

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

DCI – EFAVIRENZ + EMTRICITABINA + TENOFOVIR

Medicamento	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
ATRIPLA 1 frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película doseados a 600 mg + 200 mg + 245 mg	*	*	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences and Merck Sharp & Dohme, Ltd.

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

Data de autorização de utilização – 05-08-2008

Duração da autorização de utilização – 2 anos

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 - Atripla é uma associação de doses fixas de efavirenz, emtricitabina e tenofovir. É indicado para o tratamento de adultos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) com níveis de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (em supressão virológica) há mais de três meses na sua actual terapêutica anti-retroviral combinada. Os doentes não podem ter tido falência virológica em qualquer terapêutica anti-retroviral prévia e tem de ser conhecido que não apresentaram estirpes virais com mutações conhecidas que confirmam resistência significativa a qualquer um dos três componentes de Atripla antes do início do seu primeiro regime terapêutico anti-retroviral.

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

O medicamento Atripla constitui uma associação fixa de 3 fármacos já existentes no mercado (efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil). Os estudos demonstraram evidência da eficácia do medicamento Atripla no tratamento de adultos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH 1) com níveis de ARN VIH 1 < 50 cópias/ml (em supressão virológica) há mais de três meses na sua actual terapêutica anti-retroviral combinada. Dadas as substâncias individuais e a associação dupla terem já aprovação para serem administradas em associação com outras

terapêuticas anti-retrovirais, a mais-valia do medicamento Atripla reside no facto de apenas ser administrado 1 comprimido diário, em vez de 2 ou 3 comprimidos diários, sendo o custo da terapêutica com a associação tripla inferior ao custo da terapêutica utilizando as 3 substâncias individualmente ou em associação dupla.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA ¹

O efavirenz é um NNRTI do VIH-1. O efavirenz inibe não competitivamente a transcriptase reversa (TR) do VIH-1 e não inibe significativamente a TR do vírus da

imunodeficiência humana do tipo 2 (VIH-2) nem as polimerases (α , β , γ , e δ) do ácido desoxirribonucleico (ADN) celular. A emtricitabina é um análogo nucleosídeo da citidina. O tenofovir disoproxil é convertido *in vivo* em tenofovir, que é um análogo nucleosídeo monofosfatado (nucleótido) do monofosfato de adenosina.

A emtricitabina e o tenofovir são fosforilados por enzimas celulares para formar o trifosfato de emtricitabina e o difosfato de tenofovir, respectivamente. Estudos *in vitro* demonstraram que tanto a emtricitabina como o tenofovir podem ser totalmente fosforilados quando ambos estão presentes nas células. O trifosfato de emtricitabina e o difosfato de tenofovir inibem competitivamente a transcriptase reversa do VIH-1, por terminação da cadeia de ADN.

Tanto o trifosfato de emtricitabina como o difosfato de tenofovir são fracos inibidores das ADN polimerases dos mamíferos e não houve evidência de toxicidade mitocondrial, *in vitro* e *in vivo*.

O efavirenz demonstrou uma actividade antiviral contra a maior parte dos isolados non-clade B (subtipos A, AE, AG, C, D, F, G, J e N) mas apresentou uma actividade antiviral diminuída contra os vírus do grupo O. A emtricitabina exibiu actividade antiviral contra os VIH-1 de clades A, B, C, D, E, F e G. O tenofovir exibiu actividade antiviral contra os VIH-1 de clades A, B, C, D, E, F, G e O. A emtricitabina e o tenofovir apresentaram uma actividade específica de estirpe contra o VIH-2 e uma actividade antiviral contra o VHB.

Em estudos de associação que avaliam a actividade antiviral *in vitro* conjunta do efavirenz

e da emtricitabina, o efavirenz e o tenofovir em conjunto, e a emtricitabina e o tenofovir combinados, observaram-se efeitos antivirais de aditivos a sinérgicos.

A resistência ao efavirenz pode ser seleccionada *in vitro* e resultou em substituições de aminoácidos únicas ou múltiplas na TR do VIH-1, incluindo L100I, V108I, V179D e Y181C. Durante estudos clínicos do efavirenz, a substituição de K103N na TR foi a observada com maior frequência em isolados virais de doentes que sofreram um aumento na carga viral. Observaram-se também substituições nas posições 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ou 225 da TR, mas com frequências mais baixas, e muitas vezes apenas em associação com K103N. Os perfis de resistência cruzada para o efavirenz, nevirapina e delavirdina *in vitro* demonstraram que a substituição de K103N confere uma perda de susceptibilidade aos três NNRTIs.

O potencial para uma resistência cruzada entre o efavirenz e os NRTIs é baixo devido aos diferentes locais de ligação no alvo e devido ao mecanismo de acção. O potencial para uma resistência cruzada entre o efavirenz e os PIs é baixo devido aos diferentes alvos enzimáticos envolvidos.

Foi observada resistência à emtricitabina ou ao tenofovir *in vitro* e em alguns doentes infectados pelo VIH-1 devido ao desenvolvimento de uma substituição de M184V ou de M184I da TR associada à emtricitabina ou uma substituição de K65R da TR associada ao tenofovir. Não foram identificados quaisquer outros mecanismos de resistência à emtricitabina ou ao tenofovir. Os

vírus com a mutação M184V/I de resistência à emtricitabina apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas mantiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e zidovudina. A mutação K65R pode também ser seleccionada pelo abacavir ou didanosina e resulta numa susceptibilidade reduzida a estes fármacos e à lamivudina, à emtricitabina e ao tenofovir. Em doentes que tenham estirpes de VIH-1 com a mutação K65R deve evitar-se o uso de tenofovir disoproxil. Ambas as mutações, K65R e M184V/I, permanecem totalmente susceptíveis ao efavirenz.

Os doentes com estirpes de VIH-1 com três ou mais mutações da transcriptase reversa associadas a análogos da timidina (TAMs) que incluíam uma substituição de M41L ou de L210W da TR, apresentaram susceptibilidade reduzida ao tenofovir disoproxil.

Presentemente, não existem dados de resistência disponíveis em doentes tratados com Atripla. Contudo, a resistência foi analisada em isolados de VIH-1 do plasma de todos os doentes com ARN VIH > 400 cópias/ml confirmado na semana 144 ou com interrupção precoce do medicamento estudado no estudo GS-01-934 em que o efavirenz, a emtricitabina e o tenofovir disoproxil foram utilizados sob a forma de formulações individuais em doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia. A resistência genotípica ao efavirenz, predominantemente a mutação K103N, ocorreu com mais frequência. A mutação M184V/I foi observada em 2/19 (10,5%) dos isolados analisados de doentes no grupo tratado com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e em 10/29 (34,5%) dos isolados analisados de

doentes no grupo tratado com efavirenz e uma associação fixa de lamivudina e zidovudina ($p=0,021$). Nenhum doente em qualquer dos grupos de tratamento desenvolveu a mutação K65R e nenhum doente no grupo tratado com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil desenvolveu novas mutações associadas com resistência fenotípica quer à emtricitabina ou ao tenofovir.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10}

A simplificação dos regimes terapêuticos anti-retrovirais é uma das estratégias recomendadas nas *guidelines* internacionais de forma a melhorar a adesão dos doentes, garantindo maior eficácia terapêutica e menor desenvolvimento de resistências.

O valor terapêutico acrescentado deste fármaco, 1 comprimido 1x dia, deverá ser especialmente considerado em doentes polimedicados, que cumpram as restrições referidas no RCM.

Por não existirem dados disponíveis de estudos clínicos com Atripla em doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia ou em doentes tratados previamente de forma intensa, e por não existir experiência clínica com Atripla em doentes que apresentem falência virológica num regime anti-retroviral de primeira linha ou em associação com outros fármacos anti-retrovirais, não é possível recomendar Atripla neste doentes.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

O custo da terapêutica da associação tripla é inferior ao custo da terapêutica utilizando as 3

substâncias individualmente ou em associação dupla.

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 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do DL n.º 195/2006, de 3 de Outubro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ EPPAR. Scientific discussion, RCM – Atripla

² RCM Stocrin

³ RCM Sustiva

⁴ RCM Emtriva

⁵ RCM Viread

⁶ RCM Truvada

⁷ Antiretroviral therapy for HIV infections in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. WHO 2006 revision

⁸ Drugdex drug evaluation: Efavirenz/ Emtricitabina/ Tenofovir. Thomson Healthcare series, 2008.

⁹ “Notice for guidance on investigation of bioavailability and bioequivalence” aprovada em 26 de Julho de 2001 pela Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos.

¹⁰ Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV – 1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acedido em 18.02.2008.