

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Daratumumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5682323	Darzalex	1 frasco contendo 5 ml de concentrado para solução para perfusão	Janssen-Cilag International N.V.
5682331	Darzalex	1 frasco contendo 20 ml de concentrado para solução para perfusão	Janssen-Cilag International N.V.

Data de autorização: 28/12/2018

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim  Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores / 16.3. Imunomoduladores

Indicações terapêuticas constantes do RCM:

DARZALEX está indicado:

- em monoterapia no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, cuja terapêutica anterior tenha incluído um inibidor do proteossoma e um imunomodulador e que tenham demonstrado progressão da doença à terapêutica anterior.
- em combinação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomib e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior.
- 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.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – em combinação com lenalidomida e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – em combinação com lenalidomida e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Darzalex apresentou indicação de Valor Terapêutico Acrescentado não quantificável face ao comparador considerado.

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

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>O daratumumab é um anticorpo monoclonal (mAc) humano IgG1k que se liga à proteína CD38 expressa em nível elevado na superfície das células tumorais do mieloma múltiplo, assim como em outros tipos de células ou tecidos a vários níveis. A proteína CD38 tem múltiplas funções, como sejam a de recetor mediador da adesão, sinalizador e atividade enzimática.</p> <p>O daratumumab tem apresentado uma inibição potente do crescimento in vivo das células tumorais que expressam o CD38. Com base em estudos in vitro, o daratumumab pode utilizar múltiplas funções efetoras, resultando na morte de células tumorais por mediação imunitária. Estes estudos sugerem que o daratumumab consegue induzir a lise de células tumorais por citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos, e por fagocitose celular dependente de anticorpos, em tumores que expressem o CD38. Um subconjunto de células supressoras de origem mielóide (CD38+ CSDM), células T reguladoras (CD38+ Tregs) e células B (CD38+ Bregs) são diminuídas por lise celular mediada pelo daratumumab. Sabe-se que as células T (CD3+, CD4+ e CD8+) também expressam CD38, dependendo do estado de desenvolvimento e do nível de ativação.</p> <p>Foram observados aumentos significativos na contagem absoluta das células T CD4+ e CD8+ e na percentagem de linfócitos no sangue periférico total e na medula óssea, com o tratamento com daratumumab. Adicionalmente, a sequenciação de ADN dos recetores das células T verificou que a clonalidade das células T aumentou com o tratamento com daratumumab, indicando efeitos de modulação imunitária que podem contribuir para a resposta clínica.</p> <p>O daratumumab induz a apoptose in vitro após ligação cruzada mediada pelo Fc. Adicionalmente, o daratumumab modula a atividade enzimática do CD38, inibindo a atividade enzimática da ciclase e estimulando a atividade da hidrolase. O significado destes resultados in vitro no contexto clínico, e as implicações no crescimento do tumor, não estão bem compreendidos.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	Lenalidomida + Dexametasona
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>Indicação de VTA não quantificável</p> <p>Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– O estudo POLLUX é um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, aberto, multicêntrico, controlado, que incluiu doentes com Mieloma Múltiplo que receberam uma ou mais linhas de terapêutica prévia.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– O braço de daratumumab se associou a uma mediana de PFS superior à do braço controlo: no FUP mediano de 13,5 meses, um total de 169 eventos de PFS tinham sido reportados, 53 (18,5%) no grupo do daratumumab e 116 (41%) no grupo controlo. O HR para a PFS era de 0,37 (IC 95% 0,27 a 0,52), <math>p &lt; 0,001</math>.</li> <li>– Por outcome o daratumumab apresentou evidência de maior eficácia nos outcomes sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta, não existindo benefício significativo na sobrevida global e não existindo dados relativos à qualidade de vida.</li> <li>– Em termos de segurança o daratumumab foi associado a uma taxa mais elevada de neutropenia e infeções grau 3 e 4, contudo não se associou a um aumento de eventos adversos graves, interrupção de participação no estudo por toxicidade ou mortalidade associada ao tratamento.</li> </ul>
--	---

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	Daratumumab + Lenalidomida + Dexametasona vs Lenalidomida + Dexametasona
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-utilidade
<b>Vantagem económica</b>	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma, M.A. Dimopoulos, A. Oriol, H. Nahi, J. San-Miguel, N.J. Bahlis, S.Z. Usmani, N. Rabin, R.Z. Orlowski, M. Komarnicki, K. Suzuki, T. Plesner, S.-S. Yoon, D. Ben Yehuda, P.G. Richardson, H. Goldschmidt, D. Reece, S. Lisby, N.Z. Khokhar, L. O'Rourke, C. Chiu, X. Qin, M. Guckert, T. Ahmadi, and P. Moreau, for the POLLUX Investigators\*, N Engl J Med 2016;375:1319-31.
3. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Pollux, Meletios A. Dimopoulos, Darrell J. White, Lofti Benboubker, Gordon Cook, Merav Leiba, James Morton, P. Joy Ho, Kihyun Kim, Naoki Takezako, Sonali Trivedi, Kaida Wu, Tineke Casneuf, Christopher Chiu, Jordan Schecter and Philippe Moreau, Blood 2017 130:739;
4. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or

---

Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Based on Prior Treatment History, Renal Function, and Cytogenetic Risk: Subgroup Analyses of Pollux, Philippe Moreau, Albert Oriol, Jonathan L. Kaufman, Heather Sutherland, Marc Lalancette, Hila Magen, Shinsuke Iida, Jin Seok Kim, Miles Prince, Tara Cochrane, Lisa O'Rourke, Kaida Wu, Jordan M. Schecter and Nizar J. Bahlis, *Blood* 2017 130:1883;

5. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice, Kwee Yong, Michel Delforge, Christoph Driessen, Leah Fink, Alain Flinois, Sebastian Gonzalez-McQuire, Reza Safaei, Lionel Karlin, Maria-Victoria Mateos, Marc S. Raab, Paul Schoen and Michele Cavo, *British Journal of Haematology*, 2016, 175, 252–264