

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## ALOFISEL (DARVADSTROCEL)

*Tratamento de fístulas perianais complexas em doentes adultos com doença de Crohn luminal não ativa / ligeiramente ativa, quando as fístulas revelaram resposta inadequada a, pelo menos, uma terapêutica convencional ou biológica.*

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

13 JUNHO 2020

---

Alofisel (Darvadstrocel)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 13/07/2020

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Darvadstrocel

**Nome do medicamento:** Alofisel

**Apresentação:** Embalagem contendo 4 frascos para injetáveis com 6 ml de suspensão injetável, doseada a 5000000 células/ml – Registo n.º 5746334

**Titular da AIM:** Takeda Pharma A/S

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Alofisel (Darvadstrocel) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de fístulas perianais complexas em doentes adultos com doença de Crohn luminal não ativa/ligeiramente ativa, quando as fístulas revelaram resposta inadequada a, pelo menos, uma terapêutica convencional ou biológica. Alofisel deve ser utilizado após o condicionamento das fístulas.

Face a face a melhores cuidados médicos e cirúrgicos de suporte + [infliximab ou adalimumab] / [vedolizumab], o medicamento demonstrou indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Alofisel 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.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crónica do trato gastrointestinal, de etiologia desconhecida, com influências genéticas, imunológicas e ambientais. A incidência da doença de Crohn tem aumentado nas últimas décadas. Pode afetar qualquer grupo etário, sendo o diagnóstico mais comum em jovens adultos. Apresenta potencial para envolvimento de outros órgãos e os sintomas e sinais clínicos da doença são frequentemente inespecíficos, incluindo diarreia, dor abdominal, febre, perda de apetite, anorexia, perda de peso e emagrecimento. Podem ainda surgir complicações perianais características da patologia, como fissuras, fístulas e abscessos. O curso da doença é caracterizado por períodos de agudização intercalados com períodos quiescentes/de remissão, progredindo para complicações estruturais do tubo digestivo (estenoses e fístulas). Os sintomas crónicos ativos, que caracterizam a patologia nas fases mais incapacitantes, podem incluir diarreia com dejeções noturnas ou urgência defecatória, dor abdominal intensa, febre, fadiga, artralgia, uveíte dolorosa e pioderma gangrenoso. Não existindo tratamento curativo para esta patologia, com sinais e sintomas se apresentam com carácter incapacitante para as atividades diárias dos doentes, os objetivos do tratamento e gestão da doença baseiam-se no controlo das manifestações clínicas e redução dos sintomas, com consequente melhoria da qualidade de vida.

As fístulas são complicações comuns da DC e incluem fístulas perianais, que se estabelecem entre a região anorretal e a área perianal e fístulas entre o trato gastrintestinal e um órgão interno ou a pele abdominal. Os estudos de base populacional, indicam que as fístulas perianais são a manifestação mais comum de DC fistulizante e que aparecem em aproximadamente 20-30% dos doentes ao longo do curso da doença. São observadas recorrências em aproximadamente 30% dos casos.

As fístulas perianais são classificadas como simples ou complexas. Uma fístula complexa pode ser transesfincteriana, supra-esfincteriana ou extra-esfincteriana, com múltiplas aberturas externas ou associada à presença de abscesso perianal ou de fístula retovaginal. Além disso, uma fístula anal complexa também pode apresentar-se associada a estenose retal e/ou proctite macroscópica. Uma fístula complexa é mais resistente ao tratamento do que fístulas simples.

Os principais sintomas das fístulas perianais são dor, inchaço abdominal, formação de abscessos, febre e drenagem das fezes, pus e sangue. A doença perianal está associada à alta morbidade e tem um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes afetados. Os tratamentos atualmente recomendados para DC fistulizante perianal incluem drenagem e tratamento imunossupressor. Antibióticos e tiopurinas podem ser utilizados, sendo os fármacos anti-TNF $\alpha$ , infliximab e adalimumab, considerados terapêutica padrão, ainda que apenas o infliximab tenha indicação aprovada para o tratamento da fistulização. Em doentes refratários aos esteroides e/ou anti-TNF $\alpha$ , o vedolizumab poderá ser uma alternativa apropriada.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O fármaco darvadstrocel é um composto de células estaminais adultas mesenquimais alogénicas humanas expandidas extraídas de tecido adiposo (células estaminais adiposas expandidas - eASC [expanded adipose stem cells]) que demonstram efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios em locais de inflamação. As fístulas anais normalmente apresentam-se como trajetos entre o lúmen intestinal e a superfície da pele perianal e caracterizam-se por inflamação local que é exacerbada por infeções bacterianas e contaminação fecal. Na área

## Alofisel (Darvadstrocel)

inflamada ocorre infiltração de linfócitos ativados e a liberação local de citocinas inflamatórias. As citocinas inflamatórias, em particular o IFN- $\gamma$  libertado pelas células imunitárias ativadas (ou seja, os linfócitos), ativam as eASC. Uma vez ativadas, as eASC impedem a proliferação dos linfócitos ativados e reduzem a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Esta atividade imunorreguladora reduz a inflamação, o que pode permitir que os tecidos em redor do trajeto fistuloso cicatrizem.

Os tratamentos atualmente recomendados para DC fistulizante perianal incluem drenagem e tratamento imunossupressor. Antibióticos e tiopurinas podem ser utilizados, sendo os fármacos anti-TNF $\alpha$ , infliximab e adalimumab, considerados terapêutica padrão, ainda que apenas o infliximab tenha indicação aprovada para o tratamento da fistulização. Em doentes refratários aos esteroides e/ou anti-TNF $\alpha$ , o vedolizumab poderá ser uma alternativa apropriada.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do darvadstrocel na indicação terapêutica “tratamento de fístulas perianais complexas em doentes adultos com doença de Crohn luminal não ativa / ligeiramente ativa, quando as fístulas revelaram resposta inadequada a, pelo menos, uma terapêutica convencional ou biológica”.

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação do darvadstrocel.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
Doentes com doença de Crohn não ativa / ligeiramente ativa, quando as fístulas, complexas e com até 3 orifícios externos e até dois internos, apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, apresentaram contra-indicação ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional.	Melhores cuidados médicos e cirúrgicos de suporte + Darvadstrocel	Melhores cuidados médicos e cirúrgicos de suporte + Infliximab ou adalimumab
Doentes com doença de Crohn não ativa / ligeiramente ativa, quando as fístulas, complexas e com até 3 orifícios externos e até dois internos, apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, apresentaram contra-indicação ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica com antagonistas do TNF- $\alpha$ .	Melhores cuidados médicos e cirúrgicos de suporte + Darvadstrocel	Melhores cuidados médicos e cirúrgicos de suporte + Vedolizumab
Doentes com doença de Crohn não ativa/ligeiramente ativa, quando as fístulas, complexas e com até 3 orifícios externos e até dois internos, apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica com TODOS os antagonistas do TNF- $\alpha$ e inibidores da integrina $\alpha 4\beta 7$ .	Melhores cuidados médicos e cirúrgicos de suporte + Darvadstrocel	Melhores cuidados médicos e cirúrgicos de suporte

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (outcomes) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 2. A Comissão classificou estes outcomes por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de Eficácia	
Proporção de doentes que permanecem em remissão, com encerramento dos trajetos fistulosos, objetivado por avaliação imagiológica, durante pelo menos 12 meses	Crítico
Minimização da necessidade de cirurgia (conforme Norma da DGS)	Crítico
Qualidade de vida relacionada com a saúde por escala validada	Crítico
Medidas de Segurança	
Eventos adversos	Importante
Eventos adversos graves	Crítico
Taxa de infeções e infestações oportunistas (ou sua reativação)	Crítico
Taxa de neoplasias	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudo ADMIRE- CD 3

Estudo ADMIRE-CD foi um estudo de fase III, aleatorizado de forma centralizada e independente, que avaliou a eficácia e segurança de darvadstrocel em doentes com fístulas perianais complexas supurativas associadas à DC e refratários ao tratamento convencional, designadamente, antibióticos, imunomoduladores ou antagonistas TNF-alfa.

### Critérios de Inclusão

Foram incluídos doentes adultos com DC ativa ligeira ou DC não ativa durante, pelo menos, 6 meses, definida por um Índice de Atividade da DC (CDAI)  $\leq 220$ , e com fístulas perianais complexas (no máximo, com 2 aberturas externas e 3 aberturas internas). Fístulas perianais complexas definidas por um ou mais dos seguintes critérios: origem inter-esfinctérica alta, trans-esfinctérica alta, extra-esfinctérica ou supra-esfinctérica, pelo menos 2 aberturas externas (trajetos) ou coleções associadas. Doentes refratários a pelo menos um dos seguintes tratamentos: antibióticos, imunossuppressores (azatioprina, 6-mercaptopurina ou metotrexato) ou antagonistas TNF-alfa.

## Alofisel (Darvadstrocel)

### Critérios de Exclusão

Doentes sem tratamento prévio e doentes submetidos a cirurgia para fístula ativa que não drenagem ou colocação de seton. Tratamento com corticosteroides nas 4 semanas anteriores à entrada no estudo. Presença de fístulas retovaginais, estenose retal ou anal, proctite ativa grave (definida pela presença de úlceras profundas ou superficiais, dado que o encerramento cirúrgico pode ser comprometido na presença de uma mucosa retal inflamada e friável). Presença de estomas derivativos, abscessos ou coleções > 2 cm sem drenagem apropriada na visita de preparação da fístula.

### Desenho do estudo

Não foi possível ocultar os tratamentos, uma vez que a suspensão de células era claramente diferente da solução salina (placebo). Os autores referem que a ocultação foi mantida, uma vez que a administração do tratamento foi realizada por um cirurgião que conhecia o tratamento para o qual o doente foi aleatorizado, mas que não participou na avaliação dos resultados. Para além do doente, quer o gastroenterologista, quer o radiologista que avaliaram os resultados do tratamento estavam ocultos quanto ao tratamento realizado.

Os doentes foram aleatorizados na proporção 1:1 para tratamento com darvadstrocel ou para placebo após visita de preparação da fístula. Os doentes foram estratificados com base no tratamento concomitante aquando da aleatorização (antagonista TNF-alfa, imunomodulador, ambos ou nenhum).

A figura 1 mostra o desenho do estudo.

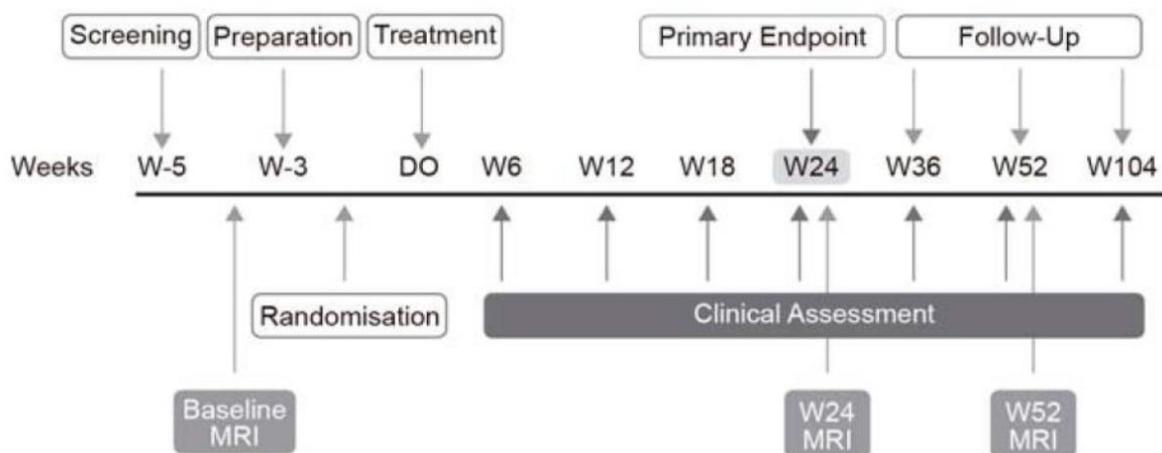


Figura 1 – Desenho do estudo ADMIRE-CD

A análise do objetivo primário de eficácia tenha sido conduzida à semana 24, o estudo manteve-se em ocultação até à semana 52 e os doentes foram seguidos durante 104 semanas.

Após administração do medicamento experimental, os doentes podiam ser tratados com antibióticos pelo período máximo de 4 semanas. Fármacos imunomoduladores e antagonistas TNF-alfa foram mantidos em doses estáveis ao longo do estudo. No caso de ocorrência de doença luminal durante o estudo era permitida a administração de um ciclo de prednisona ou prednisolona, com uma dose inicial de 40 mg, reduzida progressivamente ao longo de 12 semanas.

### Outcomes do estudo

O objetivo primário de eficácia foi a remissão combinada à semana 24, definida pelo encerramento clínico de todas as aberturas supurativas na baseline (encerramento clínico de todas as fístulas tratadas) e pela ausência de coleções superiores a 2 cm das fístulas perianais tratadas, em pelo menos 2 de 3 dimensões, confirmada por RM

## Alofisel (Darvadstrocel)

centralizada avaliada em ocultação. A avaliação clínica de encerramento foi definida como a ausência de supuração, apesar de compressão digital suave.

Os objetivos secundários de eficácia foram as taxas de remissão clínica (encerramento de todas as aberturas externas supurativas na baseline apesar de compressão digital suave ou encerramento clínico de todas as fístulas tratadas) e de resposta (encerramento clínico de, pelo menos, 50% de todas as aberturas externas supurativas na baseline ou de todas as fístulas tratadas) à semana 24.

Foram ainda avaliados, à semana 24, os seguintes objetivos secundários de eficácia: tempo até remissão combinada, tempo até resposta, taxa de recidiva e tempo até recidiva. A gravidade da DC perianal foi avaliada através da pontuação PDAI, complementada pelas pontuações CDAI e Van Assche. A qualidade de vida foi analisada através do questionário IBDQ. Estas avaliações foram repetidas à semana 52.

À semana 104, foram analisados os seguintes objetivos de eficácia: remissão clínica, resposta, recidiva nos doentes com remissão combinada à semana 52 (definida pela reabertura de qualquer fístula tratada, segundo avaliação clínica), gravidade da fístula perianal (avaliada por pontuação PDAI), pontuação CDAI e QdV.

A análise de segurança consistiu na avaliação de eventos adversos, incluindo EA graves, EA relacionados com o tratamento, EA que levaram ao abandono do estudo, EA não emergentes do procedimento e mortes.

### **Análise estatística**

Foi planeada uma amostra de 208 doentes para detetar, com um poder de 80% e um nível de significância de 0,025, uma diferença mínima de 25% na percentagem de doentes com remissão combinada entre darvadstrocel e placebo (sendo antecipadas taxas mínimas de remissão combinada de 50% e 25% para darvadstrocel e placebo, respetivamente). A taxa de abandono considerada para efeitos do cálculo da amostra foi de 20%.

As análises de eficácia foram conduzidas na população ITT, que incluiu todos os doentes aleatorizados, e na população ITT modificada (mITT) que incluiu todos os doentes aleatorizados tratados com medicação em estudo e que tiveram, pelo menos, uma avaliação de eficácia para além da avaliação basal.

### **Fluxo de doentes no estudo**

No total, foram rastreados 289 doentes, dos quais 212 foram aleatorizados, 107 para darvadstrocel e 105 para placebo. A figura 2 mostra o fluxo dos doentes no estudo.

Alofisel (Darvadstrocel)

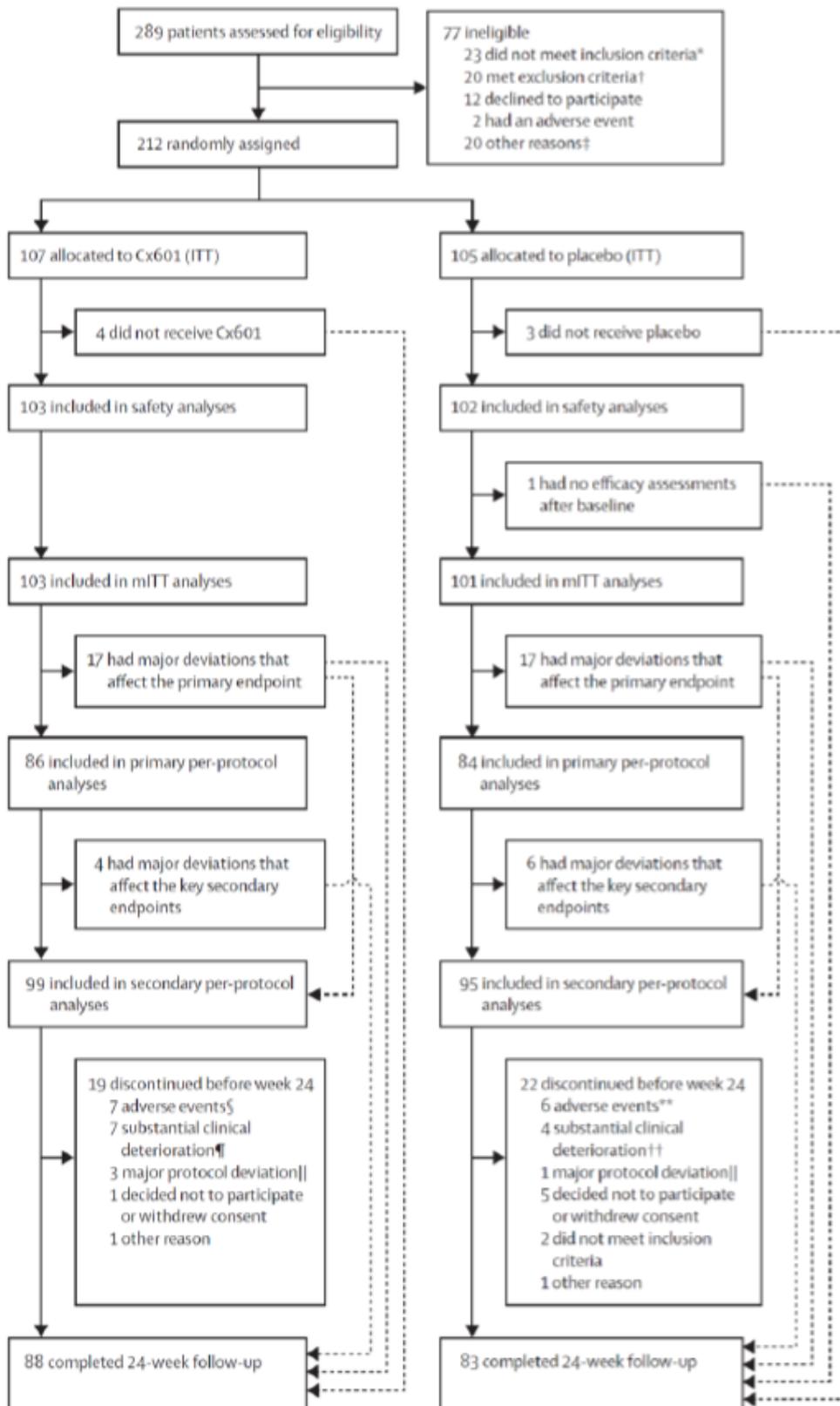


Figura 2 – Fluxo dos doentes no estudo

## Alofisel (Darvadstrocel)

### Características basais da população

As características clínico-demográficas foram semelhantes entre grupos de tratamento. (Tabela 3).

Tabela 3 – Características basais da população

	Darvadstrocel (n=107)	Placebo (n=105)
Idade (anos), média (DP)	39,0 (13,1)	37,6 (13,1)
Género masculino, n (%)	60 (56)	56 (53)
Etnia, n (%)		
Caucasiana	100 (93)	96 (91)
Negra	4 (4)	1 (1)
Outra	0	1 (1)
Desconhecida	3 (3)	7 (7)
Peso (kg), média (DP)	73,9 (15,0)	71,3 (14,9)
Duração da doença de Crohn (anos), média (DP)	12,1 (10,0)	11,3 (8,9)
Tratamento da doença de Crohn nos últimos 6 meses, n (%)		
Antibióticos	82 (77)	74 (70)
Imunomoduladores	89 (83)	77 (73)
Antagonistas TNF-alfa	83 (78)	84 (80)
Tratamento concomitante (fator de estratificação), n (%)		
Antagonistas TNF-alfa	37 (35)	33 (31)
Imunomoduladores	16 (15)	22 (21)
Antagonistas TNF-alfa e imunomoduladores	28 (26)	31 (30)
Nenhum	26 (24)	19 (18)
Outro tratamento concomitante (população de segurança), n (%)		
Antibióticos	56/103 (54)	41/102 (39)
Glucocorticoides	6/103 (5)	7/102 (6)
Nenhum	43/103 (41)	57/102 (55)
Pontuação <i>Perianal Crohn Disease Activity Index*</i> , média (DP)	6,8 (2,5)	6,6 (2,9)
Aberturas internas (população de segurança), n (%)		
0	0/103	1/102 (1)
1	82/103 (80)	90/102 (88)
2	21/103 (20)	11/102 (11)
Aberturas externas (população de segurança), n (%)		
1	58/103 (56)	73/102 (72)
2	37/103 (36)	25/102 (25)
>2	8/103 (8)	4/102 (4)
Pontuação <i>Crohn's Disease Activity Index†</i> , média (DP)	88,7 (48,8)	94,2 (58,7)
Pontuação <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire ‡</i> , média (DP)	174,1 (31,2)	169,1 (36,7)
Proteína C-reativa (nmol/L), média (DP)	81,9 (123,8)	64,8 (102,9)
Hemoglobina (g/L), média (DP)	134 (13)	135 (13)

Cerca de 95% dos doentes aleatorizados apresentava seton colocado aquando da visita de preparação e 81% completou o seguimento de 24 semanas. Durante o estudo, um doente do grupo darvadstrocel e 4 doentes do grupo placebo foram tratados com glucocorticoides para a exacerbação da DC. Nenhum doente recebeu antibióticos ou antagonistas TNF-alfa como tratamento de resgate.

### Resultados de eficácia

Comparativamente aos doentes do grupo placebo, uma proporção significativamente maior de doentes no grupo darvadstrocel alcançou remissão combinada na população ITT (50% vs. 34%; respetivamente; diferença 15,2% [IC 97,5%: 0,2 a 30,3]) e na população mITT (51% vs. 36%; diferença 15,8% [IC 97,5%: 0,5 a 31,2]). À semana 52, a proporção de doentes que alcançou remissão combinada no grupo darvadstrocel foi 54,2% comparativamente a 37,1% no grupo placebo (diferença 17,1%; [IC 95%: 3,9 a 30,3]).

À semana 24, na população ITT, cerca de 53% dos doentes no grupo darvadstrocel alcançou remissão clínica vs. 41% no grupo placebo (diferença 12,3% [IC 95%: -1,0 a 25,7%]; p=0,064). À semana 52, 57% dos doentes no grupo darvadstrocel alcançou remissão clínica comparativamente a 40% no grupo placebo (diferença 17,0%; [IC 95%: 3,8 a 30,3%]).

## Alofisel (Darvadstrocel)

À semana 24, na população ITT, 66% vs. 53% dos doentes apresentou resposta (13,0% [IC 95%: -0,1 a 26,1%];  $p=0,054$ ). À semana 52, as taxas de resposta foram superiores no grupo darvadstrocel em comparação com o grupo placebo (63,3% e 53,3%, respetivamente), com uma diferença entre tratamentos de 10,2% (IC 95%: -3,0 a 23,4).

À semana 24, o tempo mediano até remissão combinada (população ITT e mITT) foi de 25,0 semanas (IC 95%: 24,7 a 26,1) no grupo darvadstrocel e de 28,1 semanas (IC 95%: 24,7 a 36,0) no grupo placebo (hazard ratio, HR 0,74 [IC 95%: 0,48 a 1,14]).

À semana 24, a recidiva foi avaliada nos doentes que alcançaram remissão em visitas anteriores, prévias à semana 24. Nos doentes que experienciaram remissão clínica, na população ITT, houve uma menor proporção de doentes no grupo darvadstrocel com recidiva(s) comparativamente ao grupo placebo (38% vs. 50%; diferença -12,0% [IC 95%: -28,9 a 4,9]). À semana 52, na população ITT, a proporção de doentes (em remissão combinada à semana 24) que experienciou recidiva foi maior no grupo placebo (44,1%) em comparação com o grupo darvadstrocel (25,0%), diferença -19,1 (-39,5 a 1,3)].

Não existiram diferenças quanto à qualidade de vida avaliada por escalas validadas.

### Resultados de segurança

Durante o estudo, o número de EA foi comparável entre o grupo darvadstrocel e o grupo placebo (às 24 semanas: 66,0% e 64,7%, às 52 semanas: 76,7% e 72,5% e às 104 semanas: 78,6% e 74,5%, respetivamente).

Às 24 semanas, 17% dos EA no grupo darvadstrocel e 14% no grupo placebo foram reportados como graves.

Nos grupos darvadstrocel e placebo, respetivamente, 5% e 6% dos doentes abandonaram o estudo devido a EA. Não ocorreram mortes durante o estudo.

### Comparação Indireta

Não foi submetida pela empresa outra evidência comparativa direta ou indireta do darvadstrocel.

A empresa submeteu evidência que suporta a impossibilidade de realização de uma comparação indireta com o vedolizumab, dado as diferenças consideráveis nas características da doença fistulosa associada à doença de Crohn nas populações dos estudos do darvadstrocel e do vedolizumab.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

Na avaliação farmacoterapêutica foi considerado como aceitável que não seja efetuada a comparação indireta com o vedolizumab por incapacidade de realizar uma comparação adequada com os dados disponíveis dos ensaios clínicos (populações com características basais significativamente diferentes).

Para as subpopulações 1 e 3 desta avaliação não foram submetidos dados adequados para a avaliação.

Para a subpopulação 2 consideraram-se os dados do estudo ADMIRE-CD.

## Alofisel (Darvadstrocel)

### **Proporção de doentes que permanecem em remissão, com encerramento dos trajetos fistulosos, objetivado por avaliação imagiológica, durante pelo menos 12 meses**

Comparativamente aos doentes do grupo placebo, uma proporção significativamente maior de doentes no grupo darvadstrocel alcançou remissão combinada na população ITT (50% vs. 34%; respetivamente; diferença 15,2% [IC 97,5%: 0,2 a 30,3]). À semana 52, a proporção de doentes que alcançou remissão combinada no grupo darvadstrocel foi 54,2% comparativamente a 37,1% no grupo placebo (diferença 17,1%; [IC 95%: 3,9 a 30,3]).

Nos doentes que experienciaram remissão clínica, na população ITT, não houve diferença significativa na taxa de recidiva no grupo darvadstrocel comparativamente ao grupo placebo (38% vs. 50%; diferença -12,0% [IC 95%: -28,9 a 4,9]). À semana 52, na população ITT, não houve diferença significativa na taxa de recidiva no grupo placebo (44,1%) em comparação com o grupo darvadstrocel (25,0%), diferença -19,1 (-39,5 a 1,3)].

Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do darvadstrocel relativamente à proporção de doentes que permanecem em remissão, com encerramento dos trajetos fistulosos, objetivado por avaliação imagiológica, durante pelo menos 12 meses.

### **Minimização da necessidade de cirurgia**

Não existem dados para avaliar este outcome.

### **Qualidade de vida**

Não existe diferença significativa da qualidade de vida avaliada por escala validada entre os 2 grupos em tratamento. Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do darvadstrocel relativamente à qualidade de vida.

Não foram identificados problemas de segurança com o uso do darvadstrocel.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência submetida é moderada, uma vez que não existiu dupla ocultação e existiu uma percentagem de 19% de doentes a abandonar o estudo.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Na avaliação do valor terapêutico acrescentado do darvadstrocel na indicação terapêutica “tratamento de fístulas perianais complexas em doentes adultos com doença de Crohn luminal não ativa / ligeiramente ativa, quando as fístulas revelaram resposta inadequada a, pelo menos, uma terapêutica convencional ou biológica” foi considerada a evidência submetida pela empresa: estudo ADMIRE-CD, que é um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico e controlado por placebo.

Não foram submetidas evidências que permitam avaliar o darvadstrocel na população 1 - Doentes com doença de Crohn não ativa / ligeiramente ativa, quando as fístulas, complexas e com até 3 orifícios externos e até dois internos, apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, apresentaram contra-indicação ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional e 3 - Doentes com doença de Crohn não

## Alofisel (Darvadstrocel)

ativa/ligeiramente ativa, quando as fístulas, complexas e com até 3 orifícios externos e até dois internos, apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica com TODOS os antagonistas do TNF- $\alpha$  e inibidores da integrina  $\alpha 4\beta 7$ .

A empresa submeteu evidência de que as características basais da população do estudo ADMIRE-CD e dos estudos do vedolizumab são muito divergentes, não permitindo assim efetuar a comparação indireta entre o darvadstrocel e o vedolizumab na subpopulação 2 – Doentes com doença de Crohn não ativa / ligeiramente ativa, quando as fístulas, complexas e com até 3 orifícios externos e até dois internos, apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, apresentaram contra-indicação ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica com antagonistas do TNF- $\alpha$ .

No estudo ADMIRE CD comparativamente aos doentes do grupo placebo, uma proporção significativamente maior de doentes no grupo darvadstrocel alcançou remissão combinada na população ITT (50% vs. 34%; respetivamente; diferença 15,2% [IC 97,5%: 0,2 a 30,3]). À semana 52, a proporção de doentes que alcançou remissão combinada no grupo darvadstrocel foi 54,2% comparativamente a 37,1% no grupo placebo (diferença 17,1%; [IC 95%: 3,9 a 30,3]). Nos doentes que experienciaram remissão clínica, na população ITT, não houve diferença significativa na taxa de recidiva no grupo darvadstrocel comparativamente ao grupo placebo (38% vs. 50%; diferença -12,0% [IC 95%: -28,9 a 4,9]). À semana 52, na população ITT, não houve diferença significativa na taxa de recidiva no grupo placebo (44,1%) em comparação com o grupo darvadstrocel (25,0%), diferença -19,1 (-39,5 a 1,3)]. Não existe diferença relativamente à qualidade de vida.

Não foram identificados problemas significativos de segurança com a utilização do darvadstrocel.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

O medicamento Alofisel (Darvadstrocel) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de fístulas perianais complexas em doentes adultos com doença de Crohn luminal não ativa/ligeiramente ativa, quando as fístulas revelaram resposta inadequada a, pelo menos, uma terapêutica convencional ou biológica, tendo sido considerado que existe indicação da existência de valor terapêutico acrescentado não quantificável do darvadstrocel no tratamento das fístulas perianais complexas em doentes adultos com doença de Crohn.

Estas conclusões baseia-se nos seguintes factos:

- Estudo ADMIRE-CD foi um estudo de fase III, aleatorizado de forma centralizada e independente, que avaliou a eficácia e segurança de darvadstrocel em doentes com fístulas perianais complexas supurativas associadas à DC e refratários ao tratamento convencional, designadamente, antibióticos, imunomoduladores ou antagonistas TNF-alfa.
- No estudo ADMIRE CD comparativamente aos doentes do grupo placebo, uma proporção significativamente maior de doentes no grupo darvadstrocel alcançou remissão combinada na população ITT (50% vs. 34%; respetivamente; diferença 15,2% [IC 97,5%: 0,2 a 30,3]). À semana 52, a proporção de doentes que alcançou remissão combinada no grupo darvadstrocel foi 54,2% comparativamente a 37,1% no grupo placebo (diferença 17,1%; [IC 95%: 3,9 a 30,3]). Nos doentes que experienciaram remissão clínica, na população ITT, não houve diferença significativa na taxa de recidiva no grupo darvadstrocel comparativamente ao grupo placebo (38% vs. 50%; diferença -12,0% [IC 95%: -28,9 a 4,9]). À semana 52, na população ITT, não houve diferença significativa na taxa de recidiva no grupo placebo (44,1%) em comparação com o grupo darvadstrocel (25,0%), diferença -19,1 (-39,5 a 1,3)]. Não existe diferença relativamente à qualidade de vida.

## Alofisel (Darvadstrocel)

- Não foram identificados problemas significativos de segurança com a utilização do darvadstrocel.
- A empresa submeteu evidência de que as características basais da população do estudo ADMIRE-CD e dos estudos do vedolizumab são muito divergentes, não permitindo assim efetuar a comparação indireta entre o darvadstrocel e o vedolizumab na subpopulação 2 – Doentes com doença de Crohn não ativa / ligeiramente ativa, quando as fístulas, complexas e com até 3 orifícios externos e até dois internos, apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, apresentaram contraindicação ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica com antagonistas do TNF- $\alpha$ .

## 10. Avaliação económica

Na subpopulação 1 (doentes que apresentaram contraindicação ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional) foi avaliado um estudo de custo-efetividade, comparando os ganhos de saúde do braço terapêutico darvadstrocel + placebo e do braço terapêutico placebo, relativamente ao qual foi considerado um comparador misto composto pelos tratamentos recebidos no ramo placebo do ensaio ADMIRE-CD, nomeadamente uma mistura de infliximab, adalimumab, metronidazol, ciprofloxacina, azatioprina e colocação de seton. O ramo placebo do referido ensaio foi considerado representativo do tratamento convencional em Portugal, tendo em conta a descrição da prática clínica por um painel de peritos portugueses.

O estudo de avaliação económica simulou os custos e os benefícios em saúde (em termos de anos de vida ajustados pela qualidade - QALYs), na perspetiva da sociedade e do SNS.

A avaliação não considera a subpopulação 2 (doentes que apresentaram contraindicação ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica com antagonistas do TNF- $\alpha$ ), devido à falta de evidência, pelo que não existe evidência farmacoeconómica sobre o custo-efetividade do darvadstrocel comparado com vedolizumab + cuidados de suporte nesta subpopulação.

A avaliação não considera a subpopulação 3 (doentes que demonstraram ser intolerantes à terapêutica com todos os antagonistas do TNF- $\alpha$  e inibidores da integrina  $\alpha4\beta7$ ).

Em suma o modelo prediz o custo-efetividade do darvadstrocel na população do ensaio clínico ADMIRE-CD comparado com a terapêutica convencional que foi dada no ramo placebo. Existe incerteza sobre se o custo-efetividade do darvadstrocel, ou sejam, a diferença entre custos e benefícios em saúde é generalizável para as subpopulações e comparadores especificados pela CATS.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

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.

## Alofisel (Darvadstrocel)

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.

## 12. Referências bibliográficas

- Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 3–25 doi:10.1093/ecco-jcc /jjw168 Advance Access publication September 22, 2016 ECCO Guideline/Consensus Paper
- Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 135–149 doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169 Advance Access publication September 22, 2016 ECCO Guideline/Consensus Paper
- Orientações Terapêuticas para o Tratamento da Doença de Crohn- Philippe Simão 2014
- Terapêutica Biológica da Doença Inflamatória do Intestino do Adulto – Norma da DGS 068/2011
- Doença inflamatória intestinal - Atualizado em agosto de 2015; World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines
- Panés J, Garcia-Olmo D, Assche GV, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology 2018; 154: 1334–1342
- Resumo das características do medicamento de darvasdstrocel
- Resumo das características do medicamento de infliximab
- Resumo das características do medicamento de adalimumab
- Resumo das características do medicamento de vedolizumab