

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

DCI – Emtricitabina + rilpivirina + tenofovir

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5428057	Eviplera	30 comprimidos revestidos por película doseados a 200 mg + 25 mg + 245 mg	*	*	Gilead Sciences International Limited

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

Data de autorização inicial de utilização: 22/11/2012

Data da última reavaliação da autorização de utilização: 20/11/2014

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: 1.3.2 Medicamentos anti-infecciosos - Antivíricos - Outros antivíricos

Código ATC: J05AR08 EMTRICITABINE, TENOFOVIR DISOPROXIL AND RILPIVIRINE

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Eviplera é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) em doentes adultos sem terapêutica antirretroviral prévia com uma carga viral de ARN VIH-1 ≤ 100.000 cópias/ml. Eviplera é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) em doentes adultos sem terapêutica antirretroviral prévia com uma carga viral de ARN VIH-1 ≤ 100.000 cópias/ml.

A demonstração do benefício da associação de emtricitabina, cloridrato de rilpivirina e tenofovir disoproxil fumarato em terapêutica antirretroviral baseia-se nas análises de eficácia e segurança na semana 48 de dois estudos de Fase III aleatorizados, com dupla ocultação, controlados em doentes sem terapêutica prévia. Assim como com outros medicamentos antirretrovirais, os testes de resistência genotípica devem servir de orientação para a utilização de Eviplera.

Eviplera é indicado para o tratamento de adultos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) sem mutações conhecidas associadas a resistência aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs), ao tenofovir ou à emtricitabina, e com uma carga viral de ARN VIH -1 ≤ 100.000 cópias/ml (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1 do RCM).

Assim como com outros medicamentos antirretrovirais, os testes de resistência genotípica e/ou dados históricos de resistência devem servir de orientação para a utilização de Eviplera (ver secções 4.4 e 5.1)

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 actualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A associação fixa emtricitabina + rilpivirina + tenofovir demonstrou não ser inferior à associação fixa efavirenz + emtricitabina + tenofovir nos doentes adultos que iniciam terapêutica com valores de carga viral inferior a 100.000 cópias, e quando for possível garantir níveis de adesão à terapêutica superiores a 95%, e demonstrou vantagem económica relativamente ao comparador.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A emtricitabina é um análogo nucleosídeo da citidina. O tenofovir disoproxil fumarato é convertido <i>in vivo</i> em tenofovir, que é um análogo nucleosídeo monofosfatado (nucleótido) do monofosfato de adenosina. Ambos, emtricitabina e tenofovir, têm atividade que é específica para os vírus da imunodeficiência humana (VIH-1 e VIH-2) e vírus da hepatite B. A rilpivirina é uma diarilpirimidina NNRTI do VIH-1. A atividade da rilpivirina é mediada pela inibição não competitiva da transcriptase reversa (TR) do VIH-1. A emtricitabina e o tenofovir são fosforilados por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato, respectivamente. Estudos <i>in vitro</i> demonstraram que ambos, emtricitabina e tenofovir, podem ser totalmente fosforilados quando ambos estão presentes nas células. A emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato inibem competitivamente a TR do VIH-1, por terminação da cadeia de ADN. Ambos, a emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato são fracos inibidores das polimerases do ADN dos mamíferos e não houve evidência de toxicidade mitocondrial, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>. A rilpivirina não inibe as polimerases α, β do ADN celular humano nem polimerase γ do ADN mitocondrial. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	A associação fixa efavirenz (EFV) + emtricitabina (FTC) + tenofovir (TDF) doseada a 600 mg + 200 mg + 245 mg. Eviplera é uma associação que contém um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa (NNRTI), rilpivirina (RPV), e dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (NRTI), TDF e FTC. Estes fármacos estão disponíveis isoladamente nas mesmas doses, mas noutras formulações. Os fármacos TDF e FTC estão também disponíveis em associação fixa dupla e em combinação fixa tripla com um outro NNRTI, EFV. A associação fixa Eviplera permite regimes de tratamento em toma única diária com apenas um comprimido, comparativamente com os dois (ou três) comprimidos

	possíveis com os produtos alternativos disponíveis no mercado. Neste sentido, deve-se admitir como comparador a outra associação fixa tripla existente no mercado, EFC + FTC + TDF (comercializada sob o nome comercial Atripla), indicada, tal como o Eviplera, para o tratamento de doentes sem experiência prévia aos antirretrovirais (as condições virológicas referidas na indicação de Atripla impõem que este medicamento seja administrado a indivíduos que, tal como os indivíduos sem terapêutica antirretroviral prévia, não apresentam mutações do vírus nem resistência a qualquer dos fármacos; e orientações em prática recomendam esta associação no tratamento inicial dos doentes sem experiência prévia). Além disso, EFV, presente no comparador escolhido, é considerado como fármaco de referência para o tratamento de indivíduos sem experiência prévia de tratamento medicamentoso.
Valor terapêutico acrescentado	O valor terapêutico acrescentado de Eviplera tem por base os estudo que serviram de base ao pedido de autorização de introdução no mercado (AIM), que consistiram em informações sobre o uso bem estabelecido de FTC e TDF, e dados dos ensaios clínicos controlados de Fase III da RPV. Como Eviplera demonstrou bioequivalência em relação aos componentes administrados isoladamente, admite-se que é possível extrapolar os resultados dos ensaios clínicos controlados para a combinação fixa tripla. Os ensaios foram conduzidos numa população de indivíduos adultos (> 18 anos) com infecção por VIH-1 sem experiência prévia aos fármacos antirretrovirais e com evidência de replicação viral continuada (carga viral > 5000 cópias/ml). O regime de base constituído obrigatoriamente pela combinação TDF + FTC no ensaio C209 ou por um conjunto de NRTI escolhidos pelo investigador de entre as opções recomendadas internacionalmente (zidovudina (AZT), abacavir (ABC) ou TDF + lamivudina (3TC) ou FTC no ensaio C215 (mesmo assim, neste ensaio 60% dos indivíduos foram medicados com a combinação TDF + FTC, que faz parte da formulação do medicamento em avaliação), sendo que num braço se adicionou à terapêutica RPV e noutro EFV. Não foi utilizada a formulação em avaliação (combinação fixa tripla) mas sim uma formulação extemporânea de RPV. No estudo C215, após 48 semanas de tratamento, a taxa de resposta global (TLOVR) não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre o braço RPV e o braço EFV, tendo-se observado que ao longo do tempo, até às 96 semanas, a redução da diferença positiva (mas não estatisticamente significativa) registada inicialmente para a rilpivirina. Há ainda três achados a salientar que não favorecem a RPV:

1. Após 96 semanas, a taxa de falências virológicas foi mais elevada para a RPV em ambos estudos e em todos os estratos de doentes, à excepção do grupo de doentes com carga viral basal inferior a 100 000 cópias/ml no ensaio C215. Isto apesar de as maiores diferenças entre as taxas de falência virológica poderem depender sobretudo do valor de carga viral inicial.

2. A taxa de resposta global (TLOVR) não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre o braço com RPV e com EFV, mas foi significativamente inferior para RPV nos indivíduos com carga viral inicial superior 100.000 cópias, o que também se observou na taxa de falência virológica e de emergência de resistência.

3. A frequência de desenvolvimento de resistência aos NNRTI durante o tratamento foi cerca de três vezes superior nos grupos tratados com rilpivirina, apesar de provavelmente tal se dever principalmente à elevada taxa de falência virológica registada entre os indivíduos com valores de carga viral basal superior a 100 000 cópias/ml.

Como a falta de adesão é um factor de risco reconhecido para a falência virológica, é de notar que a taxa de desenvolvimento de resistências foi superior para o grupo de indivíduos tratado com rilpivirina e com nível de adesão óptimo, relativamente ao grupo de doentes com adesão intermédia ao efavirenz. De facto, em análise dos resultados de eficácia às 96 semanas de ambos os estudos, verifica-se que as taxas de resposta para o efavirenz foram superiores para ambos os ensaios na maioria dos estratos de adesão considerados.

A baixa resposta virológica pode ter várias causas:

- A dose de RPV utilizada nos ensaios foi baixa (25 mg/dia, oral), uma vez que, pelos estudos de fase II, parecem existir melhores taxas de resposta com doses mais elevadas (50 mg/dia e 75 mg/dia). No entanto, efeitos secundários (prolongamento do QT) parecem ser relevantes com estas doses superiores.
- A absorção da RPV é influenciada de forma substancial pela presença de alimentos, registando-se uma redução de cerca de 40% da biodisponibilidade relativa em jejum (o RCM recomenda a administração de Eviplera “de preferência rica em lípidos”)
- Outros fármacos administrados frequentemente em auto-medicação, tais como os destinados a aumentar o pH gástrico, podem também diminuir a absorção.
- A RPV é um substrato da CYP3A, tem um potencial elevado para a ocorrência de interações farmacocinéticas, incluindo as de sinal negativo.

A tolerância/segurança foi menor no grupo tratado com EFV, tendo-se observado que são reconhecidamente elevados para o efavirenz e que não se observaram

com tanta frequência com a rilpivirina. Assim, a menor TLOVR registada para o efavirenz em ambos os ensaios foi devida a uma maior taxa de abandono por efeitos adversos. No entanto, a falência do EFV é condicionada pela menor tolerância, o que é ultrapassável através de uma boa gestão da prática clínica (e preserva a hipótese de utilizar RPV), enquanto a falência da RPV é condicionada principalmente pela falência virológica e risco aumentado de desenvolvimento de resistências ao grupo dos NNRTI, comprometendo as opções terapêuticas futuras, e podendo levar ao aumento dos custos da terapêutica. De notar que, apesar de em menor extensão, esta desvantagem também se observou nos doentes com carga viral inicial inferior a 100.000 cópias/ml.

No entanto, é de admitir uma eficácia estatisticamente não inferior à do efavirenz em doentes adultos que iniciam terapêutica com valores de carga viral inferior a 100.000 cópias, com um perfil de segurança que poderá ser mais favorável, mas apenas naqueles indivíduos capazes de garantir índices de adesão superior a 95%. A gestão das medicações concomitantes é particularmente importante no caso da rilpivirina.

Relativamente à estratégia de mudança da terapêutica (aqui identificada como switch), que é o âmbito da extensão da indicação, foi desenvolvido um estudo aleatorizado, aberto e com a duração de 48 semanas no qual os indivíduos candidatos a inclusão por terem carga viral detectável (< 50 cópias/ml) após, pelo menos, 24 semanas de tratamento com um inibidor da protease potenciado associado a dois inibidores da transcriptase reversa foram aleatorizados em 3 grupos de tratamento (1:1:1): um em que os indivíduos mantinham o seu tratamento com IP potenciado, outro de switch na baseline para RPV+TDF+FTC e outro em que os indivíduos em supressão virológica eram submetidos a switch após mais 24 semanas de tratamento com IP potenciado. Os resultados para o endpoint primário, a taxa de supressão virológica após 24 semanas de tratamento (análise snapshot) mostram taxas de supressão de 93.7%, 89.9% e 92.1%, respectivamente, para os doentes dos grupos de mudança imediata, manutenção de IP e mudança ao fim de 24 semanas, com taxas de falência virológica de 0,3%, 5,0% e 0,6%, respectivamente, para cada um destes grupos. Os resultados do grupo de mudança imediata, avaliados após 48 semanas de tratamento, apoiam os das 24 semanas, com uma taxa de resposta favorável de 89,3% e de falência virológica de 0,6%.

Estes resultados são sobreponíveis aos obtidos em outros estudos que avaliaram estratégias de switch entre fármacos de várias classes (Martinez E et al. AIDS.

2010;24:1697-1707; Campo R et al. Clin Infect Dis. 2013 Jun;56(11):1637-45; Mallolas J et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 May 1;51(1):29-36; Soriano V et al. J Antimicrob Chemother. 2008 Jan;61(1):200-5; Gatell et al. Clin Infect Dis. 2007 Jun 1;44(11):1484-92) pelo que se admite que a utilização da associação de rilpivirina+tenofovir+entricitabona, neste contexto em que os doentes partem com valores basais de carga viral indetectável, tem eficácia não inferior à da manutenção de um regime baseado em IP potenciado.

Os resultados de eficácia registados para as taxas de supressão virológica permitem admitir que nesta população, a mudança para rilpivirina não se associará a uma perda significativa da eficácia clínica, embora deva ser considerado que os doentes que venham a entrar em falência após o switch (tal como sucede com os indivíduos que entram em falência com regimes baseados em efavirenze ou em nevirapina) terão de passar para opções de tratamento com maior impacto económico, como as classes dos IP e dos inibidores da integrase, se não para regimes baseados em etravirina. Por outro lado, devemos considerar que a mudança para Eviplera resultou na melhoria de um conjunto de resultados notificados pelos doentes à semana 24, comparativamente com a avaliação na baseline: fadiga ($p < 0,002$), perda de memória ($p < 0,022$), depressão ($p < 0,001$), ansiedade ou nervosismo ($p < 0,002$), cefaleias ($p < 0,003$), mioartralgias ($p < 0,001$) e problemas com a relação sexual ($p < 0,001$). Após a mudança para Eviplera® também se observou uma melhoria do perfil lipídico dos doentes. Foram registadas alterações favoráveis na média dos parâmetros lipídicos (mmol/L) à semana 24 (mudança imediata) no valor do colesterol total (CT) (-0,65), LDL (-0,41), triglicéridos (TG) (-0,60) e fração CT:HDL (-0,27) nos indivíduos que mudaram para RPV/FTC/TDF na baseline, em comparação com os que mantiveram IP+RTV+2INTR. Estas melhorias observaram-se de forma semelhante no grupo de doentes que mudou para Eviplera® às 24 semanas (mudança diferida) e mantinham-se às 48 semanas do estudo.

É, por isso, de admitir que a rilpivirina, no caso associada a TDF+FTC, pode ser considerada uma alternativa com eficácia aceitável para a mudança de regime em indivíduos tratados com regimes baseados em IP potenciado, com a qual se pode obter melhoria de alguns parâmetros associados a qualidade de vida e, na generalidade, de tolerância. As alterações registadas no perfil lipídico nos doentes que mudaram para rilpivirina podem ser consideradas como um elemento favorável na avaliação de efectividade relativa do regime baseado em rilpivirina quando comparado com regimes baseados em IP potenciado, tendo em conta o aumento

do risco cardíaco admitido, na generalidade, para a população infectada submetida a TAR quando comparada com a população não infectada. É de salientar que este impacto potencialmente favorável sobre o perfil lipídico tinha sido já descrito em estudos anteriores em que indivíduos sob tratamento estabilizado com IP potenciado tinham sido mudados para regimes contendo efavirenze ou nevirapina (AIDS. 2005 Jul 1;19(10):1051-8. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. Calza L1, Manfredi R, Colangeli V, Tampellini L, Sebastiani T, Pocaterra D, Chiodo F.), pelo que se deve entender como um efeito de classe, que poderá ser comparável com o também registado para o grupo dos fármacos inibidores da integrase: estudos 102 e 103 de Stribild, que evidenciam alterações do perfil lipídico em termos dos valores de colesterol total e de LDL-colesterol aparentemente mais favoráveis do que com os comparadores, atazanivir potenciado, estudo 103, e efavirenze, estudo 102; estudo Switchmrk, comparando RAL com lopinavir/Ritonavir. Dos dados submetidos, não é possível avaliar se o efeito observado para a RPV+TDF+FTC no estudo Spirit se registou com a mesma intensidade para todos os IP.

Assim, e em conclusão, a rilpivirina apresenta alguns riscos adicionais (menor tolerância à falha de tomas ou à não-observação da toma conjunta de alimento), mas também alguns benefícios adicionais (menor taxa de eventos neuropsiquiátricos, menor impacto sobre o perfil lipídico standard, designadamente sobre o colesterol total), no balanço dos quais se pode considerar como tendo uma efectividade relativa semelhante à do efavirenze em indivíduos com infecção por VIH-1 tratados de acordo com as indicações aprovadas para o EVIPLERA.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Foi considerada a posologia média diária do medicamento em avaliação relativamente à do medicamento comparador: associação fixa de emtricitabina (200 mg) + rilpivirina (25 mg) + tenofovir (245 mg) vs. associação fixa efavirenz (600 mg) + emtricitabina (200 mg) + tenofovir (245 mg).
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	O tratamento com Emtricitabina + Rilpivirina + Tenofovir apresenta vantagem económica pois tem um custo inferior ao do tratamento com o comparador, Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir.

4. OBSERVAÇÕES

Eviplera foi autorizado em 22/11/2012 em doentes não sujeitos a tratamento prévia, correspondente à indicação aprovada no âmbito da autorização de introdução no mercado (AIM)

Após o alargamento das indicações no âmbito da AIM, Eviplera teve autorização para utilização pelos hospitais do SNS em 20/11/2014 na indicação mudança da terapêutica (aqui identificada como switch) em 1.^a linha

5. 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.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EMA (2011). Eviplera: EPAR - Informação do Produto: Anexo I - Resumo das características do medicamento. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em 12/12/2011.
2. EMA (2011). Eviplera: EPAR - Public assessment report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em 12/12/2011.
3. EMA (2013). Eviplera EPAR – Public Assessment Report Variation -H-C-2312-II-0021 Publicado em 20/12/2013.
4. EMA (2011). Atripla: EPAR - Informação do Produto: Anexo I - Resumo das características do medicamento. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em 20/12/2011.
5. Martinez E et al. AIDS. 2010;24:1697-1707;
6. Campo R et al. Clin Infect Dis. 2013 Jun;56(11):1637-45;
7. Mallolas J et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 May 1;51(1):29-36;
8. Soriano V et al. J Antimicrob Chemother. 2008 Jan;61(1):200-5;
9. Gatell et al. Clin Infect Dis. 2007 Jun 1;44(11):1484-92)
10. AIDS. 2005 Jul 1;19(10):1051-8. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. Calza L1, Manfredi R, Colangeli V, Tampellini L, Sebastiani T, Pocaterra D, Chiodo F.