



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

DCI – SORAFENIB

Medicamento		PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
NEXAVAR	Embalagem contendo 112 comprimidos revestidos por película, doseados a 200 mg	*	*	Bayer HealthCare A.G.

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

Data de autorização de utilização – 21-10-2008

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM – 1) tratamento do carcinoma hepatocelular e 2) tratamento de doentes com carcinoma de células renais avançado que registaram falha prévia com tratamento com interferão-alfa ou interleucina-2 ou que não são considerados elegíveis para esses tratamentos.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Foi reconhecido valor terapêutico acrescentado (VTA) ao sorafenib na medida em que é a primeira terapêutica sistémica que demonstrou aumentar a sobrevida global dos doentes com carcinoma hepatocelular (CHC), patologia em que não existem alternativas terapêuticas válidas que possam ser usadas como comparador. Nesta indicação, o tratamento com sorafenib apresentou uma relação custo-efectividade aceitável comparativamente aos melhores cuidados paliativos.

Em relação ao carcinoma das células renais (CCR), apesar de não existir comparação directa com a alternativa terapêutica seleccionada como comparador (sunitinib), foi possível estabelecer equivalência terapêutica entre as duas estratégias terapêuticas, com

possível vantagem para o sorafenib relativamente à segurança. Nesta indicação, o tratamento com sorafenib apresenta um custo médio de tratamento inferior ao comparador.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

O sorafenib é um inibidor de múltiplas cinases, que demonstrou propriedades anti-proliferativas e antiangiogénicas tanto *in vitro* como *in vivo*. Diminui a proliferação das células tumorais *in vitro* e inibe o crescimento tumoral de um largo espectro de xenotransplantes tumorais humanos em ratinhos atímicos acompanhado por uma redução da angiogénese tumoral. O sorafenib inibe a actividade de alvos presentes nas células tumorais (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, e FLT-3) e na vasculatura tumoral

(CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, e PDGFR- β). As cinases RAF são cinases serina/treonina e o c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, e PDGFR- β são receptores da tirosinacina.

Após administração de comprimidos de sorafenib, a biodisponibilidade média relativa é de 38 a 49 %, comparativamente à solução oral. Desconhece-se a biodisponibilidade absoluta. A concentração plasmática máxima é atingida em, aproximadamente, 3 horas. Quando administrado com uma refeição rica em lípidos, a absorção diminuiu 30%, comparativamente à administração em jejum. A média da C_{max} e da AUC aumentaram menos que proporcionalmente com doses para além de 400 mg, administradas duas vezes ao dia. A ligação do sorafenib às proteínas plasmáticas *in vitro* é de 99,5%. A administração de doses múltiplas de sorafenib durante 7 dias resultou numa acumulação de 2,5 a 7 vezes, em comparação com a administração de doses únicas. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são alcançadas no prazo de 7 dias, com uma relação pico vale de concentrações médias inferior a 2.

O tempo de semi-vida de eliminação do sorafenib é de aproximadamente 25 a 48 horas. Esta substância é metabolizada principalmente no fígado e sofre metabolismo oxidativo, mediado pelo CYP3A4, assim como glucoronidação mediada pelo UGT1A9. No estado estacionário o sorafenib representa cerca de 70 a 85 % dos analitos circulantes no plasma. Foram identificados 8 metabolitos do sorafenib, dos quais cinco foram detectados no plasma. O principal metabolito circulante do sorafenib no plasma, a piridina N-óxido,

apresenta uma potência *in vitro* semelhante à do sorafenib. No estado estacionário este metabolito representa cerca de 9 a 16 % dos analitos circulantes. Após a administração oral de uma dose de 100 mg de uma formulação de sorafenib em solução, 96 % da dose foi recuperada no prazo de 14 dias, com 77 % da dose excretada nas fezes, e 19 % da dose excretada na urina na forma de metabolitos glucoronidados. O sorafenib não alterado, representando 51 % da dose, foi encontrado nas fezes mas não na urina, indicando que a excreção biliar do fármaco inalterado pode contribuir para a eliminação do sorafenib.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO

¹⁻¹⁴

Não existem actualmente terapêuticas sistémicas aprovadas para o tratamento de doentes com CHC, sendo que os dados existentes relativos à quimioterapia sistémica apontam para o não prolongamento da sobrevivência destes doentes.

Os estudos existentes contra placebo mostram um aumento da sobrevida global em 12 semanas e um aumento do tempo até progressão em 11 semanas, estando assim demonstrada a eficácia do sorafenib, constituindo-se como a primeira terapêutica sistémica com valor terapêutico acrescido no CHC.

O tratamento de doentes com CCR tem como pedra basilar a nefrectomia, que demonstrou prolongar a sobrevida destes doentes. Nesta patologia, a evolução clínica pode ser muito diversificada, não sendo possível definir, à partida, um quadro de previsibilidade

relativamente seguro. No entanto, com doença avançada e/ou metastática, o prognóstico é extremamente reservado e com sobrevida reduzida. O CCR responde mal à quimioterapia convencional (não existe consenso nos regimes a adoptar) e à radioterapia, que não são verdadeiramente consideradas como alternativas ao CCR avançado e/ou metastático. Com doença avançada e/ou metastática, a principal alternativa disponível tem sido a imunoterapia com citocinas (interferão – alfa e/ou interleucina-2). A eficácia da imunoterapia é reduzida, e o perfil de segurança pode ser muito limitativo.

Recentemente, um outro fármaco, sunitinib, obteve indicação para *“tratamento do carcinoma de células renais avançado e/ou metastático”*. Esta indicação refere-se, quer a tratamento de 1ª linha (doentes sem terapêutica prévia com interferão alfa ou interleucina-2), quer em 2ª linha (doentes com falência à terapêutica com citocinas ou não têm indicação para tal).

Deste modo, o sorafenib e o sunitinib têm a mesma indicação terapêutica, assim como um mecanismo de acção idêntico. Ambos os fármacos são inibidores de múltiplos receptores da proteína tirosinacina e ambos têm acção anti-proliferativa e anti-angiogénica.

Apesar de não haver estudos comparativos directos entre ambos no CCR, pode afirmar-se que o sorafenib demonstrou vantagem em doentes que tiveram progressão com a terapêutica com interferão em 1ª linha. No entanto, actualmente a utilização do interferão como 1ª linha estará ultrapassada visto o sunitinib ter demonstrado vantagem sobre o interferão em 1ª linha.

No que respeita à eficácia, de acordo com a evidência disponível, o sorafenib apresenta melhor prova metodológica (estudos de fase II e fase III, aleatorizados, comparados contra placebo *versus* estudos não aleatorizados, não controlados); o sunitinib tem prova menos robusta e, comparativamente, a documentação da existência de inequívoco VTA é menos clara. Em ambos os casos não foram estudados doentes com prognóstico mais grave, para os quais não existe qualquer evidência.

No que concerne à terapêutica sequencial, globalmente os dados existentes em relação à utilização de sorafenib e sunitinib sugerem que: i) o tratamento sequencial é possível e suportado por ausência de resistência cruzada; ii) ambas as sequências aumentarão a sobrevida livre de progressão, sendo que, os poucos dados existentes parecem sugerir, episodicamente, que a sequência sorafenib – sunitinib será mais eficaz.

No que respeita à segurança, o sorafenib parece ter um perfil de segurança mais favorável, nomeadamente ao nível de reacções adversas graves, como a não indução de hipotiroidismo e de insuficiência cardíaca (que obrigam a monitorização com exames complementares de diagnóstico – provas de função tiroideia, ecocardiograma e electrocardiograma, nos doentes submetidos a sunitinib), e de menos casos de neutropenia (a neutropenia febril é uma doença de extrema gravidade, muitas vezes fatal).

Em suma, no indicador de eficácia mais relevante (mortalidade) parece haver equivalência, havendo uma possível

vantagem, em termos de segurança, do sorafenib face ao sunitinib.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

No que diz respeito à indicação CHC, o medicamento sorafenib apresentou um rácio de custo-efectividade considerado aceitável, quando comparado com os melhores cuidados paliativos. Em relação à indicação CCR, os medicamentos em comparação têm valor terapêutico considerado equivalente, apresentando o sorafenib um custo de tratamento inferior à alternativa seleccionada como comparadora.

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 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² Jansen, MC, *et al.*, Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review. *Eur J Surg Oncol*, 2005; 31 (4): 331-47

³ Luo, BM, *et al.*, Percutaneous ethanol injection, radiofrequency and their combination in treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2005 Oct 28; 11 (40): 6277-80

⁴ Llovet, JM., Evidence-based medicine in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl 3; S428-433

⁵ Llovet, JM, *et al.*, Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9

⁶ Llovet, JM, *et al.*, Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17

⁷ Ratain, E, *et al.*, Phase II Placebo-Controlled Randomized Discontinuation Trial of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505-2512

⁸ Bayer, O Valor do sorafenib no tratamento do carcinoma das células renais avançado. 31 de Maio de 2007

⁹ Escudier B, *et al.*, Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *NEJM* 2007; 356:125-34

¹⁰ EMEA, EPAR – Scientific discussion do sorafenib

¹¹ Motzer RJ, *et al.*, Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *NEJM* 2007; 356:115-24

¹² Coppin, C, *et al.* Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3

¹³ *Prescrire International* 2007; 16: (nº 90): 138 – 143

¹⁴ Bertele, B, *et al.* Haematological anticancer drugs. Haematological anticancer drugs in Europe: any added value at the time of approval?. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 713 – 719