

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

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5468517	Inlyta	56 Comprimidos Revestidos por Película / 1 mg	*	*	Laboratórios Pfizer, Lda.
5468525		56 Comprimidos Revestidos por Película / 5 mg	*	*	

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data de autorização de utilização: 26/03/2014*

Duração da autorização de utilização – 2 anos

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

Código ATC: L01XE17 axitinib

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Inlyta está indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado após a falência de tratamento prévio com sunitinib ou uma citocina.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Todas as indicações aprovadas.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Todas as indicações aprovadas.

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Trata-se de um medicamento a utilizar em 2.ª linha continuamente até progressão da doença, para o qual se considerou existir equivalência terapêutica face ao comparador Everolimus. Apesar da sobrevivência livre de progressão ser ligeiramente superior para o Axitinib em relação ao comparador, a sobrevivência global (indicador primário) entre ambos não é diferente, pelo que se consideram equivalentes.

Considera-se que a utilização em primeira linha de citocinas é inexistente, pelo que a indicação a ser aceite deve ter por base a utilização do axitinib após uma primeira linha com sunitinib.

O tratamento com axitinib apresenta custos inferiores ao do comparador seleccionado e, portanto, vantagem económica *versus* essa alternativa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>O axitinib é um inibidor potente e seletivo da tirosina cinase dos recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Estes recetores estão implicados na angiogénese patológica, no crescimento tumoral e na progressão metastática do cancro. Foi demonstrado que o axitinib inibe fortemente a proliferação e sobrevivência das células endoteliais mediada pelo VEGF.</p> <p>Após a administração oral de comprimidos de axitinib, a biodisponibilidade absoluta média é de 58% comparativamente à administração intravenosa. A semivida plasmática do axitinib varia entre 2,5 a 6,1 horas. Doses de axitinib de 5 mg duas vezes por dia resultaram numa acumulação inferior a 2 vezes comparativamente à administração de uma dose única. Com base na semivida curta do axitinib, o estado estacionário é esperado no período de 2 a 3 dias após a dose inicial.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Everolimus: 10 mg/dia, em toma única diária</p> <p>Tempo médio de tratamento considerado: 200 dias</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>A principal evidência do axitinib reside num ensaio comparativo de fase 3, aberto, em que 53,8% tinham recebido uma terapêutica anterior baseada no sunitinib e 251 doentes (34,7%) tinham recebido uma terapêutica anterior baseada em citocinas (interleucina-2 ou interferão alfa); o ensaio foi contra sorafenib e os resultados, foram os seguintes, para o subgrupo dos doentes que fizeram previamente sunitinib em primeira linha: a sobrevivência livre de progressão (SLP) foi de 4,8 meses, a taxa de resposta 11,3% (IC95%; 7.2 -16.7%) e a sobrevivência global (SG) foi de 15,2 meses (IC 95%; 12.8-18.3). No grupo do sorafenib os resultados foram: SLP de 3,4 meses (IC 95%; 2,8-4,7); SG de 16,5 meses (IC 95%; 13,7-19,2); taxa de resposta (TR) 7,7% (IC 95%; 4,4-12,4). Estes resultados são similares aos obtidos aos dados pelo everolimus num ensaio versus placebo, onde na população geral o everolimus teve os seguintes resultados: SLP de 4,9 meses, SG de 14,75 meses (HR 0.87. 0.65-1.15), TR 1.8% (IC 95%; 0.6-4.2%) e no subgrupo que fez previamente sunitinib: SLP de 3.9 meses vs 1.8 meses no braço placebo (HR 0.34, IC 95% 0.23-0.51). De referir que 80% dos doentes no braço placebo acabou por fazer everolimus após cross-over o que pode ter atenuado uma eventual diferença para o placebo. Cerca de 74% da população do ensaio com everolimus fez terapêutica prévia só com um agente ITK, e 26% fizeram 2 agentes ITK (o que poderia significar doença com maior agressividade biológica e/ou</p>

doença evolutiva nestes doentes); 14% da população do estudo do everolimus tinha, no score MSKCC, critérios de pior prognóstico vs 33% com axitinib); assim admite-se alguma similitude de populações. Em dois ensaios clínicos com populações relativamente similares, a SG foi idêntica para o axitinib e o comparador everolimus. A diferença na SLP a favor do axitinib é mínima (inferior a um mês), o que não tem tradução clínica de VTA. A segurança apresenta algumas diferenças, inerentes aos efeitos de classe (axitinib – inibidor da tirosina quinase e everolimus – imunossupressor). Assim, à maior possibilidade de hipertensão, diarreia, eritrodisestesia palmo-plantar, hipotireoidismo, fenómenos trombóticos, perfurações GI e síndrome de encefalopatia posterior reversível com axitinib contrapõe-se a maior probabilidade de estomatite / rash, infeções (incluindo oportunistas), alterações hematológicas, alterações metabólicas e pneumonite com everolimus.

Considera-se, pois, haver equivalência terapêutica entre o medicamento em avaliação e comparador. No entanto admite-se que a qualidade metodológica do estudo do axitinib é superior à do everolimus.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Axitinib: 10 mg/dia durante 200 dias de tratamento; Everolimus: 10 mg/dia, durante 200 dias de tratamento.
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	O tratamento com axitinib apresenta custos inferiores ao do comparador seleccionado, everolimus, e portanto, vantagem económica <i>versus</i> essa alternativa.

4. 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 n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

5. OBSERVAÇÕES

* - Data de comunicação aos Hospitais do SNS. O contrato encontra-se datado de 5 de março de 2014.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Rini et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931–39
3. Everolimus, Epar
4. Pazopanib, Epar
5. Motzer Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 2010;116:4256–65.
6. Motzer et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial *Lancet* 2008; 372: 449–56