

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO REVLIMID EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Lenalidomida

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5012745	Revlimid	Embalagem contendo 21 unidades a 5 mg	Celgene Europe B.V.
5036322	Revlimid	Embalagem contendo 21 unidades a 10 mg	Celgene Europe B.V.
5036330	Revlimid	Embalagem contendo 21 unidades a 15 mg	Celgene Europe B.V.

Data de autorização: 30/09/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea c) 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:

Mieloma múltiplo

Revlimid em monoterapia é indicado para o tratamento de manutenção de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células estaminais.

Revlimid em terapêutica combinada com dexametasona ou bortezomib e dexametasona ou melfalano e prednisona é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior.

Revlimid em combinação com a dexametasona é indicado para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento anterior.

Síndromes mielodisplásicas

Revlimid em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com anemia dependente de transfusão causada por síndromes mielodisplásicas de baixo risco ou de risco intermédio 1 associadas a uma anomalia citogenética por deleção de 5q isolada quando outras opções terapêuticas são insuficientes ou inadequadas.

Linfoma de células do manto

Revlimid em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma das células do manto em recidiva ou refratário (ver secções 4.4 e 5.1).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – Revlimid em monoterapia é indicado para o tratamento de manutenção de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células estaminais.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Revlimid em monoterapia é indicado para o tratamento de manutenção de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células estaminais.

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

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

A avaliação farmacoterapêutica concluiu pela existência de indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável da lenalidomida em relação ao “não tratamento”, como terapêutica de manutenção após a transplantação nos doentes com mieloma múltiplo.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Revlimid (Lenalidomida) 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	O mecanismo de ação da lenalidomida inclui propriedades antineoplásicas, antiangiogénicas, pro-eritropoiéticas e imunomoduladoras. Especificamente, a lenalidomida inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoiéticas (incluindo células plasmocitárias tumorais de Mieloma Múltiplo e aquelas com deleções no cromossoma 5), aumenta a imunidade mediada por células T e células NK (Natural Killer cells) 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 (p. ex., TNF-α e IL-6) pelos monócitos. A lenalidomida liga-se diretamente ao cereblon, um componente de um complexo do anel culina e da enzima ubiquitina ligase E3 que inclui a proteína 1 ligante (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN) danificado, culina 4 (CUL4) e reguladores de culinas 1 (Roc1). Na presença de lenalidomida, cereblon liga-se aos substratos proteicos Aiolos e Ikaros, que são fatores de transcrição linfoides, levando à sua ubiquitinação e subsequente degradação resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Não tratamento (ausência de tratamento).
Valor terapêutico acrescentado	A lenalidomida, em comparação com a ausência de tratamento, foi avaliada em monoterapia no tratamento de manutenção de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células estaminais. Desta avaliação se conclui que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável. Esta conclusão baseia-se nos

seguintes factos:

- Meta análise que incluiu dois estudos (IFM 2005-02 e CALGB 100104) randomizados em dupla ocultação, controlados, com comparação da lenalidomida com placebo na terapêutica de manutenção após a transplantação em doentes com mieloma múltiplo. Salienta-se que os estudos incluídos foram interrompidos precocemente, sendo efetuado *crossover* dos doentes do braço placebo para o braço da lenalidomida num dos estudos. A lenalidomida associou-se a um benefício na sobrevida livre de progressão como terapêutica de manutenção nos doentes com mieloma múltiplo transplantados, superior a 18 meses em comparação com o placebo, OR 2,50 (IC 95% 1,93 a 3,24, $p < 0,001$). a sobrevida livre de progressão foi o endpoint primário para determinação de superioridade da lenalidomida nos estudos.
- Relativamente aos *outcomes* de eficácia, a lenalidomida foi superior relativamente ao placebo na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta após a progressão. Não foi superior ou não existem dados na sobrevivência global (OR 1,21 (IC 95% 0,65 a 2,24, $p = 0,54$)), melhoria da taxa de respostas completas e qualidade de vida.
- Relativamente aos *outcomes* de segurança, a lenalidomida associou-se a maior dano que o placebo na terapêutica de manutenção após transplantação dos doentes com mieloma múltiplo nas toxicidades grau 3 e superiores, segundas neoplasias e na taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos. Não se associou a maior dano ou não existem dados nos eventos trombóticos ou na mortalidade relacionada com o tratamento.

Foi considerado que, no balanço entre a eficácia e a segurança, a magnitude da sobrevida livre de progressão apresenta uma magnitude muito considerável (média dos 2 estudos de um aumento de 18,5 meses), o que é clinicamente mais relevante que a maior taxa de eventos adversos grau 3 e 4 ou neoplasias (sobretudo hematológicas) associadas à lenalidomida. Salienta-se que a taxa de mortalidade associada à terapêutica com lenalidomida é baixa. No balanço de risco benefício, considera-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável da lenalidomida em relação ao não tratamento como terapêutica de manutenção após a transplantação nos doentes com mieloma múltiplo.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	Ausência de tratamento.
Tipo de análise	Análise de custo-utilidade.

Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo 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. Attal, M., et al., Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med, 2012. 366(19): p. 1782-91.
2. McCarthy, P.L., et al., Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med, 2012. 366(19): p. 1770-81.
3. Gao M, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trial. Int J Clin Exp Pathol. 2014 7(6): 3073- 3080.