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 imunomodelador 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 monoterapia no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, cuja terapêutica anterior tenha incluído um inibidor do proteossoma e um imunomodelador e que tenham demonstrado progressão da doença à terapêutica anterior.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – 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 imunomodelador e que tenham demonstrado progressão da doença à 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 sugestão 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 FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O daratumumab é um anticorpo monoclonal (mAc) humano IgG1κ 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 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. 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	Terapêutica metronómica com ciclofosfamida em associação à prednisolona.
Valor terapêutico acrescentado	Sugestão de VTA não quantificável Os dados apresentados pela empresa sugerem que o tratamento com daratumumab em monoterapia permite alcançar taxa de resposta global significativas (31 %) neste subtipo de população extensamente tratada e altamente refratária. Nos doentes que respondem, os ganhos em Sobrevida Global são

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

	assinaláveis. Os resultados dos estudos com daratumumab sugerem que este fármaco possui um valor terapêutico acrescentado, no entanto, a sua magnitude não é quantificável. Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos: – Análise dos estudos disponíveis (dois estudos de fase 1/2 e fase 2); – Não existe nenhum estudo randomizado face à terapêutica metronómica com ciclofosfamida em associação à prednisolona. – O VTA resulta dos dados em populações multitratadas com as opções terapêuticas disponíveis, e refratárias ou recidivantes, com resultados positivos de taxa de resposta, sobrevivência global e baixa toxicidade.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Darzalex vs Ciclofosfamida + Prednisolona
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões famacoterapêutica 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. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma , H.M. Lokhorst, T. Plesner, J.P. Laubach, H. Nahi, P. Gimsing, M. Hansson, M.C. Minnema, U. Lassen, J. Krejcik, A. Palumbo, N.W.C.J. van de Donk, T. Ahmadi, I. Khan, C.M. Uhlar, J. Wang, A.K. Sasser, N. Losic, S. Lisby, L. Basse, N. Brun, and P.G. Richardson, NEJM, 373;13 September 24, 2015
3. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry, Floortje Mols, Simone Oerlemans, Allert H. Vos, Ad Koster, Silvia Verelst, Pieter Sonneveld, Lonneke V. van de Poll-Franse, European Journal of Haematology 89 (311–319), 2012
4. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial, Sagar Lonial, Brendan M Weiss, Saad Z Usmani, Seema Singhal, Ajai Chari, Nizar J Bahlis, Andrew Belch, Amrita Krishnan, Robert A Vescio, Maria Victoria Mateos, Amitabha Mazumder, Robert Z Orlowski, Heather J Sutherland, Joan Bladé, Emma C Scott, Albert Oriol, Jesus Berdeja, Mecide Gharibo, Don A Stevens, Richard LeBlanc, Michael Sebag, Natalie Callander, Andrzej Jakubowiak, Darrell White, Javier de la Rubia, Paul G Richardson, Steen Lisby, Huaibao Feng,

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

Clarissa M Uhlar, Imran Khan, Tahamtan Ahmadi, Peter M Voorhees; The Lancet Vol 387 April 9, 2016

5. Risk of Progression and Survival in Multiple Myeloma Relapsing After Therapy with IMiDs and Bortezomib: A Multicenter International Myeloma Working Group Studym Kumar, S., et. al., Leukemia. 2012 Jan; 26(1): 149–157

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS