

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		21 cápsulas, 5 mg	
5036322		21 cápsulas, 10 mg	
5036330	Revlimid	21 cápsulas, 15 mg	Bristol-Myers Squibb
5652854		21 cápsulas, 20 mg	Pharma EEIG
5037577		21 cápsulas, 25 mg	

Data de autorização: 10/12/2021

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 (ver secção 4.2) 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).

Linfoma folicular: Revlimid em combinação com rituximab (anticorpo anti-CD20) é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular previamente tratado (Grau 1 – 3a).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento 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

A avaliação farmacoterapêutica concluiu que a lenalidomida, em associação com a dexametasona, em tratamento contínuo, apresenta Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) em relação ao comparador escolhido (melfalano + prednisona + talidomida).

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

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). Em células hematopoiéticas, a lenalidomida ligada ao cereblon recruta os substratos proteicos Aiolos e Ikaros, que são fatores de transcrição linfoides, levando à sua ubiquitinação e subsequente degradação resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores diretos. Especificamente, a lenalidomida inibe a proliferação e intensifica a apoptose de certas células tumorais hematopoiéticas (incluindo os plasmócitos tumorais do MM, as células tumorais do linfoma folicular e as células com deleções do cromossoma 5), intensifica a imunidade mediada pelas células T e pelas células Natural Killer (NK) e aumenta o número de células NK, T e T NK. Em SMD com Del (5q), demonstrou-se que a lenalidomida inibe seletivamente o clone anormal aumentando a apoptose de células com Del (5q). A combinação de lenalidomida e rituximab aumenta a ADCC (citotoxicidade celular dependente de anticorpos) e a apoptose tumoral direta em células de linfoma folicular. O mecanismo de ação da lenalidomida também inclui atividades adicionais como propriedades antiangiogénicas e pró-eritropoiéticas. A lenalidomida inibe a angiogénese bloqueando a migração e a adesão das células endoteliais e a formação de microvasos, aumenta a produção de hemoglobina fetal pelas células estaminais hematopoiéticas CD34+ e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., TNF- α e IL-6) pelos monócitos.

Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no [Infomed](#).

<p>Comparador selecionado</p>	<p>Regime MPT: melfalano + prednisona + talidomida</p> <p>À data da avaliação farmacoterapêutica do processo, entre as opções terapêuticas disponíveis e recomendadas para o tratamento de doentes de mieloma múltiplo (MM) sem tratamento anterior e não elegíveis para transplante encontravam-se os regimes triplos baseados em melfalano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - melfalano + prednisona + bortezomib (MPV) e - melfalano + prednisona + talidomida (MPT) <p>O regime contendo bortezomib não se encontrava financiado à data da avaliação farmacoterapêutica da lenalidomida, pelo que não foi selecionado como comparador.</p>												
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>Os principais ensaios clínicos da lenalidomida, de fase III, multicêntricos e aleatorizados, considerados na avaliação farmacoterapêutica foram o estudo FIRST (MM-020) e o estudo MM-015.</p> <table border="1" data-bbox="440 983 1428 1476"> <thead> <tr> <th>Estudo</th> <th>Desenho</th> <th>Número de doentes incluídos/aleatorizados</th> <th>Indicador primário</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MM-020</td> <td>Multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, fase III, três braços</td> <td>1.623 doentes: <ul style="list-style-type: none"> • 535 doentes: Rd • 541 doentes: Rd18 • 154 doentes: MPT </td> <td>PFS</td> </tr> <tr> <td>MM-015</td> <td>Multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, três braços, fase III</td> <td>459 doentes: <p>Indução + manutenção</p> <ul style="list-style-type: none"> • 152 doentes: MPR-R • 153 doentes: MPR-p • 154 doentes: MPP-p </td> <td>PFS</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legenda: MPP-p, melfalano+prednisona+placebo seguido de manutenção com placebo; MPR-p, melfalano+prednisona+lenalidomida seguido de manutenção com placebo; MPR-R, melfalano+prednisona+lenalidomida seguido de manutenção com lenalidomida; MPT, melfalano+prednisona+talidomida; PFS, sobrevivência livre de progressão; Rd, lenalidomida+dexametasona continuamente; Rd18, lenalidomida+dexametasona durante 18 ciclos.</p> <p>O estudo FIRST (MM-020), sem ocultação, aleatorizado, avaliou a eficácia e a segurança da lenalidomida em associação com a dexametasona, em comparação com o regime MPT, no tratamento até à progressão de doentes com mieloma múltiplo (MM) sintomático, sem tratamento anterior (na indicação clínica do medicamento). À data de março de 2014, a mediana da PFS obtida com lenalidomida + dexametasona foi significativamente superior à obtida com MPT – 26,0 meses <i>versus</i> 21,9 meses (razão de riscos [HR] = 0,69; intervalo de confiança</p>	Estudo	Desenho	Número de doentes incluídos/aleatorizados	Indicador primário	MM-020	Multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, fase III, três braços	1.623 doentes: <ul style="list-style-type: none"> • 535 doentes: Rd • 541 doentes: Rd18 • 154 doentes: MPT 	PFS	MM-015	Multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, três braços, fase III	459 doentes: <p>Indução + manutenção</p> <ul style="list-style-type: none"> • 152 doentes: MPR-R • 153 doentes: MPR-p • 154 doentes: MPP-p 	PFS
Estudo	Desenho	Número de doentes incluídos/aleatorizados	Indicador primário										
MM-020	Multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, fase III, três braços	1.623 doentes: <ul style="list-style-type: none"> • 535 doentes: Rd • 541 doentes: Rd18 • 154 doentes: MPT 	PFS										
MM-015	Multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, três braços, fase III	459 doentes: <p>Indução + manutenção</p> <ul style="list-style-type: none"> • 152 doentes: MPR-R • 153 doentes: MPR-p • 154 doentes: MPP-p 	PFS										

a 95% [IC95%]=0,59-0,80; valor-p<0,001) – o que indica uma redução no risco de progressão da doença ou morte de 31%.

Adicionalmente, este regime de tratamento apresentou uma redução do risco de progressão ou morte face a lenalidomida + dexametasona durante 18 ciclos (Rd18) (HR=0,71; IC95%= 0,61-0,83; valor-p<0,001).

Os resultados da PFS foram semelhantes entre o braço com Rd18 e o braço com MPT (HR=0,99; IC95%=0,86-1,14; valor-p=0,866).

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

<p>Termos de comparação</p>	<p>Lenalidomida + dexametasona: A dose inicial de lenalidomida recomendada no RCM é 25 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias. A dose de dexametasona recomendada (RCM do Revlimid®) é 40 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos repetidos de 28 dias. A administração da dose é continuada ou modificada com base nos resultados clínicos e laboratoriais. Nos doentes com ≥ 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg/dia nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias. A dose de lenalidomida recomendada em doentes com compromisso renal moderado é 10 mg uma vez por dia</p> <p>Regime comparador: Melfalano (0,25 mg/kg pela via oral, uma vez por dia) + Prednisona (2 mg/kg pela via oral, uma vez por dia, no dias 1-4) + Talidomida (200 mg pela via oral, uma vez por dia, nos dias 1-42, dados em ciclos de 42 dias, até 12 ciclos (504 dias), ou até ocorrer progressão da doença ou intolerância por toxicidade.</p>
<p>Tipo de análise</p>	<p>Análise de custo-efetividade.</p>
<p>Vantagem económica</p>	<p>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.</p>

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. Benboubker, L., et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. N Engl J Med, 2014. 371:906-917
2. Dimopoulos MA, et al. Lenalidomide, melphalan, and prednisone, followed by lenalidomide maintenance, improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial. Pubmed 2013 May;98(5):784-8
3. RCM e EPAR de Revlimid
4. Guidelines NCCN e ESMO