

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

DCI – TENOFOVIR

Medicamento		PVH *	PVH com IVA *	Titular de AIM
<b>VIREAD</b>	Emb. de 30 comprimidos revestidos por película doseados a 245 mg	€ 292,92	€ 310,50	<b>Gilead Sciences International Ltd.</b>

\* Preços em vigor a partir de 02-10-2012

**Data de autorização de utilização** – 27-02-2009

**Duração da autorização de utilização** – 4 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** – *Infecção pelo VIH-1*: Viread está indicado em associação com outros medicamentos anti-retrovirais para o tratamento de adultos, com mais de 18 anos de idade, infectados com VIH-1.

A demonstração do benefício de Viread na infecção pelo VIH-1 baseia-se nos resultados obtidos num estudo envolvendo doentes não submetidos previamente a terapêutica anti-retroviral, incluindo doentes com carga viral elevada (> 100.000 cópias/ml) e em estudos nos quais o Viread foi adicionado à terapêutica base (na maioria terapêutica tripla) de doentes previamente tratados com anti-retrovirais e que apresentavam falência virológica numa fase inicial (com < 10.000 cópias/ml, com a maioria dos doentes tendo < 5.000 cópias/ml).

A decisão de tratar com Viread doentes com infecção pelo VIH-1 previamente submetidos a terapêutica anti-retroviral deve ser baseada num teste individual de resistência viral e/ou na história de tratamento do doente.

*Hepatite B*: Viread está indicado para o tratamento de hepatite B crónica, em adultos com doença hepática compensada com evidência de replicação viral activa, elevação persistente dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e evidência histológica de inflamação activa e/ou fibrose.

Esta indicação baseia-se nas respostas histológicas, virológicas, bioquímicas e serológicas principalmente em doentes adultos não tratados previamente com nucleosídeos com hepatite B crónica positivos para AgHBe e negativos para AgHBe com função hepática compensada.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** – Hepatite B (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – Hepatite B (vide secção anterior).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O tenofovir está, tal como o entecavir, recomendado para o tratamento de primeira linha da hepatite crónica B em adultos, quando se considere a utilização preferencial de um fármaco análogo dos nucleosídeos/nucleótidos.

Por apresentar um efeito no mínimo semelhante ao do entecavir sobre os indicadores primários e secundários utilizados na avaliação de eficácia no tratamento da hepatite crónica B, quer em doentes AgHBe+,

quer em doentes AgHBe-, designadamente com um baixo potencial para a emergência de resistências na dose utilizada (300 mg de fumarato disoproxilico de tenofovir em toma única diária), e por se apresentar como um fármaco com interesse particular em algumas sub-populações com infecção crónica por VHB, designadamente em doentes com falência prévia a lamivudina e entecavir e nos doentes co-infectados por VIH, reconhece-se o valor terapêutico acrescentado do tenofovir no tratamento desta infecção.

## 2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA<sup>1</sup>

O tenofovir é um análogo nucleosídeo e nucleótido inibidor da transcriptase reversa e o tenofovir disoproxil fumarato é o sal de fumarato do pró-fármaco tenofovir disoproxil. O tenofovir disoproxil é absorvido e convertido na substância activa tenofovir, que é um análogo de nucleosídeo monofosfatado (nucleotídeo). Tenofovir é então convertido no metabolito activo, tenofovir difosfato, um interruptor de cadeia obrigatório, por enzimas celulares, expressas constitucionalmente. O tenofovir difosfato tem uma semi-vida intracelular de 10 horas em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) activadas e de 50 horas nas mesmas células em repouso. O tenofovir difosfato inibe a transcriptase reversa do VIH-1 e a polimerase do VHB por ligação directa competitiva ao substrato natural desoxirribonucleotídico; e, após incorporação no ADN, por interrupção da síntese da cadeia de ADN. O tenofovir difosfato é um inibidor fraco

das polimerases celulares  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . Para concentrações até 300  $\mu\text{mol}$ , o tenofovir também mostrou não ter efeito sobre a síntese do ADN mitocondrial nem sobre a produção de ácido láctico, em ensaios *in vitro*.

A actividade do tenofovir contra estirpes portadoras de mutações de resistência já identificadas com a redução da actividade antiviral de outros fármacos aprovados é considerável, tendo impacto no tratamento de doentes com exposição prévia aos ANN, particularmente à lamivudina.

O tenofovir disoproxil fumarato é um pró-fármaco éster solúvel em água que é rapidamente convertido *in vivo* no tenofovir e formaldeído. O tenofovir é convertido intracelularmente no tenofovir monofosfato e no componente activo, tenofovir difosfato.

Após administração oral de tenofovir disoproxil fumarato a doentes infectados pelo VIH, o tenofovir disoproxil fumarato é rapidamente absorvido e convertido em tenofovir. A administração de doses múltiplas de tenofovir disoproxil fumarato com uma refeição a doentes infectados pelo VIH originou valores médios (%CV) para a  $C_{\text{max}}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty}$ , e  $C_{\text{min}}$  de tenofovir de 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml e 64,4 (39,4%) ng/ml, respectivamente. As concentrações séricas máximas de tenofovir são observadas cerca de uma hora após a administração em jejum e cerca de duas horas quando administrado com alimentos. A biodisponibilidade oral do tenofovir a partir do tenofovir disoproxil

fumarato em doentes em jejum foi de, aproximadamente, 25%. A administração de tenofovir disoproxil fumarato com uma refeição rica em lípidos aumentou a biodisponibilidade oral, com um aumento da AUC do tenofovir em, aproximadamente, 40% e a C<sub>max</sub> em, aproximadamente, 14%. Após administração da primeira dose de tenofovir disoproxil fumarato a doentes que foram alimentados, a C<sub>max</sub> média no soro variou entre 213 e 375 ng/ml. No entanto, a administração de tenofovir disoproxil fumarato com uma refeição ligeira não teve um efeito significativo na farmacocinética do tenofovir.

Após a administração intravenosa o volume de distribuição de tenofovir no estado estacionário foi estimado em aproximadamente 800 ml/kg. Após administração oral de tenofovir disoproxil fumarato, o tenofovir é distribuído para a maioria dos tecidos com as concentrações mais elevadas nos rins, fígado e conteúdo intestinal (estudos pré-clínicos). A ligação, *in vitro*, do tenofovir às proteínas plasmáticas ou às proteínas séricas foi inferior a 0,7 e 7,2%, respectivamente, acima do intervalo de concentração de 0,01 a 25 µg/ml.

Os estudos *in vitro* determinaram que nem o tenofovir disoproxil fumarato nem o tenofovir são substratos para as enzimas do CYP450. Além do mais, em concentrações substancialmente mais elevadas (aproximadamente 300 vezes) do que as observadas *in vivo*, o tenofovir não inibiu *in vitro* o metabolismo de fármacos mediado por qualquer uma das principais isoformas humanas

do CYP450 envolvidos na biotransformação de fármacos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, ou CYP1A1/2). O tenofovir disoproxil fumarato, em concentrações de 100 µmol/l, não teve efeito em qualquer das isoformas do CYP450, excepto na CYP1A1/2, onde se observou uma pequena redução (6%), mas estatisticamente significativa no metabolismo do substrato do CYP1A1/2. Com base nestes dados, é pouco provável que ocorram interações clinicamente significativas que envolvam o tenofovir disoproxil fumarato e medicamentos metabolizados pelo CYP450.

O tenofovir é principalmente excretado pelos rins, tanto por filtração como pelo sistema de transporte tubular activo com aproximadamente 70-80% da dose excretada sem alterações na urina após a administração intravenosa. A depuração total foi estimada em aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). A depuração renal foi estimada em aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), a qual excede a taxa de filtração glomerular. Isto indica que a secreção tubular activa é uma parte importante da eliminação do tenofovir. Após a administração oral a semi-vida final do tenofovir é aproximadamente de 12 a 18 horas.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/viread/H-419-PI-pt.pdf>

### 3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO<sup>1</sup>

17

Por apresentar um efeito no mínimo semelhante ao do entecavir sobre os indicadores primários e secundários utilizados na avaliação de eficácia no tratamento da hepatite crónica B, designadamente com um baixo potencial para a emergência de resistências na dose utilizada (300 mg de fumarato disoproxilico de tenofovir em toma única diária), e por se apresentar como um fármaco com interesse particular em algumas sub-populações com infeção crónica por VHB, designadamente em doentes com falência prévia a lamivudina e entecavir e nos doentes co-infectados por VIH, reconhece-se o valor terapêutico acrescentado do tenofovir no tratamento desta infeção.

### 4. VANTAGEM ECONÓMICA

O custo da terapêutica com tenofovir é inferior ao da alternativa seleccionada como comparadora, o entecavir.

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 do art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redação atual.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<sup>1</sup> Resumo das características do medicamento

<sup>2</sup> European Public Assessment Reports de Baraclude®, Sebivo®, Zeffix® e Hepsera®.

<sup>3</sup> EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 2009.

<sup>4</sup> Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. Gastroenterology, Volume 126, Issue 7, Pages 1750 - 1758 B. WERLELAPOSTOLLE.

<sup>5</sup> Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B Karsten Wursthorn, Marc Lutgehetmann, Maura Dandri, et al.

<sup>6</sup> Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:1462-1468).

<sup>7</sup> Goodman Z: Histopathology of hepatitis B virus infection. In: Lai CL, Locarnini S, eds: Hepatitis B Virus. International Medical Press, London; 2002; pp. 131-143.

<sup>8</sup> Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ: Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994;19:1513-1520.

<sup>9</sup> Batts KP, Ludwig J: Chronic hepatitis: An update on terminology and reporting. Amer J Surg Pathol 1995;19:1409-1417.

<sup>10</sup> Bedossa P, Poynard T and The French METAVIR Cooperative Study Group: An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. Hepatology 1996;24:289-293.

<sup>11</sup> Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J: Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981;1:431-435.

<sup>12</sup> Scheuer PJ: Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol 1991;13:372-374.

<sup>13</sup> Ishak KG, Baptista A, Bianchi L, et al: Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-699.

<sup>14</sup> Liver Histology in Chronic Hepatitis B Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC.

<sup>15</sup> Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, et al: Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. J Hepatol 2003;39:239-244.

<sup>16</sup> Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al: Time course of histological changes in patients with a sustained biochemical and virological response to corticosteroid



withdrawal therapy for chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 1999;94:3304-3309.

<sup>17</sup> Canadian consensus guidelines on the management of Hepatitis B. Can J Gastroenterol 2007;21:5c-24c.