

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

DCI – emtricitabina + rilpivirina + tenofovir alafenamida

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacéutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5685656	Odefsey	30 Comprimidos revestidos por película, na dosagem de 200 mg + 25 mg + 25 mg	*	*	Gilead Sciences International Ltd.

\* 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: 1.3.1.3 Antirretrovirais. Análogos nucleósidos inibidores da transcriptase inversa (reversa)

Código ATC: J05AR19 emtricitabine, tenofovir alafenamide and rilpivirine

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Odefsey 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 mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR), tenofovir ou emtricitabina e com uma carga viral de ARN VIH-1  $\leq$  100.000 cópias/ml (ver secções 4.2, 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 atualizada, consultar o [Infomed](#).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Odefsey (emtricitabina + rilpivirina + tenofovir alafenamida) demonstrou equivalência terapêutica face ao comparador selecionado, associação em dose fixa de emtricitabina 200 mg, rilpivirina 25 mg e tenofovir disoproxil fumarato 245 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 mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR), tenofovir ou emtricitabina e

com uma carga viral de ARN VIH-1  $\leq 100.000$  cópias/ml”.

O tratamento com o medicamento Odefsey apresenta custos inferiores ao do comparador selecionado e, portanto, vantagem económica versus essa alternativa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<p><b>Propriedades farmacológicas</b></p>	<p>A emtricitabina é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) e um análogo da 2'-deoxicidina. A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato. A emtricitabina trifosfato inibe competitivamente a transcriptase reversa (TR) do VIH-1, o que resulta na terminação da cadeia de ácido desoxirribonucleico (ADN). A emtricitabina possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB. A rilpivirina é uma diarilpirimidina INNTR do VIH-1. A atividade da rilpivirina é mediada pela inibição não competitiva da TR do VIH-1. A rilpivirina não inibe as polimerases <math>\alpha</math>, <math>\beta</math> do ADN celular humano nem a polimerase <math>\gamma</math> do ADN mitocondrial. O tenofovir alafenamida é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INTTR) e um pró-fármaco do tenofovir (análogo 2'-deoxiadenosina monofosfato). Devido a um aumento da estabilidade plasmática e da ativação intracelular através da hidrólise pela catepsina A, o tenofovir alafenamida é mais eficaz do que o tenofovir disoproxil fumarato 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 ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a RT do VIH, resultando 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>
<p><b>Comparador selecionado</b></p>	<p>Associação em dose fixa de emtricitabina 200 mg, rilpivirina 25 mg e tenofovir disoproxil fumarato 245 mg</p> <p>Este comparador apresenta uma combinação semelhante de princípios ativos à do R/F/TAF e está recomendado para utilização em condições clínicas semelhantes. Não há dados disponíveis de estudos clínicos de Odefsey em doentes infetados por VIH-1. Contudo, foi realizado um estudo de bioequivalência entre Odefsey, E/C/F/TAF (Genvoya) e RPV. Neste sentido, e uma vez que foi demonstrada bioequivalência, a eficácia e segurança de Odefsey pode ser estabelecida a partir de estudos realizados com FTC/TAF quando administrados com elvitegravir +</p>

	<p>cobicistate sob a forma de um comprimido de associação de dose fixa de E/C/F/TAF (Genvoya) e a partir de estudos com RPV quando administrada com FTC/TDF como componentes individuais ou sob a forma de um comprimido de associação de dose fixa de RPV/FTC/TDF.</p> <p>Os ensaios clínicos desenvolvidos para demonstração de eficácia, segurança e tolerabilidade do medicamento Genvoya foram conduzidos em comparação com Stribild, o que permite individualizar a atividade 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>A emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato inibem competitivamente a transcriptase reversa do VIH-1, por terminação da cadeia de ADN. A emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato são fracos inibidores das ADN polimerases dos mamíferos e não houve evidência de toxicidade mitocondrial, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>. Emtricitabina (FTC) e tenofovir (TFV) têm atividade antiviral clinicamente relevante contra os vírus da imunodeficiência humana (VIH-1 e VIH-2) e contra vírus da hepatite B. A emtricitabina e o tenofovir são fosforilados por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato, respetivamente. Estudos <i>in vitro</i> demonstraram que ambos, emtricitabina e tenofovir, podem ser totalmente fosforilados quando ambos estão presentes nas células.</p> <p>Rilpivirina é um fármaco antiretroviral da classe dos inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa. A eficácia clínica da associação de rilpivirina com tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina foi já demonstrada em ensaios clínicos comparativos e fase III aquando da inclusão dos produtos Eviplera (RPV/TDF/FTC) e Edurant (RPV).</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 cathepsina A. A atividade 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 atividade 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</p>

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.

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 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 excecionalmente 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.

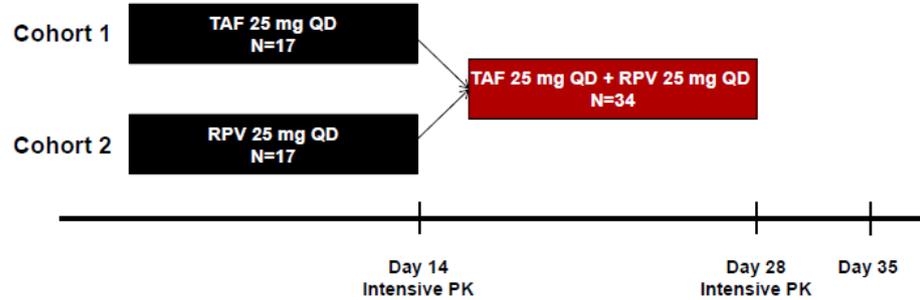
Não estão disponíveis dados de estudos clínicos de Odefsey em doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1. Neste sentido, a avaliação da eficácia e segurança deste medicamento tem por base os resultados já conhecidos do programa de desenvolvimento clínico de Genvoya e rilpivirina (como componente individual Edurant e como componente da associação de dose fixa Eviplera).

São analisados dados de revisão da literatura e análise qualitativa do principal estudo de bioequivalência entre Odefsey e Genvoya e rilpivirina, especificamente em relação aos componentes individuais rilpivirina, emtricitabina e tenofovir alafenamida.

A não-inferioridade de eficácia e segurança clínica na população-alvo de 25 mg tenofovir alafenamida e 300 mg tenofovir disoproxil fumarato, administrados em dose diária e por via oral, foi demonstrada em associação com os fármacos emtricitabina (200 mg), cobicistato (150 mg) e elvitegravir (150 mg), em dois ensaios clínicos comparativos de fase III em doentes com infeção por VIH-1 e sem exposição prévia a terapêutica anti-retroviral, utilizando como endpoint primário a taxa de doentes com carga viral abaixo do limite detetável ao fim de 48 semanas de tratamento.

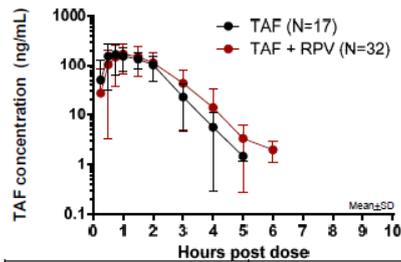
A eficácia clínica da associação de rilpivirina com tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina foi já demonstrada em ensaios clínicos comparativos e fase III aquando da inclusão dos produtos Eviplera (RPV/TDF/FTC) e Edurant (RPV).

Um estudo de farmacocinética promovido pela firma requerente (Begley et al. 2015) demonstrou a equivalência da exposição sistémica de 25 mg de rilpivirina quando administrada com 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato ou com 25 mg de TA.



## Results - TAF Pharmacokinetics

Figure 2.

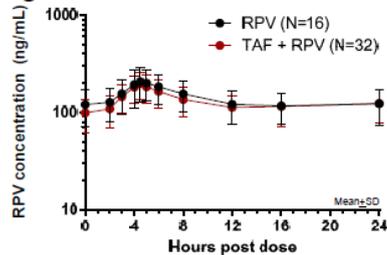


TAF PK Parameter Mean (%CV)	TAF + RPV (Test: Cohort 1 and 2) N=32	TAF (Reference: Cohort 1) N=17	GMR (Test/Reference) (90% CI)
AUC <sub>tau</sub> (ng-hr/mL)	336 (30)	308 (18)	101 (93.9, 110)
AUC <sub>last</sub> (ng-hr/mL)	334 (30)	306 (18)	101 (93.8, 109)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	243 (38)	238 (26)	101 (84.2, 122)
T <sub>max</sub> (h), Median (Q1, Q3)	1.00 (0.75, 1.50)	0.75 (0.50, 1.50)	-

Data reported to 3 significant figures. AUC<sub>tau</sub>; area under the plasma concentration-time curve (AUC) from 0 to 24 hours (dosing interval); AUC<sub>last</sub>; AUC up to the last measurable concentration, C<sub>max</sub>; maximum concentration, T<sub>max</sub>; observed time of C<sub>max</sub>, %CV; percent coefficient of variation, Q; quartile, h; hour

## Results - RPV Pharmacokinetics

Figure 4.



- Multiple-dose TAF and RPV co-administration does not result in clinically relevant changes in TAF, TFV, or RPV exposure

RPV PK Parameter Mean (%CV)	TAF + RPV (Test: Cohorts 1 and 2) N=32	RPV (Reference: Cohort 2) N=16	GMR (Test/Reference) (90% CI)
AUC <sub>tau</sub> (ng-hr/mL)	3050 (32)	3260 (34)	101 (96.4, 106)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	203 (31)	227 (35)	92.9 (87.4, 98.7)
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	123 (38)	122 (40)	113 (104, 123)
T <sub>max</sub> (h), Median (Q1, Q3)	4.50 (4.50, 4.50)	4.50 (4.50, 5.00)	-

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	<p>Posologia Média Diária (PMD)</p> <p><u>Medicamento em avaliação:</u> Emtricitabina 200 mg, rilpivirina 25 mg e tenofovir alafenamida 25 mg, um comprimido por dia. A terapêutica deve ser continuada até necessidade de interrupção por falência ou intolerância.</p> <p><u>Medicamento comparador:</u> Emtricitabina 200 mg, rilpivirina 25 mg e tenofovir disoproxil fumarato 245 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>	<p>Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento selecionada.</p> <p>Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Odefsey é inferior ao custo da terapêutica comparadora.</p>

### 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 Odefsey