

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

DCI – TEMSIROLÍMUS

Medicamento		PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
TORISEL	1 frasco para inject. contendo 4 ml de concentrado para sol. para perf. a 25 mg/ml	xxxx	xxxx	Wyeth Europe, Ltd.

Data de autorização de utilização – 28-04-2010

Duração da autorização de utilização – 2 anos

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

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma das células renais (CCR) avançado que apresentem pelo menos três de seis factores prognósticos de risco.

Tratamento de doentes adultos refractários e/ou com recaída do linfoma das células do manto [LCM].

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma das células renais (CCR) avançado que apresentem pelo menos três de seis factores prognósticos de risco.

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

É de admitir valor terapêutico acrescentado do temsirolímus no tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma das células renais (CCR) avançado que apresentem mau prognóstico (pelo menos três de seis factores prognósticos de risco). O temsirolímus é a substância que apresenta melhor evidência na utilização de um medicamento como primeira linha neste sub – grupo de doentes, com vantagem particularmente significativa em doentes com <65 anos idade. O custo da terapêutica associada ao temsirolímus é inferior ao custo da terapêutica com comparador.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA ¹

O temsirolímus é um inibidor selectivo do mTOR (alvo da rapamicina do mamífero). O temsirolímus liga-se a uma proteína intracelular (FKBP-12) e o complexo proteína-temsirolímus liga-se e inibe a actividade do mTOR que controla a divisão celular. A inibição da actividade do mTOR resulta numa suspensão da fase G1 do crescimento das células tumorais tratadas, devido a uma disrupção selectiva da tradução de proteínas reguladoras do ciclo celular, tais como, ciclinas tipo D, c-myc e ornitina descarboxilase. O temsirolímus exerce o seu efeito ligando-se num complexo com FKBP-12 e mTOR.

Quando o mTOR se liga a este complexo, a sua capacidade de fosforilar e, por conseguinte, de controlar a actividade dos factores de tradução das proteínas (4E-BP1 e S6K, ambas a jusante do mTOR na via P13 cinase/AKT) que controlam a divisão celular, é bloqueada.

Além de regular o ciclo celular das proteínas, o mTOR pode regular a tradução dos factores indutores de hipóxia, HIF-1 e HIF-2 alfa. Estes factores de transcrição regulam a capacidade do tumor se adaptar a microambientes de hipóxia e de produzir o factor de crescimento vascular endotelial angiogénico (FCVE). Assim, o efeito anti-tumoral do temsirolímus, 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.

Após a administração de uma dose única intravenosa de 25 mg de temsirolímus em doentes com cancro, a C_{max} média no sangue total foi 585 ng/ml (coeficiente de variação, CV=14%) e a AUC média no sangue foi de 1627 ng•h/ml (CV=26%).

O temsirolímus apresenta um declive poliexponencial nas concentrações de sangue total, sendo a distribuição atribuída à ligação preferencial à FKBP-12 nas células sanguíneas. A média (desvio padrão, DP) da constante de dissociação (K_d) da ligação foi de 5,1 (3,0) ng/ml, denotando a concentração na qual 50% dos locais de ligação das células do sangue foram ocupados. A distribuição do temsirolímus é dependente da dose com uma média (percentis 10o, 90o) de ligação específica

máxima das células do sangue de 1,4 mg (0,47 a 2,5 mg). Após uma dose única de 25 mg de temsirolímus intravenoso, o volume de distribuição médio no estado estacionário no sangue total dos doentes com cancro foi de 172 litros.

O sirolímus, um metabolito do temsirolímus igualmente potente, foi observado como sendo o principal metabolito nos seres humanos, após tratamento intravenoso. Durante os estudos *in vitro* do metabolismo do temsirolímus foram observados, sirolímus, seco-temsirolímus e seco-sirolímus; as vias metabólicas adicionais foram a hidroxilação, redução e desmetilação. Após a dose intravenosa única de 25 mg em doentes com cancro, a AUC do sirolímus foi 2,7 vezes a AUC do temsirolímus, devido principalmente à mais prolongada semi-vida do sirolímus.

Após administração de uma dose intravenosa única de 25 mg de temsirolímus, a média $\pm$ DP da depuração sistémica do temsirolímus foi de $11,4 \pm 2,4$ l/h. O tempo de semi-vida médio do temsirolímus e sirolímus foi de 17,7h e 73,3h, respectivamente. Após a administração de temsirolímus [^{14}C], a excreção foi predominantemente por via fecal (78%), tendo a eliminação renal da substância activa e metabolitos sido estimada em 4,6% da dose administrada.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹⁻⁵

A segurança e a eficácia do temsirolimus no tratamento do CCR avançado foram avaliadas nos 2 estudos clínicos:

O estudo 1 foi um estudo aberto de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, com 3 braços, em doentes com CCR avançado não tratados previamente e com 3 ou mais de 6 factores de prognóstico de risco pré-seleccionados (menos de um ano entre a data inicial de diagnóstico de CCR e a aleatorização, grau de actividade de Karnofsky de 60 ou 70, hemoglobina menor que o limite inferior normal, cálcio corrigido superior a 10 mg/dl, lactato desidrogenase 1,5 vezes acima do limite superior normal, mais de um órgão metastizado).

O estudo teve como objectivo primário a sobrevida global (SG). Os objectivos secundários incluíram a sobrevida livre de progressão (SLP), a taxa de resposta objectiva (TR), taxa de benefício clínico, o tempo até falência do tratamento (TFT), e parâmetros da sobrevida ajustada pela qualidade. Os doentes foram estratificados de acordo com o seu estado prévio à nefrectomia dentro de três regiões geográficas e distribuídos aleatoriamente (1:1:1) para serem tratados com IFN- α em monoterapia (n=207), ou com temsirolimus em monoterapia (25 mg, semanalmente; n=209), ou com a associação de IFN- α e temsirolimus (n=210).

O temsirolimus (25 mg) foi associado a uma vantagem estatisticamente significativa comparativamente ao IFN- α em relação ao objectivo primário de SG na 2ª análise

intermédia pré-especificada (n=446 eventos, p=0,0078). O braço correspondente a temsirolimus em monoterapia demonstrou um aumento de 49% na mediana da SG comparativamente ao braço correspondente ao IFN- α . Na análise final a mediana da SG foi de 10,9 meses (8,6 - 12,7) no braço temsirolimus 25 mg v 7,3 meses (6,1- 8,8) no braço IFN- α (p=0,0252). Também foi associado a vantagens estatisticamente significativas sobre o IFN- α nos objectivos secundários de SLP, TFT e taxa de benefício clínico.

A associação de 15 mg de temsirolimus e IFN- α não resultou num aumento significativo da sobrevida global comparativamente ao IFN- α em monoterapia quer na análise intermédia quer na análise final, tendo resultado num aumento estatisticamente significativo da incidência de determinados acontecimentos adversos de grau 3-4 (perda de peso, anemia, neutropenia, trombocitopenia e inflamação das mucosas) quando comparado com os acontecimentos adversos observados nos braços do estudo em monoterapia.

O estudo 2 foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, em doentes em ambulatorio para avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética de três níveis de dose de temsirolimus, quando administradas a doentes com CCR avançado, previamente tratados. O objectivo de eficácia primário foi a TR, e a SG também foi avaliada. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1:1 para serem tratados com

25 mg, 75 mg, ou 250 mg de temsirolimus intravenoso semanalmente. Nos doentes tratados semanalmente com 25 mg de temsirolimus, a SG foi de 13,8 meses (IC 95%: 9,0 - 18,7 meses); a TR foi de 5,6% (IC 95%: 0,7 - 18,7 %).

4. VANTAGEM ECONÓMICA^{3,5}

Assumiu-se, a partir dos dados de eficácia disponíveis, VTA do temsirolimus no tratamento de primeira linha de doentes com CCR avançado que apresentem mau prognóstico (pelo menos três de seis factores prognósticos de risco). Neste subgrupo de doentes o temsirolimus é a substância que apresenta melhor evidência que suporta a utilização de um medicamento como primeira linha, vantagem particularmente significativa em doentes com idade inferior a 65 anos e um desempenho inferior na realização das actividades de vida diária.

Através de análises de custo-efectividade e custo-utilidade, a intervenção terapêutica associada ao medicamento temsirolimus provou ser dominante (mais efectiva e menos cara) face à intervenção terapêutica associada ao medicamento comparador.

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 DL n.º 195/2006, de 3 de Outubro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ RCM: Torisel

² Torisel: Scientific discussion, EMEA 2008

³ Hudes G, Carducci M, *et al.*, Temsirolimus, Interferon Alfa or Both for Advanced Renal Cell Carcinoma. NEJM 2007; 356: 2271-2281

⁴ Atkins MB, Hidalgo M, *et al.*, Randomized Phase II Study of Multiple Doses Levels of CCI-779, a Novel Mammalian target of rapamycin Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22(8):909-918

⁵ Motzer RJ, *et al.*, Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal Cell Carcinoma. NEJM 2007; 356: 115-124