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

DCI **– Bedaquilina**

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5657804	**Sirturo**	Blister - 24 unidade(s), Comprimido, doseados a 100 mg	*	*	**Janssen-Cilag International N.V.**

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

Data do relatório: 01/03/2018

Data de autorização de utilização: 04/12/2017

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: 1.1.12 - Antituberculosos

Código ATC: J04AK05 - bedaquiline

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: SIRTURO é indicado em doentes adultos como parte de uma terapêutica de associação apropriada para a tuberculose pulmonar multirresistente (MDR-TB) quando, de outra forma, não é possível constituir um regime de tratamento eficaz por razões relacionadas com a resistência ou tolerabilidade.

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 para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica do medicamento Sirturo (Bedaquilina) concluiu pelo valor terapêutico acrescentado (VTA), comparativamente aos melhores cuidados de suporte. Esta nova opção vem preencher uma lacuna terapêutica, e por isso, é considerada uma terapêutica inovadora.

Na avaliação económica, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, assim como os resultados do impacto orçamental, considerou-se que o medicamento Sirturo deveria ser introduzido no arsenal terapêutico.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A bedaquilina é uma diarilquinolina. A bedaquilina inibe especificamente a ATP sintase micobacteriana (5-trifosfato de adenosina), uma enzima essencial para a geração de energia no Mycobacterium tuberculosis. A inibição de ATP sintase conduz a efeitos bactericidas para os bacilos da tuberculose tanto com ou sem replicação. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Melhores cuidados de suporte
Valor terapêutico acrescentado	O estudo clínico principal é o de Diacon et al. (2014), que é um ensaio clínico de fase IIb, aleatorizado, duplamente oculto e controlado por placebo, que incluiu doentes recém diagnosticados com tuberculose pulmonar multirresistente a antibióticos, com baciloscopia positiva numa amostra de expetoração. O objetivo primário do estudo foi avaliar o tempo até à conversão da cultura microbiológica de uma amostra de expetoração, taxa de conversão de cultura e de resistência ao antibiótico, farmacocinética e segurança do tratamento com bedaquilina comparativamente ao tratamento com placebo. O ensaio teve duas fases: Inicialmente, os doentes receberam tratamento com bedaquilina 400 mg, uma vez ao dia, durante duas semanas, seguido de 200 mg, três vezes por semana, durante 22 semanas (braço experimental), ou placebo durante 24 semanas (braço controlo). Ambos os grupos, para além destas intervenções, receberam tratamento com base em cinco antituberculosos eficazes de segunda linha. Os regimes terapêuticos nacionais foram respeitados, embora o regime base preferido de antituberculosos fosse constituído por etionamida, pirazinamida, ofloxacina, canamicina e cicloserina. O marcador primário de eficácia foi o tempo até à conversão microbiológica de uma amostra de expetoração, definida como duas culturas líquidas negativas consecutivas de uma amostra de expetoração, colhidas com pelo menos 25 dias de intervalo, e que não tenham sido seguidas de culturas positivas confirmadas. A taxa de conversão de cultura após 24 e 120 semanas foi selecionada como marcador secundário do estudo. Foram feitas ainda análises adicionais de eficácia em subgrupos. As avaliações da segurança incluíram a monitorização da ocorrência de eventos adversos, testes laboratoriais, e eletrocardiografia em intervalos de tempo predefinidos ao longo do estudo.

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

Registaram-se 10 mortes no grupo tratado com bedaquilina e 2 mortes no grupo placebo, não tendo sido relacionado com o fármaco na maioria dos casos registados. Numa perspetiva do NEJM (Cox & Laessig, 2014) refere-se que há uma clara relação positiva de benefício/risco mas que há necessidade de um ensaio clínico explicativo.

No ensaio clínico publicado por Diacon et al. pode-se observar:

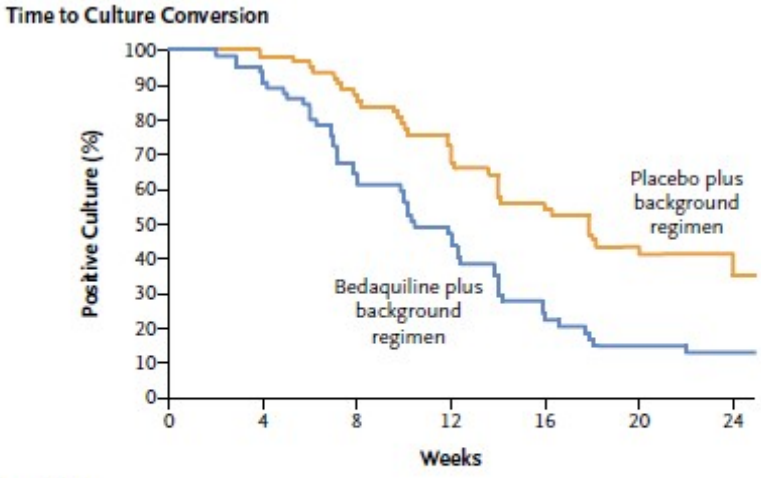

Figure 3. Time to Sputum-Culture Conversion in the Modified Intention-to-Treat Population.

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

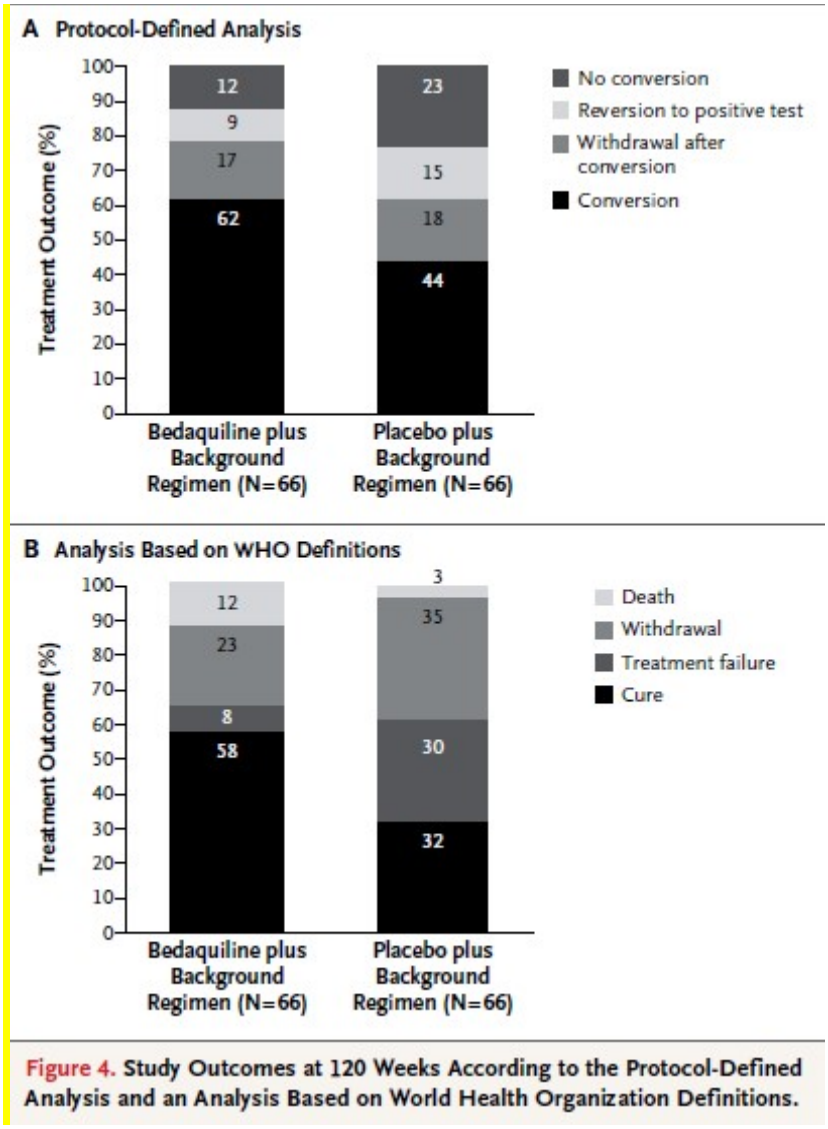

Figure 4. Study Outcomes at 120 Weeks According to the Protocol-Defined Analysis and an Analysis Based on World Health Organization Definitions.

Ou seja, houve claro benefício da bedaquilina.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Melhores Cuidados de Suporte Dado que a bedaquilina será sempre utilizado em associação com um regime terapêutico de base, o comparador a utilizar para se avaliar o seu valor terapêutico acrescentado deve ser o placebo em associação com um regime terapêutico de base.
Tipo de análise	Análise de impacto orçamental
Vantagem económica	Os resultados foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições

	para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, pelo que se admite a utilização do medicamento em meio hospitalar.

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 artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Sirturo
2. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. N Engl J Med. 2014;371(8):723-732.
3. Cox E and Laessig K. FDA Approval of Bedaquiline — The Benefit–Risk Balance for Drug-Resistant Tuberculosis, NEJM 2014; 371 (8): 689-691.

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS