

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

DCI – Everolímus

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5219571	Afinitor	30 comprimidos doseados a 5 mg	*	*	Novartis Europharm, Ltd.
5219605		30 comprimidos doseados a 10 mg	*	*	

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

**Data de autorização de utilização:** 22-11-2012

**Duração da autorização de utilização:** 4 anos

**Estatuto quanto à dispensa:** Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita - alínea b) do artigo 118º do D.L. n.º 176/2006, de 30 de Agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.1.8. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Citotóxicos - Inibidores das tirosinacinas

**Código ATC:** L01XE10

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:** Cancro da mama avançado positivo para receptores hormonais: Afinitor está indicado no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado positivo para receptores hormonais, HER2/neu negativo, em associação com exemestano sem doença visceral sintomática na sequência de recorrência ou progressão após um inibidor da aromatase não esteróide.

Tumores neuroendócrinos de origem pancreática: Afinitor está indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos de origem pancreática bem- ou moderadamente- diferenciados que não são passíveis de cirurgia ou metastizados, em adultos com doença progressiva.

Carcinoma das células renais: Afinitor está indicado para o tratamento de doentes com carcinoma de células renais avançado, cuja doença tenha progredido durante ou após tratamento com terapêutica direccionada para o Factor de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF).

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:** Carcinoma das células renais: Afinitor está indicado para o tratamento de doentes com carcinoma de células renais avançado, cuja doença tenha progredido durante ou após tratamento com terapêutica direccionada para o Factor de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF).

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

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Everolimus demonstrou valor terapêutico acrescentado em relação ao melhor cuidado de suporte que, embora discreto, tem impacto no estadió do carcinoma das células renais considerado, face aos melhores cuidados de suporte.

O tratamento com everolimus foi considerado custo-efetivo relativamente aos melhores cuidados de suporte.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>Everolimus é um inibidor do mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos). O mTOR é uma cinase serina-treonina essencial cuja actividade se sabe estar desregulada em determinados cancros humanos. O everolimus liga-se à proteína intracelular FKBP-12, formando um complexo que inibe a actividade 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 actividade da proteína cinase ribossómica S6 (S6K1) e da proteína de ligação do factor eucariótico de alongação 4E (4EBP-1) que regulam as proteínas envolvidas no ciclo celular, na angiogénese e na glicólise. Pensa-se que S6K1 fosforila o domínio 1 para activação funcional do receptor de estrogénio, que é responsável pela activação do receptor independente do ligando. O everolimus reduz os níveis do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), que potencia os processos angiogénicos tumorais. 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 <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>.</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><b>Melhores cuidados de suporte</b></p> <p>Everolimus é indicado quando já foram utilizadas todas as alternativas, incluindo inibidores VEGF. Nesta fase da doença não existem alternativas terapêuticas, pelo que o comparador é o melhor tratamento de suporte, que inclui terapêutica medicamentosa e também não medicamentosa (fisioterapia, suporte transfusional e nutricional).</p>

<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>Nos ensaios clínicos, não houve diferença na sobrevivência global entre o braço dos doentes tratados com everolímus e o braço dos doentes tratados com placebo (14,39 meses vs. 14,75 meses, na análise <i>intention to treat</i> (ITT)), mas a diferença na sobrevivência sem progressão foi considerada significativa (4,9 meses vs. 1,87 meses). Além da sobrevivência global, também não houve diferença noutros indicadores secundários, como a taxa de resposta objetiva, a qualidade de vida e a modificação dos sintomas associados à doença, apesar de a tendência destes indicadores ser favorável ao everolímus. Há que referir que, por motivos éticos, os doentes tratados com placebo que progrediam na doença podiam passar a ser tratados com everolímus, o que pode explicar a falta de diferença entre os dois braços na sobrevivência global e em alguns dos outros indicadores secundários.</p> <p>Por isso, considera-se que everolímus tem valor terapêutico acrescentado, que embora discreto, tem impacto no contexto específico da doença.</p>
---------------------------------------	--

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	<p><u>Everolímus + melhor tratamento de suporte</u>: posologia média diária de 10 mg de everolímus + melhor cuidado de suporte, que incluem terapêutica medicamentosa e não medicamentosa.</p> <p>vs.</p> <p><u>Melhor tratamento de suporte</u>: terapêutica medicamentosa e não medicamentosa.</p>
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-utilidade e de custo-efetividade
<b>Vantagem económica</b>	<p>Tendo em consideração os pressupostos assumidos no modelo do cenário base, o everolímus, face ao melhor cuidado de suporte, apesar dos gastos modestos em termos de efetividade, revelou ter uma relação custo-efetividade favorável, num cenário de análise final aceitável, o qual corresponde à consideração de um horizonte temporal de 2 anos e de uma duração média de tratamento de 200 dias. Neste cenário, o rácio custo-efetividade incremental obtido por ano de vida ganho encontra-se dentro dos valores habitualmente aceitáveis para medicamentos órfãos, que não têm alternativas terapêuticas, como é o caso.</p> <p>Deste modo, conclui-se pelo custo-efetividade da utilização de everolímus, na indicação em avaliação.</p>

---

#### 4. 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 no art. 5.º do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

---

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Resumo das características do medicamento Afinitor, de 01/04/2010.
  2. Relatório europeu de avaliação (EPAR) da autorização introdução do medicamento Afinitor, de 02/09/2009.
  3. Félix, J.; Almeida, J. (2010). *Análise de custo-efectividade sobre a utilização do medicamento Afinitor (everolimus) no tratamento do carcinoma das células renais avançado*. Preparado para a Novartis por Exigo. [Confidencial, não publicado].
-