

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

DCI – Etravirina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5132709	Intelence	120 comprimidos doseados a 100 mg	*	*	Janssen-Cilag International
5428123*		60 comprimidos doseados a 200 mg	*	*	N.V.

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

Data de autorização de utilização: 25/08/2009

Duração da autorização de utilização – 4 anos

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: 1.3.1.2. - Medicamentos anti-infecciosos - Antivíricos - Anti-retrovirais - Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa)

Código ATC: J05AG04

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Intelence, em combinação com um inibidor da protease potenciado e outros medicamentos antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) em doentes adultos com experiência prévia na terapêutica antirretroviral (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1). Esta indicação baseia-se em análises de 48 semanas de 2 ensaios de Fase III, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo, realizados em doentes com extensa experiência prévia na terapêutica antirretroviral, com estirpes virais com mutações de resistência a inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos e a inibidores da protease, nos quais INTELENCE foi investigado em combinação com uma terapêutica de base otimizada (TBO) que incluiu darunavir/ritonavir (ver secção 5.1).

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).

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Etravirina demonstrou equivalência terapêutica em relação a raltegravir, o comparador selecionado.

O tratamento com etravirina apresenta vantagem económica face ao comparador.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>A etravirina é um inibidor não nucleósido da transcriptase reversa (NNRTI) do VIH-1. A etravirina liga-se diretamente à transcriptase reversa (TR) e bloqueia as atividades ARN-dependentes e ADN-dependentes da DNA polimerase, provocando uma rutura do local catalítico da enzima.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p>Raltegravir</p> <p>A etravirina deve ser utilizada na composição de esquemas de combinação destinados ao tratamento de doentes com falências documentadas a esquemas de tratamento instituídos, pelo que, em rigor, será lícito, à luz da documentação clínica actualmente disponível, combiná-la com qualquer dos fármacos antirretrovirais IP potenciados (maraviroc, raltegravir, enfuvirtida) em regimes de resgate a utilizar em doentes com graus elevados de experiência prévia ao tratamento, embora, sempre, em combinação com um IP potenciado (à excepção do tipranavir). Neste contexto, e considerando que os ensaios clínicos essenciais para a demonstração de eficácia e segurança foram realizados contra placebo, não existindo estudos em que tenha sido feita uma comparação directa da eficácia e segurança da etravirina, quer com o raltegravir, quer com o maraviroc, foi considerado mais adequado avaliar o valor terapêutico acrescentado da etravirina com base no benefício demonstrado contra placebo, permitindo uma medida directa do seu contributo para o sucesso terapêutico combinação. No entanto, foi igualmente considerado lícito que o raltegravir e o maraviroc possam ser considerados como alternativas terapêuticas para efeitos da avaliação farmaeconómica, uma vez que é provável que a maioria dos doentes venham, no contexto actual, a ser tratados com esquemas em que estes fármacos sejam utilizados de forma alternativa.</p> <p><i>Nota: a nova dosagem de 200 mg de etravirina, autorizada em 2012, teve como comparador a dosagem de 100 mg de etravirina que já havia sido autorizada em 2009.</i></p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>A avaliação global do valor terapêutico acrescentado indica que a etravirina, em combinação com o darunavir potenciado, associou-se com um benefício significativo relativamente ao placebo, de acordo com os resultados dos indicadores primários e secundários escolhidos, após 48 semanas de tratamento, embora não se tenha registado uma diferença significativa quanto ao aumento da contagem de CD4 entre o grupo tratado com etravirina (+98 células/mm³) e o</p>

placebo (+73 céls/mm³). Embora não esteja disponível informação baseada em estudos prospectivos controlados, a experiência anterior com fármacos do grupo e as características farmacocinéticas apresentadas pela etravirina, incluindo o potencial para interações medicamentosas, permitem uma razoável extrapolação da sua eficácia em combinação com regimes contendo outros IPs potenciados (à excepção do tipranavir, devido ao potencial para interacção clinicamente significativa). No que respeita a segurança, a etravirina apresenta-se como um fármaco geralmente bem tolerado. Na análise de frequência comparativa de acontecimentos adversos ocorridos nos ensaios de Fase III, com um total de 548 doentes expostos durante, pelo menos, 24 semanas, e com uma mediana de duração do tratamento de 30 semanas, apenas se registou uma diferença significativa quanto à ocorrência de exantema de qualquer tipo (17% para a etravirina com 2% de abandonos do tratamento devido a exantema, contra 9% no placebo, 0% de abandonos), embora também se tivessem registado percentagens mais elevadas de doentes com elevação das transaminases (2,5% para etravirina, 1,7% para placebo), do colesterol (5,8% para etravirina e 4,1% para placebo) e dos triglicéridos (7,0% para etravirina e 4,3% para placebo). Como seria de esperar numa população com elevada experiência aos ARVs, ocorreram mais mortes no grupo placebo do que no da etravirina. De notar que o número de doentes com co-infecção por VHB e VHC foi reduzido, não estando demonstrada a segurança da utilização da etravirina neste grupo e sendo de esperar que, à semelhança do que se observa com os restantes fármacos do grupo, o risco de reacções adversas relativas à função hepática possa ser mais elevado em co-infectados.

Deste modo, atendendo ao benefício apresentado ao fim de 48 semanas de tratamento em doentes com elevado grau de experiência prévia aos ARVs, que se associou a um excesso de 21% de doentes com carga viral controlada de forma sustentada em comparação com o placebo, e ao perfil aceitável de segurança da etravirina, a relação benefício/risco parece-nos favorável à etravirina. Embora não representando uma nova classe mecanística, a eficácia demonstrada pela etravirina em doentes com experiência prévia a INNTRs permite-lhe cobrir uma lacuna terapêutica no actual contexto do tratamento combinado da infecção por VIH.

Em suma, a análise da documentação referente à eficácia e segurança da etravirina permitem admitir o seu valor terapêutico acrescentado, em combinação com IP potenciado, em doentes com experiência prévia a terapêutica antiretroviral, designadamente com resistência documentada ao INNTRs, desde que não

apresentem mais de duas mutações de entre as seguintes: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V e G190A/S. De notar que, de momento e em rigor, este valor apenas foi demonstrado nesta população quando combinado com o darunavir potenciado e que a documentação presentemente disponível não permite a avaliação do valor terapêutico acrescentado quando a etravirina é utilizada, sem IP potenciado, em combinação com outros agentes actualmente disponíveis para o tratamento desta população experimentada, tais como o raltegravir e maraviroc, embora se admita que estas combinações possam vir a ser utilizadas, à luz das indicações aprovadas para o produto.

Numa análise secundária, e admitindo a utilização de raltegravir e maraviroc como possíveis alternativas terapêuticas (tal como acima referido) foi avaliada a possível equivalência terapêutica entre etravirina e os fármacos mencionados, através de uma meta-análise em cadeia que procedeu à correcção dos indicadores de eficácia, de acordo com a presença ou ausência de darunavir no regime de base de anti-retrovirias. Esta análise adiciona elementos que permitem admitir uma magnitude de efeito semelhante entre o raltegravir/darunavir e a etravirina/darunavir, quando comparados com o placebo, ao fim de 24 semanas. Deste modo, pese embora a presença de limitações metodológicas neste tipo de meta-análises, bem como as eventuais diferenças entre os mecanismos de interacção farmacodinâmica entre darunavir/raltegravir e etravirina/raltegravir, afectando a interpretação dos resultados a qualquer dos regimes estudados, é aceite como um elemento adicional que permite suportar, quer o valor terapêutico acrescentado já anteriormente admitido para a etravirina, quer a similitude com o efeito obtido com o raltegravir. Assim, admite-se a possibilidade de equivalência terapêutica entre a etravirina e o raltegravir.

A avaliação do valor terapêutico acrescentado teve em consideração ainda as seguintes circunstâncias que se traduzem em alguma prudência e contenção no universo de doentes a tratar:

1. A etravirina apresenta, relativamente aos comparadores, algumas limitações quanto à possibilidade de combinação com outros fármacos inibidores da protease, devido ao impacto potencial da magnitude da interacção farmacocinética observada (nelfinavir, indinavir, fosamprenavir, tipranavir e, pelo menos potencialmente, atazanavir, ficando, assim, reduzidas as possibilidades de combinação ao lopinavir, darunavir e saquinavir (e, potencialmente, atazanavir, embora a magnitude da interacção farmacocinética observada possa ser causa de preocupação quanto à possibilidade de falência precoce);

2. A combinação da etravirina com o maraviroc levou a uma redução com potencial significado clínico da AUC (53%) e da Cmax (60%) do maraviroc, pelo que a utilização conjunta destes fármacos deverá, também, ser objecto de precaução particular;

3. A necessidade de reavaliação do valor terapêutico acrescentado da etravirina à luz dos resultados dos estudos em curso após 96 semanas de tratamento.

A etravirina, quando comparada com placebo numa população de doentes com infecção VIH, elevada exposição prévia a antiretrovirais e resistência documentada a outros fármacos da mesma classe (INNTR), associou-se a um excesso de 21% de doentes com controlo adequado da replicação viral após 48 semanas de tratamento, o que, perante o perfil de segurança favorável demonstrado, permite admitir, de forma clara, o valor terapêutico acrescentado enquanto componente de combinações de fármacos antiretrovirais.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Etravirina: 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), duas vezes ao dia Raltegravir: 400 mg, duas vezes ao dia
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	O custo da terapêutica associada à utilização de etravirina revelou ser inferior ao custo da terapêutica seleccionada como comparadora.

4. OBSERVAÇÕES

N/A

5. 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.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Intence: Resumo das características do medicamento– versão de 15/08/2012
2. Intence: EPAR - Public Assessment Report - Scientific Discussion - publicado em 04/09/2008
3. High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: results of the ANRS 139 TRIO trial.
4. Y. Yazdanpanah, C. Fagard, D. Descamps, A.M. Taburet, B. Roquebert, I. Tschöpe, C. Katlama, G. Pialoux, C. Jacomet, C. Piketty, D. Bollens, J.-M. Molina, G. Chêne.