RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – LENALIDOMIDA

Medicamento		PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
REVLIMID	Embalagem de 21 cápsulas doseadas a 5 mg	*	*	**Celgene Europe, Ltd.**
	Embalagem de 21 cápsulas doseadas a 10 mg	*	*	
	Embalagem de 21 cápsulas doseadas a 15 mg	*	*	
	Embalagem de 21 cápsulas doseadas a 25 mg	*	*	

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

Data de autorização de utilização – 30-01-2009

Duração da autorização de utilização – 4 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM – Revlimid, em combinação com a dexametasona, é indicado para o tratamento de doentes com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento anterior.

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).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Aceita-se como relevante a inclusão da lenalidomida no arsenal terapêutico de utilização hospitalar principalmente porque apresenta um perfil de segurança diferente do bortezomib (não se considerando clinicamente superior ou inferior), permitindo a individualização da terapêutica face às co-morbilidades dos doentes. Admite-se, também, que com a tendência para a cronicidade ao nível da história natural do mieloma múltiplo, é relevante ter disponíveis fármacos eficazes com diferentes perfis, que poderão ser úteis em diferentes fases da doença.

O tratamento com lenalidomida apresenta vantagem económica e relação custo-efectividade aceitável face aos comparadores seleccionados.

2. CARACTERIZAÇÂO FARMACOLÓGICA[1]

O mecanismo de acção da lenalidomida confere-lhe propriedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoiéticas e imunomoduladoras. Especificamente, a lenalidomida inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoiéticas (incluindo células plasmocitárias tumorais de MM e aquelas com deleções no cromossoma 5), aumenta a

imunidade mediada para células T e células NK e aumenta o número de células NKT, inibe a angiogénese mediante o bloqueio da migração e da adesão das células endoteliais e da formação de microvasos, aumenta a produção da hemoglobina fetal pelas células estaminais hematopoiéticas CD34+ e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos monócitos.

Em voluntários saudáveis, a lenalidomida é rapidamente absorvida após administração oral, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas entre 0,625 e 1,5 horas após administração. A administração com alimentos não altera a extensão da absorção. A concentração máxima (Cmax) e a área sob a curva de concentração/tempo (AUC) aumentam proporcionalmente ao aumento da dose. A administração múltipla não provoca uma acumulação acentuada do fármaco.

Ocorreu uma ligação média às proteínas plasmáticas de 22,7% e 29,2% respectivamente em doentes com mieloma múltiplo e em voluntários saudáveis.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem um efeito inibitório sobre a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A.

A maior parte do fármaco é eliminada inalterada através da excreção renal. A contribuição da excreção renal para a depuração total em indivíduos com função renal normal foi de 65 - 85%.

Observou-se que o tempo de semi-vida de eliminação aumenta com a dose de aproximadamente 3 horas a 5 mg até aproximadamente 9 horas a doses de 400 mg (pensa-se que a dose mais alta fornece uma melhor estimativa da t½). Os níveis de estado estacionário são alcançados ao dia 4.

À medida que a função renal diminui (< 50 ml/min), a depuração total do medicamento diminui proporcionalmente, resultando num aumento na AUC. O tempo de semi-vida aumentou de aproximadamente 3,5 horas em indivíduos com uma depuração da creatinina > 50 ml/min para mais de 9 horas em indivíduos com função renal reduzida < 50 ml/min. Contudo, o compromisso da função renal não alterou a absorção oral da lenalidomida. A Cmax foi similar entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso da função renal.

Análises de farmacocinética com base em estudos do mieloma múltiplo indicaram que a lenalidomida é rapidamente absorvida em todos os níveis posológicos, com concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem entre 0,5 e 4,0 horas da pós-dose tanto no dia 1 como no dia 28. Os valores da Cmax e da AUC aumentam proporcionalmente com a dose a seguir a dose única ou a doses múltiplas em doentes com mieloma múltiplo. A exposição em doentes com mieloma múltiplo é ligeiramente mais elevada com base nos valores da Cmax e da AUC comparativamente a voluntários saudáveis do sexo masculino, uma vez que a depuração/ fracção biodisponível de um fármaco (CL/F) em doentes com mieloma múltiplo é mais baixa (aproximadamente 200 ml/min comparativamente a 300 ml/min) do que nos voluntários saudáveis. Este facto é consistente com o compromisso da função renal em

doentes com mieloma múltiplo, possivelmente como consequência da idade e da doença.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]

Na análise do valor terapêutico acrescentado, a lenalidomida foi comparada com bortezomib e com a dexametasona, considerando-se a sua utilização em doentes com mieloma múltiplo refractário e em progressão (preenchidos os critérios EBMT ou IWGM), que já tenham recebido pelo menos um tratamento anterior (se a recaída ocorrer mais de 6 meses após o tratamento inicial e na ausência de outra contra-indicação, deve ser reconsiderado o tratamento de indução).

Não obstante a comparação com o bortezomib apresentar algumas limitações, devido à ausência de estudos directamente comparativos, existem já vários ensaios com este fármaco no contexto clínico em apreço, todos com resultados positivos, sendo, a sua utilização crescente na prática clínica hospitalar.

Em termos de eficácia, a lenalidomida parece apresentar uma tendência para resultados ligeiramente superiores comparativamente ao bortezomib ao nível da taxa de resposta, tempo para progressão (11,1 e 11,3 meses *versus* 8,1 meses para bortezomib) e duração da resposta (15,8 e 16,5 meses *versus* 12,7 meses para bortezomib). No entanto, estes resultados não se repercutiram ainda na sobrevivência global, a qual é comparável.

Quanto ao perfil de segurança, conforme referido, o mesmo é diferente do bortezomib, na medida em que a lenalidomida apresenta menor incidência de neuropatia, no entanto, deverá ter-se em conta a ocorrência de eventos trombóticos, devido à gravidade dos mesmos e aos custos associados à sua prevenção e tratamento.

Aceita-se como segundo comparador a dexametasona, em monoterapia, em relação à qual a associação lenalidomida + dexametasona apresentou provas convincentes de eficácia no tratamento do mieloma múltiplo refractário ou em recaída (taxa de resposta praticamente triplicou, tempo para progressão duplicou e sobrevivência global de 29,6 *versus* 20,5 meses para a dexametasona em monoterapia, diferença esta estatisticamente significativa). Quanto ao perfil de segurança, o mesmo foi pior nos doentes tratados com lenalidomida em associação à dexametasona, principalmente devido a toxicidade a nível hematológico e trombótico.

Por fim, salienta-se:

1 - a lenalidomida foi menos activa em doentes tratados mais tardiamente (mais de um tratamento anterior), não devendo, portanto, ser administrada, como "medida de desespero" em doentes com muitas terapêuticas prévias.

2 - não consta, no RCM, a obrigação da refractoriedade ou recaída após pelo menos uma linha de tratamento. Apenas se refere que a lenalidomida em associação com a dexametasona é indicada no tratamento de doentes com mieloma múltiplo que tenham sido tratados com pelo menos um tratamento anterior. Estes dois grupos podem não ser exactamente sempre sobreponíveis e, a nível hospitalar, esta clarificação deveria ser exigida.

O anteriormente referido é relevante porque dados posteriores ou até estudos claramente comparativos entre as várias alternativas terapêuticas poderão definir melhor a eficácia, em termos de sobrevivência global e qualidade de vida destes tratamentos.

Face à prematuridade da evidência científica existente à data, os critérios de continuação e suspensão da terapêutica devem ser muito claros e a situação clínica do doente adequadamente vigiada, a fim de suspender este tratamento o mais rápido possível em caso de progressão (seja por critérios de avaliação da gamapatia sérica ou urinária, ou pelos critérios EBMT).

Em relação ao início da terapêutica, devido à ausência de dados que demonstrem que a sobrevivência é melhor que a do bortezomib, e visto que os (poucos) estudos de qualidade de vida não ajudam a tomar uma decisão, consideram-se candidatos a tratamento com lenalidomida os doentes que não fizeram mais de um tratamento anterior e que tenham sido tratados com talidomida tendo ocorrido neuropatia superior a grau 2 e que persista, de forma significativa, à altura do início da nova decisão terapêutica.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Numa análise de minimização de custos, a intervenção terapêutica associada à utilização de lenalidomida no tratamento do mieloma múltiplo apresenta um custo incremental inferior à intervenção associada à utilização de bortezomib. Numa análise de custo-efectividade, a intervenção terapêutica associada à utilização de lenalidomida apresenta um rácio de custo-efectividade incremental considerado aceitável, face ao comparador dexametasona.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Resumo das características do medicamento
[2] Richardson, PG et al: Cancer 2006: 106 (6): 1316
[3] Richardson, PG et al: N Engl J of Med 2005: 24(2487-2498)
[4] Richardson, PG et al: Blood 2007: 110(10): 3557-3560
[5] Jagannath S et al: Br J Haematol 2004: 127:165-172
[6] Merchionne, F; Perosa, F e Dammacco F. Clin Exp Med 2007: 7: 83-97
[7] Kumar,SK et al: Blood 2008;111:2516-2520
[8] Dimopoulos M, et al. N Engl J Med 2007; 2123-2132
[9] Weber,DM et al. N Engl J Med 2007; 357:2133-2142