

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

**DCI – elvitegravir + cobicistate + emtricitabina + tenofovir alafenamida**

<b>N.º Registo</b>	<b>Nome Comercial</b>	<b>Apresentação/Forma Farmacéutica/Dosagem</b>	<b>PVH</b>	<b>PVH com IVA</b>	<b>Titular de AIM</b>
5665658	<b>Genvoya</b>	30 comprimidos revestidos por película, na dosagem de 150 mg+150 mg+200 mg+10 mg	*	*	<b>Gilead Sciences International Ltd.</b>

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

**Data do relatório:** 22/01/2018

**Data de autorização de utilização:** 05/12/2017

**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:** 1.3.1 Antirretrovirais

**Código ATC:** J05AR18 emtricitabine, tenofovir alafenamide, elvitegravir and cobicistate

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:** Genvoya é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de, pelo menos, 35 kg), com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1), sem quaisquer mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores da integrase, emtricitabina ou tenofovir.

**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**

O medicamento Genvoya (elvitegravir + cobicistate + emtricitabina + tenofovir alafenamida) demonstrou equivalência terapêutica face ao comparador selecionado, Associação em dose fixa de elvitegravir 150 mg + cobicistato 150 mg + emtricitabina 200 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, no “tratamento de adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de, pelo menos, 35 kg), com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1), sem quaisquer mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores da integrase, emtricitabina ou tenofovir”.

O tratamento com o medicamento Genvoya apresenta custos inferiores ao do comparador selecionado

e, portanto, vantagem económica versus essa alternativa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>O elvitegravir é um inibidor da transferência de cadeia da integrase do VIH-1 (INSTI – <i>integrase strand transfer inhibitor</i>). A integrase é uma enzima codificada pelo VIH-1 que é necessária para a replicação viral. A inibição da integrase previne a integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) do VIH-1 no ADN genómico do hospedeiro, bloqueando a formação do pró-vírus do VIH-1 e a propagação da infeção viral.</p> <p>O cobicistate é um inibidor seletivo, baseado no mecanismo das enzimas dos citocromos P450 (CYP) da subfamília CYP3A. A inibição do metabolismo mediado pelo CYP3A pelo cobicistate aumenta a exposição sistémica de substratos do CYP3A, como o elvitegravir, cuja biodisponibilidade é limitada e a semivida é encurtada pelo metabolismo dependente do CYP3A.</p> <p>A emtricitabina é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) e um análogo nucleosídeo da 2'-deoxicidina. A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato. A emtricitabina trifosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ADN viral através da transcriptase reversa (TR) do VIH, resultando na terminação da cadeia de ADN. A emtricitabina possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.</p> <p>O tenofovir alafenamida é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR) e um pró-fármaco fosfonamidato do tenofovir (análogo 2'-deoxiadenosina monofosfato). O tenofovir alafenamida é permeável nas células e, devido a um aumento da estabilidade plasmática e ativação intracelular através de hidrólise pela catepsina A, o tenofovir alafenamida é mais eficaz do que o TDF em concentrar o tenofovir nas células mononucleares do sangue periférico (CsMSP) (incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e nos macrófagos. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabolito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ADN viral através da TR do VIH, o que resulta na terminação da cadeia de ADN. O tenofovir possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	Associação em dose fixa de elvitegravir 150 mg + cobicistato 150 mg + emtricitabina 200 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg.

	<p>O comparador selecionado apresenta uma combinação semelhante de princípios ativos à do E/C/F/TAF e está recomendado para utilização em condições clínicas semelhantes. Os ensaios clínicos desenvolvidos para demonstração da eficácia, segurança e tolerabilidade foram conduzidos em comparação com este medicamento, o que permite individualizar a catividade comparativa das duas formulações de TFV (TDF e TAF) ao manter fixos os restantes princípios ativos dos regimes farmacológicos.</p>
<p><b>Valor terapêutico acrescentado</b></p>	<p>Equivalência terapêutica</p> <p>O tenofovir (TFV) alafenamida (TAF) é uma nova formulação do inibidor da transcriptase reversa tenofovir, análogo do nucleótido monofosfato de adenosina, e que atualmente disponível no mercado sob a forma de tenofovir disoproxil fumarato (TDF). O TAF é metabolizado em TFV-DP pela carboxipeptidase lisossómica catépsina A. A catividade intracelular desta enzima é significativa em linfócitos T CD4+ (CD4), mas também em macrófagos, nos quais poderá ser dupla da observada ao nível dos CD4. A catividade antiviral do TAF parece ser, <i>in vitro</i>, 4 a 6 vezes superior à do TDF quanto a VIH-1 e semelhante à do TDF contra VHB. No entanto, é reconhecido o potencial dos inibidores da P-gp sobre a exposição a TFV obtida com a administração sob a forma de TAF. De facto, quando administrado concomitantemente com inibidores potentes da glicoproteína P, caso do cobicistato, é utilizada a dose de 10 mg de TAF, como no caso de Genvoya, enquanto a dose escolhida é de 25 mg quando utilizado na ausência de inibidores de P-gp. Este fármaco é apresentado, quer em apresentação isolada, quer co-formulado em associações de dose fixa com emtricitabina, com emtricitabina e efavirenze, com emtricitabina e rilpivirina com emtricitabina, cobicistato e elvitegravir, formulação que passaremos a designar por E/C/F/TAF.</p> <p>Esta nova formulação apresenta-se à agência europeia do medicamento, requerendo AIM através de processos centralizados, cerca de 10 anos após a concessão de AIM a TDF não coformulado (Viread), que foi a primeira apresentação de TFV disponível no mercado. O motivo apresentado pelo Requerente para o desenvolvimento da nova formulação é a melhoria potencial do perfil de toxicidade que tem sido associado ao TDF na literatura médica e que se traduz, sobretudo, por instâncias de toxicidade renal com tradução clínica, designadamente por aumento do risco de maior agravamento da função renal com o avanço da idade nos doentes submetidos cronicamente a tratamento com TDF, manifestada por uma redução pequena, mas constante e aparentemente</p>

progressiva, da taxa de filtração glomerular nas populações expostas. (*Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2010;51:496–505; Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. Hepatology 2009; 49:S185–95.*). No entanto, a heterogeneidade deste efeito é grande e a sua magnitude final pode não ser elevada (*Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. AIDS. 2007;21:1273–1281.*). Este efeito tem sido, eventualmente, difícil de avaliar nos ensaios clínicos controlados pela exclusão sistemática deste grupo especial de doentes e, nas coortes populacionais, pelo facto de que a perceção ou crença num risco aumentado de degradação da função renal podem condicionar as opções terapêuticas dos clínicos e levá-los a optar por outras combinações de fármacos antes que qualquer efeito tóxico se manifeste (*Mocroft A, Kirk O, Reiss P, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. AIDS 2010;24:1667-78*). É, ainda, possível que a combinação de tenofovir com um “terceiro agente” do grupo dos inibidores da protease possa contribuir para o aumento do potencial para toxicidade renal.

Na realidade, os elementos que têm sido aduzidos para apoiar a importância deste risco, baseiam-se, desde logo, na elevada toxicidade tubular proximal renal, potencialmente irreversível, já demonstrada para outros dois fármacos do mesmo grupo dos bifosfonatos nucleosídicos acíclicos, o cidofovir e o adefovir. Embora o tenofovir seja, dos três compostos, o que se associa a um risco inferior, a sua ocorrência está claramente descrita, quer no modelo animal, quer em humanos expostos. No estudo de exposição prolongada no cão, realizado com TAF no quadro do desenvolvimento deste produto, foi observada toxicidade tubular proximal renal ao fim de 13 e de 39 semanas, de acordo com o EPAR. É, no entanto, plausível assumir, em consonância com a linha de pensamento do Requerente, que os níveis séricos substancialmente inferiores do TAF, relativamente aos observados com TDF, possam associar-se a um menor impacto sobre a célula renal, ficando por demonstrar se este impacto acaba por ser significativo em condições de exposição prolongada, como é o caso no tratamento da infeção por VIH.

A utilização do tenofovir tem, também, sido associada a alterações da densidade óssea associadas a hiperfosfatémia, com a potencial consequência do aumento de risco da ocorrência de fraturas patológicas nos doentes expostos de forma

continuada. Este efeito foi avaliado de forma sistemática nalguns estudos (*Tenofovir-associated Renal and Bone Toxicity C.L.N. Woodward; A.M. Hall; I.G. Williams; S. Madge; A. Copas; D. Nair; S.G. Edwards; M.A. Johnson; J.O. Connolly. HIV Medicine. 2009;10(8):482-487; Gill e tal. The Journal of Infectious Diseases 2015;211:374–82.*), parecendo estar particularmente associado a instâncias de lesão tubular renal com diminuição da excreção renal de fosfatos no contexto de uma síndrome *Fanconi-like*, que pode ocorrer excepcionalmente nos doentes expostos a tenofovir. Mesmo que a avaliação formal da relação deste efeito com a exposição a tenofovir e à sua magnitude em relação com a duração da exposição e com fármacos utilizados concomitantemente deixe muitos aspetos por esclarecer, é de considerar que, no modelo animal com doses de tenofovir bastante mais elevadas do que as utilizadas em humanos, se observou diminuição da densidade óssea, efeito registado, também, nalguns estudos controlados em humanos (*Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus the tenofovir emtricitabine in HIV-infected adults: 48 week results from the ASSERT study. Clin Infect Dis 2010; 51:963–72*). Ambos os efeitos indesejáveis descritos, renal e ósseo, têm sido relacionados pelo requerente com os níveis séricos de TFV obtidos com TDF. A formulação TAF apresenta um perfil farmacocinético substancialmente diferente do TDF, com uma baixa exposição sérica e elevada captação pelas células onde é transformada em tenofovir bifosfato, apresentando uma proporção entre as concentrações sérica e intracelular cerca de 90% inferior à registada com TDF, permitindo, obter, inclusivamente, concentrações intracelulares do metabolito ativo superiores às obtidas com a dose *standard* de TDF. Se o racional da relação dos dois efeitos tóxicos descritos com o TDF com os níveis séricos puder ser comprovado, pode-se esperar que, para uma magnitude semelhante, ou superior, do efeito antiviral obtido com o TAF relativamente ao TDF, se registre uma redução da tolerância a longo prazo.

O E/C/F/TAF recebeu AIM por parte das autoridades competentes através de processo centralizado completo, no qual a evidência destinada a avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade teve por base um número considerável de estudos clínicos de fase II e III, incidindo sobre um número > 3.500 doentes expostos em 10 ensaios:

Quadro 5. Resumo do programa de desenvolvimento do E/C/F/TAF.

Study	Condition	Intervention	Type	Outcome Measures
<b>GS-US-292-0102</b> Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabine/3S-7340 Single Tablet Regimen Vs. Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults (NCT01492899)	HIV-1	E/C/F/TAF E/C/F/TDF	Phase 2	Percentage of participants with HIV-1 RNA < 50 copies/ml at Week 24
<b>GS-US-292-1515</b> Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents (NCT02276612)	HIV-1	E/C/F/TAF	Phase 2/3	Incidence of treatment-emergent adverse events and serious adverse events
<b>GS-US-292-0106</b> Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children (NCT01854775)	HIV-1	E/C/F/TAF	Phase 2/3	Plasma pharmacokinetics profiles of EVG and TAF
<b>GS-US-292-0104</b> Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Vs. Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults (NCT01780506)	HIV-1	E/C/F/TAF vs. E/C/F/TDF	Phase 3	Proportion of participants achieving HIV-1 RNA < 50 copies/ml at Week 48
<b>GS-US-292-0111</b> Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults (NCT01797445)	HIV-1	E/C/F/TAF vs. E/C/F/TDF	Phase 3	Proportion of participants achieving HIV-1 RNA < 50 copies/ml at Week 48
<b>GS-US-292-0109</b> Open-label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects (NCT01815736)	HIV-1	E/C/F/TAF; E/C/F/TDF; RTV; ATV; FTC/TDF; COBI	Phase 3	Proportion of participants achieving HIV-1 RNA < 50 copies/ml at Week 48
<b>GS-US-292-0112</b> Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment (NCT01818896)	HIV-1	E/C/F/TAF	Phase 3	Change from baseline in the estimated glomerular filtration rate at Week 24
<b>GS-US-292-0112</b> Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen Plus Darunavir in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults (NCT01965511)	HIV-1	E/C/F/TAF; DRV; Pre-existing ARV regimen	Phase 3	Proportion of subjects in each treatment arm in Cohort 2 with HIV-1 RNA < 50 copies/ml at Week 24
<b>GS-US-292-0117</b> Efficacy of Tenofovir Alafenamide Vs. Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment With Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults (NCT01967940)	HIV-1	TAF; E/C/F/TAF; Pre-existing ARV regimen; ATV	Phase 3	Proportion of participants with plasma HIV-1 RNA decreases from baseline exceeding 0.5 log <sub>10</sub> copies/ml at Day 10
<b>GS-US-292-1249</b> Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults (NCT02071082)	HIV-1; HBV	E/C/F/TAF	Phase 3	Percentage of participants with plasma HBV DNA levels < 29 copies/ml Percentage of participants with plasma HIV-1 RNA level < 50 copies/ml per the FDA snapshot definition

Fonte: ClinicalTrials.gov. Acedido em: 17 de agosto de 2015. Termos de pesquisa: "E/C/F/TAF" AND "HIV-1" (70).

Como se pode constatar, o elemento que difere entre os dois regimes terapêuticos selecionados para os ensaios comparativos é apenas a formulação de TFV, sendo comparadas TDF e TAF.

Os ensaios de fase III 292-104 e 292-111 avaliaram a eficácia comparativa da utilização de E/C/F/TAF ou de Stribild, ambas associações em dose fixa com um único comprimido diário, como tratamento de primeira linha em doentes sem exposição prévia a ARV. Os resultados de eficácia após 48 e 96 semanas de tratamento demonstram a não-inferioridade entre E/C/F/TAF e Stribild nesta população, quer em termos de *endpoints* primários, quer de secundários, como mostra o Quadro submetido pelo Requerente (resultados do *endpoint* primário às 48 semanas e secundários após 96 semanas, agregados para os dois estudos):

Quadro 10. Resultados agregados para os principais *endpoints* secundários de eficácia: ensaios 104 e 111 (população FAS) às 48 semanas.

Endpoints secundários de eficácia (percentagem de doentes)	E/C/F/TAF N=866	E/C/F/TDF N=867	Diferença ajustada (IC 95%)
Carga viral de ARN VIH-1 < 20 cópias/ml (FAS)	84,4%	84,0%	0,4% (-3,0% a 3,8%)
Carga viral de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (análise M=F)	93,0%	92,3%	0,8% (-1,8% a 3,3%)
Carga viral de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (análise M=E)	97,5%	97,0%	0,5% (-1,2% a 2,1%)
Redução média da carga viral de ARN VIH-1 face à <i>baseline</i> (log <sub>10</sub> cópias/ml [DP])	3,21 (0,695)	3,20 (0,708)	-0,01% (-0,07% a 0,04%)

ARN: ácido ribonucleico; IC: intervalo de confiança; DP: desvio padrão; M=F: *missing=failure*, M=E: *missing=excluded*; VIH: vírus de imunodeficiência humana.

Fonte: Adaptado de Sax *et al.*, 2015.

Quadro 11. Resultados agregados para os principais *endpoints* secundários de eficácia: ensaios 104 e 111 (população FAS) às 96 semanas.

Classes de mutação	104		111	
	E/C/F/TAF N= 435	E/C/F/TDF N= 432	E/C/F/TAF N= 431	E/C/F/TDF N= 435
Carga viral de ARN VIH-1 < 20 cópias/ml (FAS)	84,4%	83,6%	78,7%	76,8%
Diferença ajustada	1,2% (3,7% a 6,0%)		1,8% (-3,8% a 7,3%)	
Carga viral de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (análise M=F)	89,7%	89,6%	85,4%	85,5%
Diferença ajustada	0,3% (-3,7% a 4,4%)		-0,1% (-4,8% a 4,7%)	
Carga viral de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (análise M=E)	98,0%	98,7%	97,4%	96,9%
Diferença ajustada	-0,6% (-2,6% a 1,3%)		0,5% (-2,1% a 3,0%)	
Redução média da carga viral de ARN VIH-1 face à <i>baseline</i> ( $\log_{10}$ cópias/ml [DP])	3,24 (0,7)	3,25 (0,7)	3,19	3,17
Diferença ajustada	0,02 (-0,06 a 0,10)		-0,04 (-0,12 a 0,05)	

Fonte: Interim *Week 96 Clinical Study Report* GS-US-292-0104 (76) e GS-US-292-0111 (77)

De forma geral, nas análises feitas por subgrupos, não foi evidenciada nenhuma diferença de eficácia relacionada com fatores como a carga viral inicial (100.000 cópias/ml), a contagem inicial de CD4 (200 células/mm<sup>3</sup>), a idade (50 anos), o género ou a etnicidade.

Também não se observou diferença quanto a emergência de resistência viral, embora com um número mais elevado de resistências no grupo do E/C/F/TAF, sem significado estatístico.

Quadro 12. Resistência virológica relacionada com o tratamento: ensaios 104 e 111 às 48 semanas (população SAS).

Resistência relacionada com o tratamento	E/C/F/TAF N = 866	E/C/F/TDF N= 867
Doentes analisados para resistência, n (%)	16 (1,8)	19 (2,2)
Resistência genotípica primária	<b>Qualquer, n (%)</b>	<b>7 (0,8)</b>
	Ensaio 104, n	3
	Ensaio 111, n	2
Resistência NRTI, n	<b>Qualquer</b>	<b>5</b>
	M184V/I	3
	M184V/I + K65R	2
Resistência ITI, n	<b>Qualquer</b>	<b>3</b>
	T66A	0
	E92Q	1
	Q148R	1
	Q148R+T66I/A	0
	Q148R+E92Q	1
	N155H	0

E/C/F/TAF: elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir alafenamida; E/C/F/TDF: elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato; NRTI: inibidor nucleotídico da transcriptase reversa.

Fonte: Adaptado de Sax *et al.*, 2015.

O perfil de EAs foi semelhante para os dois tratamentos quanto às variáveis de segurança fundamentais:

Quadro 13. Resumo dos EA emergentes do tratamento: ensaios 104 e 111 (população SAS).

Percentagem de doentes (%)	E/C/F/TAF N = 866		E/C/F/TDF N = 867	
	48 semanas	96 semanas	48 semanas	96 semanas
Qualquer EA	90	93	90	95
Qualquer EA relacionados com o tratamento	40	42	42	46
Qualquer EA de grau 3 ou 4	8	12	9	12
Qualquer EA de grau 3 ou 4, relacionados com o tratamento	1	2	1	1
Qualquer EA grave	8	11	7	10
Qualquer EA grave, relacionados com o tratamento	0,3	0,6	0,2	0,2
Qualquer EA que levou a interrupção do tratamento	0,9	1	1,5	2
Mortes	0,2*	0,2	0,3**	0,3**

EA: eventos adversos; E/C/F/TAF: elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir alafenamida; E/C/F/TDF: elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato.

\*Acidente vascular cerebral (n=1); intoxicação por álcool (n=1); \*\*intoxicação por álcool e medicamentos/drogas (n=1); enfarte agudo do miocárdio (n=2).

Fonte: Sax *et al.*, 2015 e Wohl *et al.* 2015.

Quanto a EAs de interesse especial, a taxa de fraturas patológicas foi essencialmente semelhante e, embora no estudo 104 se tenha registado um número superior de fraturas após 96 semanas de tratamento no grupo tratado com TDF, o número foi semelhante no estudo 111, sendo que, em nenhum caso, foram as fraturas consideradas relacionadas com o tratamento por parte dos investigadores. Ou seja, os resultados do estudo não evidenciaram toxicidade óssea significativa para qualquer dos dois tratamentos em comparação durante as primeiras 96 semanas. Os achados quanto a ocorrência de osteoporose e osteopénia foram semelhantes, sendo que as diferenças encontradas entre os dois estudos podem ser atribuídas a variação nas características basais da população exposta. É, no entanto, possível que a duração da exposição nos ensaios clínicos desenvolvidos não permita obter a potência estatística necessária para avaliar este aspeto:

Quadro 15. Incidência de osteopenia e osteoporose: ensaios 104 e 111 (população SAS).

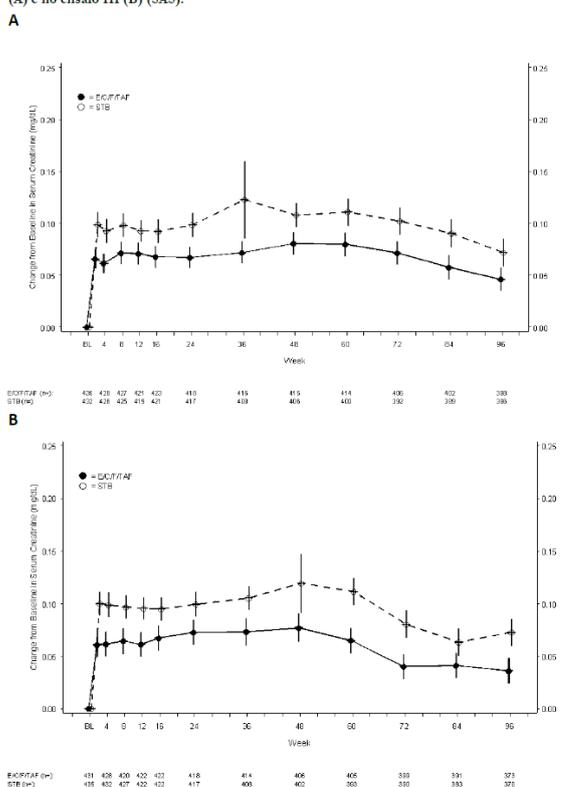
EA, %	104				111			
	E/C/F/TAF (n=435)		E/C/F/TDF (n=432)		E/C/F/TAF (n=431)		E/C/F/TDF (n=435)	
	48S	96S	48S	96S	48S	96S	48S	96S
<b>Osteopenia total</b>	2,5	6,9	5,3	9,7	4,9	6,7	4,8	6,4
Relacionada com o tratamento	0,7	3,0	2,3	4,4	1,2	2,8	1,6	2,8
<b>Osteoporose total</b>	1,4	1,6	1,9	3,2	1,2	1,9	1,1	1,6
Relacionada com o tratamento	0,2	0,5	0,7	1,9	0,5	0,9	0,2	0,5

EA: evento adverso; E/C/F/TAF: elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir alafenamida; E/C/F/TDF: elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato.

Fonte: Adaptado de *Interim Week 48 Clinical Study Report* GS-US-292-0104 (72) GS-US-292-0111 (73) e *Interim Week 96 Clinical Study Report* GS-US-292-0104 (76) e GS-US-292-0111 (77).

No que respeita às alterações da função renal, que salientamos atendendo ao facto de que o Requerente baseou o racional do desenvolvimento desta nova formulação na alegada toxicidade renal associada à exposição prolongada a TFV sob a forma de TDF, é de notar que não foram evidenciadas diferenças valorizáveis entre os dois tratamentos quanto à taxa de doentes com EAs renais em qualquer dos grupos de tratamento. O Requerente faz referência a uma análise dos valores de creatinina sérica, que se constata serem mais elevados nos grupos tratados com TDF em ambos os ensaios:

Figura 9. Variação média da creatinina sérica desde a *baseline* até às 48 semanas no ensaio (A) e no ensaio III (B) (SAS).



Este efeito, que se observa logo desde o início do tratamento e de forma paralela para os dois tratamentos em comparação, tinha sido já evidenciado e discutido por ocasião dos ensaios feitos com o Stribild e tinha sido atribuída pela firma requerente a um efeito de bloqueio dos mecanismos de transporte transparietal da creatinina, designadamente ao nível da célula renal, tendo sido aceite o argumento de que esta elevação era associada ao COBI, não representando uma redução efetiva da taxa de filtração glomerular, sendo que a estimativa dos valores desta com base nos da creatinina sérica seria, nestes casos, sujeita a erro e carecendo de fiabilidade. Estudos feitos, na ocasião, avaliando a filtração glomerular com

recurso à depuração do iohexol foram compatíveis com esta explicação. Deste modo, deveremos considerar que esta argumentação é válida para as análises que são, agora, feitas com base nestas diferenças de valores médios da creatinina sérica. Neste contexto, fica por esclarecer o motivo e a eventual participação do TFV na elevação menos marcada da creatinina nos grupos tratados com E/C/F/TAF, uma vez que a dose de COBI a que foram expostos é semelhante.

Por fim, foi avaliada comparativamente a ocorrência de proteinúria em ambos os grupos tratados, verificando-se uma maior incidência de proteinúria nos doentes expostos a TDF do que nos expostos a TAF, numa diferença que foi significativa às 48 semanas de tratamento mas não às 96 semanas, o que contradiz a noção de que o risco de lesão é diretamente proporcional ao tempo de exposição. São, também, avaliados e valorizados os rácios urinários entre diferentes marcadores potenciais de disfunção tubular e a creatinina urinária, verificando-se que apresentam um aumento relativo e uniforme, logo desde o início do tratamento, no grupo exposto ao TDF. No entanto, tendo em conta a maior elevação verificada neste grupo na creatinina sérica, também desde o início do tratamento, e considerando que esta observação se pode relacionar com os níveis de excreção urinária de creatinina, fica por demonstrar que o efeito final sobre os rácios, que apresentam a creatinina urinária como denominador, tenha algum significado clínico e não seja mais do que o reflexo da redução dos níveis de creatinina urinária.

Devemos, assim, concluir que não foram evidenciadas, ao fim de 96 semanas de tratamento na análise dos resultados consolidados dos estudos controlados 104 e 111, diferenças clinicamente significativas quanto aos marcadores de disfunção renal, não havendo elementos que permitam evidenciar, de forma definitiva, diferenças de toxicidade renal e óssea entre os tratamentos em comparação. De notar, finalmente, que a utilização de recursos de saúde ao longo destes dois estudos foi semelhante para os dois grupos em comparação.

O ensaio 292-106, aberto, não comparativo, foi conduzido em adolescentes sem experiência prévia no sentido de avaliar impacto eventual sobre o metabolismo e o desenvolvimento ósseo nesta população, em relação com os parâmetros farmacocinéticos. Os resultados de eficácia foram consistentes com os demonstrados nos dois estudos em adultos. Quanto ao impacto sobre o metabolismo ósseo, não foram observadas diferenças em termos de socres de DO ao fim do período de tratamento relativamente à população de referência. A avaliação da toxicidade renal foi, também, essencialmente semelhante à registada

nos dois ensaios comparativos de fase III em adultos.

Uma vez que o Requerente apoia o racional do desenvolvimento desta nova formulação na tese do seu benefício em termos de toxicidade a longo prazo, designadamente renal, desenvolveu um estudo específico em doentes com disfunção renal ligeira a moderada (292-112, TFG > 30 ml/min). Este estudo, aberto, incluiu doentes em duas coortes: uma em que doentes sob tratamento eficaz com TDF foram mudados (*switched*) para TAF e outra em doentes sem exposição prévia a qualquer dos tratamentos. Nas considerações estatísticas para a definição da dimensão amostral do estudo, foi estimado que o número de 30 doentes daria, pelo menos, 90% de potência para detetar uma variação na TFG medida pela depuração do iohexol nos indivíduos exposto ao E/C/F/TAF.

Nos resultados de eficácia, a estratégia de *switch* resultou em 90,1% de sucesso (carga viral > 20 cópias/ml) ao fim de 48 semanas de seguimento, valor que foi independente da taxa de filtração glomerular inicial:

Quadro 33. *Outcome* virológico às 48 semanas para carga viral ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (análise segundo FDA *snapshot*): ensaio 112 (população FAS).

	Coorte 1: <i>Switch</i>			Coorte 2: Sem experiência prévia
	eTFG <sub>CG</sub> na <i>baseline</i> < 50 ml/min N=80	eTFG <sub>CG</sub> na <i>baseline</i> ≥ 50 ml/min N=162	Total N=242	Total N=6
<b>Supressão virológica às 48 semanas**</b>				
Carga viral ARN VIH-1 <50 cópias/ml	72 (90,0%)	150 (96,2%)	222 (91,7%)	6 (100,0%)
<b>Falência virológica às 48 semanas**</b>				
Carga viral ARN VIH-1 ≥50 cópias/ml	0	3 (1,9%)	3 (1,2%)	0
Interrupção do tratamento devido a falta de eficácia	0	1 (0,6%)	1 (0,4%)	0
Nova TAR adicionada	0	1 (0,6%)	1 (0,4%)	0
<b>Ausência de dados virológicos durante a janela das 48 semanas**</b>				
Interrupção do tratamento devido a EA/morte	5 (6,3%)	2 (1,2%)	7 (2,9%)	0
Interrupção do tratamento devido a outras razões* e último ARN VIH-1 disponível <50 cópias/ml	1 (1,3%)	6 (3,7%)	7 (2,9%)	0
Ausência de dados durante a janela das 48 semanas mas a receber tratamento com E/C/F/TAF	2 (2,5%)	1 (0,6%)	23 (1,2%)	0

EA: evento adverso; E/C/F/TAF: elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir alafenamida; eTFG<sub>CG</sub>: Taxa de filtração glomerular estimada utilizando a fórmula de *Cockcroft-Gault*; TAR: terapêutica antirretroviral.

\* Interrupção do tratamento por outras razões incluiu doentes que interromperam o tratamento por decisão do investigador, retirada do consentimento, perdidos para *follow-up*, não adesão por parte do doente, incumprimento do protocolo, gravidez e interrupção do estudo pelo promotor.

\*\*A janela das 48 semanas corresponde ao período entre os dias 294 e 377 (inclusive).

Fonte: Adaptado de *Data on file - Clinical Study Report- GS-US-292-0112*.

Podemos admitir que, com base no resultado deste estudo, a mudança de regimes baseados em TDF para regimes baseados em TAF se associa com uma boa

	<p>expectativa de manutenção do controlo da replicação viral ao fim de 48 semanas de tratamento.</p> <p>Na análise de segurança, designadamente quanto ao impacto na função renal, o Requerente faz, novamente, análises estimando a TFG com base em fórmulas que recorrem ao valor da creatinina sérica, sabendo que esta estimativa deverá originar valores mais baixos no contexto do tratamento com TAF devido ao menor impacto nos valores da creatinina sérica, mesmo que não esteja completamente esclarecido o mecanismo que leva a este efeito. Não surpreende, assim, que se observe um aumento nos valores estimados da TFG nos doentes submetidos a <i>switch</i>, aumento que não se traduz, no entanto, por qualquer benefício mensurável quando é feita a análise com base na excreção do iohexol. Mais uma vez, os rácios urinários que utilizam os valores da creatinúria como denominador podem estar dependentes do aumento da excreção urinária de creatinina independente da função glomerular que se associa ao TAF e não representar, só por si, um indicador seguro da disfunção renal a longo prazo. Quanto á avaliação do impacto na função renal, neste estudo, deveremos concluir que não se observou uma degradação mensurável na taxa de filtração glomerular em doentes que fizeram <i>switch</i> para TAF, embora o tempo de exposição possa ter sido insuficiente para evidenciar qualquer efeito deletério.</p> <p>Quanto aos efeitos ósseos, também não foram evidenciados neste estudo quaisquer eventos relacionáveis com a medicação.</p>
--	---

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	<p>Posologia Média Diária (PMD)</p> <p><u>Medicamento em avaliação:</u></p> <p>E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg), um comprimido por dia. A terapêutica deve ser continuada até necessidade de interrupção por falência ou intolerância.</p> <p><u>Medicamento Comparador:</u></p> <p>Elvitegravir 150 mg + cobicistate 150 mg + emtricitabina 200 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, um comprimido por dia. A terapêutica deve ser continuada até necessidade de interrupção por falência ou intolerância.</p>
<b>Tipo de análise</b>	Análise de Minimização de Custos
<b>Vantagem económica</b>	Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento selecionada.

---

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Genvoya é inferior ao custo da terapêutica comparadora.

---

#### **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 Genvoya