

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

DCI – Teriflunomida

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5581053	Aubagio	28 comprimidos revestidos por película, doseado a 14 mg	*	*	<b>Sanofi-Aventis Groupe</b>

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

Data do relatório: 13/03/2015

Data de autorização de utilização: 13/03/2015

Duração da autorização de utilização – 2 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: 16.3 Imunomoduladores

Código ATC: L04AA

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: AUBAGIO é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla surto-remissão (EM).

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](http://infomed).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Trata-se de um medicamento com efetividade relativa semelhante à alternativa considerada.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com teriflunomida é inferior ao custo da terapêutica com Interferão beta-1a, 24 M.U.I./mL, considerando-se assim que o medicamento tem vantagem económica.

### 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

A teriflunomida é um agente imunomodulador com propriedades anti-inflamatórias que inibe, de forma seletiva e reversível, a enzima mitocondrial dihidroorotato desidrogenase (DHO-DH) necessária para a síntese de novo da pirimidina.

	<p>Consequentemente, a teriflunomida bloqueia a proliferação de células em divisão, cuja expansão requer a síntese de novo de pirimidina. O mecanismo exato do efeito terapêutico da teriflunomida sobre a EM não é totalmente compreendido, mas é mediado pela diminuição do número de linfócitos.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<p><b>Comparador selecionado</b></p>	<p>Interferão beta-1a, 24 M.U.I./mL</p> <p>A teriflunomida destina-se ao tratamento em primeira linha da esclerose múltipla na forma surto-remissiva, o que significa que os comparadores terão de ser os interferões beta-1a ou beta-1b ou o glatirâmero, não podendo ser o fingolimod, o natalizumab ou o alemtuzumab uma vez que estes se destinam a doentes que não responderam ao interferão beta-1, ao glatirâmero ou que estão em rápida e grave evolução. O fumarato de dimetilo, que seria o comparador natural, obteve recentemente Autorização de Introdução no Mercado (AIM) mas não se encontra ainda participado.</p>
<p><b>Valor terapêutico acrescentado</b></p>	<p><b><u>Equivalência terapêutica</u></b></p> <p>O estudo TENERE, que comparou a teriflunomida ao Rebif 44 não foi considerado main study pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) porque a população incluída foi sobretudo doentes com esclerose múltipla surto-remissão e porque o objetivo primário – demonstrar superioridade contra o Rebif 44 em relação à taxa cumulativa de falência terapêutica não foi atingido: não houve demonstração de superioridade estatística (nem obviamente clínica). No entanto, para a comparação em apreço, basta-nos a equivalência terapêutica possível. O estudo TENERE incluiu três grupos de doentes que receberam IFN<math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g três vezes por semana, teriflunomida 7 mg ou teriflunomida 14 mg, ambos uma vez por dia. A estimativa da proporção de indivíduos que sofreram falência do tratamento na semana 96 foi de 42,3% e 37,8% nos grupos IFN<math>\beta</math>-1a e teriflunomida 14 mg, respetivamente (p=0,60; população ITT). A taxa anualizada de surtos ajustada nos indivíduos tratados com IFN<math>\beta</math>-1a e com teriflunomida 14 mg foi de 0,22% e 0,26%, respetivamente (p=0,60; população ITT). Em termos de marcadores de eficácia, nenhum descolou dos resultados obtidos com Rebif 44.</p>

Mesmo a satisfação do tratamento medida pelo Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) que avaliou o índice de satisfação global com o tratamento foi superior nos indivíduos tratados com teriflunomida 14 mg (68,82) comparativamente aos indivíduos tratados com IFN $\beta$ -1a (60,98) ( $p=0,02$ ; população ITT) foi estatisticamente superior mas não clinicamente significativa: não foi definido *a priori* qual a diferença mínima considerada clinicamente significativa. Note-se que as avaliações foram efectuadas em ITT, e portanto as descontinuações faziam-se sentir nos resultados, especialmente porque foi adoptada uma medida conservadora de análise da falência de tratamento (primeira ocorrência de surto clinicamente confirmado ou descontinuação permanente do tratamento devido a qualquer causa).

<b>Analysis description</b>	<b>Primary Analysis</b> Time to failure was analyzed using log-rank test with time to failure as the dependent variable, treatment group as test variable, pre-defined geographical region and baseline EDSS as stratum variables. Kaplan-Meier estimates and curves of the cumulative incidence were used to estimate the rate of failure across time points.			
Analysis population and time point description	Intent to treat population; time points – week 24, 48, 96			
Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	Teriflunomide 7 mg	Teriflunomide 14 mg	Rebif
	Number of subjects	109	111	104
	Probability of treatment failure at week 24	0.257	0.243	0.298
	95% CI	(0.175, 0.339)	(0.163, 0.323)	(0.210, 0.386)
	week 48	0.358	0.333	0.365
95% CI	(0.268, 0.448)	(0.246, 0.421)	(0.273, 0.458)	
week 96	0.588	0.411	0.444	
95% CI	(0.461, 0.714)	(0.309, 0.514)	(0.343, 0.544)	
Effect estimate per comparison	Risk of treatment failure	Comparison groups		Teriflunomide 7 mg vs Rebif
		Hazard ratio		1.122
		95% CI		(0.752, 1.674)
		P-value		0.5190
	Risk of treatment failure	Comparison groups		Teriflunomide 14 mg vs Rebif
		Hazard ratio		0.861
		95% CI		(0.564, 1.314)
		P-value		0.5953

Table 30 – Summary of Efficacy for trial EFC10891 (TENERE)

<b>Title:</b> A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis			
Study identifier		EFC10891 (TENERE)	
Design	multicenter, multinational, randomized, double-blind (for teriflunomide doses), open-label (for interferon-beta 1a), parallel-group, stratified by country and baseline disability (EDSS score $\leq 3.5$ versus $>3.5$ )		
	Duration of main phase:	minimum of 48 and maximum of 118 weeks of treatment	
	Duration of screening phase:	4 weeks	
	Duration of extension phase:	48 weeks (for patients providing additional consent on the extension)	
Hypothesis	Superiority		
Treatments groups	Teriflunomide 7 mg	taken orally as a single daily dose each day of the treatment period N= 109/109 (randomized/ treated)	
	Teriflunomide 14 mg	taken orally as a single daily dose each day of the treatment period N= 111/111 (randomized/ treated)	
	Rebif (8.8 mcg for the first two weeks, 22 mcg for the next two weeks and 44 mcg thereafter)	taken as a subcutaneous injection three times per week during the treatment period N= 104/101 (randomized/ treated)	
Endpoints and definitions	Primary endpoint	Time to failure	Failure was defined as the first occurrence of relapse or permanent study treatment discontinuation for any cause, whichever occurred first. A relapse was defined as the appearance of a new clinical sign/ symptom, stable for at least 30 days that persisted for a minimum of 24 hours in the absence of fever.
	<b>Results and Analysis</b>		

Trata-se do segundo medicamento oral para o tratamento da fase inflamatória não agressiva de doentes com EM. Neste sentido apresenta uma comodidade terapêutica que o interferão e glatirâmero não possuem. Em termos de eficácia, podemos considerar apresentar eficácia sobreponível à terapêutica injectável: se é verdade que a assay sensitivity não ficou demonstrada em comparação com a população dos ensaios iniciais do Rebif 44 dado não ter havido braço placebo no TENERE, não é menos verdade que clinicamente se admite que o Rebif 44 é o mais potente tratamento injectável; deste modo a teriflunomida foi comparada contra o mais eficaz tratamento disponível, o que não ocorreu com outros tratamentos orais.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Posologia Média Diária (PMD)
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre o custo de tratamento com Interferão beta-1a na dose de 24 M.U.I./mL e o tratamento com teriflunomida.

---

#### 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. Resumo das características do medicamento Aubagio
2. European Public Assessment Report do medicamento Aubagio