

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

DCI – Telbivudina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5032149	Sebivo	28 unidades, comprimido revestido por película, 600 mg	*	*	Novartis Europharm, Ltd.
5182134	Sebivo	1 frasco 300 ml/ solução oral/ 20 mg/ml	*	*	Novartis Europharm, Ltd.

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

Data de autorização de utilização: 29/01/2014

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 1.3.1.3 - Medicamentos anti-infecciosos - Antivíricos - Antirretrovirais - Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa)

Código ATC: J05AF11 TELBIVUDINE

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Sebivo é indicado no tratamento da hepatite B crónica em doentes adultos com doença hepática compensada e evidência de replicação viral, níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) persistentemente elevados e evidência histológica de inflamação ativa e/ou fibrose. O início do tratamento com Sebivo apenas deve ser considerado quando a utilização de um agente antiviral alternativo com uma barreira genética para resistência superior não esteja disponível ou não seja apropriado.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Sebivo é indicado no tratamento da hepatite B crónica em doentes adultos com doença hepática compensada e evidência de replicação viral, níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) persistentemente elevados e evidência histológica de inflamação ativa e/ou fibrose. O início do tratamento com Sebivo apenas deve ser considerado quando a utilização de um agente antiviral alternativo com uma barreira genética para resistência superior não esteja disponível ou não seja apropriado.

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

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infarmed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento telbivudina apresenta vantagem terapêutica relativamente ao comparador lamivudina. O medicamento provou ser custo-efetivo para a coorte de doentes AgHBe positiva, devendo a autorização de utilização ficar limitada a este grupo de doentes.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A telbivudina é um análogo nucleósido da timidina sintético com actividade contra a ADN VHB polimerase. É fosforilada eficientemente pelas quinases celulares para a forma trifosfato activa, que tem uma semi-vida intracelular de 14 horas. A telbivudina-5'-trifosfato inibe a VHB ADN polimerase (transcriptase reversa) por competição com o substrato natural, timidina 5'-trifosfato. A incorporação da telbivudina-5'-trifosfato no ADN viral causa uma terminação da cadeia de ADN, resultando na inibição da replicação do VHB. A telbivudina é um inibidor da síntese quer da primeira linha do VHB (CE50 = 0,4-1,3 µM), quer da segunda linha (CE50 = 0,12-0,24 µM) e mostra uma preferência distinta para a inibição da segunda linha. Por outro lado, a telbivudina-5'-trifosfato em concentrações até 100 µM não inibiu as polimerases α, β ou γ do ADN celular. Em ensaios relacionados com a estrutura, função e conteúdo do ADN mitocondrial, a telbivudina não teve um efeito tóxico apreciável em concentrações até 10 µM e não causou um aumento da produção de ácido láctico <i>in vitro</i>. A actividade anti-viral <i>in vitro</i> da telbivudina foi avaliada na linhagem celular 2.2.15 de hepatoma humano expressando o VHB. A concentração de telbivudina que inibiu efectivamente 50% da síntese viral (CE50) foi de aproximadamente 0,2 µM. A actividade anti-viral da telbivudina é específica para o vírus da hepatite B e vírus da família Hepadnaviridae associados. A telbivudina não foi activa contra o VIH <i>in vitro</i>. A ausência de actividade da telbivudina contra o HIV não foi avaliada em ensaios clínicos. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Lamivudina (comprimido revestido, 100 mg, 28 unidades). A lamivudina foi selecionada como comparador por possuir um estudo comparativo direto na mesma população (ensaio clínico GLOBE)
Valor terapêutico acrescentado	A telbivudina demonstrou ser ligeiramente superior à lamivudina nos doentes positivos para o AgHBe (a taxa de seroconversão e perda de AgHBe foi similar); nos doentes negativos para o AgHBe as diferenças foram menores, sem diferença para a resposta histológica. A normalização da alanina aminotransferase foi similar para a lamivudina e para a telbivudina em ambos os grupos de AgHBe. A agudização clínica da hepatite B foi menos frequente com a telbivudina (2,6% vs 4,6%), assim como a resistência viral (3,3% vs 9,0%). Contudo, os níveis de CPK

	foram muito mais elevados com a telbivudina (67,8%) do que com a lamivudina (39,2%). Também as artralguas e mialgias foram mais frequentes com o fármaco em avaliação. Face ao acima exposto, considera-se que a relação de benefício / risco da telbivudina é favorável, concluindo-se pela vantagem terapêutica de telbivudina em relação à lamivudina.
--	---

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	telbivudina 600 mg <i>versus</i> lamivudina 100 mg
Tipo de análise	Análise de custo-utilidade. Foi utilizado um modelo de Markov que permite modelar a progressão da doença através de diferentes estadios. São consideradas 2 coortes separadamente: indivíduos AgHBe positivos e AgHBe negativos. Coorte AgHBe positivos: todos os doentes iniciam a cadeia de Markov no estadio “Hepatite crónica AgHBe⁺, AgHBs⁺”. É considerada a hipótese de seroconversão do AgHBe e do AgHBs; de desenvolvimento de cirrose (compensada e descompensada); de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular; de resistência farmacológica; de transplante hepático; e de morte por diferentes causas. As probabilidades de transição entre estadios dependem da carga viral assumida no ciclo anterior (DNA-VHB). O modelo baseia-se nos resultados do estudo GLOBE, com acompanhamento de doentes em telbivudina ou lamivudina até à 104ª semana. Cada ciclo de Markov corresponde a 6 meses.
Vantagem económica	O rácio custo-efetividade incremental (RCEI), considerando toda a população alvo, é considerado elevado face aos valores habitualmente aceitáveis. Analisando separadamente a utilização da telbivudina em substituição da lamivudina nas coortes AgHBe positiva e negativa, o medicamento apresenta um RCEI aceitável apenas para a coorte de doentes AgHBe positiva, devendo a autorização de utilização ficar limitada a este grupo de doentes.

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 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 redação atual. Este contrato define um limite máximo de

encargos para o SNS baseado no universo de doentes AgHBe positivos elegíveis para tratamento.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características dos medicamentos Sebivo e Zeffix;
2. European Public Assessment Report dos medicamentos Sebivo e Zeffix;
3. Lai et al., Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2007;357:2576-88 (estudo GLOBE);
4. European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2012; 57: 167–185;
5. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. NICE clinical guideline 165 (junho de 2013);
6. Telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B - NICE technology appraisal guidance 154, em fevereiro de 2009;
7. J. L. Dienstag, [Hepatitis B virus infection](#). NEJM 2008; 359 (14): 1486 – 1500.