

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO RYDAPT

DCI – Midostaurina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5727953	Rydapt	Cápsula mole; 112 unidades	Novartis Europharm Limited

**Data de autorização:** 11/09/2019

**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:** 16.1.8 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores – Citotóxicos – Inibidores das tirosinacinasas

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:** Rydapt é indicado:

- Em combinação com quimioterapia padrão de indução com daunorrubicina e citarabina e consolidação com citarabina em alta dose e em doentes em resposta completa seguida de manutenção com Rydapt em monoterapia em doentes adultos com o diagnóstico recente de leucemia mieloide aguda (LMA) que sejam positivos para a mutação FLT3 (ver secção 4.2);
- Em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mastocitose sistémica agressiva (MAS), mastocitose sistémica com neoplasia hematológica associada (MS-NHA), ou leucemia de mastócitos (LM).

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – todas as indicações aprovadas (vide secção 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

Indicação de vantagem terapêutica acrescentado (VTA) de midostaurina associada a quimioterapia padrão em comparação com quimioterapia padrão isoladamente. Benefício adicional da midostaurina na população submetida a transplantação de medula é incerto.

Sugestão de VTA não quantificável de midostaurina em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mastocitose sistémica agressiva (MAS), mastocitose sistémica com neoplasia hematológica associada (MS-NHA), ou leucemia de mastócitos face aos comparadores selecionados.

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

<p><b>Propriedades farmacológicas</b></p>	<p>A midostaurina inibe múltiplos recetores com atividade tirosina quinase, incluindo as quinases FLT3 e KIT. A midostaurina inibe a sinalização do recetor FLT3 e induz a paragem do ciclo celular e apoptose das células leucémicas que expressam recetores com mutações FLT3-ITD ou TKD ou que sobre-expressam recetores FLT3 wild type. Dados in vitro indicam que a midostaurina inibe os recetores KIT mutantes D816V nos níveis de exposição atingidos nos doentes (exposição média atingida superior a IC50). Dados in vitro indicam que os recetores KIT wild type são inibidos em muito menor grau nessas concentrações (exposição média atingida inferior a IC50). A midostaurina interfere com a sinalização mediada por KIT D816V aberrante e inibe a proliferação de mastócitos, sobrevivência e libertação de histamina.</p> <p>Adicionalmente, a midostaurina inibe vários outros recetores com atividade tirosina quinase tais como PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) ou VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2), bem como membros da família treonina/serina quinase PKC (proteína quinase C). A midostaurina liga-se ao domínio catalítico destas quinases e inibe a sinalização mitogénica dos respetivos fatores de crescimento nas células resultando na paragem do crescimento.</p> <p>Midostaurina em combinação com agentes quimioterapêuticos (citarabina, doxorubicina, idarrubicina e daunorrubicina) resultou na inibição sinérgica do crescimento das linhas celulares de LMA que expressam FLT3-ITD.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<p><b>Comparador selecionado</b></p>	<p>LMA: Quimioterapia padrão de indução com daunorrubicina e citarabina e consolidação com citarabina em alta dose          MAS; MAS-NHA: citarabina          LM: esquema de poliquimioterapia com citarabina</p>
<p><b>Valor terapêutico acrescentado</b></p>	<p>O Rydapt foi indicativo de valor terapêutico acrescentado (VTA) face à alternativa comparadora quimioterapia padrão de indução com daunorrubicina e citarabina e consolidação com citarabina em alta dose e em doentes adultos com o diagnóstico recente de leucemia mieloide aguda (LMA) que sejam positivos para a mutação FLT3.</p> <p>Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 717 doentes com menos de 60 anos, com leucemia mieloide aguda positiva para a mutação FLT3, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem</li> </ol>

quimioterapia padrão (terapia de indução com daunorrubicina e citarabina, seguida de terapia de consolidação com citarabina de alta dose) mais midostaurina, ou quimioterapia padrão mais placebo, esteve associado a maior sobrevivência global. A mediana da sobrevivência global foi de 74,7 meses (IC95% 31,5 a NA) no grupo midostaurina, e de 25,6 meses (IC95% 18,6 a 42,9) no grupo placebo ( $p=0,009$ ), uma diferença de 59,1 meses. O hazard ratio para morte foi de 0,78 (IC95% 0,63 a 0,96;  $p=0,009$ ), classificando a magnitude do efeito como menor. O estudo não mostrou diferenças na sobrevivência global entre grupos na população transplantada.

2. Não se observou uma diferença significativa entre grupos na incidência global de eventos adversos de grau 3 ou 4. Eventos adversos de grau 3-4 ocorreram em 344/345 doentes (99,7%) no grupo midostaurina, e em 335/335 (100%) doentes no grupo placebo.
3. Por outcome, a midostaurina associada a quimioterapia padrão esteve associada a melhor sobrevivência global, sobrevivência livre de eventos, e sobrevivência livre de doença, do que a quimioterapia padrão isoladamente; não mostrou diferenças significativas em relação a taxa de remissão completa, incidência cumulativa de recidivas, eventos adversos de grau 3-4, e interrupção de tratamento por eventos adversos; e não foi possível avaliar em relação a qualidade de vida e eventos adversos.

O Rydapt foi sugestivo de VTA não quantificável face aos comparadores selecionados em monoterapia no o tratamento de doentes adultos com mastocitose sistémica agressiva (MAS), mastocitose sistémica com neoplasia hematológica associada (MS-NHA), ou leucemia de mastócitos (LM).

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

1. Num estudo efetuado em contexto de vida real, comparando doentes de um programa de uso compassivo com uma coorte histórica, com um seguimento mediano de 18,5 meses (amplitude de 3 a 36 meses) verificou-se que os doentes do grupo controlo apresentaram um risco de morte 2,2 vezes superior (HR= 2,20; IC95%, 1,08 a 4,47; valor- $p = 0.02$ ) ao verificado nos doentes tratados com midostaurina.
2. Os doentes do grupo de controlo histórico têm uma maior incidência de utilização de Cladribina (49 vs. 21%), ou seja, na realidade utilizaram o comparador selecionado pela Comissão de forma significativamente diferente e com maior frequência que os do grupo tratado com midostaurina.

3. Foi submetido um tratamento estatístico que pretende, a partir dos dados do ensaio clínico monobraço (2) e de um estudo “na vida real” (n=28) (1), inferir a superioridade do medicamento face ao comparador “melhores tratamentos de suporte” (aponta para um aumento de SG de 22 meses). Este trabalho tem risco de diversos vieses que reduzem a confiança nos seus resultados.

Os elementos apresentados, apesar das suas insuficiências metodológicas, face à raridade da doença, são considerados como evidência indireta aceitável que leva à uma sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Leucemia mieloide aguda que sejam positivos para a mutação FLT3: midostaurina + terapêutica padrão (TP) vs TP</li><li>▪ Mastocitose: midostaurina vs melhores cuidados de suporte</li></ul>
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-utilidade e custo-consequência
<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. Clinical potential of midostaurin in advanced systemic mastocytosis, Chandesris MO, et al., Blood and Lymphatic Cancer: targets and therapy, 3 may 2017.
3. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, Awan FT, Hexner E, Mauro MJ, Sternberg DW, Villeneuve M, Huntsman Labeled A, Stanek EJ, Hartmann K, Horny HP, Valent P, Reiter A. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med. 2016 Jun 30;374(26):2530-41.
4. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers, Mohamad Jawhar et. Al., From www.bloodjournal.org by guest on July 17, 2018

- 
5. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis, Jason Gotlib et al, N Engl J Med 2016;374:2530-41
  6. Stone RM et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. N England J Med 2017; 377: 454-464
  7. Midostaurin with standard chemotherapy in FLT3-positive acute myeloid leukemia.EUnetHTA report. Version 1.3, 6th November 2017
-