

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – everolímus

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5410725		Blister - 30 unidade(s), Comprimido, 2,5 mg	
5410733	Votubia	Blister - 30 unidade(s), Comprimido, 5 mg	Novartis Europharm, Ltd.
5642566		Blister - 30 unidade(s), Comprimido, 10 mg	

Data de autorização: 11/03/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto>

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.8 - Inibidores das tirosinacinas

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Angiomiolipoma renal associado ao complexo da esclerose tuberosa (TSC, Tuberous Sclerosis Complex): Votubia é indicado para o tratamento de doentes adultos com angiomiolipoma renal associado ao complexo da esclerose tuberosa (TSC) em risco de complicações (com base em fatores como o tamanho do tumor ou a presença de aneurisma ou presença de tumores múltiplos ou bilaterais) mas que não necessitam de cirurgia imediata.

A evidência é baseada na análise da alteração na soma dos volumes do angiomiolipoma.

- Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA, Subependymal Giant cell Astrocytoma) associado ao complexo da esclerose tuberosa (TSC): Votubia é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) associado ao complexo da esclerose tuberosa (TSC), que necessitam de intervenção terapêutica mas não são passíveis de cirurgia.

A evidência é baseada na análise da alteração no volume de SEGA. Não foi ainda demonstrado benefício clínico, como melhoria dos sintomas relacionados com a doença.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Angiomiolipoma renal associado ao complexo da esclerose tuberosa (TSC, Tuberous Sclerosis Complex): Votubia é indicado para o tratamento de doentes adultos com angiomiolipoma renal associado ao complexo da esclerose tuberosa (TSC) em risco de complicações (com base em fatores como o tamanho do tumor ou a presença de aneurisma ou presença de tumores múltiplos ou bilaterais) mas que não necessitam de cirurgia imediata.

A evidência é baseada na análise da alteração na soma dos volumes do angiomiolipoma.

- Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA, Subependymal Giant cell Astrocytoma) associado ao complexo da esclerose tuberosa (TSC): Votubia é indicado para o tratamento de doentes com astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) associado ao complexo da esclerose tuberosa (TSC), que necessitam de intervenção terapêutica mas não são passíveis de cirurgia.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção 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

No âmbito da avaliação farmacoterapêutica, everolimus apresentou valor terapêutico acrescentado em relação ao comparador, melhor terapêutica de suporte no tratamento de Angiomiolipoma renal associado ao complexo da esclerose tuberosa.

Relativamente ao tratamento de Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA, Subependymal Giant cell Astrocytoma) associado ao complexo da esclerose tuberosa (TSC), everolimus apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado em relação ao comparador, melhor terapêutica de suporte.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade/ custo-utilidade incrementais associados à introdução do medicamento Votubia (everolimus) 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 everolimus é um inibidor do mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos). O mTOR é uma cinase serina-treonina essencial cuja atividade se sabe estar desregulada em determinados cancros humanos. O everolimus liga-se à proteína intracelular FKBP-12, formando um complexo que inibe a atividade do complexo-1 do mTOR (mTORC1). A inibição da via de sinalização do mTORC1 interfere com a translação e síntese de proteínas através da redução da atividade da proteína cinase ribossómica S6 (S6K1) e da proteína de ligação do fator eucariótico de alongação 4E (4EBP-1) que regulam as proteínas envolvidas no ciclo celular, na angiogénese e na glicólise. O everolimus pode reduzir os níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Em doentes com TSC, o tratamento com everolimus aumenta os níveis de VEGF-A e diminui os níveis de VEGF-D. O everolimus é um inibidor potente do crescimento e da proliferação das células tumorais, das células endoteliais, dos fibroblastos e das células de músculo liso associadas a vasos sanguíneos e demonstrou-se que reduz a glicólise em tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*.

Os dois reguladores principais da sinalização mTORC1 são oncogenes supressores do complexo tuberina-esclerose 1 e 2 (TSC1, TSC2). Tanto a perda de

	<p>TSC1 como a de TSC2 conduz a níveis elevados de Rheb-GTP, uma GTPase da família Ras, que interage com o complexo mTORC1 e provoca a sua ativação. A ativação do mTORC1 leva a uma cascata de sinalização de cinases a jusante, incluindo a ativação da cinase S6. Na síndrome do complexo esclerose tuberosa, tanto as mutações que levam à inativação do gene TSC1 como do gene TSC2 condicionam a formação de hamartomas em todo o corpo.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	Melhor terapêutica de suporte
Valor terapêutico acrescentado	<p>Angiomiolipoma renal associado ao complexo da esclerose tuberosa (TSC, Tuberous Sclerosis Complex)</p> <p>No âmbito da avaliação farmacoterapêutica, everolimus apresentou valor terapêutico acrescentado em relação ao comparador, melhor terapêutica de suporte. Trata-se de um medicamento órfão.</p> <p>A eficácia do everolimus nesta indicação, apesar de não se basear em dados de melhoria de qualidade de vida ou de sobrevivência global, parecem suficientemente robustos para apreciar valor terapêutico acrescentado.</p> <p>Os angiomiolipomas são dos tumores do complexo TS (Esclerose Tuberosa) que acarretam morbidade pela compressão sobre o órgão hospedeiro e o risco hemorrágico. A taxa de respondedores com redução superior a 50% foi de cerca de 40%, não tendo havido respondedores com as mesmas características no grupo placebo. Houve 3 doentes (3.8%) no braço everolimus e 8 (20.5%) no placebo que sofreram progressão do angiomiolipoma. Houve prolongamento do tempo para progressão do angiomiolipoma no braço everolimus comparado contra o placebo (HR 0.08; 95% CI: 0.02, 0.37; p<0.0001). A mediana do tempo para progressão do angiomiolipoma foi de 11.37 meses no placebo não foi atingido no braço everolimus. Houve resposta cutânea parcial no grupo em everolimus (9 dos 114 doentes com lesões cutâneas) comparado contra nenhuma resposta nos doentes sob placebo. Ao invés, 4,6% dos doentes sob everolimus sofreram progressão da doença, comparado contra 40,6% dos doentes sob placebo.</p> <p>Em termos de segurança, várias Reações Adversas Medicamentosas (RAM) foram associadas aos principais grupos de reações: úlceras da boca, mucosite e estomatite, pneumonite não infecciosa, rash cutâneo, citopénias e infeções, bem como o aumento de triglicéridos, colesterol e hemorragias. Excetuando a amenorreia, identificada nos estudos em TS, todos os outros efeitos adversos haviam sido já descritos e possuem medidas de minimização do risco. A amenorreia secundária ao everolimus encontra-se em estudo e o RCM contempla-a.</p>

Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA, Subependymal Giant cell Astrocytoma) associado ao complexo da esclerose tuberosa (TSC):

No âmbito da avaliação farmacoterapêutica, everolimus apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado em relação ao comparador, melhor terapêutica de suporte (paliativo: radioterapia, analgesia, controle de crises convulsivas), em doentes que necessitam de intervenção terapêutica mas não são passíveis de cirurgia. Trata-se de um medicamento órfão.

SEGA associada ao TSC é doença com frequência de 0.8-0.9 por milhão de habitantes, ou seja cerca de 80 a 90 casos ao todo no nosso país. No estudo C2485, aberto, prospectivo e unicêntrico, a eficácia obtida no final dos 6 meses foi de uma taxa de respondedores de 75% (para redução tumoral de pelo menos 30%) e mesmo para os doentes com redução >50% havia 32% de respondedores, com 100% a registar sempre melhoria. No entanto 78% dos doentes teve de reduzir ou suspender temporariamente o tratamento devido a efeitos adversos ou intolerabilidade.

Numa população de doentes com astrocitoma sub-ependimário de células gigantes associado a esclerose tuberosa, o medicamento everolimus reduziu significativamente o tamanho dos angiomiolipomas em 35% dos doentes tratados.

No estudo M2301 os resultados de eficácia comparada contra placebo foram semelhantes, com 35% de respondedores com redução tumoral >50%. Também aqui houve necessidade de redução temporária da dose.

O estudo EXIST-1 não forneceu dados que demonstrem que a redução no tamanho do astrocitoma sub-ependimário de células gigantes, observada com o everolimus, está associada a outcomes clinicamente relevantes (como convulsões, hidrocefalia, ou qualidade de vida).

A redução do volume tumoral na esclerose tuberosa é um outcome sub-rogado de mortalidade e de hidrocefalia que nunca foi validado.

A população incluída no estudo não corresponde à população da indicação aprovada (doentes não passíveis de cirurgia), e o estudo não demonstrou uma redução nas necessidades de intervenção neurocirúrgica.

O everolimus mostrou estar associado a eventos adversos significativos.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	O comparador selecionado é os melhores cuidados de suporte.
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade e Análise de custo-utilidade.
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo-efetividade / 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. Resumo das características do medicamento Votubia
2. J. J. Bissler, J. C. Kingswood, E. Radzikowska, B. A. Zonnenberg, M. Frost, E. Belousova, M. Sauter, N. Nonomura, S. Brakemeier, P. J. de Vries, V. H. Whittemore, D. Chen, T. Sahnoud, G. Shah, J. Lincy, D. Lebwohl, and K. Budde, "Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet*, vol. 381, pp. 817-24, Mar 9 2013.
3. McGrain, B., J. Lebrech, G. Shah, et al., Everolimus (RAD001) therapy of giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex. Novartis Pharmaceutical Corporation, 2012.
4. Franz, D.N., E. Belousova, S. Sparagana, et al., Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2013. 381(9861): p. 125-32.