

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Obinutuzumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5618954	Gazyvaro	Frasco para injetáveis – 1 Unidade – 40 ml / Concentrado para solução para perfusão / 25 mg/ml	Roche Registration GmbH

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: 16.3 Imunomoduladores

Indicações terapêuticas constantes do RCM:

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

Gazyvaro em associação com clorambucilo está indicado no tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC), não tratados previamente e com comorbilidades que tornem inadequado o tratamento baseado em dose total de fludarabina (ver secção 5.1).

Linfoma Folicular (LF)

- Gazyvaro em associação com quimioterapia seguido de terapêutica de manutenção com Gazyvaro em doentes que respondem à terapêutica, está indicado no tratamento de doentes com linfoma folicular avançado não tratado previamente (ver secção 5.1).
- Gazyvaro em associação com bendamustina seguido de manutenção com Gazyvaro está indicado no tratamento de doentes com linfoma folicular (LF), que não responderam ou que progrediram durante ou até 6 meses após o tratamento com rituximab ou regime contendo rituximab.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Gazyvaro em associação com bendamustina seguido de manutenção com Gazyvaro está indicado no tratamento de doentes com linfoma folicular (LF), que não responderam ou que progrediram durante ou até 6 meses após o tratamento com rituximab ou regime contendo rituximab

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Gazyvaro em associação com bendamustina seguido de manutenção com Gazyvaro está indicado no tratamento de doentes com linfoma folicular (LF), com um estado de performance usando o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2, e com uma expectativa de vida de cerca de 5 anos, que não responderam ou que progrediram durante ou até 6 meses após o tratamento com rituximab ou regime contendo rituximab. O tratamento deve ser mantido até um máximo de 2 anos ou até que se observe progressão da doença.

Restrições no financiamento:

- Doentes com mais de 80 anos, ou mais jovens mas com co-morbilidades significativas;
- Doentes com menos de 65 anos e condições para autotransplante de medula óssea (ATMO). Estes doentes são tratados segundo a prática clínica corrente em Portugal com o protocolo ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposido) seguido de ATMO.

Todavia, os doentes destas idades que não beneficiaram do protocolo ICE ou em falência após ICE podem beneficiar do obinutuzumab.

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Conclui-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do obinutuzumab em associação à bendamustina.

- O tratamento apenas deve ser iniciado em doentes com um estado de performance, usando o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), de 0 a 2, e com uma expectativa de vida de cerca de 5 anos, e deve ser mantido até um máximo de 2 anos ou até que se observe progressão da doença. Não é recomendado o uso do obinutuzumab mais bendamustina em:

Restrições do financiamento:

- Doentes com mais de 80 anos, ou mais jovens mas com co-morbilidades significativas;
- Doentes com menos de 65 anos e condições para autotransplante de medula óssea (ATMO). Estes doentes são tratados segundo a prática clínica corrente em Portugal com o protocolo ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposido) seguido de ATMO. Todavia, os doentes destas idades que não beneficiaram do protocolo ICE ou em falência após ICE podem beneficiar do obinutuzumab.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Gazyvaro (Obinutuzumab) 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 especificadas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	Obinutuzumab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 de Tipo II, do isotipo IgG1, recombinante, humanizado, obtido por glicoengenharia. O obinutuzumab dirige-se especificamente à ansa extracelular do antígeno transmembranar CD20, na superfície dos linfócitos pré-B e B maduros, não malignos e malignos, mas não nas células hematopoiéticas indiferenciadas, nas pró-células B, células plasmáticas normais ou outros tecidos normais. A glicoengenharia da porção Fc do obinutuzumab resulta numa maior afinidade para os recetores FcγRIII nas células imunitárias efectoras, como as células natural killer (NK), macrófagos e monócitos, comparativamente com os anticorpos não submetidos a glicoengenharia. Em estudos não clínicos, o obinutuzumab induz a morte celular direta e medeia a
------------------------------------	---

	<p>citotoxicidade celular dependente dos anticorpos (ADCC) e a fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) através do recrutamento de células efectoras imunitárias FcγRIII positivas. Além disso, in vivo, o obinutuzumab medeia, em pequena extensão, a citotoxicidade dependente do complemento (CDC). Comparativamente com anticorpos de tipo I, o obinutuzumab, um anticorpo de tipo II, caracteriza-se pelo aumento da indução da morte celular direta com uma redução concomitante da CDC a uma dose equivalente. O obinutuzumab, como anticorpo obtido por glicoengenharia, caracteriza-se pelo aumento da ADCC e ADCP comparativamente a anticorpos não obtidos por glicoengenharia para uma dose equivalente. Em modelos animais, o obinutuzumab medeia uma potente depleção de células B e eficácia antitumoral.</p> <p>No ensaio clínico principal, BO21004/CLL11, 91% (40 em 44) dos doentes avaliáveis, tratados com Gazyvaro, encontravam-se em depleção de células B (definida como contagem de células B CD19+ < 0,07 x 10⁹/l) no final do período de tratamento e permaneceram em depleção durante os primeiros 6 meses de seguimento. Observou-se a recuperação de células B em 12-18 meses de seguimento em 35% (14 em 40) dos doentes sem progressão da doença e em 13% (5 em 40) dos doentes com doença em progressão.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparadores selecionados</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Doentes com ≤ 65 anos, sem comorbilidades e com condições para autotransplante de medula óssea (ATMO) <ul style="list-style-type: none"> ○ Protocolo ICE (ifosfamida, carboplatino, etoposideo) seguido de ATMO, que é a prática clínica. • Doentes com > 65 anos e ≤ 80 anos, ou mais jovens, e sem indicação para ATMO <ul style="list-style-type: none"> ○ Protocolo FND (fludarabina, mitoxantrone, dexametasona) ○ Bendamustina • Doentes com > 80 anos ou mais jovens mas com comorbilidades <ul style="list-style-type: none"> ○ Clorambucil ○ Radioterapia de baixa dose
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>Conclui-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do obinutuzumab em associação à bendamustina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento apenas deve ser iniciado em doentes com um estado de

	<p>performance, usando o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), de 0 a 2, e com uma expectativa de vida de cerca de 5 anos, e deve ser mantido até um máximo de 2 anos ou até que se observe progressão da doença. Não é recomendado o uso do obinutuzumab mais bendamustina em:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Doentes com mais de 80 anos ou mais jovens mas com comorbilidades significativas; ○ Doentes com menos de 65 anos em condições para autotransplante de medula óssea. <ul style="list-style-type: none"> • Os doentes com 65 ou menos anos de idade são tratados segundo a prática clínica corrente em Portugal com o protocolo ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposido) seguido de ATMO. Todavia, os doentes destas idades que não beneficiaram do protocolo ICE ou em falência após ICE podem beneficiar do obinutuzumab.
--	---

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Posologia conforme RCM.
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade e Análise de custo-utilidade.
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e custos de utilidade 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.

5. 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.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Relatório de Avaliação do Valor Terapêutico do Gazyvaro submetido pela empresa
3. "Results from a Phase II Multicenter, Single-Agent Study", publicado no Journal Of Clinical Oncology 26:204-210. 2008".
4. Sehn LH et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomized, controlled, open-label, multicenter, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 1081-1093