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

DCI – **Darunavir**

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH *	PVH com IVA *	Titular de AIM
5022710	Prezista	**120 comprimidos revestidos a 300 mg**	*	*	**Jassen Cilag International N.V.**
5178942		**60 comprimidos revestidos a 400 mg**	*	*	
5178934		**60 comprimidos revestidos a 600 mg**	*	*	

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

Data de autorização de utilização: 07/03/2008 para a dosagem de 300 mg na indicação [1]; 18/03/2009 para a dosagem de 600 mg na indicação [1]; 03/05/2010 para a dosagem de 400 mg na indicação [2]; 25/10/2012 para a dosagem de 400 mg na indicação [3].

Duração da autorização de utilização – 6 anos [até 06-03-2014]

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

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 1.3.1.1 Medicamentos anti-infecciosos - Antivíricos - Anti-retrovirais - Inibidores da protease

Código ATC: J Antiinfectives for systemic use – J05 Antivirals for systemic use – J05A Direct acting antivirals - J05AE Protease inhibitors - J05AE10 Darunavir

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Prezista coadministrado com dose baixa de ritonavir é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento de doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1).

Prezista 75 mg/150 mg/300 mg/600 mg comprimidos pode ser usado para obter regimes de dose adequados:

- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes adultos previamente submetidos a terapêutica antirretroviral (TAR), incluindo aqueles com experiência terapêutica extensa.
- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade e com pelo menos 20 kg de peso corporal, previamente submetidos a TAR.

Prezista 400 mg comprimidos pode ser usado para obter regimes de dose adequados:

- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes adultos sem terapêutica antirretroviral (TAR) prévia.
- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes adultos previamente submetidos a TAR, que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 <100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células x 106/l.

Quando se opta por iniciar o tratamento com PREZISTA, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, deve prestar-se particular atenção à história terapêutica de cada doente e aos padrões de mutações associados aos diferentes fármacos. Os testes genotípicos ou fenotípicos (quando disponíveis) e a história terapêutica devem orientar a utilização de Prezista.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: Prezista coadministrado com dose baixa de ritonavir é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento de doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1).

Prezista 300 mg/600 mg comprimidos pode ser usado para obter regimes de dose adequados:

- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes adultos previamente submetidos a terapêutica antirretroviral (TAR), incluindo aqueles com experiência terapêutica extensa. **[1]**

Prezista 400 mg comprimidos pode ser usado para obter regimes de dose adequados:

- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes adultos sem terapêutica antirretroviral (TAR) prévia. **[2]**
- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes adultos previamente submetidos a TAR, que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 <100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células x 106/l. **[3]**

Quando se opta por iniciar o tratamento com PREZISTA, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, deve prestar-se particular atenção à história terapêutica de cada doente e aos padrões de mutações associados aos diferentes fármacos. Os testes genotípicos ou fenotípicos (quando disponíveis) e a história terapêutica devem orientar a utilização de Prezista.

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

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o Infomed.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Os dados de eficácia e segurança analisados permitem admitir, na generalidade, o valor terapêutico acrescentado (VTA) do darunavir nas indicações aprovadas, devendo ser respeitadas as restrições e recomendações particulares para a seleção dos doentes presentes no resumo das características do medicamento. A terapêutica com darunavir demonstrou também vantagem económica em relação ao comparadores selecionados, tipranavir potenciado para a indicação [1] e lopinavir potenciado para as indicações [2] e [3].

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O darunavir é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do VIH-1 (KD de 4.5 x 10-12M). Inibe seletivamente a clivagem das poliproteínas do VIH, codificadas pelas poliproteínas Gag e Pol, em células infetadas pelo vírus, prevenindo assim a formação de partículas víricas infeciosas maduras. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Indicação [1]: tipranavir + ritonavir Indicação [2]: lopinavir + ritonavir Indicação [3]: lopinavir + ritonavir
Valor terapêutico acrescentado	Os dados de eficácia e segurança analisados permitem admitir, na generalidade, o

	valor terapêutico acrescentado do darunavir nas indicações aprovadas. No entanto, devido às taxas de resposta observadas em alguns subgrupos de doentes e ao reduzido número de indivíduos incluídos na análise intercalar de eficácia e segurança feita às 96 semanas de tratamento em doentes adultos previamente muito tratados (estudos POWER I e II), considera-se que o benefício da utilização do darunavir deverá ser particularmente ponderado face às alternativas existentes e futuras e aos riscos associados à sua utilização nos doentes incluídos em, pelo menos, uma das seguintes subpopulações: - Doentes com diminuição de suscetibilidade ao darunavir traduzida, antes do início do tratamento, por aumento igual ou superior a 10 vezes da concentração plasmática para inibição de 50% das estirpes ou com 3 ou mais das mutações V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, G73S, L76V, I84V ou L89V (taxa de carga viral < 50 cópias/ml de 22% com 3 mutações e de 10% com 4 ou mais mutações); - Doentes com doença hepática ativa, incluindo a resultante da infeção por vírus da vírus da hepatite C (VHC) e/ou vírus da hepatite B (VHB) (a informação disponível é escassa).
3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA	
Termos de comparação	**Indicação [1]:** Darunavir 600 mg e ritonavir 100 mg, de 12/12 horas, *versus* Tipranavir 500 mg e ritonavir 200 mg de 12/12 horas **Indicação [2]:** Darunavir 800 mg e ritonavir 100 mg, uma vez por dia, *versus* Lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg de 12/12 horas **Indicação [3]:** Darunavir 800 mg e ritonavir 100 mg, uma vez por dia, *versus* Lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg de 12/12 horas
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	Na indicação **[1]**, a avaliação económica efetuada não conseguiu estabelecer uma vantagem relativamente ao custo-efetividade do darunavir face ao medicamento comparador, já que o estudo apresentado não estava de acordo com as orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos existentes em Portugal, sendo a informação disponibilizada demasiado escassa para que se pudesse verificar claramente a vantagem referida. Assim, procedeu-se a uma análise comparativa de custos, verificando-se que o custo de tratamento anual com darunavir + ritonavir revelou-se inferior ao da terapêutica selecionada como comparador (tipranavir + ritonavir). Na indicação **[2]**, verificou-se que o custo de tratamento com darunavir + ritonavir é

	inferior ao da terapêutica selecionada como comparador (lopinavir + ritonavir). Na indicação **[3]**, verificou-se que o custo de tratamento com darunavir + ritonavir é inferior ao da terapêutica selecionada como comparador (lopinavir + ritonavir).

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.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poster 957. IDSA, Oct 12-15, 2006, Toronto, Michael Saag, et. al, Medical Center, Birmingham, AL, USA; 2Tibotec Therapeutics, Bridgewater, NJ, USA; 3 Tibotec Inc., Yardley, PA, USA
2. Abstract WEAB0301, XVI International AIDS Conference. Toronto, August 13-18, 2006, J Salazar, et. al.
3. Abstract 12101, 12th World AIDS Conference, June 28-July 3, 1998; Geneva, Kaufmann D, et al..
4. Lancet. 1998; 351:723-724
5. AIDS. 1999;13:F35-F43