

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

DCI – RALTEGRAVIR

Número de Registo	Nome Comercial	Apresentação / Forma Farmacêutica / Dosagem	Titular de AIM
5078811		60 comprimidos revestidos por película doseados a 400 mg	
5078829	Isentress	180 comprimidos revestidos por película doseados a 400 mg	Merck Sharp & Dohme, Ltd.
5723044		60 comprimidos revestidos por película doseados a 600 mg	

Data de autorização de utilização – 23-07-2008

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 – Isentress é indicado em associação com outros medicamentos anti-retrovirais para o tratamento da infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) em doentes adultos.

Esta indicação baseia-se nos dados de segurança e eficácia de dois ensaios em dupla ocultação, controlados com placebo, com a duração de 48 semanas em doentes sujeitos a tratamento prévio e num ensaio de dupla ocultação, controlado com activo, com a duração de 48 semanas em doentes sem tratamento prévio.

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).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Com base nos dados disponíveis actualmente, o raltegravir apresenta valor terapêutico acrescentado no tratamento de uma população de doentes com infecção por VIH-1 com deficiência imunitária avançada e com experiência prévia extensa a terapêutica anti-retroviral, designadamente com resistência a, pelo menos, um fármaco de cada uma das classes NRTI, NNRTI e PI. Este valor foi apenas demonstrado para um período de tratamento de curta duração e não pode, em rigor, ser extrapolado para tratamentos prolongados.

De notar que a redacção da indicação aprovada permite o tratamento com raltegravir em doentes com perfis mais favoráveis de susceptibilidade virológica e não impõe limitações quanto ao grau de deficiência imunitária. No entanto, em doentes com estas características mais favoráveis, quer imunitárias quer virológicas, designadamente em doentes com resistência a apenas uma classe de anti-retrovirais, a informação actualmente disponível é escassa e não permite avaliar de forma clara a vantagem da utilização do raltegravir relativamente às

alternativas actualmente disponíveis no mercado.

No que diz respeito ao tratamento de doentes sem experiência prévia aos fármacos anti-retrovirais, o raltegravir não demonstrou ter, para a generalidade dos doentes, valor terapêutico acrescentado relativamente ao fármaco utilizado como comparador (efavirenze), tendo, apenas, demonstrado não inferioridade face a este comparador.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

O raltegravir é um inibidor da transferência de cadeia da integrase, activo contra o vírus da imunodeficiência humana (VIH-1). Inibe a actividade catalítica da integrase, uma enzima codificada pelo VIH que é necessária para a replicação viral. A inibição da integrase impede a inserção covalente, ou integração, do genoma de VIH no genoma da célula hospedeira. O genoma do VIH que não se consegue integrar não pode desencadear a produção de novas partículas virais infecciosas, logo, inibir a integração evita a propagação da infecção viral. Conforme demonstrado em voluntários saudáveis aos quais se administraram doses únicas de raltegravir por via oral no jejum, raltegravir é rapidamente absorvido com um T_{max} , aproximadamente, de 3 horas após a administração. A AUC e C_{max} aumentam proporcionalmente à dose, no intervalo posológico de 100 mg a 1600 mg. A C_{12h} aumenta proporcionalmente à dose, no intervalo posológico de 100 mg a 800 mg e aumenta ligeiramente menos que proporcionalmente à dose, no intervalo posológico de 100 mg a 1600 mg. Não foi estabelecida a proporcionalidade da dose em doentes.

Com a administração duas vezes por dia, o estado estacionário farmacocinético é rapidamente atingido, aproximadamente, durante os primeiros 2 dias após a administração. Há pouca ou nenhuma acumulação na AUC e na C_{max} e evidência de ligeira acumulação na C_{12h} . Não foi estabelecida a biodisponibilidade absoluta. O medicamento pode ser administrado com ou sem alimentos.

Globalmente, foi observada uma variabilidade considerável na farmacocinética do raltegravir. Liga-se, em aproximadamente, 83% às proteínas plasmáticas humanas em concentrações de 2 a 10 μ M. Atravessou facilmente a placenta em ratos, mas não penetrou no cérebro de forma apreciável.

O tempo de semi-vida terminal aparente do raltegravir é de, aproximadamente, 9 horas, sendo que a semi-vida de fase- α (~1 hora) tem um grande contributo para a AUC. Após a administração de uma dose oral de raltegravir marcado radioactivamente, aproximadamente 51 e 32% da dose foi excretada, respectivamente, nas fezes e na urina. Os dados indicam que o principal mecanismo de depuração do raltegravir no ser humano é a glucuronidação mediada pela UGT1A1.

Numa comparação entre 30 indivíduos com genótipo *28/*28 e 27 indivíduos com genótipo selvagem, a taxa média geométrica (IC 90%) da AUC foi de 1,41 e a taxa média geométrica da C_{12h} de 1,91. O ajuste posológico não é considerado necessário em indivíduos com reduzida actividade da UGT1A1 devido a polimorfismo genético.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹

2, 3, 4, 5

A avaliação global do valor terapêutico acrescentado do raltegravir, quando adicionado a um regime de base otimizado composto por, pelo menos, dois fármacos anti-retrovirais, pode ser considerada favorável, a curto prazo, numa população de doentes com infecção por VIH, deficiência imunitária avançada e com evidência de resistência significativa a fármacos anti-retrovirais traduzida pela resistência a, pelo menos, um dos fármacos das três seguintes classes: NRTI, NNRTI e PI.

Em doentes que mantêm uma susceptibilidade razoável a outros fármacos anti-retrovirais, suficiente para permitir a composição de um regime triplo, o valor terapêutico acrescentado do raltegravir carece de documentação de suporte adequada. Na generalidade, como elementos favoráveis à opção pela utilização clínica do raltegravir em doentes abrangidos pela indicação aprovada, podemos assinalar:

- 1) A boa tolerabilidade geral deste fármaco;
- 2) O seu baixo potencial para interacções medicamentosas com outros fármacos anti-retrovirais, embora os níveis do tipranavir, do efavirenze e da etravirina possam ser afectados negativamente (provavelmente sem significado clínico) e o atazanavir possa aumentar a exposição sistémica ao raltegravir, e
- 3) A ausência de necessidade de associar o ritonavir como potenciador farmacocinético ao tratamento, melhorando a sua tolerabilidade.

A indicação aprovada para o raltegravir no espaço comunitário europeu é muito abrangente, não impondo quaisquer condições relativas ao número e tipo dos fármacos que se devem associar para compor um regime com elevado potencial de eficácia, nem

especificando qualquer perfil prévio de resistências ou de experiência com outros anti-retrovirais como requisito para o início do tratamento com o produto.

Os estudos clínicos destinados à demonstração da eficácia e segurança do raltegravir para efeitos do seu licenciamento na União Europeia foram desenvolvidos em duas fases incidindo, numa primeira fase, nos indivíduos com elevada experiência prévia aos anti-retrovirais, com resistências comprovadas aos fármacos das diferentes classes de anti-retrovirais então disponíveis e, numa segunda fase, em indivíduos infectados por VIH sem qualquer experiência prévia aos fármacos anti-retrovirais.

Quanto ao primeiro grupo (indivíduos com elevada experiência prévia), a evidência disponível, com base nos estudos clínicos em que o raltegravir foi utilizado como novo fármaco adicionado a um regime de base otimizado (OBR) e comparado, em termos de eficácia e segurança, com a utilização apenas de OBR, permitiu demonstrar a vantagem da adição do raltegravir e admitir a existência de valor terapêutico acrescentado no tratamento de indivíduos infectados com estas características. No entanto, valerá a pena salientar que:

- Os OBR dos doentes incluídos continham IPs aos quais os doentes mantinham susceptibilidade em, pelo menos, 60,2% dos casos, sendo provável que, numa fracção dos restantes, tivessem sido incluídos outros fármacos que não NRTIs (NNRTIs, IFs), o que impossibilita uma correcta avaliação da eficácia, neste grupo de doentes, de regimes contendo, apenas, raltegravir e NRTIs.

- O raltegravir é um fármaco com uma barreira genética baixa, pelo que é desejável que a admissão de eficácia, a longo prazo, seja avaliada comparativamente com a de regimes baseados em fármacos com barreira genética elevada, designadamente com IPs potenciados. No que diz respeito ao tratamento de doentes sem experiência prévia aos fármacos anti-retrovirais, não foi comprovada, na generalidade, a existência de valor terapêutico acrescentado. Esta conclusão baseia-se, quer nos resultados do estudo clínico essencial para a avaliação de eficácia e segurança neste grupo de doentes (estudo P021), em que o raltegravir apenas demonstrou ser não-inferior ao efavirenz, quer na menor comodidade posológica do raltegravir (2 tomas diárias de um comprimido cada) quando comparado com o efavirenz (um comprimido em toma única diária), quer, ainda, na utilidade e valor terapêutico acrescentado reconhecidos ao raltegravir no tratamento de doentes com falência virológica a fármacos de outras classes, parecendo ser vantajoso preservá-lo como opção para o tratamento de resgate num contexto em que dispomos de fármacos com utilidade reconhecida, a longo prazo, para o tratamento inicial desta infecção mas que não apresentam o mesmo valor no tratamento de resgate dos doentes com falência. Neste contexto, embora o raltegravir, na dose de 400 mg de 12/12, p.o., e em combinação com o tenofovir e a entricitabina, deva ser considerado como uma alternativa com eficácia e tolerância não inferior à do efavirenz no tratamento da infecção por VIH-1 em doentes sem qualquer experiência prévia aos anti-retrovirais, os dados disponíveis à data desta avaliação, designadamente no que respeita à durabilidade

do tratamento, que assume particular importância nesta população de indivíduos, e ao impacto eventual das diferenças de tolerabilidade face às diversas alternativas disponíveis, são insuficientes para demonstrar a existência de valor terapêutico acrescentado relativamente ao efavirenz quando consideramos o tratamento da generalidade dos doentes sem experiência prévia aos anti-retrovirais.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

No que diz respeito à utilização do medicamento no tratamento de doentes previamente experimentados, numa análise de custo-utilidade, a intervenção terapêutica associada à utilização de raltegravir (em utilização adicional à Terapia de Base Optimizada - OBT) revelou ser custo-efectiva face à intervenção associada à utilização de placebo (em utilização adicional à OBT), dentro dos valores usualmente considerados aceitáveis. Adicionalmente, o raltegravir revelou-se dominante comparado com enfuvirtide (eficácia superior e custo inferior), tendo revelado igualmente maior eficácia face ao tratamento com darunavir.

No que diz respeito ao tratamento de doentes sem experiência prévia aos fármacos anti-retrovirais, e considerando uma equivalência terapêutica face ao comparador seleccionado, concluí-se, numa análise de minimização de custos, que o custo da terapêutica com raltegravir é superior ao custo da terapêutica comparadora.

No entanto, considerando a revisão do preço de venda hospitalar autorizado, ocorrida em 23-07-2010 (após os dois primeiros anos de utilização do medicamento no mercado

hospitalar), na qual o preço autorizado passou de 810,00€ para 690,00€, e considerando globalmente as duas indicações avaliadas (doentes previamente tratados e doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia), a revisão do preço traduzir-se-à numa poupança para o S.N.S., de 23-07-2010 a 22-07-2012, pelo que se concluí pela vantagem económica do medicamento, no conjunto da duas indicações avaliadas.

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 11 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² EPPAR - Scientific Discussion

³ Grinsztejn B, *et al.*, Lancet. 2007;369:1261-1269.

⁴ Markowitz M, *et al.*; J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43:509-515.

⁵ Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of anti-retroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, October 10, 2006.

⁶ Stanford Drug Resistance Database
<http://hivdb.stanford.edu>