

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Emtricitabina + Tenofovir

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5253281	Truvada	Frasco – 30 unidades / Comprimido revestido por película / 200 mg + 245 mg	Gilead Sciences International Ltd.

Data de deferimento: 08/02/2019

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 Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa)

Indicações terapêuticas constantes do RCM:

Tratamento da infeção por VIH-1:

Truvada é indicado em terapêutica de associação de antirretrovirais para o tratamento de adultos infetados por VIH-1.

Truvada também é indicado para o tratamento de adolescentes infetados por VIH-1 com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos, com resistência aos NRTIs ou toxicidades que impossibilitem o uso de agentes de primeira linha.

Profilaxia pré-exposição (PrEP):

Truvada é indicado em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos de elevado risco.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:

Profilaxia pré-exposição (PrEP): Truvada é indicado em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos de elevado risco.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida –

Profilaxia pré-exposição (PrEP): Truvada é indicado em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos de elevado risco, restrita às seguintes subpopulações:

- casais em que um dos elementos é seropositivo;

- casais em que o estado de infeção é desconhecido para ambos os elementos, na população de homens que fazem sexo com homens.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o Infomed.

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

1. ENQUADRAMENTO

Uma das prioridades do XXI Governo Constitucional, no seu programa para a saúde é a promoção da saúde através de uma nova ambição para a Saúde Pública, reforçando a vigilância epidemiológica, a promoção da saúde, a prevenção primária e secundária, e melhorar a qualidade dos cuidados de saúde.

A infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é reconhecida internacionalmente como uma ameaça ao desenvolvimento social e económico das populações, representando um importante problema de saúde pública, em que Portugal continua a apresentar uma das mais elevadas incidências de infeção por VIH apresentando valores de 9,5 por 100.000 habitantes, face a uma média europeia de 6,3 por 100.00 habitantes.

O Ministério da Saúde assume as referidas metas enquanto objetivos orientadores das políticas de saúde a desenvolver no âmbito do Programa Nacional para a infeção VIH, Sida e Tuberculose.

Assim, foi publicado o **Despacho n.º 4835/2017** do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto, datado de 26 de maio de 2017, no qual o Governo assume a área do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) como uma área prioritária de intervenção e considera que a Profilaxia Pré-Exposição constitui uma das abordagens a disponibilizar aos cidadãos, de forma a contribuir para a eliminação do VIH em Portugal. De acordo com este Despacho, o número de novos casos de VIH registados atualmente evidencia um problema ainda longe de ser resolvido. Os resultados recentes de vários ensaios clínicos demonstraram segurança e uma redução substancial na taxa de transmissão de VIH com a utilização da Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) na população em risco acrescido de infeção VIH.

A Profilaxia Pré-Exposição representa, portanto, uma oportunidade preventiva com potencial de impactar de forma decisiva o processo de transmissão do VIH nas populações mais vulneráveis, em relação às quais a efetividade de muitas das ações preventivas ainda é limitada. Salienta-se que a utilização da PrEP conduz a uma redução até 90 % no risco de aquisição de infeção VIH, e de acordo com a literatura internacional, estima-se uma poupança de 205.000 € por cada infeção VIH evitada.

Posteriormente, foi publicada pela Direção Geral de Saúde (DGS) a **Norma Orientadora n.º 025/2017 de 28 de novembro**, em Profilaxia de Pré-exposição da Infeção do VIH no Adulto, a ser aplicada às pessoas com risco acrescido de infeção por VIH.

De acordo com o artigo 3.º n.º 1 alínea g) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, um dos objetivos do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde, é precisamente a promoção de acesso equitativo às tecnologias.

Nesta senda, o INFARMED, I.P. promoveu a avaliação farmacoterapêutica do medicamento TRUVADA na indicação terapêutica em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos de elevado risco, em pleno cumprimento do disposto no artigo 5.º, n.ºs 5 e 6 do referido diploma legal. Pelo exposto, e com fundamento nas vantagens para a saúde pública na indicação mencionada, existe interesse público na manutenção da utilização da referida especialidade farmacêutica pelos hospitais do SNS, na nova indicação terapêutica.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>A emtricitabina é um análogo nucleosídeo da citidina. O tenofovir disoproxil 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 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. 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, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>							
<p>Comparador selecionado</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="430 1456 1077 1500">Sub-População</th> <th data-bbox="1077 1456 1447 1500">Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="430 1500 1077 1724"> 1. Em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos de elevado risco - Um dos elementos do casal é seropositivo </td> <td data-bbox="1077 1500 1447 1724"> Melhores práticas de sexo seguro </td> </tr> <tr> <td data-bbox="430 1724 1077 2000"> 2. Em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos de elevado risco - Estado de infeção desconhecido para ambos os elementos do casal </td> <td data-bbox="1077 1724 1447 2000"> Melhores práticas de sexo seguro </td> </tr> </tbody> </table>	Sub-População	Comparador	1. Em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos de elevado risco - Um dos elementos do casal é seropositivo	Melhores práticas de sexo seguro	2. Em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos de elevado risco - Estado de infeção desconhecido para ambos os elementos do casal	Melhores práticas de sexo seguro	
Sub-População	Comparador							
1. Em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos de elevado risco - Um dos elementos do casal é seropositivo	Melhores práticas de sexo seguro							
2. Em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos de elevado risco - Estado de infeção desconhecido para ambos os elementos do casal	Melhores práticas de sexo seguro							

**Valor terapêutico
acrescentado**

Foi avaliada a eficácia e segurança comparativa da emtricitabina em combinação com tenofovir disoproxil fumarato na indicação “em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos de elevado risco”.

Concluiu-se que, na população adulta com elevado risco de aquisição de infeção VIH-1, e em que um dos elementos do casal é seropositivo, e não está medicado com anti-retrovirais, existe sugestão de que a combinação TDF-FTC um comprimido por dia, como profilaxia pré-exposição, adicionada a melhores práticas de sexo seguro, apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação às melhores práticas de sexo seguro isoladamente. Esta indicação pode não ser relevante para Portugal, uma vez que os parceiros seropositivos VIH, de casais serodiscordantes, são habitualmente medicados com anti-retrovirais.

Considerou-se que o facto de se ter agrupado populações muito heterogéneas, poderá ter ocultado um potencial benefício em sub-populações específicas de maior risco de infeção VIH. Assim, foram analisadas as várias populações separadamente, e concluiu-se que em adultos com elevado risco de aquisição de infeção VIH-1, na população de homens que fazem sexo com homens, em que o estado VIH do outro elemento do casal é desconhecido, a combinação TDF-FTC um comprimido por dia, adicionada a melhores práticas de sexo seguro, como profilaxia pré-exposição, demonstrou benefício adicional em relação às melhores práticas de sexo seguro, isoladamente.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 4758 casais heterossexuais do Quénia e Uganda, em que um elemento do casal estava infetado com VIH-1 e o outro elemento do casal não estava infetado (casais sero-discordantes VIH-1), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem tenofovir na dose de 300 mg por dia (n= 1.589), uma associação de tenofovir com emtricitabina nas doses de 300 mg/200 mg uma vez por dia (n= 1.583), ou placebo (n= 1.586), sugeriu que a combinação TDF-FTC um comprimido por dia, como profilaxia pré-exposição, adicionada a melhores práticas de sexo seguro, apresenta benefício adicional em relação às melhores práticas de sexo seguro, isoladamente. A profilaxia de pré-exposição não parece levantar problemas de toxicidade, resistência aos anti-retrovirais, ou de adesão a

práticas de sexo seguro.

- Uma revisão sistemática que incluiu 2.500 homens que fazem sexo com homens, em que o estado VIH do outro elemento do casal é desconhecido, com elevado risco de aquisição de infeção VIH-1, e avaliou a combinação TDF-FTC um comprimido por dia, adicionada a melhores práticas de sexo seguro, como profilaxia pré-exposição, demonstrou benefício adicional em relação às melhores práticas de sexo seguro, isoladamente.

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;
2. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367:399–410;
3. Revisão sistemática sobre a eficácia e segurança de Truvada® (Emtricitabina/Tenofovir disoproxil) como profilaxia de pré-exposição da infeção por VIH no adulto. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Gilead Sciences, Lda. 30 de Maio de 2018;
4. Fonner V, Dalgligh S, Kennedy C, Baggaley R, O'Reilly K, Koehlin F et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016, 30:1973–1983;
5. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363:2587–2599;
6. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237-46;
7. McCormack S, Dunn D, Desai M, Dolling D, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 53–60;
8. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, et al. Uptake of preexposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:820–829;
9. Liu A, Cohen S, Vittinghoff E, Anderson P, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. Pre-exposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal and Community-Based Sexual Health Services. *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):75-84.