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

DCI – Emtricitabina + Tenofovir + Elvitegravir + Cobicistato

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5565924	Stribild	30 Comprimidos revestidos por película, 200mg+245mg+150mg+150mg	*	*	**Gilead Sciences International Ltd.**

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

Data de autorização de utilização: 28/01/2014

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 Anti-retrovirais

Código ATC: J05AR09 emtricitabine, tenofovir disoproxil, elvitegravir and cobicistat

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Stribild é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) em adultos com 18 anos ou mais, sem terapêutica antirretroviral prévia ou com infeção por VIH-1 sem mutações conhecidas associadas a resistência a qualquer um dos três agentes antirretrovirais de Stribild.

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.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Trata-se de um medicamento com efetividade relativa semelhante às alternativas consideradas, que é uma associação em dose fixa de 3 fármacos com efeito antirretroviral (um composto novo, o elvitegravir, EVG, combinado com dois fármacos já aprovados, o tenofovir, TDF, e a entricitabina, FTC) com um novo modulador farmacocinético, o cobicistato (COBI).

Da análise efectuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Elvitegravir + Cobicistato + Emtricitabina + Tenofovir é inferior ao custo ponderado da terapêutica com as 4 alternativas de tratamento, considerando-se assim que o medicamento tem vantagem económica.

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O elvitegravir é um inibidor da transferência de cadeia da integrase do VIH-1 (INSTI - integrase strand transfer inhibitor). A integrase é uma enzima codificada pelo VIH-1 que é necessária para a replicação viral. A inibição da integrase previne a integração do ADN do VIH-1 no ADN genómico do hospedeiro, bloqueando a formação do pró-vírus do VIH-1 e a propagação da infeção viral. O cobicistato é um inibidor seletivo, baseado no mecanismo dos citocromos P450 da subfamília CYP3A. A inibição do metabolismo mediado pelo CYP3A pelo cobicistato aumenta a exposição sistémica de substratos do CYP3A, como o eltegravir, cuja biodisponibilidade é limitada e a semivida é encurtada pelo metabolismo dependente do CYP3A. A emtricitabina é um análogo nucleosídeo da citidina. O tenofovir disoproxil fumarato é convertido in vivo 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 emtricitabina e o tenofovir são fosforilados por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato, respetivamente. Estudos in vitro 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 transcriptase reversa do VIH-1, por terminação da cadeia de ADN. Ambos, a emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato são fracos inibidores das ADN polimerases dos mamíferos e não houve evidência de toxicidade mitocondrial, in vitro e in vivo. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparadores selecionados	Posologia diária: Emtricitabina 200 mg + Tenofovir 245 mg Comp + Atazanavir 300 mg Cáps; Emtricitabina 200 mg + Tenofovir 245 mg Comp + Darunavir 400 mg Comp; Emtricitabina 200 mg + Tenofovir 245 mg Comp + Raltegravir 400 mg Comp; Emtricitabina 200 mg + Tenofovir 245 mg Comp + Lopinavir 200 mg + Ritonavir 50 mg Comp. No que respeita à escolha do comparador, considerou-se apenas os regimes a partir dos quais a mudança para Stribild é mais provável, ou seja, os IP

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

	combinados com tenofovir e entricitabina (uma vez que, face ao maior potencial para toxicidade, a mudança a partir de regimes baseados em abacavir+lamivudina não será recomendável). Considerando que a grande maioria dos doentes estarão em situação de mudança e não de terapêutica inicial, face ao teor das recomendações citadas, o universo de regimes para efeitos da minimização de custos incluirá o lopinavir/ritonavir (+TDF/FTC), pela magnitude da utilização clínica e maior risco para mudança face ao seu perfil de toxicidade/tolerância, darunavir (+TDF/FTC), atazanavir (+TDF/FTC) e raltegravir (+TDF/FTC).
Valor terapêutico acrescentado	Reconhece-se o potencial benefício do STB, emitindo-se parecer positivo para doentes que venham a fazer o *switch* de outros esquemas terapêuticos com carga viral indetetável, e numa pequena percentagem (10% a 15%) de doentes em primeira linha de tratamento, considerando que apresenta efetividade relativa semelhante às alternativas acima referidas.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	PMD
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre a Elvitegravir + Cobicistato + Emtricitabina + Tenofovir e 4 alternativas de tratamento consideradas. Da análise efectuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Elvitegravir + Cobicistato + Emtricitabina + Tenofovir é inferior ao custo ponderado da terapêutica com as 4 alternativas de tratamento.

4. OBSERVAÇÕES

Ficou estipulado que se procederá à reavaliação do medicamento Stribild ao fim do primeiro ano.

A recente revisão das recomendações de tratamento europeias (EACS versão 7) para doentes sem exposição prévia aos antiretrovirais posicionam o Stribild apenas como fármaco alternativo, observadas as condições específicas de restrição relacionadas com a função renal basal dos candidatos ao tratamento, ou seja, ponderando o benefício face às alternativas disponíveis, incluindo os regimes baseados em IP, em indivíduos com depuração da creatinina abaixo dos 90 ml/min. No que respeita à mudança de regime em doentes com carga viral controlada, as recomendações EACS consideram a possibilidade de trocar um regime baseado em IP potenciado por NNRTI ou RAL (não mencionando o elvitegravir e, neste caso, prescindindo até da ênfase nos regimes de toma única diária), embora

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

considere que seja possível fazer mudança entre fármacos da mesma classe desde que justificada por motivos de tolerância.

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, sendo que o referido contrato apenas terá definido o limite de encargos para o 1º ano, sendo necessário proceder à reavaliação do mesmo no final desse período para ser definido o limite de encargos para o 2º ano.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. EACS versão 7, Guidelines, October 2013; .
3. AIDS. 2011 Sep 24;25(15):1881-6. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834b4d48.. Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection
4. Elion R, Cohen C, Gathe J, Shalit P, Hawkins T, Liu HC, Mathias AA, Chuck SL, Kearney BP, Warren DR; GS-US-216-0105 Study Team
5. A Kalliokoski and M Niemi; Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. British Journal of Pharmacology (2009), 158, 693–705
6. Genetic variants of organic cation transporter 1 (OCT1) and OCT2 significantly reduce lamivudine uptake Biopharm. Drug Dispos. 33: 170–178 (2012)
7. Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H+-organic cation antiporters biochemical pharmacology 7 4 (2 0 0 7) 3 5 9– 3 7 1
8. Br J Pharmacol. 2010 Jul;160(5):1224-33
9. Clin Pharmacol Ther. 2005 Dec;78(6):664-74
10. Antimicrob. Agents Chemother. May 2008 vol. 52 no. 5 1663-1669
11. Scientific Advice Group (SAG) do CHMP
12. Estudo GS-US-236-0102
13. Estudo GA-US-236-103
14. Indirect Comparison Of Integrase Inhibitor Containing Regimens for Initial HIV Therapy.

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

15. Resultados de um Painel Delphi promovido pela firma com a participação de seis especialistas na áres da infecção por VIH.
16. Estudo do impacto orçamental da introdução da associação de dose fixa de elvitegravir com cobicistato, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato (Stribild™) no tratamento de doentes infetados por VIH-1. Encomendado pelo Requerente ao Centro de Estudos Aplicados da Universidade Católica
17. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado da associação de dose fixa de elvitegravir com cobicistato, emtricitabina e tenofovir disoproxil (Stribild™) no tratamento da infeção pelo VIH-1 em adultos sem terapêutica antirretroviral prévia ou sem mutações conhecidas associadas a resistência aos três agentes antirretrovirais de Stribild™. Estudo encomendado pelo Requerente a "Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa 28 de maio de 2013"

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS