

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

DCI – Tamsirolimus

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5071709	Torisel	1 frasco, Concentrado e solvente para solução para perfusão, 25mg/ml	Pfizer, Lda.

Data de indeferimento da autorização de utilização: 02/11/2015

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 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Citotóxicos - Inibidores das tirosinacinasas

Código ATC: L01XE09

Indicações Terapêuticas constantes do RCM:

Carcinoma das células renais: Torisel está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma das células renais (CCR) avançado que apresentem pelo menos três de seis factores prognósticos de risco.

Linfoma das células do manto: Torisel está indicado no tratamento de doentes adultos refractários e/ou com recaída do linfoma das células do manto (LCM).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Linfoma das células do manto: Torisel está indicado no tratamento de doentes adultos refractários e/ou com recaída do linfoma das células do manto (LCM).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Linfoma das células do manto: Torisel está indicado no tratamento de doentes adultos refractários e/ou com recaída do linfoma das células do manto (LCM).

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Torisel (DCI – Tamsirolimus) na indicação em avaliação (Linfoma das células do manto) foi objeto de decisão de indeferimento proferida a 02/11/2015, por Sua Excelência o Senhor Secretário de Estado da Saúde, por inexistência de valor terapêutico equivalente ou acrescentado.

A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento supra referido foi comunicada ao requerente, às Comissões de Farmácia e Terapêutica dos hospitais e às Administrações Regionais de Saúde, nos termos do disposto do artigo 14.º, números 1 e 3, da Portaria n.º 195-A/2015, de 30 de junho.

Deste modo, as entidades tuteladas pelo membro do Governo responsável pela área da saúde não poderão proceder à aquisição deste medicamento nos termos do disposto no art.º 26.º n.º 2 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O temsirolimus é um inibidor seletivo do mTOR (alvo da rapamicina do mamífero). O temsirolimus liga-se a uma proteína intracelular (FKBP-12) e o complexo proteína – temsirolimus liga-se e inibe a atividade do mTOR que controla a divisão celular. <i>In vitro</i>, em concentrações elevadas (10-20 µM), o temsirolimus pode ligar-se e inibir o mTOR na ausência de FKBP-12. Observa-se uma resposta dose-dependente na inibição do crescimento celular. As concentrações elevadas têm como resultado uma inibição completa do crescimento celular <i>in vitro</i>, enquanto a inibição mediada apenas pelo complexo FKBP-12/temsirolimus tem como resultado uma diminuição de, aproximadamente, 50% da proliferação celular. A inibição da atividade do mTOR resulta num atraso do crescimento da fase G1 em concentrações nanomolares e numa suspensão do crescimento em concentrações micromolares das células tumorais tratadas, devido a uma disrupção seletiva da tradução de proteínas reguladoras do ciclo celular, tais como, ciclinas tipo D, c-myc e ornitina descarboxilase. Quando a atividade de mTOR é inibida, a sua capacidade de fosforilar e, por conseguinte, de controlar a atividade dos fatores de tradução das proteínas (4E-BP1 e S6K, ambas a jusante do mTOR na via P13 quinase/AKT) que controlam a divisão celular, é bloqueada. Além de regular o ciclo celular das proteínas, o mTOR pode regular a tradução dos fatores induzidos pela hipóxia, HIF-1 e HIF-2 alfa. Estes fatores de transcrição regulam a capacidade do tumor se adaptar a microambientes de hipóxia e de produzir o fator de crescimento vascular endotelial angiogénico (VEGF). Assim, o efeito antitumoral do temsirolimus pode também, em parte, derivar da sua capacidade de diminuir os níveis de HIF e VEGF no tumor ou no microambiente do tumor, comprometendo o desenvolvimento de vasos. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Bendamustina, pó para concentrado para solução para perfusão endovenosa (em frasco para injetáveis com 25 mg de cloridrato de bendamustina ou em frasco para injetáveis com 100 mg de cloridrato de bendamustina).
Valor terapêutico acrescentado	A segurança e a eficácia de temsirolimus intravenoso (IV) no tratamento de doentes refratários e/ou com recaída do linfoma das células do manto (LCM) foram avaliadas em estudos clínicos de Fase 3 (ver RCM para mais informações). Assim,

o principal estudo clínico realizado é o de Hess et al. (2009), onde se verificou uma sobrevida livre de progressão (PFS) mediana de 4,8 meses para os doentes tratados com temsirolimus 175/75-mg versus o grupo de controlo (investigator's choice therapy) (com PFS mediana de 1,9 meses) ($p < 0,05$). A sobrevivência global (OS) mediana para temsirolimus 175/75-mg foi de 12,8 meses e de 9,7 meses para o grupo de controlo, não sendo a diferença significativa ($p = 0,35$).

Noutro estudo realizado, De la Fuente et al. (2013) obtiveram uma PFS mediana de 4,1 meses para o temsirolimus e de 9,9 meses para temsirolimus+rituximab. Em termos de sobrevivência global, a mediana foi de 10,1 meses para o temsirolimus em monoterapia e de 10,9 meses para o grupo com rituximab.

Foi também tida em consideração na presente avaliação a análise feita pelo Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (EPAR - Assessment Report Variation, 2009), o qual refere ter dúvidas sobre a toxicidade das doses usadas e sobre o mecanismo de ação nestas doses. A EPAR refere (pág. 29): "However, the rationale for the selection of the '175mg/75mg' and '175mg/25mg' i.v. doses of temsirolimus is not yet considered adequately justified". A mesma EPAR (pág. 30): "Thus, the CHMP considers that further investigations are needed to address the question of posology particularly with reference to whether the initial 3 weeks of exposure to 175 mg weekly contribute to the efficacy outcome". "Upon request by the CHMP, the applicant has committed to conduct a randomised clinical study in patients with MCL to explore whether similar efficacy can be achieved with a less toxic dose regimen. The agreed study is a randomized 2-arm trial which will enroll a total of 100 subjects to receive treatment with either temsirolimus at 175/75 mg (i.e., 175 mg IV per week x 3 doses, followed by 75 mg IV per week) or 75 mg IV given weekly".

Assim, para aferir a contribuição das doses iniciais de 175 mg para os resultados de eficácia, foi iniciado um ensaio clínico, que à data da avaliação nesta indicação clínica já se encontrava em fase de recrutamento. No entanto, este novo RCT ainda não está concluído, devido a questões relacionadas com o recrutamento, o que foi justificado pela baixa prevalência da doença.

Relativamente à segurança, é referido no mesmo document (EPAR - Assessment Report Variation, 2009) que: "Approximately half of the subjects had a dose reduction, and two thirds had a dose delay within the first 3 doses of temsirolimus because of adverse events. Only a minority of patients (46 of 108, 43%) received the 3 full doses of 175 mg. Overall, the median dose intensities during the 3 first weeks of treatment were lower than intended (median relative dose intensities 0.80

and 0.63). After the first 3 doses, the median dose intensity was approximately twice as high for the patients in the temsirolimus 175/75-mg group as for those in the temsirolimus 175/25-mg group (51.0 mg per week vs. 23.3 mg per week). The median relative dose intensity after the first 3 doses, was 0.68 in the patients in the temsirolimus 175/75-mg group and 0.93 in patients in the temsirolimus 175/25-mg group”.

A taxa de reações adversas graves no grupo 175/75 (o que está em análise) foi de 51,9% e no grupo controlo foi de 24,5%. A taxa de desistência foi de 33,3% no grupo de 175/75 e de 11,3% no grupo controlo.

O RCM refere (secção 4.2): “A dose inicial de 175 mg foi associada a uma incidência significativa de acontecimentos adversos e exigiu reduções das doses/atrasos na administração das doses na maioria dos doentes. Desconhece-se, atualmente, qual a contribuição das doses iniciais de 175 mg para os resultados de eficácia”.

Deste modo, o temsirolimus aumenta apenas ligeiramente a sobrevida livre de progressão (mediana de 2,9 meses, num ensaio clínico com um número reduzido de doentes e com enviezamentos de dose e com elevada taxa de desistências (Hess et al. (2009)), não havendo diferença para a sobrevida global nem para a sobrevida após um ano (quase nula), concomitante com uma taxa de reações adversas graves de 51,9%. Acresce que há dúvidas sobre o esquema terapêutico. Verifica-se, assim, pouca eficácia e pouca segurança, embora o medicamento esteja incluído nas guidelines do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da European Society for Medical Oncology (ESMO).

Não havendo melhoria significativa na sobrevida global nem na taxa de sobrevida após um ano (quase nula), com um perfil de segurança muito baixo, que prejudicará a pouca qualidade de vida neste final de vida e tendo em conta a razão benefício/risco, não há valor terapêutico acrescido. Os dados existentes, pelas razões expostas, não permitem ainda deduzir equivalência terapêutica. O próprio CHMP considera que a evidência produzida não é muito robusta e que as questões colocadas sobre a toxicidade das doses usadas não foram respondidas de modo satisfatório.

O medicamento poderá voltar a ser avaliado dentro dos prazos legais, assim que houver dados do ensaio clínico a decorrer.

Em conclusão, o temsirolimus não reúne valor terapêutico equivalente ou acrescentado nas indicações em avaliação que justifique o deferimento do pedido de avaliação prévia.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA: Não aplicável

4. OBSERVAÇÕES

O medicamento Torisel para a indicação Linfoma das células do manto já foi avaliado anteriormente e teve decisão de indeferimento (2013).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCMs, EPAR.
2. Textos enviados pela empresa sobre a vantagem terapêutica e a vantagem económica.
3. De la Fuente et al., Real world experience with temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: Results from the Spanish experience. Poster.
4. Dreyling et al., Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii83–iii92, 2014 (GUIDELINES DA ESMO)
5. Friedberg et al., Bendamustine in Patients With Rituximab-Refractory Indolent and Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma: Results From a Phase II Multicenter, Single-Agent Study. J Clin Oncol 2008; 26:204-210.
6. Janssens et al., Temsirolimus in daily clinical practice Results from the Belgian mantle cell lymphoma registry. Poster.
7. Kahl et al., Bendamustine Is Effective Therapy in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma, Cancer 2010;116:106–14.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Hodgkin's Lymphomas.
9. Rigacci et al., Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients. A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). Ann Hematol (2012) 91:1013–1022.