

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

DCI – TALIDOMIDA

| N.º Registo | Nome Comercial      | Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem          | PVH | PVH com IVA | Titular de AIM      |
|-------------|---------------------|--|-----|-------------|---------------------|
| 5108618     | Thalidomide Celgene | Embalagem contendo 28 cápsulas, doseadas a 50 mg | *   | *           | Celgene Europe Ltd. |

**Data de autorização de utilização:** 24/02/2011

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

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

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.3 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Imunomoduladores

**Código ATC:** L04AX02

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:** Thalidomide Celgene, em combinação com melfalano e prednisona, para tratamento de primeira linha para doentes com  $\geq 65$  anos de idade com mieloma múltiplo não tratado ou não elegíveis para tratamento com altas doses de quimioterapia. Thalidomide Celgene é prescrita e dispensada de acordo com o Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene.

**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 actualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.gov.pt).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A relação benefício-risco é claramente favorável à talidomida em associação com melfalan e prednisolona, face ao comparador melfalan e prednisolona, existindo um acréscimo de 18 meses na sobrevida global. Deste modo, a talidomida, em associação com melfalan e prednisolona, demonstrou valor terapêutico acrescentado, na terapêutica inicial do mieloma múltiplo, em doentes com idade superior a 65 anos.

O resultado do estudo de avaliação farmacoeconómica indica um rácio de custo efectividade incremental, considerando um horizonte temporal aceitável de 5 anos, de cerca de €20.000,00 por ano de vida ganho, valor usualmente considerado como aceitável neste tipo de medicamentos órfãos, ficando deste modo provado o custo-efectividade do medicamento face à terapêutica comparadora.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>Propriedades farmacológicas</b>    | <p>A talidomida evidencia actividades imunomoduladoras anti-inflamatórias e potenciais actividades antineoplásicas. Dados de estudos in vitro e ensaios clínicos sugerem que os efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios e antineoplásicos da talidomida podem estar relacionados com a supressão de produção excessiva do factor-alfa da necrose tumoral (TNF-<math>\alpha</math>), modulação descendente da superfície da célula seleccionada na adesão das moléculas envolvidas na migração dos leucócitos e da actividade antiangiogénica. A talidomida é também um sedativo hipnótico não barbitúrico centralmente activo. Não apresenta efeitos antibacterianos.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>  |
| <b>Comparador seleccionado</b>        | <p>A associação Melfalan e Prednisolona (MP) é habitualmente usada na indicação do RCM da Talidomida (doentes com idade superior a 65 anos e sem indicação para transplante). Para os doentes mais jovens e sem co-morbilidades o transplante é a terapêutica <i>standard</i>, que aqui não será referida como comparador, embora seja crucial excluir que os doentes sejam candidatos a transplante visto que, nesse caso, não poderão fazer terapêutica inicial com alquilantes.</p> <p>De entre várias alternativas das <i>guidelines</i> NCCN as que estão disponíveis, com indicação para a situação em apreço são: melfalan/prednisolona e dexametasona. Apenas em contextos muito específicos é administrada dexametasona isolada, pelo que se selecciona o comparador melfalano/prednisolona. Este comparador foi o usado nos estudos que suportam o pedido de introdução hospitalar (IFM-99-06). Outros esquemas terapêuticos não são recomendações de nível 1 e são raras vezes usados além de que os fármacos que nessas associações são incluídos não têm o Mieloma como indicação no RCM (caso, p.e da doxorubicina lipossómica). Outras recomendações das <i>guidelines</i> NCCN não têm ainda introdução hospitalar (ex.: bortezomib, nível de evidência 1).</p> |
| <b>Valor terapêutico acrescentado</b> | <p>A sobrevivência dos casos contemplados na indicação do RCM ronda os 3 anos (24-36 meses), com taxas de resposta de 50-60%. A duração das respostas ronda os 18 meses. Vários estudos analisaram a adição de um terceiro fármaco com intenção de aumentar a eficácia mas embora com aumento da taxa de respostas não se observou aumento da sobrevida global.</p> <p>O aumento de sobrevivência obtém-se com o transplante, que acaba por não ser</p>   |

exequível em muitos doentes com mieloma devido á idade e a co-morbilidades.

Existem ainda subgrupos de maior risco (pior prognóstico) principalmente baseados em critérios citogenéticos ou FISH: delecção 17p, translocação 4;14, translocação 14;16 (detectáveis por FISH) e delecção do 13q e hipodiploidia (detectáveis por citogenética clássica) (Dispenzieri, Mayo Clin Proc 2007).

Existem 2 estudos principais, randomizados e open-label, com a associação que consta do RCM (IFM 99-06; GIMEMA); existem outros estudos de Talidomida em primeira linha, mas em associação com dexametasona (TAL-MM-003; E1A00).

O mais importante é o **Estudo IFM99-06**:

Neste estudo foram incluídos doentes entre os 65-75 anos ou que não eram candidatos a transplante. Não se fez terapêutica anticoagulante profiláctica e a distribuição por braços no n (=447) foi:

- MP=196; MPT=125; MEL100=126. Embora a comparação que conte para a requisição em apreço seja a de MP vs MPT, havia um terceiro braço em que os doentes eram tratados com VAD e melfalano em alta dose (embora este tratamento seja considerado intensivo os doentes não eram elegíveis para condicionamento com supressão da medula óssea).

- 427 doentes terminaram o estudo de acordo com o protocolo.

O *endpoint* primário era a Sobrevivência Global (SG) e esta aumentou 21,4 meses (*follow up* de 37 meses) em relação ao braço controlo com MP. Quando se realizou análise por intenção de tratar, com *follow up* adicional de 14,5 meses (ou seja aos 51,5 meses) observou-se um aumento da SG de 18,4 meses. O grupo MPT teve também aumento de SG quando comparado com o grupo dos doentes transplantados (53,6meses vs 38,6 meses). Este grupo era o terceiro braço do estudo.

Este benefício da SG com o MPT manteve-se na análise de subgrupos (anemia, baixo índice OMS, plasmocitose elevada, etc).

Quanto às Taxas de Resposta: Resposta Completa (RC) foi de 15% vs 3.3% e Resposta global (RG) de 85% vs 51%, a favor do tratamento com MPT.

Quanto à sobrevida livre de progressão (SLP) - 27,6 meses para MPT, 17,2 meses para o grupo MP e 19,4 meses no grupo MEL 100 (que eram pré-transplantados).

No grupo MPT houve redução do risco de progressão de doença e morte de 55%

( $p < 0,0001$ ) comparativamente com os doentes do grupo MP e 46% ( $p = 0,0001$ ) comparativamente com os doentes do grupo MEL100.

Na presente avaliação o que conta é a comparação entre MPT e MP visto não se estar a avaliar a utilização da talidomida em candidatos a transplante.

A idade média dos doentes no estudo IFM era de 69,6 anos. Este dado é muito importante porque noutra estudo (GIMEMA) a segurança foi pior e não se observou impacto na SG com a adição da Talidomida. Isso deveu-se ao facto de a média de idades do outro estudo ter sido superior (72 anos).

Relativamente à segurança, verificou-se maior toxicidade no grupo MPT e maior abandono de doentes neste braço. No entanto, apesar disso manteve-se impacto na SG e a toxicidade mais grave (mortes tóxicas) ocorreu no braço sem Talidomida. Em relação às mortes durante este estudo, relacionadas ou não com a medicação, elas foram superiores no braço sem Talidomida:

De notar que a Talidomida depende da excreção renal, pelo que a selecção de doentes e a pré-medicação com antiagregantes e/ou heparina de baixo peso molecular (conforme confirmado no estudo GIMMEMA) pode minimizar o risco.

### **Estudo GIMEMA**

Neste estudo, tal como no anterior, doentes com mais de 65 anos ou menos mas sem indicação para transplante, eram randomizados para MP vs MPT. As doses e frequências dos ciclos eram diferentes das do estudo IFM-99-06, visto aqui o MP ter uma dose maior de prednisolona (40mg d1-d7) e de melfalan (4mg/m<sup>2</sup> d1-d7). Os doentes eram tratados com 6 ciclos com intervalo de 4 semanas e após os 6 ciclos os doentes do braço MPT podiam receber Talidomida 100mg/dia até à progressão (dose de manutenção). Os *endpoints* deste estudo eram comparar a taxa de respostas e a SLP obtidas entre os dois braços (*endpoints* primários dos estudos).

Como referido, a idade média dos doentes incluídos neste estudo foi de 72 anos.

Neste estudo não se observou impacto na SG (que não era um *endpoint* principal do estudo), embora a taxa de doentes vivos aos dois anos tenha sido favorável ao MPT (54% vs 27%). O *follow up* relativo a estes dados é de 15,2 meses no grupo MPT e 17,6 meses no grupo MP. A SG foi de 45 meses no grupo MP versus 47,6 meses no grupo MPT.

Causas para o não impacto na SG da adição da Talidomida ao MPT:

-Maior mortalidade no grupo MPT nos primeiros nove meses, devido a fenómenos tromboembólicos. Aos 12 meses observaram-se 25 mortes no braço MPT: 12 por EA e 13 por progressão e observaram-se também 25 mortes no braço de controlo (MP): 10 por EA e 15 por PD. Assim não houve diferenças no número de mortes mas as mortes por toxicidade foram superiores no braço da Talidomida e as mortes por PD no braço sem Talidomida.

- *cross-over* de doentes que progrediram sob MP e que passaram para o braço MPT (27 doentes que corresponde a 21%); outros doentes em progressão no braço MP passaram a ser tratados com bortezomib. O impacto dos regimes de resgate foi positivo nos doentes inicialmente no braço MP (24 meses) mas não nos do braço MPT (11,5 meses).

Após os 9 meses foi observada uma tendência de benefício da sobrevivência no grupo MPT. Esta observação relaciona-se com o facto de ter sido permitido, neste estudo a profilaxia de fenómenos tromboembólicos a partir desta altura.

Este estudo alerta para a necessidade de gestão da segurança da Talidomida em doentes idosos, nomeadamente na profilaxia tromboembólica.

A taxa de respostas foi significativamente maior no braço MPT e a taxa de doentes vivos aos dois anos foi também favorável ao MPT (54% vs 27%). impacto significativo na SLP de 27% para 54%, com risco de redução de progressão de 49%. A mediana do tempo até á progressão também melhorou no regime MPT (24,7 meses) versus MP (15 meses).

#### **Estudo TAL-MM-003**

Neste estudo, também de primeira linha terapêutica de doentes com mieloma sem indicação para transplante, os doentes eram randomizados entre dexametasona isolada versus dexametasona e Talidomida.

O estudo foi duplamente cego, o *endpoint* primário o TTP (tempo até á progressão) e os *endpoints* secundários a SLP, Taxa de Respostas, duração das respostas, Tempo até ao primeiro evento ósseo e SG.

#### **Estudo E1A00**

Estudo aberto, multicêntrico, em que doentes com MM ainda não tratados, eram

também randomizados para Talidomida + dexametasona (Talidomida 200mg/dia, 28 dias +dexta 40mg por dia, dias 1-4, 9-12 e 17-20 (do ciclo de 28 dias) *versus* dexametasona (40mg/dia dias 1-4,9-12 e 17-20 (do ciclo de 28 dias). Após 4 ciclos os doentes que não estavam em Progressão eram elegíveis para transplante. Os doentes não elegíveis para transplante continuavam sob tratamento com Talidomida e/ou dexametasona, numa fase de extensão do estudo, de acordo com a decisão do investigador.

Em suma, de acordo com estudo IFM 99-06 é claro o benefício da Talidomida num *endpoint* forte como a sobrevivência global. Essa observação mantém-se para um longo *follow up* e é muito significativa. O estudo IFM 99-06 e o estudo GIMEMA em conjunto permitem ajudar a definir quem pode, na população acima dos 65 anos, não beneficiar com Talidomida: doentes com Clearance da Creatinina inferior ou igual a 50mg/l, ICC ou alteração hepática significativa, não devem fazer tratamento com Talidomida. Deve também ponderar-se, segundo as indicações do RCM a profilaxia de eventos tromboembólicos.

Apesar da clara eficácia, há questões relevantes de segurança com a Talidomida:

- Neuropatia: A neuropatia da Talidomida ocorre por degenerescência axonal. Segundo dados do requerente, no estudo IFM-99-06 e MM-003 a incidência de neuropatia variou entre 37,6% e 55,6%, na maior parte dos casos de grau igual ou inferior a 2. No estudo mais relevante, o IFM 99-06 17.7% dos doentes suspenderam o tratamento por neuropatia periférica. Neste estudo, o período médio para a ocorrência de neuropatia foi de 42,3 semanas.

O risco de desenvolver neuropatia aumenta com a duração do tratamento, devendo ter-se particular atenção após as 24-30 semanas de tratamento. Determinados citostáticos, também com potencial neuropático, como o bortezomib e a vincristina devem ser usados com cautela em doentes tratados ou já tratados com Talidomida e em doentes HIV positivos, a talidomina pode potenciar a neurotoxicidade de alguns retrovirais (zalcitabina, didanosina e estavudina).

- Fenómenos tromboembólicos: Depois da neuropatia esta é a questão de segurança mais relevante da Talidomida, não tanto da Talidomida prescrita isoladamente (como por exemplo da lenalidomida) mas principalmente quando em associação com a quimioterapia. A associação em apreço pode ter eventos

tromboembólicos em 10-12% dos doentes, sendo que esta incidência ainda pode aumentar mais (25%) quando em associação com a doxorubicina (este citotóxico não faz parte da associação em apreço). Deve por isso ter-se em consideração a necessidade de fazer anticoagulação profiláctica.

Deve haver também cuidado especial em associar determinadas terapêuticas, como a eritropoietina p.e.

- Sedação: A Talidomida potencia a sedação de barbitúricos, álcool, clorpromazina e reserpina.
- Eventos Cardíacos: Os eventos mais frequentemente reportados são a bradicardia e a síncope.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

#### Termos de comparação

Terapêutica com melfalano + prednisolona + talidomida (MPT) (1ª linha de tratamento) *versus* terapêutica com melfalano + prednisolona (MP) (1ª linha de tratamento). Esta comparação resulta do ensaio clínico IFM 99-06, tendo sido considerada a comparação que melhor se ajusta à avaliação fármaco-económica.

No estudo IFM-99-06, os doentes fizeram 18 meses de terapêutica: 12 ciclos de melfalan e prednisolona com intercurso de 6 semanas, mantendo talidomida em dose única diária. Na prática, os doentes com mais benefício acabaram por ser submetidos a terapêutica de indução e manutenção com a Talidomida.

Nº médio de ciclos: No estudo IFM-99-06 aproximadamente metade dos doentes recebem pelo menos 9 ciclos de MP ou MPT. Dos 125 doentes tratados com MPT, 78 (62%) suspenderam Talidomida antes do final do tratamento e 47 (38%) tiveram a sua dose reduzida.

De notar também que neste estudo (IFM 99-06) 55 dos 124 doentes do braço com talidomida iniciaram tratamento com 400 mg diários de Talidomida enquanto outros 55 em 124 iniciaram com 200 mg/dia. Nestes doentes, no braço MPT, a dose média diária de talidomida foi de 238,1 mg (mediana 217,4 mg) e quando analisado, não se verificaram diferenças na SG, SLP e sobrevivência após a progressão entre os doentes que receberam  $\leq 200$  mg e  $> 200$ mg/dia. Assim, a dose de 200 mg/dia é a dose eficaz a combinar com o Melfalan e Prednisolona.

As terapêuticas consideradas subsequentemente à terapêutica inicial foram: bortezomib (BTZ) e a combinação lenalidomida mais dexametasona (LEN + DEX).

|                           |   |
|---------------------------|---|
|                           | <p>O modelo permite igualmente que os tratamentos de 2ª e 3ª linhas possam variar entre BTZ e LEN+DEX. Isto é, se a opção terapêutica de 2ª linha for LEN+DEX então a 3ª linha considerada é o BTZ e vice-versa. Dada a inexistência de informação clínica relativamente a tratamentos em quarta e quinta linhas terapêuticas, optou-se por seguir o estudo de Kumar (2004), o que significou assumir quimioterapia não especificada para ambas as fases de tratamento. Por último, foi assumido que, após progressão com as terapêuticas farmacológicas, seriam prestados os melhores cuidados de suporte.</p>   |
| <b>Tipo de análise</b>    | <p>Análise de custo-efectividade.</p> <p>Foram estimados os ganhos de saúde expressos pelo tempo de vida (mortalidade) e as implicações socioeconómicas nas condições de prestação de cuidados de saúde aos doentes elegíveis para utilizar talidomida, usando para o efeito um processo temporal, discreto, probabilístico (processo de Markov).</p> <p>Nos termos analíticos mais importantes, o estudo de custo-efectividade sobre o financiamento público do medicamento talidomida assentou em:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Análise da informação sobre eficácia e segurança da talidomida;</li><li>b) Modelo temporal discreto e probabilístico sobre a progressão no mieloma múltiplo recém-diagnosticado;</li><li>c) Análise estática (determinística) e dinâmica (probabilística) da incerteza em torno da decisão sobre o financiamento público da talidomida.</li></ul> |
| <b>Vantagem económica</b> | <p>O resultado do estudo de avaliação farmacoeconómica indica um rácio de custo efectividade incremental, considerando um horizonte temporal aceitável de 5 anos, de cerca de €20.000,00 por ano de vida ganho, valor usualmente considerado como aceitável neste tipo de medicamentos orfãos. Atendendo aos resultados apresentados, fica provado o custo-efectividade do medicamento face à terapêutica comparadora, podendo o mesmo ser incluído no arsenal terapêutico hospitalar para o tratamento de primeira linha de doentes com <math>\geq 65</math> anos de idade com mieloma múltiplo não tratado ou não elegíveis para tratamento com altas doses de quimioterapia.</p>   |

#### 4. OBSERVAÇÕES

A análise benefício-risco é favorável à introdução hospitalar da Talidomida, tendo em conta as medidas de segurança preconizadas no RCM.

Devem ter-se em conta as co-morbilidades dos doentes na selecção dos mesmos. Durante o tratamento com Talidomida, a vigilância dos doentes deve ser acrescida devido ao risco de toxicidade

---

que pode ser grave.

Existem normas para a prevenção da teratogenicidade relacionada com este medicamento, pelo que a Talidomida só deve ser prescrita de acordo com o programa de prevenção da gravidez.

Aquando da obtenção da AIM, foram requeridas várias medidas de minimização de risco, actividades acrescidas de farmacovigilância, além da farmacovigilância de rotina:

- *dear Doctor letter*
- materiais educativos para os profissionais de saúde
- cartões para os doentes ou equivalentes (verificação das tomas, verificação do estado de gravidez, verificação uso de contracepção adequada, etc.)
- folhetos educacionais para os doentes.

Devem também ser seguidas as restrições impostas aquando da obtenção da AIM. Cada prescrição tem a validade de 7 dias e cada prescrição não pode prever tratamento:

- de mais de 4 semanas em mulheres com potencial de engravidar
- de mais de 12 semanas em homens e mulheres sem potencial de engravidar

---

## 5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

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 Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

---

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM Thalidomida Celgene
2. EPAR Thalidomida Celgene (disponível no *site* da EMA)
3. Revisão de Reunião NCCN: Mitchell R. Smith (Fox Chase Cancer Centre, 2009) - Tratamento inicial de Mieloma sem transplante
4. Dispenzieri, Mayo Clin Proc 2007
5. Palumbo *et al*, Lancet 2006; 367:825
6. Izzedine, H. Nephrol Dial Transplant (2005), 20:2012.
7. García Quetglas E, Azanza Perea JR, Lecumberri Villamediana R. Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del mieloma múltiple. Análisis de su eficacia y coste-efectividad. Med Clin (2008), 130(16):626-35.