

## 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	21 cápsulas, 5 mg	Bristol-Myers Squibb
5036322		21 cápsulas, 10 mg	Pharma EEIG

**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 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.

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – Revlimid é indicado para o tratamento de doentes 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.

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

Conclui-se por superioridade terapêutica da lenalidomida em relação ao suporte transfusional com concentrados de eritrócitos. A lenalidomida em relação a doentes com necessidade transfusional superior a 2 U CE num período inferior a 8 semanas, com SMD de baixo risco ou intermédio 1 com del(5q) isolada, tem vantagens face à melhor terapêutica de suporte, nomeadamente suporte transfusional. Tal indicação deve ser individualizada, dados os riscos de toxicidade com a lenalidomida. Não está completamente esclarecido o risco de evolução para LMA, principalmente em durações de tratamento superiores a 2 anos.

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 FARMACOTERAPÉUTICA

### 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

	<p>pró-inflamatórias (p. ex., TNF-<math>\alpha</math> e IL-6) pelos monócitos.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	<p>O tratamento comparador compreende a <u>melhor terapêutica de suporte</u>, que inclui Suporte transfusional com concentrados de eritrócitos (CE) aplicável a todos os doentes. De notar que os doentes incluídos no estudo que suporta a avaliação tinham de ter feito, pelo menos, transfusão de 2 unidades de CE nas duas semanas antes da inclusão no ensaio.</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>As síndromes mielodisplásicas (SMD) caracterizam-se por uma ou mais citopenias periféricas na presença de medula óssea normo ou hiper celular. Os doentes com SMD de baixo risco ou de risco intermédio-1 (classificação IPSS) são a maioria dos doentes com SMD. Os SMD são primários ou secundários a quimioterapia ou radioterapia efetuada para outras doenças. Há alguns fatores ambientais como a exposição a mutagénios químicos ou radiações que se associam a SMD de novo. Devem ser excluídas a carência de vitamina B12 e folatos, exposição a tóxicos (como álcool ou metais pesados) ou agentes infecciosos (VIH ou hepatite), assim como a anemia aplástica ou doenças mieloproliferativas, cuja abordagem terapêutica é distinta.</p> <p>A lenalidomida atua através da supressão da resposta inflamatória (libertação de citocinas como o TNF-<math>\alpha</math>, por exemplo), propriedades antiangiogénicas e reforço da sinalização através do recetor 8 da eritropoietina. A população del(5q) compreende 15% dos doentes com SMD e compreende 3 subtipos: del(5q) isolada, del(5q) com uma anomalia cromossómica adicional e del(5q) com duas ou mais anomalias citogenéticas (cariotipo complexo). A sobrevivência global diminui com o aumento da complexidade do cariotipo.</p> <p>O estudo MDS-001- Fase I-II, incluiu 43 doentes com anemia sintomática refratários a tratamentos anteriores (eritropoietina e/ou talidomida). Testadas 3 doses de lenalidomida (25 mg ou 10 mg diários contínuos ou 10 mg 21 em 28 dias) 74% doentes dependentes de transfusão, 46% com anomalias do cariotipo, incluindo del(5q) em 12 doentes (isolada ou com anomalias adicionais). Dos 43 doentes, 21 (49%) tiveram resposta eritroide <i>major</i> (independência de transfusão 8 ou mais semanas). Tempo mediano para a resposta: 9-11.5 semanas. Maioria das respostas durável (mediana não atingida após 81 semanas de <i>follow up</i>); alguns doentes mantiveram independência de transfusão mais de 4 anos. A resposta</p>

eritroide era dependente do cariotipo: 10 dos 12 doentes com del(5q) tiveram resposta eritroide comparada com 13 dos outros doentes (83% vs 57%). Resposta Citogenética - definida como redução de 50% ou mais no número de metafases anormais. Esta resposta foi observada em 11 (55%) de 20 doentes, incluindo resposta citogenética completa em 10 doentes, 9 dos quais com del(5q). A resposta citogenética foi atingida numa mediana de 8 semanas (8-24 semanas). Estes dados sugeriam, nos doentes com del(5q), que havia supressão do clone mielodisplásico.

Estudo MDS-002 - doentes de baixo risco mas sem anomalias 5delq. Embora ativa os resultados são inferiores aos dos doentes com 5delq.

Estudo MDS-003: estudo de fase II. *Endpoint* primário a frequência da independência de transfusões após 24 semanas de tratamento com lenalidomida (inicialmente 10 mg 21/28 dias depois convertida para dosagem diária contínua). Incluídos 148 doentes com del(5q) com ou sem outras anomalias cromossómicas, de baixo ou risco intermedio-1, com transfusão de, pelo menos, 2 unidades de CE nas 2 semanas antes do recrutamento. 112 doentes (76%) tiveram redução suporte transfusional em 50% ou mais. 99 (67%) atingiram independência transfusional com aumento da hemoglobina em 1 g/dL ou mais. O tempo para a resposta teve uma mediana de 4.6 semanas (1 to 49) e a resposta eritroide foi mantida (61 dos 99 doentes independentes de transfusão mantiveram esta independência 1 ano ou mais). Mediana da hemoglobina foi 13.4 g/dL, com aumento mediano de 5.4 g/dL face ao valor antes do ensaio. Houve correlação com resposta citogenética: 62 (73%) dos 85 doentes com redução de 50% ou superior no número de metafases anormais e 45% dos doentes com remissão citogenética completa. Medula óssea - 16 doentes tiveram progressão para leucemia mieloide aguda. Segurança - Necessário ajuste de dose em 84% dos doentes, 20% descontinuaram o tratamento e observaram-se 11 mortes relacionadas com o tratamento. Neutropenia e trombocitopenia foram as toxicidades principais.

Estudo MDS-004: estudo de fase III, com 3 braços, controlado, dupla ocultação, aleatorizado, multicêntrico, com duas doses de lenalidomida (5 e 10 mg) *versus* placebo. Aleatorizados 205 doentes. *Endpoint* primário: independência transfusional às 26 semanas (eritropoietinas não permitidas, permitido G-CSF). Permitido *crossover* tando do placebo como do braço de 5 mg. Os doentes sem evidência de resposta eritroide mínima às 16 semanas descontinuados do

tratamento. Com uma resposta eritroide mínima podiam continuar o tratamento até recidiva eritroide, progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Aproximadamente metade dos doentes, em cada braço com síndrome 5q (embora só 39% no braço de 10 mg). Destes, em todos os braços, a maioria (74.5-80%) tinha del(5q) isolada. Resultados: mais doentes sob tratamento com lenalidomida atingiram o *endpoint* primário; 56.1% vs 42.6% vs 5.9% (10mg vs 5 mg vs placebo respetivamente). O estudo não tinha poder para distinguir entre as doses de 5 e 10 mg. A resposta eritroide dos doentes após os ciclos 1,2,3 e 4 ocorreu em 48,8%; 37,2%; 9,3% e 4,7% respetivamente. A duração mediana da resposta eritroide não tinha sido atingida na altura da publicação dos resultados do ensaio. Na análise multivariada os fatores que influenciaram o atingir do *endpoint* principal foram o tratamento com lenalidomida, a contagem de base de plaquetas (superior a 150x109/L) e diagnóstico do SMD há mais de 2 anos. O estudo de Qualidade de vida mostrou diferenças minimamente importantes (MID) às semanas 24,36 e 48 para o grupo dos 10 mg e à semana 24 e 37 para o grupo dos 5 mg. Progressão para LMA no estudo M004- 52 doentes (25,4%) progrediram para LMA: 33 de 135 com del (5q) isolada (24.4%), 8 de 38 (21%) (com esta e outra anomalia isolada) e 8/17 (47,1%) de del(5q) e mais que duas anomalias adicionais. A mediana do tempo de progressão para LMA não foi atingida no grupo da lenalidomida. O risco cumulativo de LMA aos 2 e 3 anos para os grupos da lenalidomida foi 16.8% (95% IC. 9.8-23.7) e 21.5% (95% IC, 17.1-33.1).

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

<b>Termos de comparação</b>	Posologia média diária da lenalidomida e dos melhores cuidados de suporte. Duração da terapêutica: 52 semanas
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-efetividade.
<b>Vantagem económica</b>	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.

### 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. Sánchez-García J, Del Cañizo C, Lorenzo I. Br J Haematol. 2014 Jul;166(2):189-20
2. Syed YY, Scott LJ. Drugs. 2013 Jul;73(11):1183-96.
3. Fenaux P; Germing U, List A et al.
4. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P et al. Ann Hematol. 2014; 93(1): 1–11.
5. Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal I, et al. Blood 2005;106:803-11.
6. List A, Kurtins S, Roe DJ et al. . N Engl J Med 2005;352:549-57.
7. List A, Dewald G, Bennet J et al. N Engl J Med 2006;355:1456-65.
8. RCM e EPAR