

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
5219605	Afinitor	30 comprimidos doseados a 10 mg	*	*	Novartis Europharm, Ltd.
5219571		30 comprimidos doseados a 5 mg			

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

Data do relatório: 16/04/2018

Data de autorização de utilização: 22/03/2018

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea b) 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 tirosinacinasas

Código ATC: L01XE10 everolímus

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Cancro da mama avançado (CMA) positivo para recetores hormonais: Afinitor está indicado no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado positivo para recetores hormonais, HER 2/neu negativo, em associação com exemestano (EXE) sem doença visceral sintomática na sequência de recorrência ou progressão após um inibidor da aromatase não esteroide.

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.

Tumores neuroendócrinos de origem gastrointestinal ou pulmonar: Afinitor está indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos de origem gastrointestinal ou pulmonar não funcionantes, bem diferenciados (Grau 1 ou Grau 2) que não são passíveis de cirurgia ou metastizados, em adultos com doença progressiva (ver secções 4.4 e 5.1).

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 direcionada para o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Cancro da mama avançado positivo para recetores hormonais: Afinitor está indicado no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado positivo para recetores hormonais, HER 2/neu negativo, em associação com exemestano sem doença visceral sintomática na sequência de recorrência ou progressão após um inibidor da aromatase não esteroide.

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 Infarmed.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

De acordo com a avaliação farmacoterapêutica, o medicamento Afinitor (everolímus), na população restrita de doentes com CMA demonstrou uma relação risco-benefício positiva, com uma eficácia discreta, mas considerada positiva nestes doentes. Foi demonstrado que existe discreto valor terapêutico acrescentado (VTA) quando comparado com fulvestrant, no parâmetro mais relevante - tempo até progressão (PFS).

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Afinitor (everolímus) 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	<p><u>Mecanismo de ação</u></p> <p>O everolímus (EVE) 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 everolímus 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. Pensa-se que S6K1 fosforila o domínio 1 para ativação funcional do recetor de estrogénio, que é responsável pela ativação do recetor independente do ligando. O everolímus reduz os níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que potencia os processos angiogénicos tumorais. O everolímus 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 Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p><u>Fulvestrant, administração por via <i>intramuscular</i>, 500 mg.</u></p> <p>O fulvestrant é o medicamento com PFS e com risco de progressão mais semelhante, e é a alternativa mais potente preconizada em normas de orientação</p>

	<p>para falência da terapêutica hormonal/inibidor da aromatase. Além disso, em relação aos parâmetros secundários, há a maior sobreposição de sobrevivência global entre o IC95 do fulvestrant 500 mg e EVE+EXE.</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>O medicamento Afinitor, na população restrita de doentes com CMA demonstrou uma avaliação risco-benefício positiva, com uma eficácia discreta, mas considerada positiva nestes doentes. Foi demonstrado que existe discreto valor terapêutico acrescentado (VTA) quando comparado contra o fulvestrant, no parâmetro mais relevante - tempo até progressão (PFS).</p> <p>A eficácia e segurança de everolímus na indicação em avaliação é suportada pelo ensaio clínico Y2301 (BOLERO2) e pela EPAR do medicamento.</p> <p>As medidas de avaliação da eficácia e segurança no contexto da avaliação farmacoterapêutica foram a mediana de PFS, ORR (overall response rate), ECOG PS (time to deterioration of Eastern Cooperative Group performance status), CBR (clinical benefit rate), efeitos adversos (EA) e descontinuação por EA.</p> <p>A eficácia da associação EVE+EXE considera-se demonstrada de acordo com a EPAR. Em termos de segurança, o everolímus é um mTOR já comercializado há vários anos, e nesta população com CMA não apresentou nenhum novo problema de segurança, pelo que o grau de incerteza em relação à segurança é menor que em relação à eficácia.</p>

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Custos de tratamento por ciclo.
Tipo de análise	Análise custo-efetividade.
Vantagem económica	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.

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 artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piccart-Gebhart, Martine J., et al. "Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: Updated results of the BOLERO-2 phase III trial." ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 30. No. 15_suppl. 2012.
2. Resumo das características do medicamento e EPAR do Afinitor.