

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: 22-03-2019

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 bortezomib 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 bortezomib e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior, nos seguintes grupos de doentes:

- Doentes com idade ≤ 75 anos e tratados previamente com menos de 3 linhas terapêuticas;
- Doentes que apresentam alto risco citogenético.

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

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Darzalex apresentou dados indicativos de Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) não quantificável de daratumumab em combinação com bortezomib e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo com idade ≤ 75 anos e tratados previamente com menos de 3

linhas, e apresentou sugestão de VTA não quantificável para doentes de alto risco citogénico, face aos comparadores considerados.

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

Propriedades farmacológicas	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. 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 efectoras, 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. 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. 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. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
-----------------------------	---

Comparador selecionado	Bortezomib + Dexametasona
Valor terapêutico acrescentado	Indicação de VTA não quantificável de daratumumab em combinação com bortezomib e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo com idade ≤ 75 anos e tratados previamente com menos de 3 linhas. Sugestão de VTA não quantificável de daratumumab em combinação com bortezomib e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo de alto risco citogénico. Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos: – O estudo CASTOR é um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, aberto, multicêntrico, controlado, que incluiu doentes com MM que receberam uma ou mais linhas de terapêutica prévia. – O braço de daratumumab se associou a uma mediana de PFS superior à do braço controlo: no follow up mediano de 7,4 meses, um total de 189 eventos de PFS tinham sido reportados, 67 (26,7%) no grupo do daratumumab e 122 (49,4%) no grupo controlo. O HR para a PFS era de 0,39 (IC 95% 0,28 a 0,53), $p < 0,001$. – Para a subpopulação 1, na análise agrupada da PFS para os doentes com < 3 linhas prévias o HR é de 0,32 (IC 95% 0,20 a 0,49), $p < 0,001$. – Para a subpopulação 2 na análise agrupada da PFS para os doentes com ≥ 3 linhas prévias o HR é de 0,56 (IC 95% 0,27 a 1,16), $p = 0,120$. – 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. – Em termos de segurança o daratumumab associou-se a uma taxa mais elevada de reacções adversas grau 3 e 4, contudo não se associou a um aumento de eventos adversos, interrupção de participação no estudo por toxicidade ou mortalidade associada ao tratamento. – No que diz respeito à população “Doentes com MM em recidiva, cariótipo de alto risco e sem história de resistência ao Bortezomib.”, a Comissão aceita que existe sugestão de VTA não quantificável devido à melhoria de PFS com aparente significado estatístico para doentes de alto risco citogénico. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos: – existe uma melhoria de PFS com aparente significado estatístico para doentes de alto risco citogénico, concretamente verificou-se que, para

	uma mediana de seguimento de 19,4 meses, a PFS dos doentes com cariótipo de alto risco que receberam DVd foi 11,2 meses, comparativamente com 7,2 meses de PFS para o grupo de doentes que recebeu Vd. O HR para PFS foi 0,45 (IC 95%; 0,25 – 0,80) p=0,0053. – A análise de subgrupos tendo como critério o risco citogenético era uma análise planeada no ensaio “Castor”, embora não tivesse sido reportada na publicação inicial, mas apenas no “follow up” do ensaio. Os factos de se tratar de uma análise de subgrupos e de a inclusão de doentes ser reduzida, embora justificada, prejudicam a confiança nos resultados apresentados.
--	---

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Daratumumab + Bortezomib + Dexametasona vs Bortezomib + Dexametasona
Tipo de análise	Análise de custo-utilidade
Vantagem económica	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. A. Palumbo, A. Chanan-Khan, K. Weisel et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016; 375: 754-766.
3. Study 54767414MMY3004, IA2, Janssen Global Services, LLC, 12 May 2017 – ASCO 2017 Update
4. Study 54767414MMY3004, IA3, Janssen Global Services, LLC, 11 January 2018 – ASH2017 Update
5. San Miguel J, et al. Efficacy by Cytogenetic Risk Status for Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone or Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Oral presentation at: Annual Meeting of the European Hematology Association (EHA); June 22-25; Madrid, Spain. 2017.
6. Mateos M, et al. Daratumumab-based Combination Regimens in Elderly (≥75 Years) Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Subgroup Analysis of the Phase 3 CASTOR and POLLUX Studies. Poster presented at: Annual Meeting of the European Hematology Association (EHA); June 22-25; Madrid, Spain. 2017.
7. Spencer A, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for

relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients: an update of overall survival in CASTOR. Poster presented at: The Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH); December 9-12; Atlanta, GA. 2017.

8. Lentzsch S, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients: an update of overall survival in CASTOR. Poster presented at: The Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH); December 9-12; Atlanta, GA. 2017.