7%)	1.41 (0.92, 2.17)	0.1057

Tabela 7 - Resposta pós-indução (fonte: referência 1).

Tempo para a resposta

A mediana foi de 1 mês em ambos os braços. Também para a mediana do tempo para \geq VGPR (2.14 vs 2.83 meses), e mediana do tempo para \geq CR (7.2 vs 7.4 meses) foram observadas no braço DVTd vs. o braço VTd, respetivamente. A mediana da duração das respostas não foi atingida.

Tempo para a progressão

Ao tempo da data de corte, 42 doentes (7.7%) no braço DVTd e 76 doentes no braço (14.0%) VTd têm doença progressiva e foi referido que morreram ou tiveram progressão da doença no período de todo o estudo. A análise mostrou vantagem do grupo DVTd vs grupo VTd (HR=0.52; 95% CI: 0.36, 0.76, p=0.0006).

SLP na linha subsequente de terapêutica (SLP-2)

18 doentes (3.3%) no grupo DVTd e 37 doentes (6.8%) no VTd tiveram um evento de SLP-2 no período do estudo, com vantagem de DVTd vs VTd (HR 0.46; IC 95% 0.26-0.82; p=0.0062).

Procedimentos relacionados com as células hematopoiéticas e o transplante

Foi similar a proporção de doentes com transplante (DVTd: 91.2%, VTd: 90.0%), e com reconstituição hematopoiética (DVTd: 99.8%; VTd: 99.6%).

O número de células CD34+ foi inferior com DVTd (mediana: DVTd: 6.3×10^6 /kg; VTd 8.9×10^6 /kg). O número de doentes com mobilização que recebeu plerixafor foi superior no grupo DVTd (21.7%) comparativamente ao grupo VTd (7.9%).

Qualidade de vida

EORTC-QLQ-C30

Global Health Status Subscale

A variação média desde a baseline até 100 dias após TACE foi para a EORTC QLQ-C30 GHS semelhante em ambos os grupos (LS mean change; DVTd: 9.7 [95% CI: 7.4, 11.9], VTd: 8.7 [95% CI: 6.5, 11]; p=0.4523).

Subescalas funcionais e de sintomas

Verificou-se melhoria do grupo DVTd sobre VTd na subescala i) cognitiva (com menor deterioração) ((DVTd: -5.0 [95% CI: -7.6, -2.4]; VTd: -7.9 [95% CI: -10.6, -5.3], p=0.0358), na ii) subescala emocional (DVTd: 13.0 [95% CI: 10.4, 15.5]; VTd: 9.5 [95% CI: 6.9, 12.1]; p=0.0131), na iii) subescala de redução da dor (DVTd: -23.3 [95% CI: -26.6, -20.0]; VTd (-19.7 [95% CI: -23.0, -16.3]) (p=0.0416).

Não se verificaram diferenças noutras escalas funcionais (*physical, role, and social*) e escalas de sintomas (fadiga, náuseas e vômitos).

EQ-5D-5L

EQ-5D-5L – utilidade: sem diferenças entre os 2 grupos DVTd e VTd.

EQ-5D-5L – VAS: sem diferenças entre os 2 grupos DVTd e VTd.

Segurança

Taxa de eventos adversos

A taxa global de eventos adversos foi semelhante em ambos os braços, nas diversas fases do estudo.

	Induction/ASCT/Consolidation							
	Induction/ASCT/Consolidation 538	VTd		Induction/ASCT/Consolidation		DVTd		
		Induction 538	ASCT 484	Consolidation 448	Induction/ASCT/Consolidation 536	Induction 536	ASCT 489	Consolidation 466
Analysis set: safety								
Any TEAE	536 (99.6%)	529 (98.3%)	299 (61.8%)	346 (77.2%)	535 (99.8%)	530 (98.9%)	292 (59.7%)	394 (84.5%)
At least one related ^a	518 (96.3%)	494 (91.8%)	89 (18.4%)	269 (60.0%)	523 (97.6%)	510 (95.1%)	92 (18.8%)	321 (68.9%)
Maximum severity of any TEAE ^b								
Grade 1	15 (2.8%)	41 (7.6%)	37 (7.6%)	93 (20.8%)	13 (2.4%)	35 (6.5%)	42 (8.6%)	86 (18.5%)
Grade 2	112 (20.8%)	180 (33.5%)	90 (18.6%)	167 (37.3%)	90 (16.8%)	182 (34.0%)	68 (13.9%)	157 (33.7%)
Grade 3	298 (55.4%)	232 (43.1%)	165 (34.1%)	81 (18.1%)	287 (53.5%)	220 (41.0%)	159 (32.5%)	129 (27.7%)
Grade 4	102 (19.0%)	71 (13.2%)	17 (3.5%)	22 (4.9%)	144 (26.9%)	93 (17.4%)	35 (7.2%)	39 (8.4%)
Grade 5	9 (1.7%)	5 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
Any serious TEAE	255 (47.4%)	192 (35.7%)	60 (12.4%)	46 (10.3%)	251 (46.8%)	180 (33.6%)	65 (13.3%)	56 (12.0%)
At least one related ^a	114 (21.2%)	88 (16.4%)	10 (2.1%)	24 (5.4%)	148 (27.6%)	103 (19.2%)	15 (3.1%)	44 (9.4%)
TEAE leading to discontinuation of daratumumab ^c in								
Induction/ASCT/Consolidation	0	0	0	0	46 (8.6%)	33 (6.2%)	10 (2.0%)	3 (0.6%)
At least one related to daratumumab	0	0	0	0	11 (2.1%)	9 (1.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
TEAE leading to discontinuation of bortezomib ^c	56 (10.4%)	33 (6.1%)	11 (2.3%)	12 (2.7%)	74 (13.8%)	44 (8.2%)	13 (2.7%)	17 (3.6%)
At least one related to bortezomib	45 (8.4%)	27 (5.0%)	10 (2.1%)	8 (1.8%)	48 (9.0%)	27 (5.0%)	8 (1.6%)	13 (2.8%)
TEAE leading to discontinuation of thalidomide ^c	97 (18.0%)	67 (12.5%)	16 (3.3%)	17 (3.8%)	114 (21.3%)	69 (12.9%)	15 (3.1%)	31 (6.7%)
At least one related to thalidomide	85 (15.8%)	59 (11.0%)	15 (3.1%)	13 (2.9%)	87 (16.2%)	50 (9.3%)	9 (1.8%)	28 (6.0%)
TEAE leading to discontinuation of dexamethasone ^c	55 (10.2%)	35 (6.5%)	10 (2.1%)	10 (2.2%)	49 (9.1%)	32 (6.0%)	11 (2.2%)	6 (1.3%)
At least one related to dexamethasone	10 (1.9%)	5 (0.9%)	0	5 (1.1%)	8 (1.5%)	6 (1.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
TEAE leading to discontinuation of study treatment ^d	45 (8.4%)	29 (5.4%)	10 (2.1%)	6 (1.3%)	40 (7.5%)	28 (5.2%)	10 (2.0%)	2 (0.4%)

Tabela 8 - Eventos adversos (fonte: referência 1).

Os eventos adversos mais frequentes no braço DVTd foram: neuropatia periférica sensitiva, obstipação, astenia, edema periférico, náusea, neutropenia, pirexia, parestesia e trombocitopenia.

	D-VTd (n=536)		VTd (n=538)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Haematological adverse events				
Neutropenia	157 (29%)	148 (28%)	89 (17%)	79 (15%)
Thrombocytopenia	109 (20%)	59 (11%)	73 (14%)	40 (7%)
Lymphopenia	99 (18%)	91 (17%)	67 (12%)	52 (10%)
Non-haematological adverse events				
Peripheral sensory neuropathy	314 (59%)	47 (9%)	340 (63%)	46 (9%)
Constipation	272 (51%)	7 (1%)	262 (49%)	7 (1%)
Asthenia	171 (32%)	7 (1%)	155 (29%)	6 (1%)
Peripheral oedema	162 (30%)	3 (<1%)	148 (28%)	7 (1%)
Nausea	162 (30%)	21 (4%)	130 (24%)	12 (2%)
Pyrexia	140 (26%)	14 (3%)	114 (21%)	12 (2%)
Paraesthesia	118 (22%)	4 (<1%)	108 (20%)	6 (1%)
Stomatitis	86 (16%)	68 (13%)	104 (19%)	88 (16%)
Second primary malignancy	10 (2%)	NA	12 (2%)	NA
Any infusion-related reaction	190 (35%)	19 (4%)	NA	NA

Data are n (%). D-VTd=daratumumab plus bortezomib, thalidomide, and dexamethasone. VTd=bortezomib, thalidomide, and dexamethasone. NA=not applicable. * Adverse events of any grade that were reported in at least 20% of patients in either treatment group and grade 3 or 4 adverse events that were reported in at least 10% of patients in either treatment group are listed.

Table 3: Most common adverse events during treatment in the safety population*

Tabela 9 - Eventos adversos mais frequentes (fonte: referência 2).

Eventos adversos graves

Verificaram-se eventos adversos graves em 251 doentes (47%) no braço D-VTd e em 255 doentes (47%) no braço VTd. As mais frequentes foram a neutropenia (21 doentes [4%] no braço D-VTd e 8 doentes [1%] no braço VTd), pneumonia (19 [4%] e 9 [2%]), pirexia (15 [3%] e 23 [4%]), embolia pulmonar (8 [1%] e 20 [4%]).

As infeções de qualquer gravidade foram mais frequentes no braço D-VTd (351 [65%] de 536) vs braço VTd (306 [57%] of 538), mas as de grau 3 ou 4 foram similares (118 [22%] vs 105 [20%]). Seis doentes (1%) com infeções tiveram que descontinuar o daratumumab. As reações relacionadas com a perfusão de daratumumab ocorreram em 190 (35%) de 536 doentes, e verificaram-se sobretudo na primeira (144 [27%]), com 10 (2%) na segunda perfusão e 62 (12%) nas subseqüentes (das quais 50 [11%] de 466 doentes] na primeira perfusão após transplante). Estas reações foram geralmente ligeiras a moderadas, sendo de grau 3 em 17 (3%) doentes e grau 4 em 2 (<1%).

As reações adversas mais relacionadas com o daratumumab foram (Daratumumab-related TEAEs): neutropenia (14.4%), astenia (13.1%), linfopenia (10.6%).

Taxa de eventos adversos G3-4

A incidência das RA de grau 3-4 mais frequentes durante a fase de indução / TACE / consolidação foram 80.6% no braço DVTd e 75.8% no braço VTd. As RA com uma

diferença $\geq 5\%$ entre os braços incluíram a neutropenia (DVTd: 27.6%; VTd: 14.7%) e linfopénia (DVTd: 17.0%; VTd: 9.7%).

Table 22 Most Common (at least 5%) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events During Induction/ASCT/Consolidation Phase by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3006)

	Induction/ASCT/Consolidation					
	Total 538	VTd		Total 536	DVTd	
		Grade 3	Grade 4		Grade 3	Grade 4
Analysis set: safety						
Total number of subjects with toxicity grade 3 or 4 TEAE	408 (75.8%)	301 (55.9%)	107 (19.9%)	432 (80.6%)	287 (53.5%)	145 (27.1%)
MedDRA system organ class / preferred term						
Blood and lymphatic system disorders	196 (36.4%)	128 (23.8%)	68 (12.6%)	249 (46.5%)	146 (27.2%)	103 (19.2%)
Neutropenia	79 (14.7%)	40 (7.4%)	39 (7.2%)	148 (27.6%)	86 (16.0%)	62 (11.6%)
Lymphopenia	52 (9.7%)	38 (7.1%)	14 (2.6%)	91 (17.0%)	60 (11.2%)	31 (5.8%)
Thrombocytopenia	40 (7.4%)	29 (5.4%)	11 (2.0%)	59 (11.0%)	41 (7.6%)	18 (3.4%)
Febrile neutropenia	28 (5.2%)	26 (4.8%)	2 (0.4%)	36 (6.7%)	31 (5.8%)	5 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	131 (24.3%)	120 (22.3%)	11 (2.0%)	124 (23.1%)	114 (21.3%)	10 (1.9%)
Stomatitis	88 (16.4%)	83 (15.4%)	5 (0.9%)	68 (12.7%)	60 (11.2%)	8 (1.5%)
Nervous system disorders	73 (13.6%)	72 (13.4%)	1 (0.2%)	73 (13.6%)	67 (12.5%)	6 (1.1%)
Peripheral sensory neuropathy	46 (8.6%)	46 (8.6%)	0	47 (8.8%)	46 (8.6%)	1 (0.2%)

Tabela 10 - Eventos adversos grau 3/4 (fonte: referência 1).

Neoplasias secundárias

Verificaram-se neoplasias secundárias em 10 doentes (2%) no braço D-VTd e em 12 doentes (2%) no braço VTd.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

Verificou-se abandono da terapêutica em 40 (7%) doentes no braço D-VTd e em 45 doentes (8%) no braço VTd.

Mortalidade relacionada com o medicamento

Verificou-se 1 morte no braço DVTd e 9 mortes no braço VTd (das quais 7 no período de 30 dias após a última dose).

Revisão sistemática e comparação indireta submetida pelo titular de AIM^{3,4}

Desenho de estudo

O titular de AIM submeteu uma revisão sistemática e com análise de exequibilidade de meta-análise em rede (NMA), que concluiu não ser possível a realização de uma NMA dado os *outcomes* de resposta utilizados nos estudos elegíveis serem distintos (no estudo CASSIOPEIA é utilizada a resposta completa estrita, enquanto que noutros estudos a resposta é classificada de uma forma mais abrangente), e a informação sobre *outcomes* de sobrevivência ser demasiado escassa para permitir a construção de uma rede.

Foram então realizadas duas MAIC não-ancoradas que compararam o regime D-VTd/VTd com:

- VCd (seguido de consolidação com lenalidomida e manutenção com lenalidomida durante 2 anos (VCd-Len-2y) – estudo CASSIOPEIA, VS. GMMG-MM5.
- Vd seguido de consolidação com lenalidomida e manutenção com lenalidomida/placebo – estudo CASSIOPEIA VS. IFM 2005-015

Uma vez que o mieloma múltiplo não é considerado uma doença rara, de acordo com a metodologia da CATS, as MAICs não são considerados métodos de comparação indireta adequados a esta situação.

Análise adicional solicitada pela EMA com *cut-off* em Out 2017⁵

Sendo os dados de SG e SLP imaturos à data do *cut-off* original do ensaio CASSIOPEIA, a EMA solicitou dados adicionais de SG e SLP, que foram submetidos pelo titular de AIM. Estes dados correspondem a um *cut-off* em Out 2017, 4 meses após a análise inicial (junho 2017).

Os resultados atualizados continuaram a demonstrar uma melhoria na SLP no grupo D-VMP em comparação com o grupo VMP. A mediana de SLP foi de 19,3 meses no grupo VMP e não atingiu significância estatística no grupo D-VMP (HR=0.46; 95% CI: 0.36, 0.60; p<0.0001).

Os dados de SG permanecem imaturos. Verificaram-se 11 mortes adicionais (5 no grupo D-VMP e 6 no grupo VMP), com um total cumulativo de 104 mortes totais. Por protocolo, a análise de SG está prevista quando ocorrerem 330 mortes (esperado no terceiro trimestre de 2021).

Table 1: Summary of Progression-free Survival Based on Computerized Algorithm; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3007)

	VMP	D-VMP
Analysis set: intent-to-treat	356	350
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	168 (47.2%)	100 (28.6%)
Number of censored (%)	188 (52.8%)	250 (71.4%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	13.01 (9.92, 13.86)	17.12 (14.92, 19.48)
Median (95% CI)	19.29 (17.58, 20.96)	NE (27.27, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (24.67, NE)	NE (NE, NE)
P-value ^a		<0.0001
Hazard ratio (95% CI) ^b		0.46 (0.36, 0.60)
12-month PFS rate % (95% CI)	76.0 (71.0, 80.2)	86.7 (82.6, 89.9)
18-month PFS rate % (95% CI)	54.7 (48.9, 60.1)	74.1 (69.0, 78.5)
24-month PFS rate % (95% CI)	37.7 (30.2, 45.3)	67.8 (62.0, 72.9)

Key: VMP=bortezomib-melphalan-prednisone; D-VMP=daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone.

Key: CI = confidence interval.

^a p-value is based on the log-rank test stratified with ISS staging (I, II, III), region (Europe vs. Other), and age (<75 years vs. ≥75 years) as randomized.

^b Hazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable and stratified with ISS staging (I, II, III), region (Europe vs. Other), and age (<75 years vs. ≥75 years) as randomized. A hazard ratio <1 indicates an advantage for D-VMP.

Note: Data is based on CCO of October 12, 2017.

Tabela 11 – Resultados de SLP da análise adicional com *cut-off* em Out 2017 (fonte: referência 5).

Os dados da SLP-2 não estavam ainda maduros à data desta análise, mas uma análise atualizada da SLP-2 mostrou resultados consistentes com a análise original (HR=0.75; 95% CI: 0.51, 1.10; p=0.1405), apesar de não estatisticamente significativos.

Table 3: Summary of Progression-free Survival on Next Line of Therapy (PFS2 Un-stratified) Based on Investigator Assessment; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3007)

	VMP	D-VMP
Analysis set: intent-to-treat	356	350
Progression-free survival on next line of therapy (PFS2)		
Number of events (%)	59 (16.6%)	48 (13.7%)
Number of censored (%)	297 (83.4%)	302 (86.3%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	NE (21.88, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value ^a		0.1405
Hazard ratio (95% CI) ^b		0.75 (0.51, 1.10)
12-month PFS2 rate % (95% CI)	88.9 (85.0, 91.8)	92.6 (89.3, 95.0)
18-month PFS2 rate % (95% CI)	85.4 (81.0, 88.8)	88.5 (84.5, 91.5)
24-month PFS2 rate % (95% CI)	79.7 (74.1, 84.2)	82.8 (77.4, 87.1)

Key: VMP=bortezomib-melphalan-prednisone; D-VMP=daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone.

Key: CI = confidence interval.

^a p-value is based on the log-rank test.

^b Hazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable. A hazard ratio < 1 indicates an advantage for D-VMP.

Note: Data is based on CCO of October 12, 2017.

Tabela 12 - Resultados de SLP-2 da análise adicional com *cut-off* em Out 2017 (fonte: referência 5).

Foi ainda apresentada uma análise de sensibilidade devido à diferente proporção de doentes censurados por terem iniciado nova terapêutica (mais frequente no grupo VMP,

17 vs. 5 doentes). Foi solicitada uma análise sem excluir estes doentes, que demonstrou resultados sobreponíveis à análise com *censoring* (HR=0.50; IC 95%: 0.39, 0.66; $p<0.0001$).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global

Verificaram-se 14 mortes no braço D-VTd e 32 mortes no braço VTd. A mediana da SG desde a 1ª aleatorização não foi atingida em cada um dos braços de tratamento (HR 0,43, IC 95% 0,23–0,80). Numa análise adicional submetida pelo titular de AIM (4 meses após a análise original), **os dados de SG permaneciam imaturos**. Verificaram-se 11 mortes adicionais (5 no grupo D-VMP e 6 no grupo VMP), com um total cumulativo de 104 mortes totais. Por protocolo, a análise de SG está prevista quando ocorrerem 330 mortes (esperado no terceiro trimestre de 2021).

Sobrevivência livre de progressão

A SLP desde a 1ª aleatorização com ajustamento para a 2ª aleatorização, usando a metodologia IPW (referida na seção métodos estatísticos), foi de um HR =0.47; 95% CI: 0.33, 0.67; $p<0.0001$) (HR de DVTd vs. VTd). Os dados de SLP sem ajustamento para a 2ª aleatorização apresentam resultados semelhantes. O titular de AIM justifica o efeito mínimo da 2ª aleatorização na SLP dada a percentagem alta e semelhante de doentes em ambos os grupos aleatoriamente alocados para a parte 2 (84% no grupo D-VTd e 79% no grupo VTd); além disso, a duração do tratamento de manutenção era curta à data desta análise.

Sobrevivência livre de progressão – segunda

18 doentes (3.3%) no grupo DVTd e 37 doentes (6.8%) no VTd tiveram um evento de SLP-2 no período do estudo, com vantagem de DVTd vs VTd (HR 0.46; CI 0.26, 0.82; $p=0.0062$). Contudo, tratam-se, também, de dados imaturos. À data da análise adicional em Out 2017, os dados da SLP-2 não estavam ainda maduros, mas mostraram resultados consistentes com a análise original (HR=0.75; 95% CI: 0.51, 1.10; $p=0.1405$), apesar de não estatisticamente significativos.

Taxas de resposta

Verificou-se sCR em 157 (29%) de 543 doentes no braço do D-VTd e 110 (20%) de 542 doentes no braço do VTd depois da consolidação (OR 1.60, CI 95% 1.21–2.12, $p=0.0010$). A proporção de doentes com \geq CR ao dia 100 após TACE foi superior no braço D-VTd versus braço VTd, 211 [39%] vs 141 [26%], $p<0.0001$. A proporção de doentes com \geq VGPR 100 dias após o TACE por algoritmo computadorizado validado foi superior no braço D-VTd versus braço VTd, (453 [83%] vs 423 [78%], OR 1.41; IC 95% 1.04-1.92; $p=0.0239$).

Percentagem que realiza transplante

O número de doentes que fizeram transplante foi idêntico nos dois braços, 489 doentes no braço D-VTd e 484 doentes no braço VTd.

Qualidade de vida

Não se verificaram diferenças significativas entre DVTd e VTd nas escalas EORTC-QLQ-C30 e EQ-5D-5L.

Taxa de eventos adversos

Sem diferenças significativas entre DVTd e VTd.

Taxa de reações adversas grau 3 e 4

Verificou-se maior frequência de neuropatia periférica sensitiva, obstipação, astenia, edema periférico, náusea, neutropenia, pirexia, parestesia e trombocitopenia no grupo DVTd.

Mortalidade relacionada com tratamento

Sem evidência de aumento de mortalidade com a tecnologia em avaliação.

Taxa de abandono por toxicidade

Sem diferenças significativas entre DVTd e VTd.

Segundas neoplasias

Sem diferenças significativas entre DVTd e VTd.

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés do ensaio CASSIOPEIA e a qualidade de evidência de acordo com a metodologia GRADE.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
CASSIOPEIA	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim

Tabela 13 - Avaliação do risco de viés do ensaio CASSIOPEIA.

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

<i>Outcomes</i>	Risco de viés	Inconsistência	Comparaçã o indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
Sobrevivência global	Não grave	NA	Não grave	Muito grave ^(b)	Baixa	Crítico - 9	1
Sobrevivência livre de progressão	Grave ^(a)	NA	Não grave	Grave ^(b)	Baixa	Importante - 6	1
Sobrevivência livre de progressão - segunda	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(b)	Muito baixa	Importante - 6	1
Qualidade de vida	Grave ^(a)	NA	Não grave	Grave ^(b)	Baixa	Crítico - 9	1
Taxa de resposta	Grave ^(a)	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Importante - 5	1
Nº de eventos adversos	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Muito baixa	Importante - 6	1
Nº eventos adversos graves	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Muito baixa	Crítico - 7	1
Taxa de segundas neoplasias	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Muito baixa	Crítico - 8	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Muito baixa	Crítico - 8	1
Mortalidade relacionada com tratamento	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Muito baixa	Crítico - 9	1

Tabela 14 - Avaliação da qualidade da evidência.

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

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A evidência considerada relevante para a avaliação comparativa seria o estudo CASSIOPEIA^{1,2} e a revisão sistemática e comparação indireta submetida pelo titular de AIM^{3,4}.

No entanto, uma vez que o mieloma múltiplo não é considerado uma doença rara, de acordo com a metodologia da CATS, as comparações indiretas submetidas (MAICs) não são considerados métodos de comparação indireta adequados a esta situação. Como tal, a avaliação foi baseada no estudo CASSIOPEIA e nas análises adicionais (de Out 2017) submetidas pelo titular de AIM⁵.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do daratumumab na indicação “em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais”.

O esquema DVTd demonstrou VTA não quantificável face a VTd nos *outcomes* importantes taxa de resposta e SLP, não se verificando preocupações de segurança relativas ao daratumumab.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- O estudo CASSIOPEIA verificou uma vantagem de DVTd vs. VTd relativa à SLP desde a 1ª aleatorização (com ajustamento para a 2ª aleatorização: HR =0.47; IC 95% 0.33-0.67; p<0.0001, com resultados semelhantes sem ajustamento para a 2ª aleatorização). O titular de AIM justifica o efeito mínimo da 2ª aleatorização na SLP dada a percentagem alta e semelhante de doentes em ambos os grupos aleatoriamente alocados para a parte 2 (84% no grupo D-VTd e 79% no grupo VTd); além disso, a duração do tratamento de manutenção era curta à data desta análise.
- Relativamente à SLP-2, à data da análise adicional em Out 2017, os dados não estavam ainda maduros, mas mostraram resultados consistentes com a análise original (HR=0.75; 95% CI: 0.51, 1.10; p=0.1405).
- Verificou-se sCR em 157 (29%) de 543 doentes no braço do D-VTd e 110 (20%) de 542 doentes no braço do VTd depois da consolidação (OR 1.60, CI 95% 1.21–2.12, p=0.0010). A proporção de doentes com ≥CR ao dia 100 após TACE foi superior no braço D-VTd versus braço VTd, 211 [39%] vs 141 [26%], p<0.0001.

- Verificaram-se 14 mortes no braço D-VTd e 32 mortes no braço VTd. A mediana da SG desde a 1ª aleatorização não foi atingida em cada um dos braços de tratamento (HR 0,43, IC 95% 0,23–0,80). Numa análise adicional submetida pelo titular de AIM (4 meses após a análise original), os dados de SG permaneciam imaturos. Verificaram-se 11 mortes adicionais (5 no grupo D-VMP e 6 no grupo VMP), com um total cumulativo de 104 mortes totais. Por protocolo, a análise de SG está prevista quando ocorrerem 330 mortes (esperado no terceiro trimestre de 2021).
- Não se verificaram diferenças significativas entre DVTd e VTd nas escalas EORTC-QLQ-C30 e EQ-5D-5L.
- Não se verificaram diferenças significativas entre DVTd e VTd quanto aos eventos adversos globais, descontinuação por toxicidade ou segundas neoplasias.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação do daratumumab em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona (DVTd) no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais. O comparador foi o regime terapêutico que inclui bortezomib, talidomida e dexametasona (VTd).

De acordo com o Relatório Farmacoterapêutico, a prática clínica inclui adicionalmente os regimes VCd (bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona) e Vd (bortezomib + dexametasona). No entanto, evidência disponível para a análise do custo-efetividade da terapêutica DVTd versus VCd e versus Vd baseia-se em comparações indiretas, consideradas inadequada pelo CE-CATS.

O modelo estimado é um modelo de sobrevivência fracionada com três estádios de saúde mutuamente exclusivos: pré-progressão (PFS), pós-progressão (PPS) e estágio absorvente “Morte”. Ao entrar no modelo, todos os doentes estão no estágio PFS. A transição dos doentes para o estágio PPS ocorre aquando da progressão da doença, permanecendo nesse estágio até à morte. No estágio PFS os doentes iniciam tratamento de indução com DVTd ou com o comparador. Após tratamento de indução prosseguem para transplante autólogo de células estaminais (TACE) (durante 3 ciclos de 4 semanas) e, mantendo-se sem progressão, seguem para tratamento de consolidação e posteriormente de manutenção. O horizonte temporal corresponde a 40 anos. O doente padrão, à entrada do modelo, tem 56,6 anos e pesa 73,5 Kgs.

A PFS e OS foram extrapoladas a partir das curvas do ensaio clínico CASSIOPEIA (avaliado pela CE-CATS), que não permitiu atingir a mediana para nenhum destes indicadores. A PFS e OS foram modeladas

separadamente, através de métodos paramétricos de análise de sobrevivência. De acordo com critérios AIC e BIC, a distribuição lognormal apresenta o melhor ajustamento aos dados da OS do CASSIOPEIA, seguida da Weibull e da Log-logística. Com base na sua análise da plausibilidade clínica da extrapolação no braço comparador, os autores optaram por considerar, no caso-base, a extrapolação baseada na função Log-logística. No caso curva PFS, a função Gompertz, seguida da Weibull, obteve o melhor ajustamento estatístico de acordo com critérios AIC e BIC. Com base na sua análise da plausibilidade clínica da extrapolação no braço comparador, os autores optaram pela extrapolação baseada na função Weibull, no caso-base.

O tempo em tratamento (TTD) de 1L (indução e consolidação) foi retirado do estudo CASSIOPEIA. Por protocolo, as fases de tratamento de indução e consolidação têm uma duração fixa. O TTD 1L (manutenção) foi estimado através de curva exponencial com base no tempo médio de tratamento das opções terapêuticas. As taxas de descontinuação e de progressão em tratamento de segunda linha foram estimadas, de forma agregada, através de distribuições exponenciais, com base nos tempos em tratamento e em PFS nos regimes de 2L. O TTD em terceira linha foi estimado através de curva exponencial com base no tempo médio dos tratamentos de 3L. As curvas TTD são limitadas pelas curvas PFS. A proporção de doentes que segue para TACE, após indução, baseou-se no ensaio clínico de referência (data de corte dos dados 19 junho 2018): 85% no grupo DVTd e 81% no grupo VTd.

Para estimativa de custos e desutilidades, o modelo inclui a taxa de eventos adversos (EA) correspondente aos EA de grau ≥ 3 que ocorreram em pelo menos 5% dos doentes em qualquer um dos braços terapêuticos, no decorrer do CASSIOPEIA, durante as fases de indução, TACE e consolidação. Os valores de utilidade foram eliciados durante o CASSIOPEIA, através da aplicação do questionário EQ-5D-5L. São aplicadas as tarifas da população do Portuguesa (Ferreira et al. 2019).

Foram considerados custos diretos: i) Custos de aquisição e administração dos regimes terapêuticos e da medicação concomitante; ii) Custo do TACE; iii) Custo dos recursos associados ao seguimento dos doentes em tratamento em cada estágio; iv) Custo dos recursos associados ao tratamento de efeitos adversos (Eas); v) Custos associados ao consumo de recursos no fim de vida; vi) Custos de transporte para consultas e administração dos medicamentos.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do daratumumab em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona (DVTd) em comparação com o regime terapêutico que inclui bortezomib, talidomida e dexametasona (VTd).

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

O esquema D-VTd (daratumumab em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona) demonstrou valor terapêutico acrescentado não quantificável face ao regime VTd nos outcomes importantes, taxa de resposta e SLP, não se verificando preocupações de segurança relativas ao daratumumab.

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. Study of Daratumumab (JNJ-54767414 [HuMax[®] CD38]) in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTd) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CASSIOPEIA). Clinical Study Report: part 1
2. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):29–38.
3. Systematic Literature Review of Efficacy and Safety in Transplant-eligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma to Support HTA Submissions for Daratumumab, Report Draft - EVM-22305-00 | May 10, 2019 | Version 3.0).
4. Unanchored Matching-Adjusted Indirect Comparison of D-VTd/VTd (CASSIOPEIA) vs. Vd (IFM 2005-01) and VCd (GMMG-MM5) for the Treatment of Transplant-Eligible Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma. EVM-22305-04-001 | July 17, 2019 | Version 2.0"
5. Janssen-Cilag International N.V. Response to European Medicines Agency. Response to Request for Supplementary Information relating to Type II Variation Application (EMA/H/C/004077/II/0011) for DARZALEX in Combination with Bortezomib, Melphalan and

Darzalex (Daratumumab)

Prednisone for the Treatment of Adult Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Ineligible for Autologous Stem Cell Transplant. 23 April 2018