



R1

08/01/2020

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA  
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

## PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO

### 1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo

#### 1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa Gilead Sciences Farmaceutica do Brasil Ltda. solicitou registro do produto Descovy (entricitabina + hemifumarato de tenofovir alafenamida), comprimido revestido, 200 mg + 25 mg, na vigência da RDC nº 60/2014.

Cada comprimido revestido contém 200 mg de entricitabina e 25 mg de tenofovir alafenamida (na forma de 28 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida). Excipientes: Celulose microscristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e azul de indigotina laca de alumínio.

Apresentação registrada: (200,0 + 25,0) MG COM REV CT FR PLAS HDPE OPC X 30.

#### 1.2. Informações gerais do medicamento

O medicamento é de venda sob prescrição médica e de uso oral.

##### a) Indicações terapêuticas

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 infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV 1).

##### b) Modo de administração e posologia

O medicamento deve ser administrado 1 comprimido (200/25 mg) uma vez ao dia em conjunto com o terceiro agente no regime de tratamento do HIV-1 (dolutegravir, efavirenz, maviroque, nevirapina, rilpivirina, raltegravir).

#### 1.3. Locais de fabricação do medicamento

Os locais envolvidos na fabricação do medicamento estão descritos a seguir.



Razão Social	Endereço	País	Responsabilidade
Patheon Inc.	2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9	Canadá	Fabricação do medicamento, embalagem primária e embalagem secundária
AndersonBrecon Inc.	4545 Assembly Drive, Rockford, Illinois (IL) 61109	EUA	Embalagem secundária
Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda	Avenida Dr. Chucri Zaidan, Morumbi Tower, nº 1240, 15º andar, Cj 1502, Vila São Francisco	Brasil	Importação

O Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha/ forma farmacêutica do medicamento, emitido pela Anvisa, estava válido no momento da concessão do registro.

## 2. Dados de tecnologia farmacêutica

### 2.1. Caracterização, controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo (IFA)

#### IFA Entricitabina:

Para verificação da estrutura e de outras características do IFA, o fabricante de fármaco realizou os testes de espectro da massa, RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia infravermelha e ultravioleta.

O controle de qualidade do IFA atende às especificações internas para os testes de aparência, identificação, clareza da solução, teor de água, pureza enantiomérica, teor, teor de impurezas, metais pesados, resíduo por ignição, impurezas voláteis orgânicas e tamanho de partícula.

Os testes, especificações e métodos analíticos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do IFA.

As validações dos métodos analíticos do IFA foram e consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente.

Em relação à isomeria, o ensaio de pureza enantiomérica faz parte das especificações de qualidade do IFA e é determinado com um método HPLC quiral.

O fármaco exibe polimorfismo. Uma única forma polimórfica é produzida considerando o processo produtivo.



A substância ativa é estável à 25°C/60% UR por 24 meses, conforme estudos de estabilidade apresentados.

Quanto à sensibilidade à luz, a substância ativa não é fotossensível.

### **IFA hemifumarato de tenofovir alafenamida:**

Para verificação da estrutura e de outras características do IFA, o fabricante de fármaco realizou os testes de espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$ ), espectrometria de massas, análise elementar, espectroscopia de absorção ultravioleta e cristalografia de raios-X.

O controle de qualidade do IFA atende às especificações internas para os testes de aparência, identificação, clareza da solução, teor de água, teor, teor de impurezas, teor de ácido fumárico, solventes residuais e ponto de fusão.

Os testes, especificações e métodos analíticos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do IFA.

As validações dos métodos analíticos do IFA foram realizadas pela empresa fabricante do fármaco e consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente.

Em relação à isomeria, a estrutura molecular e a configuração absoluta dos três centros quirais do hemifumarato de tenofovir alafenamida foram confirmadas pela difração dos raios-X de cristal único.

Em relação ao polimorfismo, a forma foi caracterizada por difração de pó por raios-X, calorimetria de varrimento diferencial (DSC) e análise térmica gravimétrica.

A substância ativa é estável sob refrigeração (2°C – 8°C) por até 36 meses, conforme estudos de estabilidade apresentados.

Quanto à sensibilidade à luz, a substância ativa não é sensível à luz.

### **2.2. Processo de fabricação do medicamento e controles em processo**

A empresa apresentou dados de produção e controle de qualidade dos lotes que demonstraram adequadamente a consistência do processo de fabricação.

### **2.3. Controle de qualidade do produto acabado**

O controle de qualidade do medicamento atende às especificações internas para os testes de aparência, identificação, teor de água, teor, teor de produtos de degradação, uniformidade das unidades de dosagem, dissolução e exame microbiológico.

Os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do medicamento.



As validações dos métodos analíticos do medicamento foram realizadas e consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente.

### **Estabilidade e compatibilidade do medicamento**

O produto é acondicionado em frasco branco de 60 mL de polietileno de alta densidade (HDPE) e tampa de rosca contínua de polipropileno (PP) à prova de crianças com um revestimento de folha de alumínio ativado por indução. Cada frasco contém 30 comprimidos, um espiral de poliéster para minimizar a quebra dos comprimidos durante o transporte e um dessecante de sílica-gel para proteger os comprimidos da umidade.

Os dados do estudo de estabilidade acelerado e de longa duração forneceram suporte ao prazo de validade para o produto, de 24 meses à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Foram apresentados os dados de estabilidade em uso. O produto é estável por até 30 após aberto.

Os dados do estudo de fotoestabilidade comprovam que o produto é fotoestável.

## **3. Dados de segurança e eficácia**

### **3.1. Mecanismo de ação**

Tenofovir Alafenamide (TAF) – o TAF é um profármaco de fosforoamidato do TFV (análogo ao monofosfato de 2'-desoxiadenosina). O TAF pode permear as células e, dada a estabilidade plasmática e ativação intracelular pela catepsina A, o TAF é mais eficiente do que o TDF em carregar o TFV para células mononucleares do sangue periféricas (PBMCs) (incluindo linfócitos, macrófagos e outras células alvos do HIV). O TFV intracelular é subsequentemente fosforilado para o metabólito farmacologicamente ativo TFV-DP. O TFV-DP inibe a replicação do HIV por meio da incorporação no DNA viral pela transcriptase reversa do vírus, o que resulta em uma terminação da cadeia do DNA. Em estudos de atividade virológica *in vitro*, o TAF apresentou o mesmo perfil de resistência virológica que o TFV.

Entricitabina (FTC) – um ITRN, é convertida intracelularmente, por três reações de fosforilação, ao seu anabólito ativo fosforilado, a FTC-TP. A FTC-TP inibe polimerases virais pela competição de ligação direta com o substrato desoxirribonucleotídeo natural (trifosfato de desoxicidina) e, após a incorporação em DNA, por terminação da cadeia do DNA. A FTC tem atividade específica para o HIV (HIV-1 e HIV-2) e o HBV. A FTC-TP é um inibidor muito fraco de polimerases de DNA de mamíferos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  e polimerase de DNA mitocondrial (mtDNA)  $\gamma$ . Não houve evidência de toxicidade em mitocôndrias *in vitro* e *in vivo*.

### **3.2. Estudos não clínicos**

#### **3.2.1 – Introdução**

As informações não clínicas incluem estudos de farmacodinâmica primária, secundária, segurança farmacológica, farmacocinética e toxicologia.

Programas abrangentes não clínicos de farmacologia/virologia, farmacocinética e toxicologia foram realizados com FTC e TAF. Um pequeno número de estudos-chave foi realizado por meio da combinação de FTC e TDF, e EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya). As combinações desses agentes não são antagonistas e são sinérgicas nos estudos *in vitro* das células.



Os perfis de toxicidade dos agentes diferem substancialmente, sem toxicidade sobreposta clinicamente significativa. Dado que os perfis dos órgãos alvo são diferentes e como não há evidências de genotoxicidade, carcinogenicidade ou toxicidade reprodutiva, é improvável que a administração da combinação de FTC/TAF introduza novas toxicidades ou que aumente as toxicidades conhecidas dos agentes individuais.

### 3.2.3 Farmacologia

#### *Farmacodinâmica primária*

A combinação em dose fixa (CDF) de F/TAF contém dois agentes ativos antivirais (FTC e TAF). A entricitabina (FTC), um ITRN, é um análogo sintético do nucleosídeo pirimidina que ocorre naturalmente, 2'-desoxicitidina. A FTC é convertida intracelularmente por três reações de fosforilação em seu anábolo ativo trifosforilado, FTC-TP. A entricitabina trifosfato inibe polimerases virais, inclusive a transcriptase reversa (RT) do HIV-1 pela competição de ligação direta com o substrato desoxirribonucleotídeo natural (trifosfato de desoxicitidina; dCTP) e, após a incorporação em DNA, por terminação da cadeia do DNA. A EC<sub>50</sub> da FTC com relação a cepas laboratoriais adaptadas de HIV-1 variou de 0,001 a 0,62 µM, dependendo o tipo de célula e da cepa de vírus usados no estudo (referências da literatura apresentadas pela empresa). Com isolados clínicos de HIV-1, os valores de EC<sub>50</sub> variaram de 0,002 a 0,028 µM (referências da literatura apresentadas pela empresa).

O tenofovir alafenamida (TAF) é relativamente estável no plasma humano (t<sub>1/2</sub> ~90 minutos *in vitro* – referência da literatura apresentada pela empresa – e 25-40 minutos em estudos clínicos), mas é rapidamente convertido em TFV dentro das células. A avaliação do metabolismo intracelular do TAF em diversos tipos de células do sistema imunológico, incluindo o grupamento de diferenciação 4 (CD4)+ células T, linfócitos e macrófagos, demonstrou a conversão eficiente do pró-fármaco no metabólito ativo TFV-DP. Após a liberação do pró-fármaco do TAF, o TFV é metabolizado intracelularmente no metabólito ativo, TFV-DP. O difosfato de tenofovir inibe as polimerases de HIV-1, HIV-2 e HBV, bem como o RT de HIV-1 que compete com a desoxiadenosina trifosfato (dATP) pela incorporação em DNA nascente e encerra o alongamento da cadeia de DNA viral durante o processo de transcrição reversa retroviral, bloqueando, assim, de forma efetiva, a replicação e disseminação de HIV infeccioso (referência da literatura enviada pela empresa). A constante de inibição cinética (K<sub>i</sub>) do TFV-DP contra a transcriptase reversa do HIV-1 (síntese de DNA direcionada por ácido ribonucleico [RNA]) é de 0,02 µM, mais de 200 vezes menor que sua K<sub>i</sub> para polimerase de DNA humano α e mais de 3.000 vezes menor que seus valores de K<sub>i</sub> para polimerases de DNA humano β e γ (referência da literatura enviada pela empresa). O TAF exibe uma potente atividade anti-HIV em células linfoides T, PBMCs humanas primárias e macrófagos com valores de EC<sub>50</sub> variando de 3 a 14 nM.

#### *Farmacodinâmica secundária*

No caso da FTC, nenhuma citotoxicidade foi observada *in vitro* em células PBMCs, MT-2, HepG2, CEM, MOLT-4 e Vero em concentrações de até 100 µM.

Para TFV, em PBMCs humanas quiescentes, nenhum efeito citotóxico foi detectado em concentrações de até 100 µM.

A baixa citotoxicidade *in vitro* do TFV também foi demonstrada em células hepáticas humanas (HepG2), células humanas de proliferação de músculo esquelético e células epiteliais tubulares renais quiescentes (estudo P4331-00037). Além disso, o TFV não demonstrou toxicidade em células progenitoras hematopoiéticas mieloides e eritroides *in vitro*. Em PBMCs humanas e em linfócitos T, TFV demonstrou baixa citotoxicidade, com CC<sub>50</sub> > 1 mM. De maneira semelhante, o TFV não demonstrou nenhum efeito sobre células progenitoras hematopoiéticas *in vitro* (estudo PC-120-2016).



O tenofovir alafenamida demonstrou baixa citotoxicidade em PBMCs em repouso e em divisão, em células T linfoblastoides e em células hepáticas, fornecendo uma seletividade  $\geq 1997$  vezes maior em relação à atividade antiviral em linhas de células T linfoblastoides.

Ao contrário de TFV, TAF não interagiu com os transportadores de ânions orgânicos renais 1 ou 3 (OAT1 ou OAT3) e não exibiu citotoxicidade dependente de OAT em células epiteliais renais humanas que expressam transitoriamente esses transportadores. Além disso, o índice de seletividade – SI (considerando CC50 em células renais HEK293 que expressam OAT1 ou OAT3 relacionados a EC50 em linfócitos T CD4+ primários) para TAF (29.000 e 4.270, respectivamente) foi muito mais alto do que para TFV (14 e 82, respectivamente). Portanto, é pouco provável que TAF se acumule nos túbulos proximais renais de uma forma dependente de OAT, suportando o potencial para um perfil de segurança renal melhorado.

A combinação de TFV e FTC foi analisada para citotoxicidade em células MT-2 e HepG2. Não foi observada citotoxicidade nas concentrações mais altas testadas, até 50  $\mu\text{M}$  de TFV e 5  $\mu\text{M}$  de FTC (estudos PC-164-2002 e TX-104-2001).

As células HepG2 foram expostas à FTC e ao TFV (bem como a outros nucleosídeos), isoladamente ou em combinação. O tenofovir e a FTC, isolados ou combinados entre si ou com outros nucleosídeos, não tiveram efeitos dependentes de tempo ou de concentração sobre a citotoxicidade (contagens de células) ou sobre os parâmetros mitocondriais em células hepáticas HepG2.

O tenofovir alafenamida não causou depleção específica do mtDNA em células HepG2 em concentrações de até 1,0  $\mu\text{M}$ , um nível que excede a exposição clínica máxima sistêmica da dose de 25 mg de TAF em mais de duas vezes ( $C_{\text{máx}} = 0,48 \mu\text{M}$ ; Estudo GS-US-120-0104).

#### *Farmacologia de segurança*

Uma gama completa de estudos de segurança farmacológica com entricitabina não revelou efeitos adversos relacionados com o tratamento em qualquer sistema de órgãos em níveis de exposição sistêmica muito mais elevados do que os previstos em pacientes com a dose clínica recomendada (de 10 a mais de 50 vezes) (estudos TPZZ/92/0056; TPZZ/93/0001; TPZZ/93/0119; TPZZ/92/0057). Nenhum efeito sobre o sistema cardiovascular foi relatado em cães anestesiados que receberam uma dose cumulativa de 38,5 mg/kg de FTC via intravenosa ao longo de um período de uma hora (estudo TPZZ/92/0076). Além disso, não houve anormalidades relatadas nos dados de ECG obtidos dos estudos de toxicidade com repetição de dose em macacos, nos quais as exposições de AUC foram até 26 vezes maior do que em humanos que receberam a dose de 200 mg (estudos TOX600; TOX627; TOX032).

O tenofovir alafenamida foi avaliado em estudos de segurança farmacológica dos sistemas nervoso central, renal, gastrointestinal e cardiovascular de ratos.

A IC<sub>50</sub> do efeito inibitório do TAF sobre a corrente de potássio de hERG foi estimada como maior que 10  $\mu\text{M}$ , muito acima da exposição humana (estudo PC-120-2005). Nenhum efeito adverso foi detectado no SNC de ratos que receberam a dose de 1.000 mg/kg (estudo R990188), no sistema renal de ratos que receberam a dose de 1.000 mg/kg (estudo R990186) ou no sistema cardiovascular de cães que receberam a dose de 100 mg/kg (estudo D2000006). Houve esvaziamento gástrico reduzido em ratos que receberam a dose de 1.000 mg/kg, mas não com a dose de 100 mg/kg (estudo R990187).

Embora o TAF tenha mostrado potencial de prolongar o intervalo PR no estudo de 39 semanas com cães, com 18/12 mg/kg/dia, a leve alteração foi associada à redução de ganho de peso, toxicidade óssea e renal e reduções significativas em triiodotironina (T3).

#### *Interações medicamentosas farmacodinâmicas*

Estudos *in vitro* mostraram que a entricitabina foi eliminada, principalmente, inalterada por meio da excreção renal. Com base nesse fato, é improvável que este ativo participe de interações



medicamentosas metabólicas relevantes clinicamente. Estudos realizados com FTC mostraram que este ativo não inibe a CYP humana e não se apresentar como indutor.

O tenofovir alafenamida não é um inibidor ou indutor da maioria das enzimas CYP e da UGT1A1. No entanto, é um fraco inibidor da CYP3A. Nas concentrações clinicamente relevantes, é pouco provável que o TAF afete a atividade hepática da CYP3A. Tenofovir alafenamida tem pouca probabilidade de ser o responsável pelas interações medicamentosas mediadas pelo transportador. Como o TAF é um substrato dos transportadores de efluxo intestinal P-gp e BCRP e dos transportadores da captação hepática OATP1B1 e OATP1B3, a exposição ao TAF pode ser afetada por inibidores e/ou indutores dos transportadores de efluxo intestinal e inibidores ou polimorfismos genéticos de OATPs.

### 3.2.4 - Farmacocinética

#### *Absorção*

A farmacocinética de dose única de entricitabina foi estudada em camundongos (TEIN/93/0003, TEIN/93/0004; IUW00101), ratos, e macacos *Cynomolgus* (IUW00301, TEZZ/93/0019). Nessas espécies, a FTC foi rapidamente e amplamente absorvida com a biodisponibilidade oral variando entre 58% e 97% em um intervalo de dose de 10 a 600 mg/kg.

Os parâmetros de farmacocinética de dose múltipla da FTC foram obtidos dos estudos de toxicidade de dose repetida em camundongos (80 a 3.000 mg/kg/dia; TOX109; IUW00701; TOX599; TOX628), ratos (60 a 3.000 mg/kg/dia; TOX108; TOX097), e macacos (40 a 2.000 mg/kg/dia; TOX600; TOX627; TOX032) que receberam a dose por períodos de três dias a 104 semanas. Em geral, não houve diferenças significativas na farmacocinética após doses únicas e múltiplas. A exposição sistêmica à FTC ( $C_{\text{máx}}$  e AUC) aumentou quase proporcionalmente à dose e foi semelhante para fêmeas e machos.

A farmacocinética plasmática de dose única de tenofovir desopoxila e/ou tenofovir alafenamida foi avaliada após a dosagem de TAF pela administração de GS-7340-02 ou GS-7340-03 a camundongos CD-1 machos ou de GS-7340-03 para camundongos 001178-W machos e fêmeas por gavagem oral (AD-120-2014 e AD-120-2016), para ratos por gavagem oral (R990130, AD-120-2015, R2000065), para cães por administração intravenosa (IV) em bolus de GS-7340-02 ou administração oral de TAF como base livre, seu diastereoisômero GS-7339, a mistura GS-7171 ou GS-7340-02 em condições de jejum e não jejum (99-DDM-1278-001-PK). Tenofovir alafenamida não foi detectado em nenhum dos estudos com ratos. Além disso, os perfis farmacocinéticos do plasma para TAF e TFV e as concentrações de TFV nas PBMCs foram determinados em macacos rhesus após uma dose oral única de GS-7340-02 (P2000087). O TAF é gerado em exposições suficientes em espécies não clínicas escolhidas para avaliação de toxicologia. Assim como a permeabilidade dependente de dose observada *in vitro*, a biodisponibilidade oral do TAF aumentou com o aumento da dose em cães, e a biodisponibilidade oral observada foi de 14,3% com a dose de 10 mg/kg. Após uma dose oral de [ $^{14}\text{C}$ ]TAF a um cachorro com ducto biliar canulado (BDC), aproximadamente 65% do medicamento absorvido foi hepaticamente extraído. Isso foi consistente com a extração hepática estimada a partir do estudo de estabilidade *in vitro* em frações (60,5%) sobrenadantes (S9) pós-mitocondriais (9.000 x g) em tecido hepático canino.

A farmacocinética de dose múltipla do TFV foi caracterizada em um estudo de farmacocinética com a administração oral de TAF em cães (AD-120-2033) e em estudos toxicocinéticos após a administração oral de TAF em camundongos (TX-120-2007), ratos (R990182, TOX-120-002), cães (D990175-PK; TOX-120-002) e macacos (P2000114-PK). Após a repetição de dose em camundongos ou macacos por até 13 semanas ou 4 semanas, respectivamente, não houve acúmulo de TFV. Houve leve acúmulo (de até ~3 vezes) de TFV em ratos e cães que receberam as doses por até 26 e 39 semanas, respectivamente.

#### *Distribuição*



A ligação proteica da entricitabina foi muito baixa (< 5%) no plasma de camundongos, coelhos, macacos e humanos (TBZZ/93/0025).

A distribuição tecidual de [<sup>14</sup>C]FTC foi caracterizada em ratos e macacos *Cynomolgus* após uma única dose oral de 200 mg/kg (TOX092 e TOX063, respectivamente). A entricitabina foi amplamente distribuída no corpo, com concentrações mensuráveis encontradas em todos os tecidos no período de uma hora após a administração oral; as concentrações mais elevadas foram encontradas nos rins e fígado. As concentrações teciduais diminuíram paralelamente às concentrações plasmáticas, sem indicação de acúmulo em nenhum tecido analisado. Praticamente, não houve radioatividade restante no corpo no período de 72 horas após a administração. As concentrações nos tecidos do SNC foram de 2% a 10% da concentração no plasma.

Os parâmetros de farmacocinética da FTC em animais prenhes pareceram ser semelhantes àqueles relatados para animais não prenhes.

Como o tenofovir alafenamida é altamente instável no plasma de roedores devido à clivagem hidrolítica de esterases plasmáticas, o nível de ligação do TAF no plasma só poderia ser determinado no plasma de cães e humanos *in vitro* (AD-120-2026). A ligação proteica *in vitro* do TAF foi moderada no plasma de cães e humanos, com valores percentuais sem ligação de 48,0% e 46,8%, respectivamente. Esses valores *in vitro* foram maiores que aqueles observados em diversos estudos *ex vivo* em humanos com o percentual médio sem ligação do TAF variando de 14% a 23% em todos os indivíduos (GS-US-120-0108 e GS-US-120-0114). Visto que os resultados *ex vivo* devem ser mais clinicamente relevantes que os valores *in vitro*, o percentual sem ligação de TAF de 20% foi utilizado para as avaliações das possíveis de interações medicamentosas.

A ligação proteica do TFV foi muito baixa (< 10%) no plasma e soro humanos e de outras espécies analisadas (P0504-00039).

Após a administração oral de [<sup>14</sup>C]TAF em camundongos (AD-120-2011), ratos (AD-120-2020) e cães (AD-120-2009 e D990173-BP), a radioatividade derivada do [<sup>14</sup>C]TAF foi amplamente distribuída à maioria dos tecidos de todas as espécies. Consistente com a alta extração hepática, altos níveis de radioatividade foram observados no fígado, além dos rins. Baixos níveis de radioatividade foram observados no cérebro e testículos de camundongos. Nenhuma ligação à melanina foi observada em ratos ou camundongos. Estudos de distribuição em cães mostraram radioatividade relacionada a <sup>14</sup>C de 5,7 a 15 vezes maior nos tecidos linfóides (linfonodos ilíacos, axilares, inguinais e mesentéricos, bem como o baço) 24 horas após a administração de uma dose de [<sup>14</sup>C]-TAF equivalente à de [<sup>14</sup>C]-TDF.

Embora o acúmulo de TFV tenha sido observado após a administração de doses múltiplas de TAF como GS-7340-02, com doses de até 200 mg/kg/dia, em ratas prenhes no estudo de determinação do intervalo (TX-120-2001), nenhum acúmulo de TAF e TFV foi observado, com dose de até 250 mg/kg/dia, no estudo de desenvolvimento embrionário/fetal (TX-120-2002). Nenhum acúmulo ocorreu em coelhas prenhes no estudo de determinação do intervalo (TX-120-2004) ou no estudo de desenvolvimento embriológico/fetal (TX-120-2005).

Estudos de transferência placentária foram realizados para TFV (macacos rhesus, 96-DDM-1278-005) e FTC (camundongos e coelhos, TOX103 e TOX038). Ambos os medicamentos são transferidos pela placenta, mas não se concentraram nos tecidos fetais. As razões de exposição fetal/materna, determinadas nos dias adequados de gestação (GDs) pelas concentrações séricas de TFV e pelas concentrações de FTC no plasma e no sangue do cordão umbilical, foram de ≤ 0,5.

### *Metabolismo*

A entricitabina não está sujeita a um metabolismo significativo por enzimas CYP. A geração de um metabólito sulfóxido secundário (~1%) (M1 e/ou M2) foi catalisada por CYP3A4, e estudos de inibição indicaram que pelo menos uma outra enzima, possivelmente flavina contendo monooxigenase, pode desempenhar alguma função. Um metabólito glicuronídeo direto secundário, M3, também foi



detectado. Estudos em camundongos, ratos e macacos *Cynomolgus* mostraram que FTC está sujeita ao metabolismo de Fase I (oxidação em um sulfóxido diastereoisômero) e certa conjugação direta (glicuronidação do grupo hidroximetil) como vias metabólicas secundárias.

Os perfis metabólicos do TAF foram determinados no plasma, na urina, nas fezes, nos rins, no fígado e nos cornetos nasais de camundongos (AD-120-2012), no plasma, na urina, na bile e nas fezes de ratos (AD-120-2021) e no plasma, na urina, na bile, nas fezes, nos ossos e no fígado de cães (AD-120-2008). Os perfis metabólicos também foram determinados no plasma, na urina e nas fezes de humanos, após a administração de uma única dose oral de [<sup>14</sup>C]TAF (GS-US-120-0109). Com base nos resultados do camundongo, rato, cão e humano, uma via de biotransformação proposta foi resumida: o tenofovir alafenamida está sujeito ao metabolismo intracelular para TFV, que é posteriormente fosforilado nos anabólitos TFV-MP e TFV-DP, com TFV-DP sendo a forma farmacologicamente ativa. A ativação metabólica intracelular do TAF nas PBMCs ou em outros tecidos linfáticos envolve a conversão do TFV pela catepsina A (CatA). Em contraste com PBMCs, o TAF é hidrolisado especialmente pela carboxilesterase 1 em hepatócitos primários.

### *Excreção*

A via primária de eliminação de [<sup>3</sup>H]FTC e [<sup>14</sup>C]FTC foi por meio de excreção renal do medicamento precursor após administração oral e intravenosa em camundongos, ratos e macacos *Cynomolgus* (TEIN/93/0015, TOX063, TEIN/93/0016 e TOX092, respectivamente). A maior parte da FTC recuperada nas fezes após administração oral representa, muito provavelmente, o medicamento não absorvido, em vez da excreção biliar. Embora a FTC seja metabolizada apenas até um nível secundário, seus metabólitos também são excretados por meio dos rins.

Após a administração oral de [<sup>14</sup>C]TAF em camundongos, ratos e cães, a maior parte do radiofármaco é recuperada nas fezes ou urina, no caso de todas as espécies (AD-120-2011; AD-120-2020; AD-120-2007). Em ratos com duto biliar canulado, valores médios de 72,6%, 23,2% e 2,11% da radioatividade administrada foram excretados nas fezes, urina e bile, respectivamente, em 168 horas após a dose. Em cães com duto biliar canulado, valores médios de 42,7%, 26,5% e 14,0% da radioatividade administrada foram excretados nas fezes, na urina e bile, respectivamente, no decorrer de 168 horas após a dose. A recuperação da radioatividade na urina e bile de ratos com duto biliar canulado indicou que ao menos 25% da dose foi absorvida.

A excreção renal é a via sistêmica primária de eliminação de TFV em todas as espécies pré-clínicas testadas. Após a administração intravenosa de [<sup>14</sup>C]TFV, a maior parte da radioatividade foi recuperada na urina de ratos e cães, com 85,2%, em até 24 horas, e 70,03%, em até 48 horas, respectivamente (96-DDM-1278-001; 96-DDM-1278-002).

O tenofovir foi excretado no leite materno de ratas e macacas rhesus lactantes após a administração de TDF (R990202-PK; P2000116).

### *Interações medicamentosas farmacocinéticas in vitro e outros Estudos Farmacocinéticos*

A entricitabina não inibiu as atividades catalisadas por CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A em frações microsossomais hepáticas humanas. FTC não demonstrou inibição da glicuronidação da 7-hidroxycumarina, um substrato de UGT geral. FTC também não ativou AhR ou PXR humano em concentrações de até 50 µM (AD- 162-2005).

Estudos *in vitro* indicam que a FTC não é um substrato ou inibidor de nenhum dos transportadores testados, exceto no caso em que ela é um substrato de OAT3.

O potencial do TAF e TFV de inibir o metabolismo de medicamentos mediado por CYP de humanos foi analisado *in vitro* por meio de frações microsossomais hepáticas e atividades enzimáticas seletivas (AD-120-2003 e V990172-104). TAF foi um fraco inibidor da oxidação mediada por CYP3A de midazolam ou testosterona. Tenofovir a 100 µM não inibiu CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 e



CYP3A. O potencial do TAF de ser um inibidor baseado no mecanismo das enzimas CYP humanas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 foi avaliado (AD-120-2040). Não houve nenhuma evidência de inibição dependente de tempo ou de cofator de qualquer enzima por TAF, com a alteração máxima da atividade de 17,4% com CYP2C8 em relação ao controle.

A indução de CYP, P-gp, RNAm de UGT1A1 e da atividade de CYP pelo TAF foi avaliada em cultura de hepatócitos humanos de três doadores separados, tratados com 1, 10 e 100  $\mu\text{M}$  de TAF uma vez por dia, durante três dias consecutivos (AD-120-2032). A concentração de 100  $\mu\text{M}$  foi tóxica e afetou a viabilidade celular. Em concentrações não citotóxicas de TAF (1 e 10  $\mu\text{M}$ ), nenhum aumento relevante nos níveis de RNAm e nas atividades da CYP foi observado. Após o tratamento com 10  $\mu\text{M}$  de TAF, os níveis de RNAm de CYP1A2 e CYP3A4 aumentaram de 3,0 a 8,3 vezes, o que corresponde a 3% e 6% dos níveis de indução observados com os respectivos controles positivos. Portanto, o TAF mostrou pouco ou nenhum potencial de indução de CYP a uma concentração clinicamente relevante. Nenhuma indução significativa de RNAm de P-gp e UGT1A1 foi observada (menor que o dobro).

TAF e o TFV têm pouca probabilidade de serem responsáveis por interações medicamentosas mediadas por transportadores, já que não inibem nenhum dos transportadores testados em concentrações clinicamente relevantes.

Um aumento na absorção de TAF foi observado na presença de inibidores do transporte de efluxo, CsA ou COBI, em estudos *in vitro* e *in vivo* (cães).

A exposição ao TAF pode ser afetada por inibidores dos transportadores OATP1B1 e OATP1B3.

### 3.2.5 - Toxicologia

#### *Toxicidade de dose única*

A entricitabina demonstrou toxicidade aguda mínima nos roedores ( $\text{LD}_{50}$  oral > 4000 mg/kg e  $\text{LD}_{50}$  IV > 200 mg/kg; TTEP/93/0020; TTEP/93/0023; TTEP/93/0021; TTEP/93/0024).

O nível de efeito não observado (NOEL) de dose única para uma única dose oral de TAF como GS-7340-02 em ratos foi determinado como > 1000 mg/kg (R990200). O NOAEL em cães que receberam uma única dose de TAF foi 30 mg/kg (sinais clínicos relacionados ao tratamento, lesões renais em 90 e 270 mg/kg D990181).

#### *Toxicidade de doses repetidas*

Os estudos de toxicidade de dose repetida por via oral foram realizados com entricitabina em camundongos (4 semanas [TOX599 e TOX599 adendo] e 26 semanas [TOX022 e TOX628]), ratos (13 semanas [TOX097]) e macacos *Cynomolgus* (4 semanas [TOX600 e adendo de TOX600], 13 semanas [TOX627], e 52 semanas [TOX032]).

Alterações nos parâmetros de glóbulos vermelhos (RBC) ocorreram na dose mais alta em estudos de 1 e 6 meses com camundongos, 3 meses com ratos e 12 meses com macacos.

Os NOELs para o período de tratamento mais longo em cada espécie foram 500 mg/kg/dia em camundongos (6 meses), 600 mg/kg/dia em ratos (3 meses) e 200 mg/kg/dia em macacos (12 meses).

As exposições baseadas nos valores da AUC plasmática nas doses de NOEL nos animais foram de aproximadamente 27 vezes (camundongos), 27 vezes (ratos) e 7,5 vezes (macacos) maiores do que a AUC em pacientes tratados com FTC uma vez ao dia com 200 mg na CDF de EVG/COBI/FTC/TDF.

A toxicidade de dose oral repetida de TAF foi estudada em camundongos (2 semanas [TX-120-2006] e 13 semanas [TX-120-2007]), ratos (6-7 dias [R2000044; R000139], 4 semanas [R990182] e 26 semanas [TOX-120-001]), cães (4 semanas [D990175] e 39 semanas [TOX-120-002]) e macacos (4 semanas [P2000114]). Em estudos crônicos, rins (cariomegalia, degeneração tubular) e ossos (atrofia da metáfise do osso canceloso) foram os principais órgãos-alvo. TAF também pareceu aumentar os marcadores bioquímicos de metabolização óssea e diminuição de 1, 25-diidroxi e 25-hidroxivitamina D3 séricos em doses em ratos e cães. Cariomegalia tubular renal foi observada em ratos e cães que



receberam TAF por via oral. Áreas focais de basofilia tubular cortical renal mínima e cariomegalia nuclear mínima associada estavam presentes em ratos que receberam 400 mg/kg/dia durante 4 semanas e 100 mg/kg/dia durante 26 semanas. Cariomegalia e/ou basofilia tubular renal foram observadas em cães que receberam 3 e 10 mg/kg/dia durante 4 semanas e cães que receberam 6 ou 18/12 mg/kg/dia por pelo menos 13 semanas.

A atrofia da metafase do osso canceloso foi observada em ratos que receberam 100 mg/kg/dia de TAF por 26 semanas. TAF também aumentou os marcadores bioquímicos de metabolização óssea e diminuição de 1,25-diidrôxi e 25-hidroxivitamina D3 séricos em ratos ( $\geq 25$  mg/kg/dia) e cães ( $\geq 37,5$  mg/kg/dia por 6 dias).

### *Carcinogenicidade*

De acordo com o Comitê dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) (EMA/CHMP/SAWP/629722/2012; EMEA/H/SA/2410/1/2012/1) e com o FDA (ID de referência 3161161), nenhum estudo de carcinogenicidade com TAF está planejado, devido à falta de exposição ao TAF em ratos e em camundongos TgRasH2 e à baixa exposição ao TFV em ratos e camundongos, em comparação aos mesmos estudos nos quais o TDF foi administrado. Os dados de carcinogenicidade foram fornecidos com o TDF.

Nos estudos de carcinogenicidade de entricitabina a longo prazo, nenhum aumento na incidência do tumor relacionado ao medicamento foi encontrado em camundongos em doses de até 750 mg/kg/dia (23 vezes a exposição sistêmica humana na dose terapêutica TOX109) ou em ratos em doses de até 600 mg/kg/dia (28 vezes a exposição sistêmica humana na dose terapêutica; TOX108).

Estudos de carcinogenicidade oral a longo prazo de tenofovir desopoxila em camundongos e ratos foram realizados em exposições de até aproximadamente 10 vezes (camundongos) e 4 vezes (ratos) às observadas em humanos com a dose terapêutica de 300 mg na CDF de EVG/COBI/FTC/TDF (M990205; R990204). Os camundongos fêmeas apresentaram baixa incidência de adenomas hepáticos na dose mais alta de 600 mg/kg/dia. Os ratos não demonstraram nenhum potencial carcinogênico no estudo a longo prazo.

### *Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento*

Nenhum estudo peri/pós-natal com TAF está planejado com base no aconselhamento científico adotado pelo CHMP (EMA/CHMP/SAWP/214541/2013; EMEA/H/SA/2410/1/FU/1/2013/1) e pelo FDA (ID de referência: 3231054). Assim como ocorre com a justificativa para o estudo de carcinogenicidade, existe a impossibilidade de medir concentrações plasmáticas de TAF em ratos e a exposição ao TFV depois que a administração de TAF diminuiu em relação ao que já foi testado no estudo peri/pós-natal do TDF. Os estudos peri/pós-natal com TDF caracterizaram, de forma clara, a possível toxicidade pós-natal do TFV.

A entricitabina não afetou a fertilidade em ratos machos em aproximadamente 140 vezes ou em camundongos machos e fêmeas em exposições aproximadamente 60 vezes maiores que a dose terapêutica em humanos (TTEP/95/0028; TOX036). Não houve nenhum efeito adverso nos estudos de EFD em camundongos em exposições aproximadamente 60 vezes maiores e em coelhos em exposições aproximadamente 120 vezes maiores do que as exposições na dose terapêutica humana (TOX037; TOX038). No estudo PPND em camundongos, as fêmeas F1 que receberam 1000 mg/kg/dia tiveram ciclos estrais ligeiramente maiores do que os controles, mas a fertilidade foi normal na prole exposta diariamente desde antes do nascimento (no útero) até a maturação sexual em exposições diárias aproximadamente 60 vezes maiores do que as exposições na dose terapêutica humana (TOX039). O NOAEL para estudos EFD em camundongos e coelhos foi de 1000 mg/kg/dia, o mesmo que o NOAEL dos estudos PPND em camundongos.



Os estudos de dose repetida com FTC não afetaram o desenvolvimento dos sistemas de órgãos, e os NOELs reprodutivo e de desenvolvimento para FTC alcançaram níveis de exposição bem acima das exposições humanas. FTC é aprovada para uso em bebês (a partir dos quatro meses de idade), crianças, adolescentes e adultos. Nenhum estudo específico de toxicidade juvenil é considerado justificado com FTC.

Os dados do estudo de fertilidade em ratos com a administração oral de TAF fumarato (GS-7340-03) (TX-120-2012) indicam diminuição de peso corporal em machos e fêmeas relacionada à dose, mas nenhuma alteração relacionada ao medicamento nos desfechos de fertilidade masculina ou feminina, incluindo índice de acasalamento, índice de fertilidade, movimentação de espermatozoides, concentração de espermatozoides, número de corpos lúteos, locais de implantação, reabsorções precoces e tardias e fetos vivos em doses de até 160 mg sem equivalentes de base/kg/dia. O NOAEL do TAF para toxicidade reprodutiva e embrionária precoce foi 160 mg/kg/dia.

Não houve nenhum efeito na viabilidade fetal ou no desenvolvimento fetal em ratas prenhes que receberam doses de até 250 mg/kg/dia de GS-7340-02 (TX-120-2002), ou em coelhas prenhes que receberam até 100 mg/kg/dia de GS-7340-02 (TX-120-2005). As doses mais altas foram matematicamente tóxicas. Nos ratos, a diminuição do peso corporal fetal associada a alguns pequenos atrasos transitórios na taxa de ossificação foi observada em 250 mg/kg/dia, uma dose matematicamente tóxica. No NOAEL para desenvolvimento embrionário de aproximadamente 100 mg/kg/dia em ratos, os valores de  $AUC_{tau}$  para TAF e TFV, no Dia 17, foram 0,2 e 17,4  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{kg}$ , respectivamente. No NOAEL para desenvolvimento embrionário de 100 mg/kg/dia em coelhos, os valores de  $AUC_{tau}$  para TAF e TFV, no Dia 20, foram 11,0 e 27,3  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{kg}$ , respectivamente.

No estudo PPND com TDF, houve uma alteração no ciclo estral nas ratas no estudo perinatal em ratos (R990202). O NOEL para toxicidade comportamental, reprodutiva e de desenvolvimento foi 150 mg/kg/dia. As doses matematicamente tóxicas ( $\geq 450$  mg/kg/dia) tiveram efeitos na sobrevivência dos filhotes, no peso corporal dos filhotes e no amadurecimento sexual.

Embora nenhum estudo de toxicidade juvenil específico tenha sido realizado com TAF ou TDF, existem dados disponíveis de estudos de eficácia de TFV em macacos rhesus infectados e não infectados com SIV, que incluíram 12 macacas rhesus grávidas e mais de 85 macacos rhesus bebês e jovens tratados com idades que variam de 1 dia a 7,5 anos no início da dosagem. A duração do tratamento variou de 12 semanas a 13 anos. Patologia renal e óssea clinicamente relevante (incluindo redução da densidade mineral óssea, inchaço nas articulações e fraturas ósseas) ocorreu somente nos animais em que TFV foi administrado cronicamente em 30 mg/kg/dia por injeção subcutânea diária. Os níveis de exposição de TFV nessa dose foram mais de 564 vezes maiores do que os de adultos depois de uma dose de 25 mg de TAF. Os efeitos nos macacos rhesus foram reversíveis com a diminuição ou interrupção da exposição. A administração de doses mais baixas de TFV (10 mg/kg/dia,  $\sim 15$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) não causou disfunção renal, alterações na densidade óssea ou crescimento anormal.

O tenofovir administrado em macacos rhesus recém-nascidos ou bebês em doses de 4 a 30 mg/kg/dia não causou efeitos adversos nos estudos de curto prazo (até 12 semanas), enquanto o tratamento prolongado com TFV (geralmente mais de quatro meses de tratamento diário com administração subcutânea de 30 mg/kg/dia) resultou em uma síndrome tipo Fanconi com glicosúria, aminoacidúria, hipofosfatemia, restrição de crescimento e patologia óssea (osteomalácia). Resolução/melhora clínica, bioquímica e radiográfica ocorreram com a redução da dose (de 30 a  $\leq 10$  mg/kg/dia) ou descontinuação do tratamento.

#### *Tolerabilidade local e outros estudos de toxicidade*

Não foram conduzidos estudos de tolerância local com a entricitabina.



Estudos de toxicidade local concluíram que o TAF possivelmente seria um irritante não corrosivo/não grave para os olhos (TX-120-2013), e não irritante/não corrosivo na pele de coelhos em condições semiobstruídas (TX-120-2011).

A imunotoxicidade da entricitabina foi avaliada em um estudo de 28 dias em ratos em doses de até 1000 mg/kg/dia (TOX146). O NOEL de imunotoxicidade foi 1000 mg/kg/dia.

A entricitabina não foi genotóxica no teste de Ames (18637-0-409R; MUT203; K01-3154), linfoma de camundongo (TOX012), ou ensaios micronucleares com camundongos (TOX011).

O tenofovir alafenamida não foi genotóxico em uma bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*. Os ensaios *in vitro* incluíram ensaios de mutação genética com cepas bacterianas (*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*; V990212), e um ensaio de mutação genética de L5178Y em células de linfoma de camundongo (V990213). A avaliação *in vivo* consistiu em um estudo micronuclear da medula óssea do camundongo em doses orais de 500, 1000 e 2000 mg/kg (M2000113).

Nenhuma exacerbação de mutagenicidade foi aparente no teste de Ames nem no ensaio *in vitro* de mutação genética da célula de mamíferos (ensaio de linfoma de camundongo L5178Y/TK+/-) quando FTC e TDF foram administrados juntos em comparação com cada agente isoladamente (TX-164-2002; TX-164-2003).

#### *Impurezas*

As impurezas do processo e os produtos de degradação da entricitabina foram qualificados em estudos com animais. O principal produto de degradação, FTU, foi qualificado em dois estudos de genotoxicidade (TOX151, TOX152) usando um lote de FTC que continha 1% (peso/peso) do FTU degradante. Os dois estudos foram negativos para genotoxicidade. Além disso, não houve nenhuma toxicidade em um estudo de 28 dias com camundongos em doses (FTC/FTU) de 50/1 mg/kg/dia, 150/3 mg/kg/dia e 450/9 mg/kg/dia (TOX153). Ainda, em um estudo de 28 dias com camundongos (TX-162-2001), realizado para qualificar impurezas na entricitabina, não houve toxicidade nas doses de 50, 150 e 450 mg/kg/dia.

Não foram conduzidos estudos específicos com os metabólitos do TAF porque não houve metabólitos humanos únicos com o TAF. Dois estudos de qualificação de impurezas de um mês foram realizados em ratos para avaliar as possíveis impurezas da substância medicamentosa. A administração de GS-7340-02 com 97,7% e 83,1% de pureza, por gavagem oral durante 14 dias em ratos machos, foi bem tolerada em níveis de dose de 5 e 50 mg/kg/dia (TX-120-2008). Nenhum achado relacionado ao artigo em teste foi observado, e nenhuma diferença foi encontrada entre os dois lotes testados. O NOAEL para os dois lotes é 50 mg/kg/dia. Num segundo estudo de qualificação de impurezas em ratos por gavagem oral por 28 dias de GS-7340-03, o NOAEL foi de 50 mg f.b.e/kg/dia (f.b.e = *free equivalente base*).

#### 3.2.6 - Discussões e conclusões sobre os Estudos não clínicos

Com base nos resultados dos estudos não clínicos, os principais pontos de segurança para consideração relacionados a FTC ou TAF incluem: (1) uso em pacientes com comprometimento hepático grave, (2) o potencial de CYP3A associado a interações medicamentosas, (3) uso durante gestação e amamentação, e (4) potencial de carcinogenicidade.

Os principais órgãos-alvo de toxicidade em animais após a administração oral do TAF foram rim (cariomegalia, degeneração tubular) e ossos. Uma vez que os estudos clínicos mostraram benefício de segurança óssea de TAF quando comparado ao TDF, os efeitos sobre os ossos podem ser devidos às altas doses de TAF administradas nos estudos de toxicidade, o que aumenta a distribuição farmacocinética deste ativo e apresenta um efeito semelhante aos achados de segurança óssea dos estudos com TDF.

De forma geral, as preocupações de segurança provenientes dos dados não clínicos foram endereçadas nos ensaios clínicos, e o conteúdo de bula foi condizente com os achados dos estudos não clínicos.



### 3.3. Estudos clínicos

#### 3.3.1 – Introdução

O desenvolvimento clínico do Descovy é baseado em dois estudos principais de bioequivalência (estudos GS-US-311-1472 e GS-US-311-1473), que demonstraram a exposição bioequivalente de TAF e FTC entre CDF de F/TAF e CDF de E/C/F/TAF e um programa abrangente de desenvolvimento da farmacologia clínica.

No total, 44 estudos clínicos forneceram dados farmacocinéticos (incluindo informações de interações medicamentosas e/ou farmacodinâmicas) em apoio a este pedido de comercialização. Desses estudos, seis foram realizados com F/TAF e nove com TAF. Os outros estudos foram realizados com E/C/F/TAF, D/C/F/TAF, FTC ou FTC/TDF. Treze estudos foram realizados em indivíduos infectados por HIV.

Não foram incluídos centros brasileiros nos estudos clínicos realizados pela requerente.

A legislação nacional não estabelece obrigatoriedade de condução dos estudos clínicos no Brasil para fins de concessão do registro sanitário do medicamento. As diferenças étnicas entre a população brasileira e a população em que o medicamento foi estudado não tem influência no perfil de segurança e eficácia do medicamento uma vez que se trata de medicamento antirretroviral, que destina-se ao tratamento da infecção por HIV-1, alvo da terapia antirretroviral.

#### 3.3.2 – Análise Biofarmacêutica

##### 3.3.2.1 – Farmacocinética

O perfil farmacocinético de TAF foi extensivamente caracterizado através de estudos de farmacologia clínica com TAF, F/TAF, E/C/F/TAF ou D/C/F/TAF, que envolveram dosagens únicas e/ou crônicas em exposições clinicamente relevantes do(s) medicamento(s) para avaliar a PK, relações de PK/PD e/ou os efeitos de fatores intrínsecos e extrínsecos. Estudos de interações medicamentosas foram realizados para fornecer comparações estatísticas adequadas e permitir a avaliação da relevância clínica dos achados.

##### *Absorção*

A PK de TAF é caracterizada por uma absorção rápida, com um  $T_{m\acute{a}x}$  plasmático mediano de aproximadamente 0,50 h.

Após a administração oral com alimentos em pacientes infectados por HIV, foram observadas concentrações de pico plasmáticas três horas após a dose de FTC.

O efeito dos alimentos na absorção/biodisponibilidade de TAF de 25 mg foi avaliado quando administrado como parte de F/TAF (200/25 mg; estudo GS-US-311-1386), e o efeito dos alimentos na absorção/biodisponibilidade de TAF de 10 mg foi avaliado quando administrado como parte de E/C/F/TAF (estudo GS-US-292-0110). Em ambos os estudos, as diferenças nos parâmetros farmacocinéticos em condições de jejum e de indivíduos alimentados não foram consideradas relevantes.

Com base nos resultados dos estudos GS-US-311-1386 e GS-US-292-0110, o TAF pode ser administrado independentemente dos alimentos.

##### *Distribuição*

A ligação proteica de TAF foi moderada no plasma humano, com valores de TAF livre variando de 14% a 23%.

A ligação *in vitro* de FTC às proteínas do plasma humano foi <4% e independente da concentração no intervalo de 0,02 a 200  $\mu\text{g/mL}$ . Na concentração de pico plasmática, a razão



média da concentração do medicamento no sangue para concentração plasmática foi aproximadamente 1,0 e a razão média da concentração do medicamento no sêmen para concentração plasmática foi aproximadamente 4,0.

### *Metabolismo*

O metabolismo é a principal via de eliminação do TAF em seres humanos, sendo responsável por > 80% em uma dose oral. *In vivo*, o TAF é hidrolisado dentro das PBMCs e de macrófagos para formar TFV (metabólito principal) que é fosforilado no metabólito ativo, o TFV-DP. A principal enzima envolvida na conversão intracelular de TAF em TFV em PBMCs é a catepsina A (CatA). *In vitro*, o TAF não é metabolizado por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. O TAF é minimamente metabolizado por CYP3A4. O TAF não é um inibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. O TAF é um fraco inibidor da CYP3A *in vitro*. TAF é eliminado após o metabolismo que o transforma em seu principal metabólito, TFV. TAF e TFV têm uma  $t_{1/2}$  plasmática mediana de 0,51 e 32,37 horas, respectivamente.

Estudos *in vitro* indicam que FTC não é um inibidor de enzimas CYP450 humanas. A biotransformação de FTC inclui a oxidação do radical tiol para formar os diastereoisômeros 3'-sulfóxido (~9% da dose) e a conjugação com ácido glicurônico para formar 2'-O-glicuronídeo (~4% da dose). Outros metabólitos não foram identificados.

### *Eliminação*

TFV é eliminado do corpo pelos rins, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. A excreção renal de TAF intacto é uma via secundária, com menos de  $\leq 2\%$  da dose eliminada na urina. Em estudos farmacocinéticos clínicos, o metabólito farmacologicamente ativo TFV-DP tem uma  $t_{1/2}$  de 150 a 180 horas dentro das PBMCs.

O  $t_{1/2}$  de FTC do plasma foi de aproximadamente 10 horas. A FTC é eliminada principalmente pelos rins na sua forma inalterada, tanto por filtração glomerular quanto por secreção tubular ativa.

### *Proporcionalidade de dose e tempo-dependência*

Em geral, TAF apresentou um comportamento proporcional à dose e linear ao longo do intervalo de doses estudado. O perfil de PK de TAF é caracterizado pela absorção rápida, com um  $T_{\text{máx}}$  plasmático mediano de aproximadamente 0,50 h, e eliminação rápida, com uma  $t_{1/2}$  plasmática mediana de aproximadamente 0,40 h e concentrações plasmáticas abaixo do limite de quantificação, aproximadamente 5 horas após a dose (estudo GS-US-120-0104). Devido à  $t_{1/2}$  plasmática curta, TAF não se acumula no plasma.

A farmacocinética de doses múltiplas de FTC é proporcional à dose no intervalo de doses de 25 a 200 mg.

### *Populações especiais*

Insuficiência renal – Nenhuma diferença clínica relevante na exposição a TAF foi observada entre indivíduos saudáveis e indivíduos com insuficiência renal grave (indivíduos com insuficiência renal grave [eGFR<sub>cg</sub> entre 15 e 29 mL/min] apresentaram exposição sistêmica 1,9 vezes maior que a TAF em relação a indivíduos com idade e sexo correspondente e função renal normal). A exposição da FTC após a administração de E/C/F/TAF em indivíduos com eGFR<sub>cg</sub> de 30 a 69 mL/min foi comparável ao que é mostrado em indivíduos com insuficiência renal leve (50-80 mL/min) que não necessitam de ajuste de dose. No geral, o E/C/F/TAF pode ser administrado uma vez por dia sem ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (eGFR<sub>cg</sub>  $\geq$  30mL/min). Pacientes com insuficiência renal grave (eGFR<sub>cg</sub> < 30mL/min) não foram estudados.



Insuficiência hepática – Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do TAF ou TFV em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada, portanto, não é necessário ajuste da dose de TAF em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O efeito de insuficiência hepática severa na farmacocinética do TAF não foi estudado. A farmacocinética de FTC não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática. Como FTC não é significativamente metabolizado pelas enzimas hepáticas, pressupõe-se que o impacto da insuficiência hepática na farmacocinética do medicamento seja limitado.

Coinfecção por vírus da Hepatite B e Hepatite C – indivíduos com coinfecção por HBV ou HCV foram excluídos do programa de desenvolvimento de E/C/F/TAF. Sendo assim, não há dados para essa população.

Gênero – Análises populacionais de farmacocinética não indicaram influência estatisticamente significativa ou clinicamente relevante na exposição ao TAF com base no sexo. Foi observado um efeito modesto e estatisticamente significativo do sexo nos parâmetros farmacocinéticos de TFV, entretanto o intervalo de exposição ao TFV em todos os indivíduos do sexo masculino e feminino foi parecido, e por isso as relações observadas não foram consideradas clinicamente relevantes.

Raça – Análises populacionais de farmacocinética não indicaram influência estatisticamente significativa ou clinicamente relevante na exposição ao TAF com base na raça. Foi observado um efeito modesto e estatisticamente significativo da etnia (afrodescendente versus não afrodescendente) nos parâmetros farmacocinéticos de TFV, entretanto o intervalo de exposição ao TFV em todas as etnias foi parecido, e por isso as relações observadas não foram consideradas clinicamente relevantes.

Peso – Análises populacionais de farmacocinética não indicaram influência estatisticamente significativa ou clinicamente relevante na exposição ao TAF com base no tamanho corporal (peso corporal, área de superfície corporal ou índice de massa corporal).

Idosos – Não foram identificadas influências estatisticamente ou clinicamente relevantes na faixa populacional incluída nos estudos (12 a 82 anos) nos estudos com TAF.

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes relativas ao sexo ou etnia para FTC. A PK de FTC não foi completamente avaliada em idosos (65 anos de idade ou mais).

Crianças - O efeito da idade de pacientes pediátricos (maiores de 12 anos e com peso corporal  $\geq 35$  kg; n = 24) na PK do TAF e do TFV foi avaliado com base em dados do estudo GS-US-292-0106, no qual o E/C/F/TAF foi administrado em pacientes adolescentes infectados pelo HIV e sem tratamento de ART prévio. Exposições ao TFV e ao TAF estiveram dentro do intervalo dos valores observados em adultos infectados pelo HIV sem tratamento prévio de ART, após a administração de E/C/F/TAF, indicando que não há efeitos da idade relevantes ( $\geq 12$  anos) na exposição ao TAF. Além disso, nas populações estudadas no estudo de Fase 2 e Fase 3 usadas para as análises de PK da população, indivíduos adolescentes infectados pelo HIV tiveram exposições ao TAF e TFV comparáveis às exposições de adultos nas mesmas condições, confirmando mais uma vez que idade não é uma covariável clinicamente relevante. Não houve efeitos relevantes da idade ( $\geq 12$  anos) sobre a exposição de FTC.

#### *Interação farmacocinética*

O potencial de TAF e TFV de afetar o metabolismo de medicamentos mediado por CYP de humanos foi examinado *in vitro* utilizando frações microsossomais hepáticas e atividades enzimáticas seletivas.



TAF inibiu fracamente a oxidação mediada por CYP3A de midazolam e testosterona. Nos estudos com as enzimas CYP humanas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, a alteração máxima de atividade foi observada com CYP2C8 (17,4% em relação ao controle). Medicamentos que afetam muito a atividade da P-gp podem levar a alterações na biodisponibilidade de TAF. A coadministração com COBI ou RTV pode levar à inibição próxima da máxima da P-gp, o que pode resultar em um aumento na exposição de TAF. A coadministração com EVG potenciado por COBI, ATV/r ou LPV/r resultou no aumento da exposição de TAF de 122%, 91% e 47%, respectivamente, em comparação com FTC + TAF ou TAF como agente único. A administração concomitante com RTV ou DRV potenciado com COBI apresentou quase nenhum efeito sobre a exposição de TAF.

Como o TAF não é metabolizado por enzimas do CYP, exceto pelo fraco metabolismo de CYP3A4 observado *in vitro*, não é esperado que os indutores de CYP tenham efeitos relevantes na PK de TAF; no entanto, a maioria dos indutores do CYP também são indutores da P-gp, e a coadministração de indutores da P-gp pode diminuir a absorção de TAF.

De acordo com os estudos, nenhum efeito clinicamente significativo é esperado após a coadministração de F/TAF com indutores fracos e moderados de CYP3A.

A exposição ao TAF pode ser afetada pelos inibidores de OATP1B1 e OATP1B3 ou pelos polimorfismos genéticos que afetam suas atividades de transporte. No entanto, não é esperado que os efeitos das diferenças nas atividades do OATP1B1 e OATP1B3 sejam clinicamente relevantes, dada a alta permeabilidade passiva do TAF.

### 3.3.3 - Análise de Farmacologia Clínica

#### 3.3.3.1 - Farmacodinâmica

##### *Mecanismo de ação*

Tenofovir Alafenamide (TAF) – o TAF é um profármaco de fosforoamidato do TFV (análogo ao monofosfato de 2'-desoxiadenosina). O TAF pode permear as células e, dada a estabilidade plasmática e ativação intracelular pela catepsina A, o TAF é mais eficiente do que o TDF em carregar o TFV para células mononucleares do sangue periféricas (PBMCs) (incluindo linfócitos, macrófagos e outras células alvos do HIV). O TFV intracelular é subsequentemente fosforilado para o metabólito farmacologicamente ativo TFV-DP. O TFV-DP inibe a replicação do HIV por meio da incorporação no DNA viral pela transcriptase reversa do vírus, o que resulta em uma terminação da cadeia do DNA. Em estudos de atividade virológica *in vitro*, o TAF apresentou o mesmo perfil de resistência virológica que o TFV.

Entricitabina (FTC) – um ITRN, é convertida intracelularmente, por três reações de fosforilação, ao seu anabólito ativo fosforilado, a FTC-TP. A FTC-TP inibe polimerases virais pela competição de ligação direta com o substrato desoxirribonucleotídeo natural (trifosfato de desoxicidina) e, após a incorporação em DNA, por terminação da cadeia do DNA. A FTC tem atividade específica para o HIV (HIV-1 e HIV-2) e o HBV. A FTC-TP é um inibidor muito fraco de polimerases de DNA de mamíferos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  e polimerase de DNA mitocondrial (mtDNA)  $\gamma$ . Não houve evidência de toxicidade em mitocôndrias *in vitro* e *in vivo*.

##### *Relação entre a concentração plasmática e o efeito do [API]*

Com base na análise PK/PD dos parâmetros de eficácia, é esperado que TAF de 25 mg proporcione uma atividade próxima da máxima (diminuições do RNA de HIV-1 de aproximadamente 1,7 a 1,8 log<sub>10</sub> cópias/mL). Os dados de fase 2 no estudo GS-US-292-0102 com TAF a 10 mg na CDF de E/C/F/TAF (que consegue uma exposição de TAF a 25 mg) demonstraram eficácia, com base em altas proporções de indivíduos com RNA de HIV-1 plasmático <50 cópias/mL.



### *Interações Farmacodinâmicas*

TAF apresentou efeitos sinérgicos de moderados a elevados mediante combinação com qualquer outro ITRN/ITRNt. A combinação de TAF com INIs resultou no nível mais alto de sinergia. A combinação de TAF com IPs resultou em sinergia moderada. Como esperado, a combinação de TAF com COBI, um potenciador farmacocinético coformulado com TAF em E/C/F/TAF e desprovido de atividade antiviral, resultou em um efeito aditivo. Nenhuma das combinações medicamentosas contendo TAF apresentou efeitos antivirais antagônicos.

Estudos de combinação *in vitro* com FTC e outros agentes anti-HIV (ITRN, ITRNN e IP) resultaram em atividade anti-HIV de aditiva a sinérgica. Não foi observado antagonismo em nenhuma das combinações relatadas.

### *Conclusões sobre Farmacologia Clínica*

A farmacologia clínica dos componentes individuais de F/TAF foi caracterizada. Estudos *in vitro* caracterizam a farmacodinâmica de TAF.

Populações especiais foram analisadas quanto à necessidade de alteração de dose, e as recomendações foram inseridas nas bulas do medicamento.

A exposição de TAF de referência para o cálculo da dose eficaz foi obtida por meio da extensa avaliação farmacocinética dos estudos com E/C/F/TAF, que demonstrou que, isoladamente, a dose de 25 mg de TAF apresenta parâmetros farmacocinéticos equivalentes àqueles encontrados na dose eficaz de E/C/F/TAF.

## 3.3.4 – Análise de Eficácia Clínica

### 3.3.4.1 – Introdução

#### *Estudos de dose-resposta*

A dose proposta pela requerente de F/TAF de acordo com o terceiro agente ARV é baseada em assegurar que os pacientes tenham uma exposição sistêmica de TAF dentro do intervalo de exposição de referência obtido com TAF de 25 mg.

A dose diferente de TAF (10 mg ou 25 mg) em geral é baseada no fato de o terceiro agente coadministrado ter ou não efeito clinicamente relevante sobre o TAF.

No entanto após a análise dos dados de segurança e eficácia apresentados, e conforme o racional apresentado na seção 2.5.3.1, somente a dose de F/TAF 200/25 mg apresentou comprovação de segurança e eficácia para a indicação pleiteada.

A determinação da dose foi baseada na análise farmacocinética dos componentes da ADF E/C/F/TAF, bem como no estudo de bioequivalência apresentado entre F/TAF 200/25 e E/C/F/TAF (estudo GS-US-311-1473).

#### *Estudo principal*

### **Estudos com indivíduos sem tratamento prévio de TARV**

#### **Estudo GS-US-292-0104**

**Estudo de Fase III, randomizado e duplo-cego da Fase 3 para avaliar a segurança e a eficácia do Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida versus o Elvitegravir/Cobicistate/Emtricitabina/Fumarato de tenofovir desoproxila em adultos com HIV-1 positivo e sem tratamento prévio de antirretroviral.**



O objetivo primário deste estudo foi avaliar a eficácia de um comprimido de CDF contendo E/C/F/TAF versus STB em indivíduos adultos infectados por HIV-1 e sem tratamento prévio de ART, conforme determinado pelo alcance de  $< 50$  cópias/mL de RNA do HIV-1 na Semana 48.

Os objetivos secundários do estudo incluíram:

- Determinar a segurança dos 2 regimes de tratamento conforme determinado pela alteração de porcentagem a partir do valor basal na DMO do quadril e da coluna na Semana 48.

- Determinar a segurança dos 2 regimes de tratamento conforme determinado pela alteração a partir do valor basal na creatinina sérica na Semana 48.

- Avaliar a segurança e tolerância dos 2 regimes de tratamento durante a Semana 48.

- Avaliar a eficácia, a durabilidade e a tolerância dos 2 regimes de tratamento durante a Semana 96.

Os indivíduos elegíveis eram adultos infectados por HIV sem tratamento prévio de ART (excluindo profilaxia pré-exposição [PrEP] ou profilaxia pós-exposição [PEP] até 6 meses anteriores à triagem) com os níveis plasmáticos do RNA do HIV-1 de  $\geq 1000$  cópias/mL, genótipos de triagem demonstrando sensibilidade a EVG, FTC e TDF e uma eGFR<sub>CG</sub>  $\geq 50$  mL/min, exceto na França e na Suécia, onde os indivíduos precisavam ter uma eGFR<sub>CG</sub>  $\geq 70$  mL/min na triagem. E empresa esclareceu, por meio do cumprimento à notificação de exigência nº 1182026/18-8, que o limite foi aumentado nos países citados em razão da solicitação pelas autoridades sanitárias de ambos os países para que o limite da eGFR<sub>CG</sub> fosse  $> 70$  mL/min.

Os indivíduos foram randomizados em uma razão 1:1 a um dos seguintes grupos de tratamento:

Grupo 1: E/C/F/TAF, 150/150/200/10 mg + placebo para STB uma vez ao dia (n = 420);

Grupo 2: STB (E/C/F/TDF, 150/150/200/300 mg) + placebo para GEN uma vez ao dia (n = 420).

A randomização foi estratificada por nível de RNA de HIV-1 ( $< 100.000$  cópias/mL,  $> 100.000$  a  $< 400.000$  cópias/mL ou  $> 400.000$  cópias/mL), contagem de CD4 ( $< 50$  células/ $\mu$ L, 50 a 199 células/ $\mu$ L ou  $> 200$  células/ $\mu$ L) e região (EUA vs. ex-EUA) na triagem.

Após a Semana 144, os indivíduos continuaram a receber seus medicamentos do estudo na forma cega e compareceram às visitas por mais 12 semanas até o fim do cegamento do tratamento, momento em que todos os indivíduos retornaram para uma visita de quebra de caráter cego e receberam a opção de receber Genvoya até o mesmo ter se tornado comercialmente disponível ou até a Gilead Sciences ter terminado o estudo naquele país, conforme definido no protocolo.

No total, 872 indivíduos foram randomizados e 867 indivíduos receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo (E/C/F/TAF 435 indivíduos; STB 432 indivíduos); 3 indivíduos randomizados para E/C/F/TAF e 2 indivíduos randomizados para STB não receberam o medicamento do estudo.

Dos 867 indivíduos randomizados e tratados, 54 indivíduos (6,2%) descontinuaram o tratamento com o medicamento do estudo (E/C/F/TAF 5,1%, 22 indivíduos; STB 7,4%, 32 indivíduos) e 48 indivíduos (5,5%) foram descontinuados do estudo anterior à data de corte de dados da Semana 48 (E/C/F/TAF 4,8%, 21 indivíduos; STB 6,3%, 27 indivíduos). As razões mais comuns para a descontinuação do medicamento do estudo foram retirada do consentimento (E/C/F/TAF 1,8%, 8 pacientes; STB 1,6%, 7 indivíduos), perda do acompanhamento (E/C/F/TAF 1,1%, 5 indivíduos; STB 2,1%, 9 indivíduos) e evento adverso (EA) (E/C/F/TAF 0,9%, 4 indivíduos; STB 1,4%, 6 indivíduos).

As características demográficas e basais gerais foram semelhantes entre os 2 grupos de tratamento. A maioria dos indivíduos era homem (85,4% no total). A idade mediana foi de 33 anos (faixa: 18 a 74 anos) no grupo E/C/F/TAF e 35 anos (faixa: 18 a 76 anos) no grupo STB ( $p = 0,014$ ). As raças mais comuns eram branca (58,2%), negra (20,2%) e asiática (17,6%), e a maioria dos indivíduos não era hispânica ou latina (85,0%).

As características basais da doença foram semelhantes entre os grupos de tratamento.



O desfecho primário de eficácia foi a porcentagem de indivíduos com RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL na Semana 48 usando o algoritmo de análise pontual da FDA. As taxas de sucesso virológico baseada no Conjunto de Análise Completa (FAS) foram altas em ambos os grupos de tratamento, conforme: E/C/F/TAF 93,1%; STB 92,4%; diferença nas porcentagens: 1,0%, intervalo de confiança 95% [IC95]: -2,6% a 4,5%. Uma vez que o limite inferior de IC bilateral de 95% da diferença na taxa de resposta (E/C/F/TAF – STB) foi maior do que a margem pré-especificada de -12%, o E/C/F/TAF foi determinado como não inferior ao STB.

As taxas de sucesso virológico para o conjunto de análise de acordo com o protocolo (PP) da Semana 48 foram consistentes com as do FAS e se encontram descritas a seguir: E/C/F/TAF 97,8%, 395 de 404 indivíduos; STB 98,0%, 389 de 397 indivíduos; diferença nas porcentagens: -0,1% (95,002% IC: -2,2% para 2,1%).

Os resultados virológicos na Semana 48 foram semelhantes nos 2 grupos de tratamento quando avaliados de acordo com o algoritmo de análise pontual definido pela FDA, definido como RNA de HIV-1 < 20 cópias/mL, baseado no FAS. As taxas de sucesso virológico foram as seguintes: E/C/F/TAF 86,4%; STB 87,3%; diferença nas porcentagens: -0,6% (IC de 95%: -5,1% para 3,8%).

Taxas altas e semelhantes de supressão virológica foram alcançadas nos 2 grupos de tratamento, conforme avaliado usando os métodos inexistente = falha (M = F) e inexistente = excluído (M = E) na Semana 48 com base no FAS. As porcentagens de indivíduos com supressão virológica (níveis de RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL) na Semana 48 foram: M = F: E/C/F/TAF 93,6%; STB 93,8%; diferença nas porcentagens: 0%, (IC de 95%: -3,3% para 3,3%); M = E: E/C/F/TAF 97,8%; STB 98,5%; diferença nas porcentagens: -0,6% (IC de 95%: -2,6% para 1,4%). Os resultados para o conjunto de análise PP da Semana 48 foram consistentes com as do FAS.

Os aumentos médios (SD) no valor basal na contagem de células CD4 foram semelhantes em cada grupo de tratamento até a Semana 48 (dados observados) usando o FAS, da seguinte maneira: E/C/F/TAF 235 [183,1] células/ $\mu$ L; STB 222 [178,0] células/ $\mu$ L; diferença em LSM: 12 células/ $\mu$ L, IC de 95%: -13 para 37 células/ $\mu$ L. Uma tendência semelhante foi observada usando o método inexistente = última observação realizada (M = LOCF). Os resultados para o conjunto de análise PP da Semana 48 foram consistentes com os do FAS.

Na Semana 48, a taxa de sucesso virológico por algoritmo de análise pontual definido pela FDA (RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL), para os subgrupos de acordo com idade, sexo, raça, nível basal de RNA de HIV-1, contagem basal de células CD4, região ou taxa de aderência do medicamento do estudo, foi semelhante para os grupos de E/C/F/TAF e STB. Os ICs de 95% de diferença no sucesso virológico entre os grupos de tratamento incluíram zero para todos os subgrupos avaliados, não sugerindo diferenças entre os tratamentos.

Porcentagens semelhantes de indivíduos em cada grupo tiveram algum evento adverso (EA) (E/C/F/TAF 91,0%, 396 indivíduos; STB 90,7%, 392 indivíduos). Dois indivíduos morreram durante o estudo, um em cada grupo de tratamento. O indivíduo no grupo de E/C/F/TAF morreu em decorrência de um acidente vascular cerebral embólico após fibrilação atrial, que se transformou em acidente vascular cerebral hemorrágico. O indivíduo no grupo de STB morreu em decorrência de uma parada cardíaca que ocorreu após uma remoção de colesteatoma (avaliada como bradicardia/assistolia mediada por ação vagal).

Os EAs sérios foram relatados em porcentagens semelhantes de indivíduos em ambos os grupos de tratamento (E/C/F/TAF 8,5%, 37 indivíduos; STB 6,7%, 29 indivíduos). A incidência de eventos adversos sérios (EASs) considerados relacionados ao medicamento do estudo pelo investigador foi pouco frequente e semelhante em ambos os grupos de tratamento (E/C/F/TAF 0,7%, 3 indivíduos; STB 0,2%, 1 indivíduo). Porcentagens semelhantes de indivíduos nos dois grupos de tratamento apresentaram EAs considerados pelo investigador como relacionados aos medicamentos do estudo (41,8% no grupo de E/C/F/TAF, 182 indivíduos; 45,4% no grupo de STB, 196 indivíduos) ou EAs de



Grau 3 ou 4 considerados como relacionados aos medicamentos do estudo pelo investigador (2,1% no grupo de E/C/F/TAF, 9 indivíduos; 0,5% no grupo de STB, 2 indivíduos).

Porcentagens semelhantes de indivíduos em ambos os grupos de tratamento apresentaram EA que causou descontinuação dos medicamentos do estudo (0,9% em E/C/F/TAF, 4 indivíduos; 1,4% em STB, 6 indivíduos).

Um indivíduo no grupo de STB apresentou uma gravidez confirmada durante o período de estudo e posteriormente deu à luz a um bebê saudável.

Os EAs por termo preferido (PT) relatados em  $\geq 10\%$  dos indivíduos em cada grupo de tratamento foram os seguintes:

E/C/F/TAF — Diarreia (17,9%; 78 indivíduos); náuseas (14,3%; 62 indivíduos); cefaleia e infecção do trato respiratório superior (11,5%; 50 indivíduos, cada).

STB — Diarreia (18,8%; 81 indivíduos), náuseas (17,4%; 75 indivíduos), infecção do trato respiratório superior (14,8%; 64 indivíduos) e cefaleia (11,8%; 51 indivíduos).

A incidência de eventos de fratura foi baixa (1,6% com E/C/F/TAF, 7 indivíduos; 2,5% com STB, 11 indivíduos), com eventos considerados pelo investigador como não relacionados aos medicamentos do estudo.

As alterações percentuais a partir do valor basal da DMO no quadril ou na coluna na Semana 48 foram os primeiros e os segundos desfechos principais de segurança protegidos por alfa para esse estudo, respectivamente. As diminuições percentuais médias (SD) do valor basal na DMO da Semana 48 foram: no quadril: E/C/F/TAF 0,883% (3,2882%), STB 3,288% (3,6213%); na coluna: E/C/F/TAF 1,322% (3,1546%), STB 2,964% (3,4717%), significativamente menores para E/C/F/TAF na semana 48 em comparação ao STB ( $p < 0,001$ ). As diferenças entre os grupos na distribuição categórica da alteração percentual do valor basal na DMO no quadril ou na coluna também foram estatisticamente significativas ( $p < 0,001$  nas Semanas 24 e 48) para o E/C/F/TAF, na Semana 48, menos indivíduos no grupo E/C/F/TAF em comparação ao grupo STB apresentaram uma diminuição de 3% a partir do valor basal na DMO no quadril (E/C/F/TAF 19,0%; STB 54,7%) ou na coluna (E/C/F/TAF 25,1%; STB 45,4%).

Alterações percentuais em biomarcadores de remodelação óssea e hormônios envolvidos no metabolismo ósseo também foram menores para o grupo E/C/F/TAF em comparação ao grupo STB na semana 48 ( $p < 0,001$ ). As alterações percentuais medianas (Q1, Q3) a partir do valor basal na Semana 48 foram: C-telopeptídeo (reabsorção óssea): E/C/F/TAF 10,7% (-6,9%, 33,3%), STB 23,3% (3,9%, 47,8%); P1NP (propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo 1): E/C/F/TAF 27,46% (3,72%, 66,99%), STB 75,20% (42,84%, 118,60%); PTH (paratormônio): E/C/F/TAF 17,3% (-9,9%, 50,9%), STB 33,6% (3,7%, 75,8%).

Aumentos a partir do valor basal em valores médios para creatinina sérica foram menores no grupo E/C/F/TAF em comparação ao grupo STB. Os aumentos foram observados na Semana 2 de cada grupo de tratamento e permaneceram estáveis até a Semana 48 (alterações médias [SD] a partir do valor basal na Semana 48: E/C/F/TAF 0,08 [0,110] mg/dL, STB 0,11 [0,117] mg/dL). A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa em todos os pontos de tempo da Semana 2 à 48 ( $p < 0,001$  na Semana 48).

As diminuições do valor basal nos valores medianos de eGFR<sub>CG</sub> foram menores no grupo de E/C/F/TAF, em comparação ao grupo de STB (alterações medianas [Q1, Q3] a partir do valor basal na Semana 48: E/C/F/TAF -6,8 [-16,6, 1,2] mL/min, STB -10,4 [-21,0, -2,4] mL/min;  $p < 0,001$ ). Uma porcentagem menor de indivíduos apresentou uma diminuição a partir do valor basal na eGFR<sub>CG</sub>  $\geq 25\%$  no grupo E/C/F/TAF em comparação ao grupo STB (E/C/F/TAF 12,4%, 54 de 434 indivíduos; STB 26,9%, 116 de 431 indivíduos;  $p < 0,001$ ).

Menos indivíduos no grupo de E/C/F/TAF que no grupo de STB apresentaram proteinúria emergente durante o tratamento (30,4% em E/C/F/TAF [132 de 434 indivíduos]; 37,4% em STB [161 de 431 indivíduos;  $p = 0,034$ ).



Não foi relatado EA de uveíte durante o estudo.

A maioria dos indivíduos apresentou pelo menos 1 alteração laboratorial (E/C/F/TAF 93,1%, 404 indivíduos; STB 90,5%, 390 indivíduos). A maioria das alterações relatadas foi de Grau 1 ou 2.

Os aumentos a partir do valor basal foram observados em ambos os grupos de tratamento para os parâmetros de colesterol total em jejum de lipídios (E/C/F/TAF 30 (13, 48) mg/dL; STB 12 (-8, 28) mg/dL ( $p < 0,001$ )), lipoproteínas de baixa densidade direta (LDL) (E/C/F/TAF 15 (2, 30) mg/dL; STB 2 (-13, 17) mg/dL;  $p < 0,001$ ), lipoproteína de alta densidade (HDL) (E/C/F/TAF 7 (2, 13) mg/dL; STB 3 (-2, 9) mg/dL;  $p < 0,001$ ), triglicérides (E/C/F/TAF 18 (-9, 49) mg/dL; STB 8 (-20, 39) mg/dL;  $p = 0,003$ ) e glicose (E/C/F/TAF 3 (-4, 9) mg/dL; STB 1 (-6, 8) mg/dL;  $p = 0,032$ ) nas Semanas 24 e 48. Nenhum dos eventos adversos laboratoriais metabólicos foi sério ou resultou em descontinuação do medicamento em estudo.

### **Estudo GS-US-292-0111**

**Estudo de Fase III, randomizado, duplo-cego, de fase III para avaliar a segurança e a eficácia do elvitegravir/cobicistate/entricitabina/tenofovir alafenamida (E/C/F/TAF) versus elvitegravir/cobicistate/entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila (STB) em adultos com HIV-1 positivo e sem tratamento antirretroviral prévio.**

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia da CDF contendo E/C/F/TAF *versus* STB em indivíduos adultos infectados por HIV-1 e sem tratamento antirretroviral prévio, conforme determinado pelo desfecho de RNA HIV-1  $< 50$  cópias/mL na semana 48.

Os objetivos secundários do estudo foram:

- Determinar a segurança dos 2 regimes de tratamento conforme determinado pela alteração de porcentagem a partir do valor basal na DMO do quadril e da coluna na Semana 48.
- Determinar a segurança dos 2 regimes de tratamento conforme determinado pela alteração a partir do valor basal na creatinina sérica na Semana 48.
- Avaliar a segurança e tolerância dos 2 regimes de tratamento durante a Semana 48.
- Avaliar a eficácia, a durabilidade e a tolerância dos 2 regimes de tratamento durante a Semana 144.

Os indivíduos elegíveis eram adultos infectados por HIV sem tratamento prévio de ART (excluindo PrEP ou PEP até 6 meses anteriores à triagem) com os níveis plasmáticos do RNA do HIV-1 de  $\geq 1000$  cópias/mL, genótipos de triagem demonstrando sensibilidade a EVG, FTC e TDF e uma eGFR<sub>CG</sub>  $\geq 50$  mL/min, exceto na França e na Suécia, onde os indivíduos precisavam ter uma eGFR<sub>CG</sub>  $\geq 70$  mL/min na triagem.

Os indivíduos foram randomizados em uma razão 1:1 a um dos dois seguintes grupos de tratamento:

• Grupo 1: Comprimido de GEN (E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg) + placebo de STB uma vez ao dia ( $n = 420$ );

Grupo 2: Comprimido STB (E/C/F/TDF 150/150/200/300 mg) + placebo de GEN uma vez ao dia ( $n = 420$ ).

Randomização foi estratificada por nível de RNA de HIV-1 ( $< 100.000$  cópias/mL,  $> 100.000$  a  $< 400.000$  cópias/mL ou  $> 400.000$  cópias/mL), contagem de CD4 ( $< 50$  células/ $\mu$ L, 50 a 199 células/ $\mu$ L ou  $> 200$  células/ $\mu$ L) e região (EUA vs. ex-EUA) na triagem.

Após a Semana 144, os indivíduos continuaram a receber os medicamentos do estudo de forma cega e compareceram às visitas por mais 12 semanas, até o fim do cegamento do estudo, momento em que todos os indivíduos retornaram para uma visita de quebra de cegamento e receberam a opção de receber GEN até o mesmo estar comercialmente disponível ou até a Gilead Sciences ter terminado o estudo naquele país, conforme definido no protocolo.

No total, 872 indivíduos foram randomizados e 866 indivíduos receberam pelo menos 1 dose do medicamento em estudo (E/C/F/TAF 431 indivíduos; STB 435 indivíduos).



Um total de 804 indivíduos (E/C/F/TAF 94,7%, 408 indivíduos; STB 91,0%, 396 indivíduos) permaneceu no estudo até a data de corte de dados na Semana 48. Dos 866 indivíduos randomizados e tratados, 62 indivíduos (7,2%) descontinuaram o tratamento com o medicamento do estudo (E/C/F/TAF 5,3%, 23 indivíduos; STB 9,0%, 39 indivíduos) e 46 indivíduos (5,3%) foram descontinuados do estudo anterior à data de corte de dados da Semana 48 (E/C/F/TAF 4,2%, 18 indivíduos; STB 6,4%, 28 indivíduos). As razões mais comuns para a descontinuação dos medicamentos do estudo foram perda do acompanhamento (E/C/F/TAF 2,3%, 10 indivíduos; STB 2,1%, 9 indivíduos), retirada do consentimento (E/C/F/TAF 0,9%, 4 indivíduos; STB 2,1%, 9 indivíduos) e EA (E/C/F/TAF 0,9%, 4 indivíduos; STB 1,4%, 6 indivíduos).

A maioria dos indivíduos era homem (84,6%, geral). A idade mediana foi 33 anos (intervalo: 18 a 66 anos) no grupo E/C/F/TAF e 34 anos (intervalo: 18 a 71 anos) no grupo STB ( $p = 0,049$ ). As raças mais comuns eram branca (55,2%), negra (30,1%) e outra (10,5%), e a maioria dos indivíduos não era hispânica ou latina (76,2%). O valor mediano (Q1, Q3) do IMC no valor basal foi de 24,7 (22,1, 28,2) kg/m<sup>2</sup>.

As características basais da doença foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

A maioria dos indivíduos (89,9%) tinha infecção por HIV-1 assintomática; 5,8% dos indivíduos tinham infecção por HIV-1 sintomática e 4,3% dos indivíduos foram diagnosticados com AIDS.

No valor basal, o valor de EGFR<sub>CG</sub> mediano (Q1, Q3) foi semelhante no grupo E/C/F/TAF (115,9 [98,4, 135,6] mL/min) em comparação ao grupo STB (114,7 [99,6, 133,4] mL/min).

O desfecho primário de eficácia foi a porcentagem de indivíduos com RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL na Semana 48. As taxas de sucesso virológico baseadas no FAS foram as seguintes: E/C/F/TAF 91,6%; STB 88,5%; diferença nas porcentagens: 3,1%, IC de 95,002%: -1,0% a 7,1%. Uma vez que o limite inferior de IC bilateral de 95,002% da diferença na taxa de resposta (E/C/F/TAF – STB) foi maior do que a margem de não-inferioridade pré-especificada de -12%, o E/C/F/TAF foi determinado como não inferior ao STB. As taxas de sucesso virológico para o conjunto de análise PP da Semana 48 foram consistentes com as do FAS: E/C/F/TAF 97,2%, 386 de 397 indivíduos; STB 95,4%, 374 de 392 indivíduos; diferença nas porcentagens: 1,6%, IC de 95,002%: -1,1% a 4,4%.

Para resultados virológicos do desfecho de RNA de HIV-1 < 20 cópias/mL, baseado no FAZ, as taxas de sucesso virológico foram: E/C/F/TAF 82,4%; STB 80,7%; diferença nas porcentagens: 1,4% (IC de 95%: -3,7% a 6,5%).

De acordo com os métodos  $M = F$  e  $M = E$  na Semana 48 (FAS), as porcentagens de indivíduos com supressão virológica (níveis de RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL) foram:  $M = F$ : E/C/F/TAF 92,3%; STB 90,8% (diferença: 1,5%, IC de 95%: -2,3% a 5,3%);  $M = E$ : E/C/F/TAF 97,1%; STB 95,4% (diferença: 1,5%, IC de 95%: -1,2% a 4,3%). Os resultados para o conjunto de análise PP da Semana 48 foram consistentes com as do FAS.

O aumento médio na contagem de célula CD4 na Semana 48 (FAS) foi numericamente maior para o grupo E/C/F/TAF em comparação ao grupo STB (E/C/F/TAF 225 [171,2] células/ $\mu$ L; STB 200 [162,5] células/ $\mu$ L; diferença em LSM 27 células/ $\mu$ L, IC de 95%: 4 a 50 células/ $\mu$ L;  $p = 0,019$ ). Uma tendência semelhante foi observada utilizando o método  $M = LOCF$ . Os resultados para PP da Semana 48 foram consistentes com os do FAS.

A taxa de sucesso virológico (RNA HIV-1 < 50 cópias/mL), para os subgrupos de acordo com idade, sexo, raça, nível basal de RNA de HIV-1, contagem basal de células CD4, região ou taxa de aderência do medicamento do estudo, foi semelhante para os grupos de E/C/F/TAF e STB.

Na análise farmacocinética, A exposição plasmática de TFV ( $AUC_{\tau}$ ), após a administração de E/C/F/TAF, foi 92,43% mais baixa do que a exposição de TFV alcançada com a administração de STB. O  $AUC_{\tau}$  de PBMC do TFV-DP foi maior em indivíduos que recebiam E/C/F/TAF, em comparação com indivíduos que recebiam STB.



No total, 88,6% indivíduos no grupo E/C/F/TAF e 89,7% dos indivíduos no grupo STB apresentaram algum EA.

Três indivíduos morreram durante o estudo, um no grupo E/C/F/TAF e dois no grupo STB.

Os EAs sérios foram relatados por 7,7% dos indivíduos no grupo E/C/F/TAF e 6,9% no grupo STB. EAs que levaram à descontinuação do estudo foram 0,9% no grupo E/C/F/TAF e 1,6% no grupo STB. Quatro indivíduos, todos no grupo STB, apresentaram uma gravidez confirmada durante o estudo; o parto estava pendente para três dos indivíduos no momento deste relatório, e, para o quarto indivíduo, um bebê do sexo masculino nasceu sem complicações relatadas durante ou após o nascimento.

Os EAs mais frequentes ( $\geq 10$  indivíduos em cada grupo) foram:

- Grupo E/C/F/TAF — dor de cabeça (17,2%, 74 indivíduos), náusea (16,2%, 70 indivíduos), diarreia (16,0%, 69 indivíduos), infecção nas vias respiratórias superiores (11,4%, 49 indivíduos) e nasofaringite (10,0%, 43 indivíduos).

- Grupo STB — diarreia (19,1%, 83 indivíduos), náusea (17,5%, 76 indivíduos), dor de cabeça (13,1%, 57 indivíduos), nasofaringite (11,3%, 49 indivíduos) e infecção nas vias respiratórias superiores (10,3%, 45 indivíduos).

A incidência de eventos de fratura foi de 0,9% em cada grupo de tratamento. Todos eles foram resultado de trauma e nenhum foi relacionado ao medicamento do estudo.

As diminuições percentuais médias (SD) do valor basal na DMO da Semana 48 foram: no quadril: E/C/F/TAF 0,420% (3,2268%), STB 2,603% (3,1482%); na coluna: E/C/F/TAF 1,278% (3,0098%), STB 2,759% (3,0024%), com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0,001$ ). Na Semana 48, menos indivíduos no grupo E/C/F/TAF em comparação ao grupo STB apresentaram uma diminuição de 3% a partir do valor basal na DMO no quadril (E/C/F/TAF 14,5%; STB 45,4%) ou na coluna (E/C/F/TAF 28%; STB 46,2%), diferença também estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0,001$ ).

Para biomarcadores ósseos, as alterações percentuais medianas (Q1, Q3) a partir do valor basal até a semana 48 foram: C-telopeptídeo E/C/F/TAF 7,9% (-10,8%, 30,8%), STB 18,6% (0,0%, 42,3%); P1NP E/C/F/TAF 25,51% (2,45%, 55,46%), STB 69,48% (39,65%, 122,90%); PTH E/C/F/TAF 27,8% (0,3%, 69,0%), STB 50,5% (14,4%, 94,1%), com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p < 0,001$ ).

Os aumentos na creatinina sérica foram observados na Semana 2 de cada grupo de tratamento e permaneceram estáveis até a Semana 48 (alterações médias [SD] a partir do valor basal na Semana 48: E/C/F/TAF 0,08 (0,136) mg/dL, STB 0,12 (0,283) mg/dL. A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa em todos os pontos do tempo da Semana 2 à 48 ( $p = 0,008$  na Semana 48).

As diminuições nos valores medianos de eGFR<sub>CG</sub> [Q1, Q3] a partir do valor basal até a Semana 48 foram: E/C/F/TAF -5,7 [-14,3, 3,0] mL/min, STB -11,9 [-19,8, -2,1] mL/min, sendo que a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Uma porcentagem menor de indivíduos apresentou uma diminuição a partir do valor basal na eGFR<sub>CG</sub>  $\geq 25\%$  no grupo E/C/F/TAF em comparação ao grupo STB (E/C/F/TAF 12,4%, 53 de 428 indivíduos; STB 24,4%, 106 de 434 indivíduos;  $p < 0,001$ ).

Menos indivíduos no grupo E/C/F/TAF comparado ao grupo STB tiveram pelo menos 1 proteinúria registrada e graduada pelo teste de urina de palito (E/C/F/TAF 32,0% [137 de 428 indivíduos]; STB 36,2% [157 de 434 indivíduos];  $p = 0,25$ ).

As alterações nos valores de UPCR e UACR foram estatisticamente significativas na semana 48 (alteração percentual mediana [Q1, Q3] a partir do valor basal na Semana 48: UPCR: E/C/F/TAF -8,4% [-34,5%, 46,8%], STB: 20,2% [-21,0%, 79,5%],  $p < 0,001$ ; UACR: E/C/F/TAF -4,7% [-34,3%, 31,9%], STB 7,4% [-25,7%, 57,5%],  $p = 0,014$ ).



Onze indivíduos (2,6%) no grupo E/C/F/TAF e 7 indivíduos (1,6%) no grupo STB apresentaram EAs na SOC de distúrbios oculares considerados pelo investigador como relacionados aos medicamentos do estudo.

A maioria dos indivíduos apresentou pelo menos 1 alteração laboratorial (E/C/F/TAF 94,2%, 403 indivíduos; STB 89,6%, 389 indivíduos).

Alterações laboratoriais relacionadas aos parâmetros lipídicos foram mais comuns no grupo E/C/F/TAF comparado ao grupo STB. O aumento mediano (Q1, Q3) nos parâmetros laboratoriais metabólicos foi maior no grupo E/C/F/TAF em comparação ao grupo STB na Semana 48: colesterol total: E/C/F/TAF 27 (12, 48) mg/dL; STB 14 (-3, 34) mg/dL ( $p < 0,001$ ); LDL direta: E/C/F/TAF 11 (-3, 29) mg/dL; STB 2 (-11, 17) mg/dL ( $p < 0,001$ ); HDL em jejum: E/C/F/TAF 7 (1, 13) mg/dL; STB 4 (-1, 10) mg/dL ( $p < 0,001$ ); triglicérides: E/C/F/TAF 18 (-9, 55) mg/dL; STB 4 (-21, 34) mg/dL ( $p < 0,001$ ); glicose em jejum: E/C/F/TAF 2 (-3, 9) mg/dL; STB 2 (-5, 8) mg/dL ( $p = 0,13$ ).

#### **Dados de eficácia agrupados dos estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111**

As porcentagens de indivíduos com sucesso virológico com base nos dados de fase 3 agrupados (RNA de HIV-1 plasmático  $< 50$  cópias/mL na semana 48 usando o algoritmo de análise pontual da FDA) foram as seguintes:



**GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111: resultado virológico na semana 48 usando o algoritmo de análise pontual da FDA e RNA de HIV-1 <50 cópias/mL – dados agrupados (FAS)**

	E/C/F/TAF vs. STB			
	E/C/F/TAF (N=866)	STB (N=867)	valor p	Diferença nas porcentagens (IC de 95%)
Sucesso virológico na Semana 48				
RNA de HIV-1 <50 cópias/mL	800 (92,4%)	784 (90,4%)	0,13	2,0% (-0,7% a 4,7%)
Falha virológica na Semana 48				
RNA de HIV-1 ≥ 50 cópias/mL	20 (2,3%)	23 (2,7%)		
Medicamento do estudo descontinuado em razão de ausência de eficácia	2 (0,2%)	3 (0,3%)		
Medicamento do estudo descontinuado por outros motivos e último RNA de HIV-1 disponível ≥ 50 cópias/mL	8 (0,9%)	8 (0,9%)		
Adicionado novo ARV	1 (0,1%)	1 (0,1%)		
Nenhum dado virológico na janela da Semana 48				
Medicamento do estudo descontinuado em razão de EA/óbito	8 (0,9%)	14 (1,6%)		
Medicamento do estudo descontinuado por outros motivos e último RNA de HIV-1 disponível <50 cópias/mL	21 (2,4%)	31 (3,6%)		
Dados ausentes durante a janela, mas no medicamento do estudo	6 (0,7%)	3 (0,3%)		

Fonte: E/C/F/TAF ISE, tabela 2

As porcentagens de indivíduos com RNA de HIV-1 <20 cópias/mL na semana 48 usando o algoritmo de análise pontual da FDA para os dados agrupados foram as seguintes: E/C/F/TAF 84,4%; STB 84,0%.

### **Estudo GS-US-292-0102**

#### **Estudo de Fase II, randomizado, duplo-cego, de segurança e eficácia da CDF E/C/F/TAF em comparação ao STB em adultos infectados por HIV-1 sem tratamento antirretroviral prévio.**

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia de um regime contendo E/C/F/TAF versus STB em indivíduos adultos, infectados por HIV-1 e sem tratamento prévio de ART, conforme determinado pelo alcance de < 50 cópias de RNA do HIV-1 por mL na Semana 24.

Os objetivos secundários incluíram:

- Avaliar a eficácia de um regime contendo E/C/F/TAF versus STB em indivíduos adultos, infectados por HIV-1 e sem tratamento prévio de ART, conforme determinado pelo alcance de < 50 cópias de RNA do HIV-1 por mL na Semana 48.
- Avaliar a segurança e tolerância dos dois regimes de tratamento no decorrer das 48 semanas de tratamento.



- Avaliar a segurança e a eficácia da troca de indivíduos com supressão de um regime contendo darunavir (DRV, D)+COBI para E/C/F/TAF.

Os pacientes foram randomizados numa proporção de 2 : 1 para um dos seguintes grupos de tratamento:

Grupo 1: E/C/F/TAF uma vez ao dia + placebo de STB

Grupo 1: STB uma vez ao dia + placebo de E/C/F/TAF

O estudo compreendeu 48 semanas de tratamento randomizado (E/C/F/TAF ou STB). Após as primeiras 48 semanas, os indivíduos continuaram a receber o medicamento randomizado por mais 12 semanas, quando o cegamento do estudo foi desfeito e os indivíduos tiveram a opção de receber E/C/F/TAF na extensão de fase aberta, que durou até a semana 96. Pacientes do estudo GS-US-299-0102 também tiveram a opção de trocar seu regime atual por E/C/F/TAF e continuar na fase aberta do estudo GS-US-292-0102.

Um total de 171 indivíduos foi randomizado e 170 indivíduos randomizados receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo (E/C/F/TAF 112 indivíduos; STB 58 indivíduos).

Um total de 7,1% (12 indivíduos) descontinuaram o tratamento com o medicamento em estudo (E/C/F/TAF 6,3%, 7 indivíduos; STB 8,6%, 5 indivíduos) e 5,9% (10 indivíduos) descontinuaram o estudo (E/C/F/TAF 4,5%, 5 indivíduos; STB 8,6%, 5 indivíduos). As razões mais comuns para a descontinuação do medicamento do estudo, durante a fase randomizada, foram EA (E/C/F/TAF 3,6%, 4 indivíduos; STB 0%), perda do acompanhamento (E/C/F/TAF 1,8%, 2 indivíduos; STB 3,4%, 2 indivíduos) e não conformidade do indivíduo (E/C/F/TAF 0,9%, 1 indivíduo; STB 1,7%, 1 indivíduo).

Um total de 266 indivíduos entrou na fase de extensão e recebeu E/C/F/TAF, incluindo 158 indivíduos deste estudo que concluíram a fase randomizada de 48 semanas e os 108 indivíduos que estavam no Estudo GS-US-299-0102.

As características demográficas e basais gerais foram semelhantes nos dois grupos de tratamento na fase randomizada. A maioria dos indivíduos era do sexo masculino (97,1%), com média de idade de 34 anos (intervalo: 18 a 71 anos de idade); a maioria era branca (67,1%) ou negra (30,0%) e não hispânica/latina (78,8%). O valor mediano (Q1, Q3) do IMC no valor basal foi de 25,4 (22,9, 27,8) kg/m<sup>2</sup>.

As características basais da doença foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

O desfecho primário da eficácia foi a porcentagem de indivíduos com RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL, na Semana 24 da fase randomizada, usando o algoritmo de análise pontual definido pela FDA. As taxas de sucesso virológico foram 88,4% para E/C/F/TAF e 89,7% para STB; diferença em porcentagens: -2,9%, IC de 95% -13,5% a 7,7%. Taxas semelhantes de sucesso virológico foram observadas na semana 48 (FAS): E/C/F/TAF 88,4%, STB 87,9%; diferença nas porcentagens: -1,0%, IC de 95%: -12,1% a 10,0%.

Por meio dos métodos M = F e M = E, na semana 48 as taxas de supressão virológica foram: M = F: E/C/F/TAF 90,2%, STB 89,7%; diferença: -1,2%, IC de 95%: -11,6% a 9,2%); M = E: E/C/F/TAF 94,4%, STB 92,9% (diferença: -0,1%, IC de 95%: -9,0% a 8,9%).

Na fase de extensão (até a semana 96), as taxas de supressão virológica no grupo E/C/F/TAF foram mantidas (M = F: 87,5%; M = E: 96,1%).

Os aumentos médios (SD) na contagem de células CD4 até a semana 48 foram semelhantes em cada grupo de tratamento: E/C/F/TAF 177 [144,1] células/μL; STB 204 [120,4] células/μL; diferença em LSM: -19 células/μL, IC de 95%: -63 a 26 células/μL. Na fase de extensão (semana 96), a contagem de células CD4 foi de 284 (191,5) células/μL no grupo E/C/F/TAF.

Na Semana 24, a taxa de sucesso virológico para os subgrupos de acordo com idade, sexo, raça, nível basal de RNA de HIV-1, contagem basal de células CD4 ou taxa de aderência do medicamento do estudo, foi semelhante para os grupos de E/C/F/TAF e STB.



No total, EAs foram relatados por 95,5% dos pacientes no grupo E/C/F/TAF e 98,3% dos pacientes no grupo STB. EA sérios foram relatados por 10,7% e 5,2% dos pacientes, respectivamente. Nenhum EAS foi considerado pelo investigador como relacionado ao medicamento do estudo.

Não foi relatado nenhum óbito durante o estudo.

Um indivíduo em cada grupo de tratamento teve uma gravidez confirmada, 1 delas foi relatada como EAS (E/C/F/TAF).

Os EAs mais comuns (> 10%) em cada grupo de tratamento foram:

E/C/F/TAF — náuseas (22,3%, 25 indivíduos); diarreia (17,0%, 19 indivíduos); infecção no trato respiratório superior e fadiga (ambos 16,1%, 18 indivíduos); e depressão (10,7%, 12 indivíduos).

STB — infecção no trato respiratório superior (20,7%, 12 indivíduos); diarreia (15,5%, 9 indivíduos); dor nas costas e cefaleia (ambos 13,8%, 8 indivíduos); náuseas (12,1%, 7 indivíduos); e tosse (10,3%, 6 indivíduos).

Náuseas foram relatadas por uma porcentagem maior de indivíduos no grupo E/C/F/TAF do que no grupo STB, e foi o EA mais comum considerado relacionado aos medicamentos do estudo pelo investigador.

Diminuições percentuais (SD) do valor basal em DMO no quadril foram menores no grupo E/C/F/TAF nas semanas 24 e 48 (0,42% [1,678]; 0,67% [2,180]) em comparação ao grupo STB (2,02% [2,664]; 3,12% [3,367]);  $p < 0,001$  quanto à diferença entre os grupos).

Diminuições percentuais médias (SD) do valor basal em DMO da coluna também apresentaram diferença estatisticamente menores para o grupo E/C/F/TAF nas semanas 24 e 48 (0,93% [2,965]; 1,02% [3,447]) com comparação ao STB (2,55% [2,507]; 3,24% [3,219]);  $p < 0,01$  quanto à diferença entre os grupos).

Aumentos percentuais nos biomarcadores ósseos também foram menores no grupo tratado com E/C/F/TAF em comparação do STB ( $p < 0,001$  para as diferenças entre os grupos nas semanas 24 e 48).

## **Estudos com indivíduos com supressão virológica**

### **Estudo GS-US-292-0109**

**Estudo de Fase 3, randomizado, aberto, para avaliar a troca de um regime de combinação contendo TDF para um regime de comprimido único contendo TAF (E/C/F/TAF) em indivíduos positivos para HIV-1 com supressão virológica.**

O objetivo primário desse estudo foi avaliar a não inferioridade da troca para uma CDF contendo TAF em relação à manutenção de regimes contendo TDF em indivíduos infectados pelo HIV com supressão virológica (RNA HIV-1 < 50 cópias/mL) na semana 48.

Os objetivos secundários incluíram:

- Determinar a segurança dos dois braços de tratamento, conforme determinado pela alteração percentual da linha de base na densidade mineral óssea do quadril e da coluna vertebral na Semana 48;
- Determinar a segurança dos dois braços de tratamento, conforme determinado pela alteração da linha de base na creatinina sérica na semana 48;
- Avaliar a segurança e tolerabilidade dos dois grupos de tratamento até a Semana 48;
- Avaliar a durabilidade da eficácia, segurança e tolerabilidade dos dois grupos de tratamento até a Semana 96.

Os desfechos chave de segurança foram:

- Determinar a segurança dos 2 grupos de tratamento conforme determinado pela alteração percentual a partir do valor basal na DMO do quadril e da coluna na Semana 48



- Determinar a segurança dos 2 grupos de tratamento conforme determinado pela alteração a partir do valor basal na creatinina sérica na Semana 48

- Avaliar a segurança e tolerância dos 2 grupos de tratamento até a Semana 48

As concentrações plasmáticas de TAF e TFV foram analisadas em um subgrupo de 200 pacientes selecionados aleatoriamente.

A análise de segurança incluiu avaliação de EAS, DMO utilizando a absorciometria de energia dual do raio X (DXA), sinais vitais, peso, testes clínico laboratoriais (química, hematologia, urinálise, gravidez) incluindo marcadores ósseos (C-telopeptídeo e P1PN), hormônio paratireoide, creatinina sérica, eGFR<sub>CG</sub> e eGFR<sub>CKD-EPI</sub>, creatinina, proteinúria por urinálise e análise quantitativa (UPCR e UACR), e biomarcadores renais (taxa de RBP para creatinina, taxa de beta-2-microglobulina para creatinina, taxa de reabsorção tubular renal máxima de fosfato para taxa de filtração glomerular [TmP/GFR], FEPO<sub>4</sub> e FEUA).

A análise do desfecho primário de eficácia utilizou a população de análise completa (*Full Analysis Set* – FAS), que incluiu todos os indivíduos randomizados até a data de corte dos dados para a semana 48, que foram utilizados para a submissão inicial do Genvoya.

Uma análise adicional completa da semana 48 foi realizada quando todos os indivíduos completaram a visita da semana 48. Essa análise utilizou a FAS, e foi uma análise descritiva que reportou um valor de “p” nominal. Da mesma forma, a análise dos dados na semana 96 foi apresentada em cumprimento à exigência de expediente nº 1182026/18-8, de 14/12/2018, e utilizou um valor de “p” nominal.

Para o desfecho primário de eficácia, a não-inferioridade foi avaliada com a margem de 12%, utilizando o intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Para a análise da semana 96, a não-inferioridade foi avaliada também utilizando a margem de 12% com IC95%. Se a não-inferioridade fosse estabelecida para o desfecho primário, a superioridade seria conduzida entre os tratamentos utilizando o mesmo IC95%: se o limite inferior do IC95% fosse maior que 0 (zero), a superioridade do Genvoya comparada a 3º agente + FTC/TDF seria estabelecida.

A população de análise de segurança (SAS – *Safety Analysis Set*) incluiu todos os indivíduos que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

Os indivíduos incluídos nesse estudo eram adultos infectados pelo HIV que recebiam os regimes de ART, compostos por STB, ATR, ATV/r+TVD ou ATV/co+TVD por pelo menos 6 meses consecutivos anteriores à visita final no seu estudo anterior e que mantinham os níveis plasmáticos de RNA do HIV-1 em níveis indetectáveis por pelo menos 6 meses consecutivos antes da visita de triagem; tinham o RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL na visita de triagem e uma eGFR<sub>CG</sub> ≥ 50 mL/min na triagem.

Os indivíduos infectados por HIV-1 apresentavam supressão virológica por um dos 4 regimes seguintes:

- EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild; STB)
- Efavirenz (EFV)/FTC/TDF (Atripla; ATR)
- Atazanavir potencializado por COBI (ATV/co) + FTC/TDF (Truvada; TVD)
- Atazanavir potencializado por ritonavir (ATV/r) + TVD.

Os indivíduos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram randomizados numa proporção 2 : 1 para um dos dois grupos de tratamento:

- Grupo 1: Trocar o regime para E/C/F/TAF
- Grupo 2: Manter o regime pré-existente com FTC/TDF + 3º agente.

No total, 1443 indivíduos foram randomizados e 1436 indivíduos receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo (959 indivíduos Grupo 1; 477 indivíduos Grupo 2).

Os indivíduos que completaram as 96 semanas da fase randomizada somaram 1344 (910 Grupo 1; 434 Grupo 2).

Eventos adversos resultaram em descontinuação do medicamento do estudo em 9 indivíduos (0,9%) no grupo 1 e em 7 indivíduos (1,5%) no grupo 2.



As características basais e demográficas gerais foram semelhantes entre os 2 grupos de tratamento, com exceção da etnia. Uma proporção mais elevada de indivíduos no grupo 1 (25,9%, 248 indivíduos) comparada com o grupo 2 (17,2%, 82 indivíduos) foi de etnia hispânica ou latina ( $p < 0,001$ ). A maioria dos indivíduos no conjunto de análise de segurança era homens (89,3%), com uma média de idade de 41 anos (intervalo: 21 a 77 anos de idade); a maioria era branca (67,2%) ou negra (18,9%) e não hispânica/latina (76,7%). O valor mediano (Q1, Q3) do IMC no valor basal foi de 25,9 (23,1, 29,2) kg/m<sup>2</sup>.

Os grupos de tratamento foram semelhantes com respeito à probabilidade de 10 anos de fraturas de quadril ou fraturas significativas osteoporóticas pela estimativa FRAX (algoritmo da OMS que prediz o risco de fratura de quadril e fratura osteoporótica maior em 10 anos).

O desfecho principal de eficácia foi a porcentagem de indivíduos com RNA do HIV-1  $< 50$  cópias/mL na Semana 48.

As taxas de sucesso virológico na Semana 48 foram elevadas em ambos os grupos utilizando o FAS da Semana 48 (Grupo 1 – 97,2%; Grupo 2 – 93,1%; diferença em porcentagens:

4,1%, IC de 95%: 1,6% a 6,7%). A troca para E/C/F/TAF foi considerada não inferior à manutenção de FTC/TDF+3<sup>o</sup> Agente na Semana 48 já que o limite inferior de 95% IC bilateral da diferença na taxa de sucesso foi maior do que a margem pré-especificada de -12%. Além disso, o limite inferior de 95% IC bilateral da diferença na taxa de sucesso foi  $> 0$ , indicando superioridade estatística na semana 48 ( $p < 0,001$ ).

As taxas de sucesso virológico também foram semelhantes entre os grupos de tratamento utilizando o conjunto de análise PP da Semana 48 (Grupo 1 – 99,1%; Grupo 2 – 98,9%; diferença em porcentagens: 0,2%, IC de 95%: -1,3% a 1,6%), confirmando que a troca para E/C/F/TAF foi não inferior à manutenção de FTC/TDF+3<sup>o</sup> Agente na Semana 48.

Uma porcentagem elevada de indivíduos em ambos os grupos de tratamento apresentou sucesso virológico definido como RNA de HIV-1  $< 20$  cópias/mL na Semana 48 para o FAS (Grupo 1 – 95,3%; Grupo 2 - 90,4%; diferença em porcentagens: 3,2%, IC de 95%: 0,1% a 6,3%;  $p = 0,031$ ) ou no conjunto de análise PP na Semana 48 (Grupo 1 - 95,4%; Grupo 2 – 95,9%; diferença em porcentagens: -0,5%, 95% IC: -2,8% a 1,9%).

As taxas de sucesso virológico, conforme avaliadas nas análises de M = F e M = E para as porcentagens de indivíduos com níveis de RNA do HIV-1  $< 50$  cópias/mL na Semana 48, foram elevadas e semelhantes em ambos os grupos de tratamento (M = F: Grupo 1 – 97,7%; Grupo 2 – 95,6%; M = E: Grupo 1 - 99,3%, Grupo 2 – 99,1%; diferença ponderada entre os grupos de tratamento na Semana 48: M = F: 2,3%, IC de 95%: 0,2% a 4,4%; M = E: 0,1%, IC de 95%: -1,0% a 1,3%).

As alterações a partir do valor basal nas contagens de célula CD4 na Semana 48 (dados observados) foram consistentes quando analisadas pelo regime de tratamento prévio (STB, ATR ou ATV/potenciado+TVD), e os resultados de PP da Semana 48 (dados observados) foram consistentes com aqueles para o FAS na Semana 48.

#### *Resultados para a semana 96*

A taxa de sucesso virológico na semana 96 foi consistente com aquela encontrada na semana 48 (HIV-1 RNA  $< 50$  cópias/mL utilizando FAS: Grupo 1 – 92,8%; Grupo 2 – 89,1%; diferença em porcentagens: 3,7%, IC de 95%: 0,4% a 7,0%;  $p = 0,017$ ).

As taxas de sucesso virológico foram similares na semana 96 também com a análise PP (Grupo 1 – 98,1%; Grupo 2 – 98,6%; diferença em porcentagens: -0,5%, IC de 95%: -2,1% a 1,1%), confirmando que a troca para E/C/F/TAF foi não inferior ao regime contendo FTC/TDF + 3<sup>o</sup> agente na semana 96.

O percentual de indivíduos com HIV-1 RNA  $< 20$  cópias/mL na semana 96 para a FAS foi de 90,6% para o grupo 1 e 85,3% para o grupo 2 (diferença em porcentagens: 5,3%, IC de 95%: 1,6% a 9,0%;  $p = 0,003$ ). Os resultados foram consistentes com os da semana 48.



As taxas de sucesso virológico nas análises M = F e M = E para os percentuais de indivíduos com níveis de HIV-1 RNA < 50 cópias/mL na semana 96 foram altas e similares em ambos os grupos de tratamento (M = F: Grupo 1 93,3%; Grupo 2 91,6%; M = E: Grupo 1 98,4%; Grupo 2 98,4%; diferença em porcentagem entre os grupos na semana 96: M = F: 1,7%; IC 95% -1,3% a 4,7%; M = E: -0,1%; IC 95%: -1,6% a 1,5%).

A alteração média (DP) na contagem de células CD4 foram similares entre os grupos na semana 96, com aumentos em ambos os grupos. Utilizando os dados observados (M = E), a alteração média (DP) até a semana 96 na contagem de células CD4 foi de 60 (181,6) células/ $\mu$ L no grupo 1 e 42 (158,0) células/ $\mu$ L no grupo 2 (diferença: 18 células/ $\mu$ L, IC 95%: -2 a 38 células/ $\mu$ L).

Indivíduos que trocaram para E/C/F/TAF apresentaram uma incidência maior de qualquer EA considerado pelo investigador como relacionado ao medicamento do estudo (Grupo 1 - 19,3%, 185 indivíduos; Grupo 2 - 12,8%, 61 indivíduos).

Quatro indivíduos no grupo E/C/F/TAF morreram durante a fase randomizada do estudo, e esses eventos foram considerados pelo investigador como não relacionados ao medicamento do estudo.

Nenhum EA que levou à descontinuação do medicamento do estudo foi relatado em mais de um indivíduo no grupo 1.

Um indivíduo no grupo E/C/F/TAF apresentou uma gravidez confirmada.

Os EAs mais comuns (que foram relatados em  $\geq 5$  % indivíduos) são relatados:

- Grupo 1: Infecção nas vias respiratórias superiores (12,1%, 116 de 959 indivíduos), diarreia (8,0%, 77 indivíduos), nasofaringite (6,7%, 64 indivíduos), dor de cabeça (6,0%, 58 indivíduos) e tosse (5,1%, 49 indivíduos).

- Grupo 2: Infecção nas vias respiratórias superiores (7,5%, 36 de 477 indivíduos), diarreia (7,5%, 36 indivíduos) e nasofaringite (5,5%, 26 indivíduos).

Na semana 96, um percentual similar de indivíduos em cada grupo de tratamento teve um EA ou EAS. Um percentual levemente menor de indivíduos no grupo 1 apresentou EA que levou à descontinuação do medicamento (Grupo 1: 0,9%; grupo 2: 2,5%), ou EA de grau 3 ou 4 (Grupo 1: 10,5%; grupo 2: 12,2%). Indivíduos que trocaram para E/C/F/TAF apresentaram uma incidência ligeiramente maior de EAs considerados pelo investigador como relacionados ao estudo (E/C/F/TAF; 22,7%; FTC/TDF + 3<sup>o</sup> agente: 19,1%).

Porcentagens semelhantes de indivíduos em cada grupo apresentaram um evento de fratura (Grupo 1 = 2,1%; Grupo 2 = 1,7%; p = 0,69), sendo que todos foram resultado de trauma, considerados pelo investigador como não relacionados aos medicamentos do estudo.

Alterações na DMO média (SD) do quadril e da coluna do período basal até a semana 48 foram menores estatisticamente no grupo 1 (p < 0,001) comparado ao grupo 2:

- Quadril: E/C/F/TAF 1,468% (2,7136); FTC/TDF+3<sup>o</sup> Agente -0,340% (2,8280).

- Coluna: E/C/F/TAF 1,557% (3,8441); FTC/TDF+3<sup>o</sup> Agente -0,443% (4,1387).

Os resultados para a semana 96 foram:

- Quadril: E/C/F/TAF 2,441% (3,6347); FTC/TDF+3<sup>o</sup> Agente -0,456% (3,4172).

- Coluna: E/C/F/TAF 2,117% (3,7684); FTC/TDF+3<sup>o</sup> Agente -0,087% (3,5114).

A distribuição do estado clínico da DMO baseada no escore de T da DMO foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento na semana 96 para quadril e coluna (p < 0,001 para ambos).

Para os biomarcadores de formação óssea, a alteração do período basal até a semana 48 nos valores observados no Grupo 1 foram estatisticamente inferiores àqueles observados no Grupo 2:

- P1NP: E/C/F/TAF -29,65% (-43,37, -12,97); FTC/TDF+3<sup>o</sup> Agente 2,89% (-14,23, 23,34); p < 0,001

- C-telopeptídeo: E/C/F/TAF -3,1% (-16,7, 14,5); FTC/TDF+3<sup>o</sup> Agente 2,9% (-10,0, 20,8); p = 0,007

- PTH: E/C/F/TAF -3,4% (-24,6, 21,7); FTC/TDF+3<sup>o</sup> Agente 7,7% (-12,0, 40,0); p < 0,001



Os biomarcadores P1NP e C-telopeptídeo não foram avaliados após a semana 48. A alteração média para os valores séricos de PTH foram: E/C/F/TAF 7,0% (-20,6; 38,4); FTC/TDF + 3º agente 20,4% (-4,6; 49,2), com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0,001$ ).

Um indivíduo no grupo 2 apresentou um EAS de insuficiência renal aguda relacionado aos medicamentos do estudo que não resultou na descontinuação dos medicamentos do estudo. No grupo 1, 2 indivíduos apresentaram EAs renais não sérios (nefrite túbulo-intersticial e insuficiência renal aguda) que resultaram na descontinuação do medicamento do estudo; ambos os eventos foram considerados pelo investigador como não relacionados ao medicamento do estudo.

Na Semana 48, as alterações médias a partir do valor basal na creatinina sérica foram: Grupo 1 = 0,00 [0,115] mg/dL; Grupo 2 = 0,03 [0,105] mg/dL ( $p < 0,001$  para a diferença entre grupos).

Na semana 96, a alteração média (DP) nos valores de creatinina sérica foram: E/C/F/TAF -0,04 (0,132) mg/dL; FTC/TDF + 3º agente 0,00 (0,121) mg/dL ( $p < 0,001$  para a diferença entre grupos).

Houve aumentos a partir do valor basal até a semana 48 em valores eGFR<sub>CG</sub> no grupo 1 em comparação às diminuições no grupo 2 (após a exclusão de indivíduos oriundos da troca de ATR por E/C/F/TAF). Alterações medianas a partir do valor basal até a Semana 48 foram: Grupo 1 = 1,2 mL/min, Grupo 2 = -3,7 mL/min ( $p < 0,001$  – diferença entre grupos). Alterações médias até a semana 96 foram: Grupo 1 = 4,2 mL/min; Grupo 2 = -0,2 mL/min ( $p < 0,001$  – diferença entre grupos). Os resultados para os valores de eGFR<sub>CKD-EPI</sub>, creatinina foram consistentes com aqueles encontrados para eGFR<sub>CG</sub>.

Uma porcentagem maior no grupo 1 comparado ao grupo 2 apresentou melhorias em proteinúria na semana 48 a partir dos valores basais (Grupo 1 = 7,4%, 69 de 936; Grupo 2 = 6,2%, 28 de 449) e uma porcentagem menor no grupo 1 comparado ao grupo 2 apresentou piora em proteinúria (Grupo 1 = 4,0%; Grupo 2 = 6,7%). A proteinúria foi relatada como um EA por um percentual semelhante em ambos os grupos de tratamento (Grupo 1 = 1,6%; Grupo 2 = 1,5%).

Na semana 96, uma porcentagem maior no grupo 1 comparado ao grupo 2 apresentou melhorias em proteinúria (Grupo 1 = 81,0%, 64 de 79; 68,4%, 26 de 38), e uma porcentagem menor no grupo 1 do que no grupo 2 teve piora na proteinúria na Semana 96 (E/C/F/TAF 3,2%, 29 de 895 indivíduos; FTC/TDF+3º Agente 6,5%, 28 de 432 indivíduos). A proteinúria foi relatada como um EA por um percentual semelhante em ambos os grupos de tratamento (Grupo 1 = 1,7%; Grupo 2 = 1,7%).

As alterações percentuais nos parâmetros abaixo, na semana 48, também favoreceram o grupo 1 ( $p < 0,001$ , independente do regime de tratamento anterior):

- UPCR: Grupo 1 = -20,9% (-46,9, 15,1); Grupo 2 = 9,6% (-17,7, 52,8).
- UACR: Grupo 1 = -17,9% (-44,9, 21,0); Grupo 2 = 8,5% (-24,7, 60,6).
- Razão de RBP na urina para creatinina: Grupo 1 = -33,4% (-63,9, 0,1); Grupo 2 = 18,1% (-22,9, 75,1).
- Razão de beta-2-microglobulina para creatinina: Grupo 1 = -52,3% (-81,5, -9,5); Grupo 2 = 18,7% (-31,8, 97,7).

Na semana 96, os valores encontrados foram ( $p < 0,001$  para as diferenças entre os grupos):

- UPCR: Grupo 1 = -25,5% (-50,5, 9,8); Grupo 2 = 9,0% (-19,5, 53,3).
- UACR: Grupo 1 = -13,7% (-45,6, 25,0); Grupo 2 = 11,1% (-24,1, 65,6).

As diminuições nos valores de UPCR e UACR a partir da avaliação basal foram observadas no grupo 1 independentemente do regime de tratamento prévio.

Porcentagens semelhantes de indivíduos em cada grupo de tratamento tiveram eventos cardiovasculares potenciais (E/C/F/TAF 1,8%, 17 indivíduos; FTC/TDF+3º Agente 2,3%, 11 indivíduos;  $p = 0,52$ ). A incidência de eventos cardiovasculares potenciais graves foi de 0,6% (6 indivíduos) no grupo 1 e 1,0% (5 indivíduos) no grupo de FTC/TDF+3PoP Agente.

Nenhum desses eventos foi considerado pelo investigador como estando relacionado aos medicamentos do estudo.

EAs não sérios relatados em 2 indivíduos no grupo 1 (diminuição da acuidade visual e visão turva) e em 5 indivíduos no grupo 2 (icterícia ocular, todos os indivíduos recebendo ATV/potenciado + TVD)



foram considerados pelo investigador como relacionados ao medicamento do estudo. Nenhum resultou em descontinuação do estudo.

A incidência de alterações laboratoriais de qualquer Grau foi equilibrada em ambos os grupos de tratamento para a maioria dos parâmetros de bioquímica, hematologia e urinálise.

Não foram encontradas alterações retinianas consistentes com uveíte posterior.

Houve aumento no grupo 1 nos valores de jejum de colesterol total (Grupo 1 = 22 [2, 43] mg/dL; Grupo 2 = 4 [-10, 19] mg/dL), LDL (Grupo 1 = 9 [-8, 27] mg/dL; Grupo 2 = 0 [-14, 10] mg/dL) e triglicérides (Grupo 1 = 10 [-19, 48] mg/dL; Grupo 2 = -1 [-28, -26] mg/dL), do período basal até a semana 48, enquanto esses parâmetros não apresentaram alterações ou foram alterados em uma extensão menor no grupo 2 no mesmo período ( $p < 0,001$  para as diferenças entre os grupos). As alterações nos valores de HDL não foram consideradas clinicamente relevantes.

Na semana 96, os valores de jejum de colesterol total, LDL e triglicérides também foram aumentados no grupo 1, enquanto que no grupo 2 eles permaneceram inalterados ou foram alterados em uma extensão estatisticamente menor ( $p \leq 0,002$ ):

Colesterol total: E/C/F/TAF 22 (0, 40) mg/dL; FTC/TDF+3° Agente 4 (-12, 19) mg/dL

Colesterol LDL: E/C/F/TAF 14 (-3, 30) mg/dL; FTC/TDF+3° Agente 2 (-12, 14) mg/dL

Triglicérides: E/C/F/TAF 10 (-20, 42) mg/dL; FTC/TDF+3° Agente 0 (-29, 30) mg/dL

Todos os EAs laboratoriais relacionados aos lipídeos foram não graves, e nenhum levou à descontinuação do medicamento do estudo.

### **Estudo GS-US-311-1089**

**Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por ativo para avaliar a segurança e a eficácia da troca de FTC/TDF por F/TAF ou manutenção de FTC/TDF em um regime com um terceiro antirretroviral.**

Os objetivos do estudo foram:

- Avaliar a eficácia da troca de FTC/TDF por F/TAF versus a manutenção de FTC/TDF em indivíduos HIV-1 positivos que apresentam supressão virológica em regimes contendo FTC/TDF, conforme determinado pela proporção de indivíduos com RNA de HIV-1  $< 50$  cópias/mL na Semana 48;
- Determinar a segurança óssea dos 2 regimes conforme determinado pela mudança percentual a partir do valor basal na densidade mineral óssea (DMO) do quadril e da coluna na Semana 48;
- Avaliar a eficácia, a segurança e a tolerância dos 2 regimes até a Semana 48 e semana 96; e
- Avaliar a farmacocinética de TAF e tenofovir (TFV).

Os pacientes foram randomizados em uma razão 1 : 1 para um dos dois grupos de tratamento:

- Grupo 1 - F/TAF + terceiro agente: F/TAF + placebo de FTC/TDF; o terceiro agente permaneceu o mesmo. Uma dose de TAF de 10 ou 25 mg foi administrada com base na recomendação geral de que 200/25 mg de F/TAF deveriam ser usados com terceiros agentes não potencializados e 200/10 mg deveriam ser usados com terceiros agentes potencializados.

- Grupo 2 - FTC/TDF (200/300 mg) + terceiro agente: FTC/TDF + placebo de F/TAF; o terceiro agente permaneceu o mesmo.

A randomização foi estratificada pelo terceiro agente do regime antirretroviral (inibidores de protease potencializados versus quaisquer outros agentes permitidos por protocolo).

Após a triagem e as visitas do Dia 1, os indivíduos retornaram para visitas de estudo nas semanas 4, 8 e 12, e então a cada 12 semanas até a Semana 96.

Foram incluídos no estudo adultos infectados com HIV-1 que, por pelo menos 6 meses consecutivos antes da visita de triagem, receberam um regime antirretroviral contendo FTC/TDF em combinação com um dos terceiros agentes especificados pelo protocolo e mantiveram os níveis plasmáticos de RNA de HIV-1 em  $< 50$  cópias/mL.



Um total de 668 indivíduos foram randomizados, dos quais 663 receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo e foram incluídos no Conjunto de Análise de Segurança (SAS) e no Conjunto de análise completa (FAS): 333 indivíduos em F/TAF + terceiro agente; 330 indivíduos em FTC/TDF + terceiro agente. Um total de 621 indivíduos (93,7% em F/TAF + terceiro agente, 312 indivíduos; 93,6% em FTC/TDF + terceiro agente, 309 indivíduos) prosseguiram com os medicamentos do estudo até o período da coleta de dados da Semana 48. Até a análise da semana 96, 588 indivíduos continuaram o medicamento em estudo (F/TAF + terceiro agente = 297 indivíduos; FTC/TDF + terceiro agente = 291 indivíduos).

Quarenta e dois indivíduos descontinuaram o medicamento do estudo precocemente (6,3% em F/TAF + terceiro agente, 21 indivíduos; 6,4% em FTC/TDF + terceiro agente, 21 indivíduos) antes da data de coleta de dados na semana 48.

De modo geral, as razões para descontinuação prematura do medicamento do estudo foram comparáveis entre os grupos de tratamento. As razões mais comuns para descontinuação do medicamento do estudo foram retirada de consentimento (3,0% em F/TAF + terceiro agente, 10 indivíduos; 3,0% em FTC/TDF + terceiro agente, 10 indivíduos), EAs (2,1% em F/TAF + terceiro agente, 7 indivíduos; 0,9% em FTC/TDF + terceiro agente, 3 indivíduos) e violação de protocolo (0 indivíduos em F/TAF + terceiro agente; 1,2% em FTC/TDF + terceiro agente, 4 indivíduos).

O desfecho de eficácia primário do estudo foi a porcentagem de indivíduos com RNA HIV-1 <50 cópias/mL na semana 48 usando o algoritmo instantâneo definido pela FDA.

Os desfechos de eficácia secundários avaliados nas análises das Semanas 48 e 96 foram a proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 <20 cópias/mL nas Semanas 48 e 96, conforme definido pelo algoritmo instantâneo da FDA; a proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL na semana 96; e a alteração a partir do valor basal na contagem de células CD4 nas Semanas 48 e 96.

Desfechos adicionais de eficácia incluíram falha virológica pura (PVF) com limite de RNA de HIV-1 a 50 cópias/mL por volta da Semana 48; a proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 <50 cópias/mL nas Semanas 48 e 96, conforme definido por 2 diferentes métodos de imputação de dados ausentes (Inexistente = Falha [M = F] e Inexistente = Excluído [M = E]); e a alteração a partir do valor basal em CD4% nas Semanas 48 e 96.

Análises de segurança basais e pós-basais incluíram eventos adversos (EAs), BMD por meio de absorciometria por raios-X de dupla energia (DXA), exames físicos, ECG, sinais vitais, peso e testes laboratoriais clínicos (química, hematologia, urinálise e testes de gravidez), incluindo colágeno telopeptídeo C do tipo 1 (CTx), propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo I (PINP), hormônio da paratireóide (PTH), creatinina sérica, método de creatinina de eGFR<sub>CG</sub> e eGFR da Colaboração epidemiológica de doença renal crônica (CKD-EPI) (eGFR<sub>CKD-EPI</sub>, creatinina), proteinúria por urinálise e análise quantitativa (taxa de proteína para creatinina [UPCR], taxa de albumina da urina para creatinina [UACR] e biomarcadores renais (taxa de proteína de ligação do retinol [RBP] para creatinina, taxa de beta-2-microglobulina para creatinina, taxa de reabsorção tubular renal máxima de fosfato para a filtração glomerular [TmP/GFR], excreção fracionada de fosfato [FEPO<sub>4</sub>] e excreção fracionada de ácido úrico [FEUA]).

Os principais desfechos de segurança foram definidos conforme a alteração percentual a partir do valor basal em BMD do quadril na Semana 48 e a alteração percentual a partir do valor basal em BMD da coluna na Semana 48.

Ainda, foram implementados questionários de desfechos relatados pelos pacientes.

O propósito da análise do desfecho de eficácia primário foi avaliar a não-inferioridade do tratamento com F/TAF + terceiro agente em relação ao tratamento com FTC/TDF + terceiro agente. A não-inferioridade foi avaliada utilizando uma abordagem de intervalo de confiança (IC) de 95% com uma margem de não inferioridade de 10%. Para a análise provisória realizada pelo IDMC nas Semanas 12 e 24, uma penalidade alfa de 0,00001 foi aplicada para cada reunião provisória do IDMC. Portanto, o



nível de significância para o teste de 2 lados na análise primária da Semana 48 foi de 0,04998 (correspondendo a um IC de 95,002%). Foi concluído que a troca para F/TAF não foi inferior à manutenção de FTC/TDF se o limite inferior do IC de 95,002% bilateral da diferença (grupo de F/TAF + terceiro agente – grupo de FTC/TDF + terceiro agente) na taxa de resposta foi maior do que -10%. A análise principal usou o FAS.

O mesmo método estatístico aplicado à análise do desfecho primário foi utilizado para a análise dos desfechos secundários e terciários envolvendo percentual de indivíduos com HIV-1 RNA < 50 cópias/mL ou < 20 cópias/mL na semana 96, utilizando o FAS.

Se a não-inferioridade de F/TAF + terceiro agente versus FTC/TDF + terceiro agente fosse estabelecida, o mesmo IC de 95,002% usado na avaliação da não-inferioridade na Semana 48 seria usado para avaliar a superioridade. Se o limite inferior do IC de 95,002% fosse maior do que 0, a superioridade de F/TAF + terceiro agente sobre FTC/TDF + terceiro agente seria estabelecida. O teste CMH bilateral estratificado do terceiro agente também foi usado para avaliar a superioridade como uma avaliação secundária. O FAS foi usado para a avaliação de superioridade.

O desfecho de eficácia secundário da proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 <20 cópias/mL na Semana 48 foi analisado usando os mesmos métodos usados para o desfecho primário, exceto que os ICs foram construídos em um nível de 95%.

Os dados da concentração plasmática de TAF e TFV foram listados para todos os indivíduos por visita. A concentração de PBMC TFV-DP intracelular entre os grupos de F/TAF e FTC/TDF foi comparada após uma transformação logarítmica natural.

Se a não-inferioridade do desfecho de eficácia primário fosse estabelecida, os ajustes de multiplicidade estariam planejados para os 2 próximos desfechos de segurança principais com um procedimento de contingência na ordem sequencial apresentado a seguir, com níveis alfa bilaterais pré-especificados: (1) BMD do quadril (alfa = 0,02) e (2) BMD da coluna (alfa = 0,02998).

Os eventos adversos foram relatados pelo estrato do terceiro agente antirretroviral.

As características demográficas e basais gerais foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. Quanto às taxas de sucesso virológico para subgrupos pré-definidos (idade, sexo, raça, regiões geográficas, regime de tratamento prévio e adesão ao medicamento do estudo), não foram encontradas diferenças entre os grupos de tratamento.

Na semana 96, altas taxas de sucesso virológico também foram obtidas por meio do algoritmo de análise pontual do FDA: 88,6% (295 de 333) no grupo F/TAF + 3º agente e 89,1% (294 de 330) no grupo FTC/TDF + 3º agente (FAS). A diferença em percentual entre os dois grupos na taxa de sucesso virológico foi de -0,5% (IC 95% -5,3% a 4,4%), que também foi não inferior, segundo os critérios do estudo, na manutenção do tratamento até a semana 96.

Uma porcentagem alta de indivíduos em ambos os grupos de tratamento apresentou sucesso virológico definido como RNA de HIV-1 <20 cópias/mL na Semana 48 com o algoritmo instantâneo da FDA para o FAS (91,6% em F/TAF + terceiro agente, 90,9% em FTC/TDF + terceiro agente; diferença em porcentagens: 0,7%, IC de 95%: -3,7% a 5,1%) ou conjunto de análises PP (97,4% em F/TAF + terceiro agente, 96,1% em FTC/TDF + terceiro agente;

diferença em porcentagens: 1,3%, IC de 95%: -1,7% a 4,3%). Na semana 96, as taxas foram comparáveis em ambos os grupos na análise FAS (83,5% em F/TAF + terceiro agente, 86,1% em FTC/TDF + terceiro agente; diferença em porcentagens: - 2,5%, IC de 95%: -8,0% a 3,0%) e no conjunto de análise PP (92,8% em F/TAF + terceiro agente, 95,9% em FTC/TDF + terceiro agente; diferença em porcentagens: - 3,1%, IC de 95%: -6,9% a 0,7%).

As alterações médias (SD) na contagem de células CD4 foram semelhantes entre os grupos até a Semana 48, com ambos os grupos apresentando leves aumentos em relação ao valor basal. Na semana 96, as alterações médias também foram similares entre os grupos de tratamento.



Com o uso de dados observados (isto é,  $M = E$ ), as alterações médias (SD) em relação ao valor basal nas contagens de células CD4 na Semana 48 foram de 20 (161,8) células/ $\mu\text{L}$  no grupo F/TAF + terceiro agente e de 21 (152,7) células/ $\mu\text{L}$  no grupo FTC/TDF + terceiro agente (diferença em LSM: -1 células/ $\mu\text{L}$ , IC de 95%: -26 a 24 células/ $\mu\text{L}$ ).

Desenvolvimento de resistência aos componentes de F/TAF + terceiro agente ou FTC/TDF + terceiro agente foi raro. Um único indivíduo desenvolveu resistência de HIV-1 no grupo de F/TAF + terceiro agente (M184V em RT).

As concentrações de PBMC TFV-DP foram consistentemente mais altas em indivíduos recebendo F/TAF + terceiro agente em comparação com indivíduos recebendo FTC/TDF + terceiro agente.

Porcentagens semelhantes de indivíduos em cada grupo relataram algum EA (84,4% em F/TAF + terceiro agente, 281 de 333 indivíduos; 79,4% em FTC/TDF + terceiro agente, 262 de 330 indivíduos) ou apresentaram EASs (5,4% em F/TAF + terceiro agente, 18 indivíduos; 4,2% em FTC/TDF + terceiro agente, 14 indivíduos). Uma porcentagem semelhante de indivíduos em cada grupo apresentou algum EA considerado pelo investigador como relacionado ao medicamento do estudo (9,3% em F/TAF + terceiro agente, 31 indivíduos; 12,1% em FTC/TDF + terceiro agente, 40 indivíduos).

Um indivíduo no grupo de F/TAF + terceiro agente apresentou uma gravidez confirmada.

Três indivíduos foram a óbito durante o estudo, 2 no grupo F/TAF + 3º agente (linfoma maligno e falência respiratória) e 1 no grupo FTC/TAF + 3º agente (afogamento). Nenhum dos óbitos foi considerado relacionado ao estudo pelo investigador.

Os EAs mais comuns ( $\geq 5\%$  dos indivíduos em cada grupo de tratamento) por grupo de tratamento foram os seguintes:

F/TAF + terceiro agente: diarreia e infecção respiratória superior (9,0%, 30 de 333 indivíduos); cefaleia (8,1%, 27 de 333 indivíduos); nasofaringite (7,5%, 25 de 333 indivíduos); bronquite, dor nas costas e tosse (6,3%, 21 de 333 indivíduos); artralgia (5,7%, 19 de 333 indivíduos); e fadiga (5,4%, 18 de 333 indivíduos).

FTC/TDF + terceiro agente: infecção respiratória superior (13,6%, 45 de 330 indivíduos), diarreia (10,0%, 33 de 330 indivíduos), sinusite (6,7%, 22 de 330 indivíduos), nasofaringite (6,1%, 20 de 330 indivíduos) e bronquite (5,2%, 17 de 330 indivíduos).

Porcentagens semelhantes de indivíduos em cada grupo apresentaram algum evento de fratura (0,3% em F/TAF + terceiro agente, 1 indivíduo; 0,6% em FTC/TDF + terceiro agente, 2 indivíduos;  $p = 0,62$ ). Todos os EAs de fratura relatados foram resultados de trauma, não considerados como relacionados aos medicamentos do estudo pelo investigador, e nenhum deles resultou na descontinuação permanente dos medicamentos do estudo. Não foram relatadas fraturas por fragilidade.

Houve aumentos no valor basal médio (SD) da DMO no quadril e na coluna no grupo de F/TAF + terceiro agente em comparação com alterações mínimas a partir do valor basal em ambos os parâmetros no grupo de FTC/TDF + terceiro agente ( $p < 0,001$  para as diferenças entre grupos nas Semanas 24, 48 e 96).

Na Semana 48, mais indivíduos no grupo do F/TAF + terceiro agente, em comparação com o grupo do FTC/TDF + terceiro agente, apresentaram um aumento de  $\geq 3\%$  no valor basal na DMO do quadril (16,7% em F/TAF + terceiro agente; 8,6% em FTC/TDF + terceiro agente) ou da coluna (30,3% em F/TAF + terceiro agente; 13,7% em FTC/TDF + terceiro agente), diferenças que foram estatisticamente significativas ( $p < 0,001$  nas semanas 24 e 48).

Na semana 96, mais indivíduos no grupo F/TAF + 3º agente comparado ao FTC/TDF + 3º agente apresentaram um aumento  $\geq 3\%$  na DMO de quadril (F/TAF+3º Agente 29,2%; FTC/TDF+3º Agente 11,1%) e coluna (F/TAF+3º Agente 39,7%; FTC/TDF+3º Agente 18,2%) a partir dos valores basais.

Houve uma diminuição na remodelação óssea após a troca de FTC/TDF para F/TAF. Diminuições a partir do valor basal foram observadas em níveis séricos do biomarcador de formação óssea PINP e também em PTH, um hormônio envolvido na formação e reabsorção óssea, no grupo de F/TAF +



terceiro agente em comparação com alterações mínimas em ambos os parâmetros no grupo de FTC/TDF + terceiro agente na Semana 48 ( $p < 0,001$  para as diferenças entre os grupos). Além disso, diminuições a partir do valor basal foram observadas em níveis séricos do biomarcador de reabsorção óssea CTx, maiores no grupo de F/TAF + terceiro agente do que no grupo de FTC/TDF + terceiro agente na Semana 48 ( $p < 0,001$ ).

As alterações médias (Q1, Q3) nos marcadores ósseos na semana 96 para os grupos F/TAF + 3º agente vs FTC/TDF + 3º agente são apresentados abaixo:

*PINP*: -30,03% (-42,03%, -15,18%) vs -10,49% (-28,33%, 6,19%);  $p < 0,001$

*CTx*: -9,4% (-22,2%, 3,9%) vs 0,0% (-15,6%, 15,9%);  $p < 0,001$

*PTH*: 2,1% (-21,8%, 31,5%) vs 14,1% (-13,0%, 44,0%);  $p < 0,001$

No grupo de F/TAF + 3º agente, não houve EAs renais que tenham sido considerados sérios, resultado na descontinuação do estudo ou sido considerados pelo investigador como relacionados ao medicamento do estudo. No grupo de FTC/TDF + terceiro agente, 1 indivíduo apresentou um EAS de nefrolitíase considerado pelo investigador como relacionado ao medicamento do estudo e 1 indivíduo apresentou um EAS de cólica renal não considerado relacionado ao medicamento do estudo pelo investigador. Adicionalmente, 1 indivíduo apresentou EA renal não sério de creatinina aumentada e 1 indivíduo apresentou um EA não sério de desordem tubular renal, ambos levaram à descontinuação do medicamento do estudo (considerados pelo investigador como relacionados ao medicamento do estudo).

Não houve EAs de tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi) relatados no grupo F/TAF + 3º agente (comparado a 1 caso no grupo FTC/TAF + 3º agente).

Para indivíduos que trocaram para o F/TAF + 3º agente, houve diminuições a partir do valor basal em creatinina sérica na maioria dos momentos em comparação com alterações mínimas a partir do valor basal entre indivíduos que permaneceram em um regime de FTC/TDF + terceiro agente. Na Semana 48, as alterações médias (SD) do valor basal na creatinina sérica foram as seguintes: -0,08 [0,238] mg/dL em F/TAF + 3º agente; -0,04 [0,126] mg/dL em FTC/TDF + terceiro agente ( $p = 0,005$ ). Na semana 96, os valores foram: -0,08 [0,239] mg/dL em F/TAF + 3º agente; -0,04 [0,120] mg/dL em FTC/TDF + terceiro agente ( $p = 0,003$ ).

Houve aumentos no valor basal de eGFR<sub>CG</sub> no grupo de F/TAF + terceiro agente em comparação com alterações mínimas a partir do valor basal no grupo de FTC/TDF + terceiro agente da Semana 4 à 48. As alterações medianas em relação ao valor basal na Semana 48 foram 8,4 mL/min em F/TAF + 3º agente e 2,8 mL/min em FTC/TDF + 3º agente;  $p < 0,001$ . Na semana 96 os valores foram 10,0 mL/min em F/TAF + 3º agente e 4,0 mL/min em FTC/TDF + terceiro agente;  $p < 0,001$ . Resultados semelhantes foram observados na alteração a partir do valor basal em eGFR<sub>CKD-EPI</sub>, creatinina em ambos os grupos. Na Semana 24, a distribuição de proteinúria ajustada para o estado basal foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento ( $p < 0,001$ ), mas não na Semana 48. Os resultados na Semana 24 foram amplamente conduzidos por uma melhora na proteinúria no grupo de F/TAF + terceiro agente.

Houve diminuições no valor basal de UPCR, UACR e das taxas de RBP para creatinina e beta-2-microglobulina para creatinina na urina no grupo de F/TAF + terceiro agente em comparação com os aumentos a partir do valor basal no grupo de FTC/TDF + terceiro agente em todos esses parâmetros na Semana 48 ( $p < 0,001$  para as diferenças entre grupos).

Houve aumentos a partir do valor basal nos valores em jejum de colesterol total (14 [-2, 33] mg/dL vs. 1 [-17, 15] mg/dL), colesterol LDL (13 [-1, 28] mg/dL vs. 4 [-9, 16] mg/dL) e triglicerídeos (10 [-22, 46] mg/dL vs. -2 [-30, 31] mg/dL) no grupo de F/TAF + terceiro agente comparado ao grupo de FTC/TDF + terceiro agente nas Semanas 24 e 48, respectivamente ( $p < 0,001$  para as diferenças entre grupos para colesterol total e colesterol LDL;  $p = 0,002$  para triglicerídeos). Na semana 96, as alterações do grupo F/TAF + 3º agente comparado ao FTC/TDF + 3º agente foram: colesterol total 14 (-7; 30) mg/dL vs 1 (-16; 16) mg/dL; colesterol LDL 14 (-1; 29) mg/dL vs 4 (-10; 16) mg/dL; e triglicerídeos



11 (-16; 49) mg/dL vs 2 (-29; 33) mg/dL. As alterações não foram consideradas clinicamente relevantes.

Entre os indivíduos sem dados faltantes na semana 96, um alto percentual no grupo F/TAF + 3º agente apresentou subida de categoria, a partir do valor basal, segundo o Programa Americano Adulto de classificação: colesterol total (< 200 mg/dL para ≥ 200 mg/dL: F/TAF+3º Agente 30,5%; FTC/TDF+3º Agente 13,6%); colesterol LDL (< 130 mg/dL para ≥ 130 mg/dL: F/TAF+3º Agente 30,9%; FTC/TDF+3º Agente 13,5%); colesterol HDL (< 40 mg/dL para ≥ 40 mg/dL: F/TAF+3º Agente 36,1%; FTC/TDF+3º Agente 24,6%); e triglicérides (< 200 mg/dL para ≥ 200 mg/dL: F/TAF+3º Agente 12,1%; FTC/TDF+3º Agente 11,0%).

Para os desfechos relatados pelos pacientes, os valores foram comparáveis entre os dois grupos tanto no período basal quanto na semana 48.

### **Estudo em indivíduos infectados pelo HIV-1 com insuficiência renal leve a moderada**

#### **Estudo GS-US-292-0112**

**Estudo aberto, de fase 3, multicêntrico de segurança do regime de comprimido único de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida em pacientes positivos para HIV-1 com insuficiência renal leve a moderada estável ( $30 \leq eGFR_{CG} \leq 69$  mL/min).**

O objetivo primário do estudo foi avaliar o efeito de Genvoya sobre os parâmetros renais na semana 24.

Objetivos secundários incluíram:

- Avaliar o efeito do Genvoya sobre os parâmetros renais nas Semanas 48, 96 e 144;
- Medir a proporção de participantes conseguindo resposta virológica (< 50 cópias de RNA de HIV-1/mL) nas Semanas 24, 48, 96 e 144;
- Avaliar a segurança e a tolerabilidade de Genvoya ao longo de 144 semanas de tratamento.

Os participantes com uma eGFR<sub>CG</sub> estável de 30 a 69 mL/min por 3 meses antes da triagem foram recrutados para a Coorte 1 se recebessem ART anteriormente e fossem virolologicamente suprimidos, ou para a Coorte 2 se eles fossem virgens de tratamento antirretroviral. Os participantes da Coorte 1 trocaram o tratamento de seu regime existente de ARV para Genvoya na fase basal (participantes de “troca”); os participantes da Coorte 2 começaram o tratamento antirretroviral com Genvoya. Para o propósito de análise, os participantes com troca da Coorte 1 também foram agrupados por eGFR<sub>CG</sub> basal (< 50 mL/min e ≥ 50 mL/min).

Foram incluídos 242 pacientes na coorte 1 e 6 pacientes na coorte 2 (FAS).

O desfecho primário do estudo foi o percentual de pacientes que alcançaram RNA HIV-1 < 50 cópias/mL na semana 24.

Os desfechos secundários do estudo incluíram:

- Percentual de pacientes com RNA HIV-1 < 20 cópias/mL nas semanas 24, 48 e 96;
- Percentual de pacientes com RNA HIV-1 < 50 cópias/mL nas semanas 48 e 96;
- Percentual de pacientes com RNA HIV-1 < 50 cópias/mL nas semanas 24, 48 e 96 definido por dois métodos diferentes de imputação de dados – M = F e M = E.

A segurança renal foi avaliada por meio dos desfechos primários renais: alteração do período basal até a semana 24 para eGFR<sub>CG</sub>, eGFR por meio do método CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease [CKD] Epidemiology Collaboration*) sérico cistatina C (eGFR<sub>CKD-EPI, cysC</sub>) ajustado para idade e sexo, e eGFR calculado com o método CKD-EPI creatinina sérico (eGFR<sub>CKD-EPI, creatinina</sub>) ajustado para idade, sexo e raça. As alterações para esses desfechos foram apresentadas por coorte do estudo.

Desfechos secundários de segurança renal incluíram alterações a partir do período basal na creatinina sérica; cistatina C sérica; fósforo sérico; proteinúria por urinálise (palito); proteinúria por razão proteína/creatinina na urina (UPCR) e razão albumina/creatinina na urina (UACR); proteinúria tubular pela proteína de ligação ao retinol na urina (RBP) à razão de creatinina e à razão de beta-2-



microglobulina/creatinina na urina; alterações no tratamento com fosfato renal pelo fosfato sérico, taxa máxima de reabsorção tubular renal de fosfato para a taxa de filtração glomerular (T<sub>mp</sub>/GFR) e excreção fracionada de fosfato na urina (FEPO<sub>4</sub>); excreção fracionada de urina de ácido úrico (FEUA); e creatinina na urina.

Avaliações adicionais de segurança incluíram eventos adversos (EAs), densidade mineral óssea (DMO), sinais vitais, peso e testes clínico-laboratoriais incluindo biomarcadores ósseos (C-telopeptídeo e propeptídeo N-terminal pró-colágeno tipo 1 [P1NP]) e hormônio paratireoideiano (PTH).

A maioria dos participantes com troca da Coorte 1 era do sexo masculino (79,3%). A idade mediana e média foi de 58 anos (faixa: 24 a 82). As raças mais comuns foram branca (62,8%), negra (18,2%) ou asiática (14,0%) e a maioria dos participantes era hispânica/latina (86,4%). Na coorte 2 todos os 6 pacientes eram do sexo masculino, raças negra (3 indivíduos), branca (2 indivíduos) e asiática (1 indivíduo).

Na coorte 1, as incidências a seguir estavam mais altas em participantes recebendo um regime anterior contendo fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) comparado aos participantes sem uso de TDF anterior: proteinúria clinicamente significativa (UPCR > 200 mg/g; 47,8% vs. 31,7%), albuminúria clinicamente significativa (UACR ≥ 30 mg/g; 55,6% vs. 36,6%) e proteinúria por urinálise (qualquer grau; 36,7% vs. 25,0%); no entanto, a mediana de eGFR<sub>CG</sub> foi semelhante entre os 2 subgrupos.

Na coorte 1 na semana 24, a taxa de sucesso virológico para o desfecho primário de eficácia foi de 95,0% (eGFR<sub>CG</sub> < 50 mL/min 95,0%; eGFR<sub>CG</sub> ≥ 50 mL/min 95,1%). Três indivíduos apresentaram falha virológica na semana 24. A taxa de sucesso virológico para RNA HIV-1 < 20 cópias/mL na semana 24 foi de 93,0%.

Na semana 48, na coorte 1, a taxa de sucesso virológico foi de 93,7%. As taxas de supressão virológica foram mantidas utilizando as abordagens M = F (semana 24) e M = E (semanas 24 e 48) com a população FAS.

Na coorte 1, a alteração média (DP) na contagem de células CD4 até a semana 24 utilizando a FAS foi de -7 (159,2) células/μL. A mesma alteração na semana 48 foi de 16 (158,0) células/μL.

Na semana 24, 5 dos 6 pacientes na coorte 2 apresentaram RNA HIV-1 < 50 cópias/mL. Um paciente foi classificado como falha virológica na semana 24, mas apresentou RNA HIV-1 < 50 cópias/mL na semana 48.

A contagem de células CD4 na coorte 2 aumentou durante o tratamento com E/C/F/TAF (média [DP]) da alteração do período basal até a semana 24 = 126 [106,3] células μL.

Resultados renais - Coorte 1

Na coorte 1, a alteração média na aGFR (GFR real) do período basal até a semana 24 foi de 0,1 (-4,3; 4,4). As alterações médias desde o período basal até a Semana 48 variaram de -0,01 a 0,04 mg/dL para creatinina sérica, -0,06 a -0,01 mg/dL para cistatina C sérica e 0 a 0,3 mg/dL para fósforo sérico, indicando que não há aumentos ou reduções clinicamente significativos nestes parâmetros.

Os participantes com insuficiência renal leve a moderada (eGFR<sub>CG</sub> 30 a 69 mL/min) da coorte 1 que trocaram para Genvoya não tiveram alteração clinicamente significativa em nenhum dos desfechos renais primários, a alteração mediana (Q1, Q3) do período basal até a semana 24 foi:

eGFR<sub>CG</sub> = -0.4 (-4.7, 4.5) mL/min

eGFR<sub>CKD-EPI, creatinine</sub> = -1.8 (-6.1, 4.9) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

eGFR<sub>CKD-EPI, cysC</sub> = 3.8 (-4.8, 11.2) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

Melhoras significativas foram observadas nos valores de proteinúria, albuminúria, função tubular renal proximal e DMO.

Houve diminuição na incidência de proteinúria clinicamente significativa em relação ao basal (de 42,3% no basal até 18,2% na Semana 96) e de albuminúria clinicamente significativa (de 48,9% no basal a 26,7% na Semana 96).



Decréscimos na mediana de UPCR do valor basal de 160,6 mg/g foram observados até a semana 48 (mediana de 80,1 mg/g). Semelhante a UPCR, decréscimos na mediana de UACR a partir do valor mediano basal de 28,8 mg/g foram observados da semana 1 (mediana de 16,6 mg/g) até a semana 48 (mediana de 8,3 mg/g).

Foram observadas diminuições na variação percentual mediana basal na razão de RBP para creatinina (valor basal de 800,5 µg/g) e beta-2-microglobulina para creatinina (valor basal de 1562,5 µg/g) das Semanas 1 a 48: RBP para as alterações percentuais médias da razão de creatinina das semanas 1 a 48 variou de -71,9% a -43,4%; a percentagem mediana da beta-2-microglobulina para a creatinina, em relação ao valor basal, variou de -80,5% para -48,2% das semanas 1 a 48.

As variações foram mais notáveis entre o grupo de pacientes que fazia uso de TDF antes da troca, quando comparado àqueles que não faziam uso de TDF anterior.

A troca para Genvoya resultou em melhoras na DMO ao longo de 96 semanas para os participantes recebendo TDF no basal e em nenhuma mudança na DMO para os participantes recebendo regimes não contendo TDF na fase basal. Não foram relatadas fraturas de fragilidade.

Na semana 144, 207 de 211 indivíduos (98,1%) dos indivíduos da Coorte 1 atingiram RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL, com base no FAS. A taxa de supressão virológica foi semelhante para indivíduos com eGFR<sub>CG</sub> basal < 50 mL/min (67 de 68 indivíduos [98,5%]) e eGFR<sub>CG</sub> basal ≥ 50 mL/min (140 de 143 indivíduos [97,9%]) na Semana 144. Eficácia foi mantida após a Semana 144, com base na análise de M = E, já que a proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL variou de 97,2% a 100% das Semanas 156 a 192.

#### Resultados - Coorte 2

Não foram observadas alterações na creatinina sérica clinicamente significativas.

A mediana (Q1, Q3) de eGFR a partir do período basal até a semana 24 (desfecho primário) foi de -0,3 (-3,6, 1,3) mL/min para eGFR<sub>CG</sub>, -2,6 (-11,1, -0,9) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> para eGFR<sub>CKD-EPI</sub>, creatinina e 3,9 (-3,3, 13,2) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> para eGFR<sub>CKD-EPI, cysC</sub>.

Nenhum indivíduo desenvolveu novo evento clinicamente significativo de proteinúria (UPCR > 200 mg/g) ou albuminúria (UACR > 30 mg/g).

A alteração na razão RBP para creatinina foi de 69,3% na semana 48, enquanto que a razão beta-2-microglobulina para creatinina foi de 34,3% na mesma semana.

Não foram observadas alterações clinicamente significativas para TmP/GFR, FEPO<sub>4</sub> ou FEUA até a semana 48.

Não foi reportado nenhum evento de fratura na coorte 2. A alteração percentual média (DP) do período basal até a semana 48 na DMO foi < 3% nos indivíduos da coorte 2.

Entre os 6 indivíduos da Coorte 2, não foram relatadas anormalidades de colesterol total, triglicérides ou LDL de grau 3 a 4 em jejum. Quatro indivíduos tiveram Grau 1 e 2 indivíduos tiveram hipercolesterolemia de Grau 2. Aumentos em LDL foram observados em dois sujeitos tiveram com Grau 1 e 3 indivíduos com Grau 2. Um indivíduo apresentava hiperglicemia de jejum de Grau 2 e 1 indivíduo apresentava hipoglicemia de jejum de Grau 1. Um indivíduo teve um EA de hiperlipidemia considerado pelo investigador relacionado ao fármaco em estudo.

Pelo menos 1 EA foi relatado em 94,2% dos participantes da Coorte 1 com troca. Eventos adversos considerados relacionados ao medicamento em estudo pelo investigador foram reportados em 29,8% dos participantes. EAs sérios foram relatados em 16,5% dos participantes. Eventos adversos resultando em descontinuação prematura do medicamento em estudo foram reportados em 5,0% (n = 12) dos participantes; 4 destes tiveram EAs considerados relacionados ao medicamento em estudo pelo investigador. Um participante foi a óbito durante este estudo devido a parada cardiopulmonar, evento não relacionado ao medicamento em estudo pelo investigador.

Como pode ser observado, os EAs a seguir foram relatados para um percentual marcadamente mais baixo (diferença de > 2 vezes em pontos percentuais) de participantes com eGFR<sub>CG</sub> basal < 50 mL/min



do que com eGFR<sub>CG</sub> basal  $\geq 50$  mL/min: infecção do trato respiratório superior (3,8% versus 18,5%), infecção do trato urinário (3,8% versus 9,3%), dor em extremidade (5,0% versus 10,5%) e cefaleia (2,5% versus 10,5%). O EA a seguir foi relatado para um percentual acentuadamente mais alto (diferença de  $> 2$  vezes em pontos percentuais) de participantes com eGFR<sub>CG</sub> basal  $< 50$  mL/min do que com eGFR<sub>CG</sub> basal  $\geq 50$  mL/min: osteoporose (7,5% versus 3,7%).

EAs de grau 3 ou 4 foram reportados por 14,9% dos participantes da Coorte 1 com troca (n = 36). Os únicos EAs de Grau 3 ou 4 relatados em  $> 1$  participante foram infarto agudo de miocárdio (3 participantes), assim como lesão renal aguda, desidratação, nefropatia e peso reduzido (2 participantes para cada EA).

Como um todo, a DMO do quadril e da coluna aumentou para os participantes de troca da Coorte 1 após a troca para Genvoya. Na Semana 96 foram observados aumentos percentuais na média e mediana (Q1, Q3) em relação ao basal na DMO de quadril (média [DP]: 2,037% [4,2877]; mediana [Q1, Q3]: 1,780 [-0,409, 3,893]) e na DMO de coluna (média [DP]: 2,261% [4,9061]; mediana [Q1, Q3]: 2,079 [-0,185, 4,910]).

No total, as variações percentuais na DMO de quadril e coluna em relação ao basal foram estatisticamente significativas em cada ponto de tempo até a Semana 96 para a Coorte 1 ( $p < 0,001$ ).

Observou-se uma diminuição no PINP (formação óssea) desde o basal até a Semana 48 nos participantes da Coorte 1 com troca (-25,29% [-45,98%, 2,00%];  $p < 0,001$ ). Observou-se um aumento no PTH desde o basal até a Semana 96 (5,1% [-23,5%, 47,3%];  $p = 0,001$ ). Não se observou uma variação clinicamente significativa no telopeptídeo C (reabsorção óssea) na Semana 48 (-2,2% [-16,7%, 24,4%]).

Melhoras do grau de proteinúria ocorreram na maioria dos participantes, independentemente do uso de TDF anterior à troca. As melhoras no grau de toxicidade de proteinúria em relação ao basal foram mais comuns em participantes com uso de TDF antes da troca (92,5% [49 de 53 participantes]) comparado àqueles sem uso de TDF antes da troca (61,1% [11 de 18 participantes]); esta diferença foi decorrente da incidência mais alta de proteinúria basal nos participantes da Coorte 1 de troca com uso de TDF anterior.

O percentual de participantes com piora no grau de proteinúria foi semelhante entre pacientes que faziam uso de TDF anterior à troca (4,2%) e aqueles que não faziam uso anterior de TDF (4,1%).

Até a Semana 96, pelo menos uma anormalidade laboratorial foi relatada em 99,6% dos participantes da Coorte 1. A maioria das anormalidades laboratoriais foi de gravidade Grau 1 ou 2. As anormalidades de laboratório mais frequentemente observadas de Grau 3 ou 4 foram LDL (28 participantes; 12,1%), colesterol total (hipercolesterolemia) (18 participantes; 7,8%), glicemia (hiperglicemia) (13 participantes; 5,4%) e creatina quinase (12 participantes; 5%).

## **Estudo em adolescentes infectados pelo HIV-1 sem tratamento antirretroviral prévio**

### **Estudo GS-US-292-0106**

#### **Estudo de Fase 2/3, aberto, multicêntrico, de farmacocinética, segurança, tolerabilidade e atividade antiviral da combinação em dose fixa (CDF) de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida (E/C/F/TAF) em adolescentes infectados por HIV-1 sem tratamento prévio com antirretrovirais.**

O estudo consistiu de duas partes:

Parte A – um grupo inicial de indivíduos foi selecionado para o estudo da farmacocinética do estado de equilíbrio e para confirmação da dose de E/C/F/TAF. Os indivíduos nessa parte do estudo participaram de uma avaliação farmacocinética intensiva na semana 4.

Parte B – Após a confirmação da exposição de EVG e TAF em pelo menos 18 pacientes na parte A e após a revisão dos dados preliminares de segurança e eficácia por um comitê independente, os



indivíduos foram incluídos na parte B para avaliação de eficácia, tolerabilidade e atividade antiviral de E/C/F/TAF.

Os sujeitos receberam E/C/F/TAF aberto por 48 semanas. Após esse período, os participantes tiveram a opção de participar de uma fase de extensão do estudo e continuar recebendo o medicamento em estudo.

Os objetivos primários do estudo foram:

- Parte A – Avaliar a farmacocinética em estado de equilíbrio do EVG e TAF e confirmar a dose da CDF de E/C/F/TAF em adolescentes infectados por HIV sem tratamento prévio de ART.

- Parte B – Avaliar a segurança e tolerância da administração da CDF de E/C/F/TAF até a Semana 24 em adolescentes infectados por HIV sem tratamento prévio de terapia antirretroviral.

Os objetivos secundários do estudo foram avaliar a segurança e tolerância da administração da CDF de E/C/F/TAF até a Semana 48 e avaliar a atividade antiviral da CDF de E/C/F/TAF até a Semana 48 em adolescentes infectados por HIV sem tratamento prévio de ART.

Os indivíduos incluídos no estudo eram adolescentes infectados por HIV-1, sem tratamento prévio com ART, de 12 a < 18 anos de idade, com peso  $\geq 35$  kg, níveis plasmáticos de RNA do HIV-1  $\geq 1000$  cópias/mL, contagens de células CD4  $> 100$  células/ $\mu$ L e eGFR  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (conforme calculado utilizando a fórmula de Schwartz) na triagem, sem uso prévio de qualquer medicamento anti-HIV-1 aprovado ou experimental por qualquer período (além do medicamento para evitar a transmissão de mãe para filho) e sensibilidade a TFV, EVG e FTC, conforme demonstrado pelo relatório de genotipagem do HIV-1 na triagem.

No total, foram incluídos 48 indivíduos (24 na parte A e 24 na parte B), a população FAS foi constituída por 48 indivíduos.

Os desfechos de eficácia foram:

- O percentual de pacientes com RNA HIV-1  $< 50$  cópias/mL nas semanas 24 e 48, conforme definido pelo algoritmo do FDA;

- O percentual de pacientes com RNA HIV-1  $< 400$  cópias/mL nas semanas 24 e 48, conforme definido pelo algoritmo do FDA;

- A alteração a partir do período basal no RNA HIV-1 plasmático até as semanas 24 e 48;

- A alteração a partir do período basal na contagem de células CD4 (células/ $\mu$ L) e percentual nas semanas 24 e 48;

- O percentual de pacientes com HIV-1 RNA  $< 50$  e  $< 400$  cópias/mL nas semanas 24 e 48 (análises M = F e M = E).

Uma análise farmacocinética intensiva foi realizada na semana 4 para indivíduos incluídos na Parte A. As análises farmacocinéticas foram realizadas para EVG, TAF, TFV, COBI e FTC.

Na parte A, os desfechos farmacocinéticos primários de eficácia foram AUC<sub>tau</sub> para EVG e AUC<sub>last</sub> para TAF. Os desfechos farmacocinéticos secundários incluíram C<sub>trough</sub>, C<sub>max</sub>, CL/F e V<sub>z</sub>/F para EVG; C<sub>max</sub>, CL/F e V<sub>z</sub>/F para TAF; e AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub> e C<sub>trough</sub> para TFV, FTC e COBI.

A avaliação de segurança incluiu eventos adversos (EAs), medicamentos concomitantes, testes clínico-laboratoriais, exames físicos e sinais vitais. Urina foi coletada para análise de biomarcadores renais (química da urina, RBP e beta-2-microglobulina). Sangue e urina foram coletados para análise de biomarcadores ósseos. A DMO de coluna e corporal total excluindo cabeça (TBLH) foi avaliada.

No grupo de análise de segurança (SAS), 58,3% dos indivíduos eram do sexo feminino, com média de idade de 15 anos, todos eram ou negros (87,5%) ou asiáticos (12,5%).

Na análise interina da semana 24, a taxa de sucesso virológico foi de 91,3% (21/23). Dois indivíduos que apresentaram RNA HIV-1  $> 50$  cópias/mL na semana 24 tiveram RNA HIV-1  $< 50$  cópias/mL em visitas anteriores e na semana 32.



Os desfechos de RNA HIV-1 foram similares para as análises M = F (semana 24 FAS) e M = E (FAS). Na avaliação da semana 24, 91,3% dos indivíduos apresentaram RNA HIV-1 < 50 cópias/mL e 95,7% apresentaram RNA HIV-1 < 400 cópias/mL.

Nenhum indivíduo apresentou evidência de resistência virológica ao E/C/F/TAF.

A porcentagem de indivíduos que nunca receberam ART, infectados por HIV (12 a < 18 anos de idade) recebendo GEN com RNA de HIV-1 < 50 cópias/mL foi de 95,8% (46 de 48 indivíduos) na Semana 48 e 97,8% (45 de 46 indivíduos) na Semana 96 (FAS; M = E). A porcentagem de indivíduos com RNA de HIV-1 < 400 cópias/mL foi de 97,9% (47 de 48 indivíduos) na Semana 48 e 97,8% (45 de 46 indivíduos) na Semana 96.

A contagem e o percentual de células CD4 aumentou após o início do medicamento em estudo, e continuou a aumentar com a exposição continuada ao medicamento do estudo. Na semana 24, a alteração média (DP) a partir do período basal foi de 212 (144,3) células/ $\mu$ L. A alteração percentual média (DP) na semana 24 a partir do período basal na CD4% foi de 7,2% (4,97%).

Na semana 48, o aumento médio (SD) a partir da avaliação basal na contagem de célula CD4 foi de 224 (170,3) células/ $\mu$ L, e 257 (215,6) células/ $\mu$ L na Semana 96.

A margem de 90% IC da razão das GLSM para  $AUC_{\tau}$  e  $C_{\max}$  de EVG estavam contidas nos limites de equivalência pré-definidos de 70% a 143%, indicando que a exposição ao EVG em adolescentes recebendo E/C/F/TAF foi comparável àquela em adultos. Adicionalmente, o valor de  $C_{\text{trough}}$  de EVG estava acima da concentração ajustada à ligação que resultou em uma inibição de 95% ( $IC_{95}$ ) (44,5 ng/mL) em adolescentes.

A  $AUC_{\text{last}}$  e o  $C_{\max}$  de TAF após a administração de E/C/F/TAF foi 29,28% e 22,29% menor que os parâmetros farmacocinéticos adultos, respectivamente. Essa diferença não foi considerada clinicamente significativa, uma vez que esta exposição está dentro da margem associada à atividade antirretroviral do medicamento.

O IC 90% dos parâmetros farmacocinéticos de FTC estavam dentro dos limites estabelecidos de 70% a 143%.

Um dos parâmetros farmacocinéticos de COBI ( $C_{\text{trough}}$ ) estava fora dos limites de equivalência estabelecidos; entretanto, a exposição observada está dentro da faixa proveniente de estudos históricos relacionados ao efeito farmacodinâmico potencializador esperado de COBI, que é a função deste ativo na CDF.

Um ou mais EAs foram reportados pela maioria dos indivíduos (81,3%; 39 de 48 indivíduos), a maioria de grau 1 ou 2 em severidade.

Os EAs mais comumente relatados foram náusea (22,9%), infecção do trato respiratório superior (20,8%) e diarreia (16,7%).

EAs relacionados ao medicamento em estudo pelo investigador foram reportados por 37,5% dos pacientes. Desses, aqueles que ocorreram em > 1 indivíduo foram náusea (20,8%), dor abdominal (12,5%), vômito (10,4%), dor abdominal superior (6,3%), diarreia (6,3%), sonolência (6,3%), tontura (4,2%) e cefaleia (4,2%).

Não foram relatados EAs que levaram à descontinuação do medicamento; também não foi reportado nenhum óbito.

Não foi relatada fratura óssea no estudo.

A alteração média (Q1; Q3) na creatinina sérica do valor basal até a semana 24 foi de 0,08 (0,04; 0,17) mg/dL. Esse aumento foi mantido estável nas semanas 48 (0,07 [0,02; 0,15] mg/dL) e 96 (0,10 [0,05; 0,15] mg/dL).

O valor de eGFR teve uma alteração média (Q1, Q3) a partir do valor basal até a semana 24 de -20,1 (-32,0; -12,0) mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os valores se mantiveram estáveis nas semanas 48 (-12,2 [-31,5; -1,0] mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e 96 (-19,5 [-34,6; -4,4] mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Não foram reportados EAs de insuficiência renal.



No período basal, 4,2% (2 de 48) dos indivíduos apresentaram proteinúria grau 1 ou 2 de acordo com a análise do teste do palito. Após o período basal, proteinúria emergente do tratamento de grau 1 ou 2 foi reportada por 20,9% (10 de 48) dos indivíduos, geralmente isolada e transitória.

A alteração na proteinúria basal avaliada por meio de UPCR não foi clinicamente significativa; a alteração média (Q1, Q3) do valor basal até a semana 24 foi de 3,89 (-26,24; 21,16), com alteração percentual de 9,29% (-27,59%; 47,83%) para o mesmo período.

Uma redução média (Q1, Q3) a partir do valor basal foi observada na semana 24 na razão beta-2 microglobulina para creatinina: -66,17 (-150,00; -35,25) µg/g.

Não foram observadas alterações clinicamente significativas na razão RBP de urina para creatinina, TmP/GFR, FEPO<sub>4</sub> ou FEUA.

Na semana 24, 2 de 23 indivíduos (8,7%) apresentaram uma diminuição  $\geq 4\%$  na DMO da coluna.

Foi observado um aumento nos valores de PTH sérico na semana 24 em relação ao valor basal, com um aumento percentual mediano (Q1, Q3) de 33,4% (12,6%; 60,6%).

Aumentos medianos (Q1, Q3) do valor basal até a semana 24 foram observados nos valores de colesterol total em jejum (34 [22, 41] mg/dL), LDL em jejum (18 [5, 30] mg/dL) e HDL em jejum (10 [4, 21] mg/dL).

Até a semana 96, as alterações nos parâmetros de reabsorção óssea (colágeno tipo I, C-telopeptídeo, N-telopeptídeo), de formação óssea (osteocalcina, fosfatase alcalina osso-específica, P1NP), PTH e Vitamina D não apresentaram relevância clínica de acordo com os dados apresentados pela empresa no relatório do estudo (quarto relatório interino com dados até a semana 96).

A maioria dos aumentos nos parâmetros lipídicos em jejum foi observada nas primeiras 24 semanas e permaneceu relativamente estável até a Semana 96. Aumentos da avaliação basal foram observados para glicose em jejum da Semana 8 e permaneceram estáveis até a Semana 96.

A maioria dos indivíduos reportaram pelo menos 1 anormalidade laboratorial emergente do tratamento (81,3%; 39 de 48).

## **Estudo com Darunavir em adultos infectados por HIV sem tratamento prévio com ARV**

### **Estudo GS-US-299-0102**

**Estudo de Fase 2, randomizado, duplo-cego, multicêntrico (EUA e Porto Rico) de segurança e eficácia do regime de associação em dose fixa de darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida versus a combinação de darunavir potencializado por cobicistate + emtricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila em adultos infectados por HIV-1 sem tratamento prévio com antirretroviral.**

Este estudo foi conduzido para avaliar a segurança e a eficácia de um regime contendo darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida (DRV/COBI/FTC/TAF [D/C/F/TAF]) administrado como um único comprimido de associação em dose fixa (CDF) versus darunavir potenciado com cobicistate (DRV + COBI) administrado com emtricitabina coformulada com fumarato de tenofovir desoproxila (Truvada, TVD) em indivíduos adultos infectados por HIV-1 sem tratamento prévio com antirretroviral (ART).

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a eficácia de um regime contendo D/C/F/TAF versus DRV+COBI+TVD em indivíduos adultos infectados pelo HIV-1 sem tratamento prévio com ART conforme determinado pelo alcance de RNA de HIV-1  $< 50$  cópias/mL na Semana 24.

Os objetivos secundários incluíram a avaliação da eficácia de um regime contendo D/C/F/TAF versus DRV+COBI+TVD em indivíduos adultos infectados pelo HIV-1 sem tratamento prévio com ART conforme determinado pelo alcance de um RNA de HIV-1  $< 50$  cópias/mL na Semana 48 e a avaliação de segurança e tolerância dos dois regimes de tratamento por 48 semanas de tratamento.

Os indivíduos foram randomizados numa proporção de 2 : 1 para um dos dois grupos de tratamento:



- Grupo de Tratamento 1: DRV 800 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg + placebos correspondentes de DRV 800 mg (2 comprimidos de 400 mg), comprimido de COBI 150 mg e comprimido de CDF de FTC 200 mg/TDF 300 mg uma vez ao dia.

- Grupo de Tratamento 2: DRV 800 mg (2 comprimidos de 400 mg), comprimido de COBI 150 mg e comprimido de CDF de FTC 200 mg/TDF 300 mg uma vez ao dia + placebo correspondente de D/C/F/TAF uma vez ao dia.

A randomização foi estratificada pelo nível de RNA de HIV-1 ( $\leq 100.000$  cópias/mL ou  $> 100.000$  cópias/mL) e etnia (negra ou não negra) na triagem. Os indivíduos foram tratados por 48 semanas.

Após a Semana 48, os indivíduos continuariam tomando o medicamento do estudo em esquema cego e participariam de visitas a cada 12 semanas até que o código das atribuições de tratamento fosse aberto. Nesse momento, todos os indivíduos retornaram para uma visita de abertura do caráter cego e, se ainda estivessem recebendo o medicamento do estudo, puderam optar por participar da fase de extensão de transição aberta do Estudo GS-US-292-0102 e receber o comprimido CDF de elvitegravir/cobicistate/entricitabina/tenofovir alafenamida (E/C/F/TAF) até que se torne comercialmente disponível ou até a Gilead Sciences optar por encerrar o desenvolvimento de E/C/F/TAF. Uma abertura do caráter cego acidental da equipe do local do estudo ocorreu, antes das análises planejadas para a Semana 48 e da visita de abertura do caráter cego. No entanto, os investigadores foram instruídos a continuar a administração do medicamento do estudo aos indivíduos de maneira cega até que as análises da Semana 48 estivessem concluídas.

Foram planejados 150 indivíduos no total (100 no grupo D/C/F/TAF e 50 no grupo DRV + COBI + TVD).

Foram randomizados 153 indivíduos (103 no grupo D/C/F/TAF e 50 no grupo DRV + COBI + TVD), que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo, sendo que 138 (91 no grupo D/C/F/TAF e 47 no grupo DRV + COBI + TVD) foram incluídos na análise PP da semana 24, e 131 (85 no grupo D/C/F/TAF e 46 no grupo DRV + COBI + TVD) na análise PP da semana 48.

Dos 153 indivíduos tratados, 17,6% (27 indivíduos) descontinuaram o tratamento com o medicamento do estudo (18,4% em D/C/F/TAF, 19 indivíduos; 16,0% em DRV+COBI+TVD, 8 indivíduos) e 18,3% (28 indivíduos) descontinuaram o estudo (19,4% em D/C/F/TAF, 20 indivíduos; 16,0% em DRV+COBI+TVD, 8 indivíduos). As razões mais comuns para a descontinuação precoce dos medicamentos do estudo foram perda do acompanhamento (9,7% em D/C/F/TAF, 10 indivíduos; 8,0% em DRV+COBI+TVD, 4 indivíduos), retirada de consentimento (3,9% em D/C/F/TAF, 4 indivíduos; 4,0% em DRV+COBI+TVD, 2 indivíduos) e EA (1,0% em D/C/F/TAF, 1 indivíduo; 4,0% em DRV+COBI+TVD, 2 indivíduos).

Um total de 126 indivíduos completou o tratamento com o medicamento do estudo atual e recebeu a opção de entrar na fase de extensão do Estudo GS-US-292-0102 para receber um tratamento aberto com E/C/F/TAF.

Indivíduos infectados por HIV-1 que atenderam aos seguintes critérios foram considerados elegíveis para a participação no estudo: concentrações plasmáticas de RNA de HIV-1  $\geq 5000$  cópias/mL na triagem; contagem de células CD4+  $> 50$  células/ $\mu$ L na triagem; função renal adequada, definida como taxa de filtração glomerular estimada (eGFR)  $\geq 70$  mL/min, de acordo com a fórmula Cockcroft-Gault (eGFR<sub>CG</sub>); sem uso prévio de qualquer medicamento anti-HIV aprovado ou experimental por qualquer período de tempo; e sensibilidade a DRV, TDF e FTC de acordo com o relatório de genótipo de triagem. O desfecho de eficácia primário foi a porcentagem de indivíduos com RNA de HIV-1  $< 50$  cópias/mL, na Semana 24, conforme determinado pelo algoritmo de análise pontual definido do FDA.

Os desfechos de eficácia secundário incluíram a porcentagem de indivíduos com RNA de HIV-1  $< 50$  cópias/mL na Semana 48, conforme definido pelo algoritmo de análise pontual do FDA, a alteração no nível basal em RNA do HIV-1 de  $\log_{10}$  e na contagem de células CD4+ nas Semanas 24 e 48.



O conjunto de análise completo (FAS) foi o conjunto de análise de eficácia primária e incluiu todos os indivíduos que haviam sido randomizados no estudo e recebido pelo menos uma dose de medicamento do estudo.

Para o desfecho de eficácia primário, o estrato basal de RNA do HIV-1 ( $\leq 100.000$  cópias/mL ou  $> 100.000$  cópias/mL) e a etnia (negra e não negra) fizeram diferença na taxa de resposta, e seu intervalo de confiança (IC) de 95% foi calculado com base na proporção de Mantel-Haenszel ajustada por estrato. A não-inferioridade foi avaliada com uma margem de 12%. Não-inferioridade foi concluída se o limite inferior do intervalo de IC 95% da diferença (D/C/F/TAF – DRV + COBI + TVD) na taxa de resposta fosse  $> -12\%$ . A análise primária utilizou FAS, enquanto a análise secundária utilizou o conjunto PP. O mesmo método estatístico aplicado para a análise do desfecho primário de eficácia foi usado para a análise de desfechos secundários envolvendo a porcentagem de indivíduos com RNA de HIV-1  $< 50$  cópias/mL.

As diferenças em alterações a partir do valor basal em RNA do HIV-1 de  $\log_{10}$  e em contagem de células CD4 entre grupos de tratamento e o IC de 95% associado foram calculados por meio da análise de modelos de variância, incluindo nível basal de RNA do HIV-1 ( $\leq 100.000$  cópias/mL ou  $> 100.000$  cópias/mL) e etnia (negra ou não negra) como efeitos fixos no modelo.

A farmacocinética (PK) de TAF, tenofovir (TFV), DRV, COBI e FTC foi avaliada para todos os indivíduos que participaram de um subestudo de PK intensivo que incluiu um subconjunto de indivíduos que haviam sido randomizados na fase duplo-cega, recebido pelo menos uma dose do medicamento do estudo e cujos parâmetros de PK em estado de equilíbrio fossem avaliáveis para qualquer um dos cinco analitos. Além disso, em locais de subestudo que puderam realizar o processamento de célula mononuclear de sangue periférico (PBMC), a PK do difosfato de tenofovir (TFV-DP) foi avaliada. Parâmetros farmacocinéticos estimados no subestudo incluíram  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $C_{\text{tau}}$ ,  $AUC_{\text{tau}}$  e  $t_{1/2}$ .

A análise de segurança incluiu testes clínicos laboratoriais e de eventos adversos (EAs), dentre eles: densidade mineral óssea (DMO) por absorciometria do raio-X de dupla energia (DXA), biomarcadores ósseos (sequência de colágeno tipo C [CTx] e propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo 1 [P1NP]), creatinina sérica, eGFR por três fórmulas (eGFR<sub>CG</sub>, creatinina de Colaboração epidemiológica da doença renal crônica [CKD-EPI] [eGFR<sub>CKD-EPI</sub>, creatinina] e cistatina C [eGFR<sub>CKD-EPI</sub>, cisC]) e biomarcadores renais (proteína de ligação do retinol urinário [RBP], beta-2-microglobulina, razão de RBP para creatinina, razão de beta-2-microglobulina para creatinina, razão de proteína urinária para creatinina [UPCR] e razão de albumina urinária para creatinina [UACR]).

Como o limite inferior do IC de 95% bilateral da diferença na taxa de resposta (D/C/F/TAF – DRV+COBI+TVD) foi maior do que a margem de não inferioridade de  $-12\%$  pré-especificada, o D/C/F/TAF foi determinado como não inferior a DRV+COBI+TVD na semana 24.

Na análise do desfecho secundário, as taxas de sucesso virológico até a Semana 48, quando avaliadas com o algoritmo de análise pontual definido pela FDA (RNA de HIV-1  $< 50$  cópias/mL) com o FAS, foram as seguintes: 76,7% em D/C/F/TAF, 84,0% em DRV+COBI+TVD; diferença em porcentagens:  $-6,2\%$ , IC de 95%:  $-19,9\%$  a  $7,4\%$ .

A diferença nas taxas de sucesso virológico entre os braços de tratamento ocorreu principalmente devido a uma diferença no número de indivíduos que descontinuaram o medicamento do estudo devido a outras razões e apresentaram o último valor disponível de RNA de HIV-1  $\geq 50$  cópias/mL (D/C/F/TAF: 8,7%, 9 indivíduos; DRV+COBI+TVD: 4,0%, 2 indivíduos). As taxas de sucesso virológico para o conjunto de análise PP da Semana 48 foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento: 92,9% em D/C/F/TAF, 79 de 85 indivíduos; 91,3% em DRV+COBI+TVD, 42 de 46 indivíduos; diferença em porcentagens: 2,4%, IC de 95%:  $-8,8\%$  a  $13,7\%$ .

Os aumentos médios (SD) a partir do valor basal na contagem de células CD4 foram semelhantes para cada grupo de tratamento até a Semana 48 (dados observados): D/C/F/TAF 231 (141,9) células/ $\mu\text{L}$ ;



DRV+COBI+TVD 212 (151,5) células/ $\mu$ L; diferença em LSM: 18 células/ $\mu$ L (IC de 95%: -35 a 72 células/ $\mu$ L).

Na análise para subgrupos de acordo com características demográficas e basais da doença, a avaliação sugeriu que não há diferença entre os tratamentos na semana 24.

O desenvolvimento de resistência a qualquer um dos componentes dos regimes ARV utilizados no estudo foi raro. Um indivíduo no braço de D/C/F/TAF apresentou mutação de resistência a NRTI emergente na visita de abertura do caráter cego, após a Semana 48, com o surgimento de uma mistura de mutante/tipo selvagem na posição K65 (K65K/R) e uma mistura de mutante/tipo selvagem na posição M184 (M184M/I). Suscetibilidades fenotípicas para ambos FTC e TDF estavam dentro do intervalo sensível, apesar da presença dessas mutações.

Ao todo 21 indivíduos participaram do subestudo de farmacocinética intensivo.

Para TAF, a meia-vida plasmática mediana (Q1, Q3) foi de 0,45 (0,38 a 0,66) horas e a AUC<sub>última</sub> média (%CV) foi de 130,5 (34,1) ng•h/mL, consistente com dados históricos para indivíduos que receberam D/C/F/TAF ou 25 mg de TAF como agente único (GS-US-120-0104, GS-US-299-0102).

A administração de D/C/F/TAF levou a uma AUC<sub>tau</sub> sistêmica média (%CV) de TFV substancialmente menor (> 90%) (339,0 [37,1] ng•h/mL) em relação à administração de DRV+COBI+TVD (3737,0 [26,8] ng•h/mL) e em relação à coadministração de TDF com inibidores de protease potencializados.

A AUC<sub>tau</sub> de TFV-DP em PBMC (14 indivíduos em D/C/F/TAF; 8 indivíduos em DRV+COBI+TVD) foi marcadamente maior em indivíduos recebendo D/C/F/TAF em comparação com indivíduos recebendo DRV+COBI+TVD. A razão da GLSM de 652,09% da AUC<sub>tau</sub> de TFV-DP foi consistente com o aumento aproximado de 5 a 7 vezes na exposição a TFV-DP observada após a administração de 25 mg de TAF versus 300 mg de TDF.

As exposições plasmáticas de DRV, COBI e FTC foram consistentes com os dados históricos desses agentes.

Percentagens semelhantes de indivíduos apresentaram algum evento adverso (EA) em cada grupo de tratamento (D/C/F/TAF = 92,2%; DRV + COBI + TVD = 94,0%).

Não foi relatado óbito ou gravidez durante o estudo.

Os EAs relatados em pelo menos 10% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento foram os seguintes:

- Grupo de D/C/F/TAF — diarreia (21,4%, 22 indivíduos); infecção no trato respiratório superior (15,5%, 16 indivíduos); fadiga (13,6%, 14 indivíduos); náusea (12,6%, 13 indivíduos) e erupção cutânea (11,7%, 12 indivíduos);

- Grupo de DRV+COBI+TVD — diarreia (26,0%, 13 indivíduos); fadiga (18,0%, 9 indivíduos); infecção no trato respiratório superior (14,0%, 7 indivíduos); flatulência (12,0%, 6 indivíduos); e náusea, dor nas extremidades, deficiência de vitamina D e vômito (10,0%, 5 indivíduos).

As diminuições a partir do valor basal na DMO do quadril ou da coluna foram menores no grupo de D/C/F/TAF em comparação com o grupo de DRV+COBI+TVD.

Os valores basais médios (SD) da DMO do quadril foram de 1,02 (0,142) g/cm<sup>2</sup> para o grupo de D/C/F/TAF e de 1,09 (0,145) g/cm<sup>2</sup> para o grupo de DRV+COBI+TVD (p = 0,011). As alterações percentuais médias (SD) a partir do valor basal da DMO do quadril foram:

- Semana 24: -0,53% (2,410) em D/C/F/TAF, -2,09% (2,283) em DRV+COBI+TVD (p < 0,001);

- Semana 48: -0,84% (2,582) em D/C/F/TAF, -3,82% (2,651) em DRV+COBI+TVD (p < 0,001).

Os valores basais médios (SD) da DMO da coluna foram de 1,12 (0,155) g/cm<sup>2</sup> para o grupo de D/C/F/TAF e de 1,18 (0,172) g/cm<sup>2</sup> para o grupo de DRV+COBI+TVD (p = 0,059). As alterações percentuais médias (SD) a partir do valor basal na DMO da coluna foram:

- Semana 24: -1,09% (2,972) em D/C/F/TAF, -3,82% (3,633) em DRV+COBI+TVD (p < 0,001);

- Semana 48: -1,57% (3,920) em D/C/F/TAF, -3,62% (3,128) em DRV+COBI+TVD (p < 0,003).



Os aumentos a partir do valor basal nos biomarcadores ósseos CTx e P1NP foram menores no grupo D/C/F/TAF em comparação com o grupo DRV+COBI+TVD ( $p < 0,001$  para as diferenças entre os dois grupos em alterações percentuais medianas do valor basal nas semanas 24 e 48). As alterações percentuais medianas (Q1, Q3) em relação ao valor basal em CTx foram:

- Semana 24: D/C/F/TAF 33,0% (0,3, 68,0), DRV+COBI+TVD 79,2% (33,7, 149,8);

- Semana 48: D/C/F/TAF 23,2% (-12,2, 77,2), DRV+COBI+TVD 74,4% (34,9, 154,7).

As alterações percentuais medianas (Q1, Q3) em relação ao valor basal em P1NP foram:

- Semana 24: D/C/F/TAF 10,95% (-14,93, 34,18), DRV+COBI+TVD 49,19% (24,68, 75,06);

- Semana 48: D/C/F/TAF 4,73% (-18,68, 27,12), DRV+COBI+TVD 52,47% (20,57, 92,04).

Na análise de segurança renal, os aumentos foram observados na semana 2 para cada grupo de tratamento e permaneceram estáveis até a semana 48 (aumentos médios [SD] a partir do valor basal até a semana 48: 0,06 (0,101) mg/dL em D/C/F/TAF, 0,09 (0,161) mg/dL em DRV+COBI+TVD [ $p = 0,053$ ]).

Diminuições do valor basal até a semana 48 na eGFR<sub>CG</sub> mediana foram menores no grupo D/C/F/TAF (-2,9 [-11,8; 6,2] mL/min) em comparação com o grupo DRV+COBI+TVD (-10,6 [-22,4; -0,5] mL/min;  $p = 0,017$ ).

Proteinúria emergente do tratamento foi relatada em cada grupo de tratamento (32,4% em D/C/F/TAF, 33 indivíduos, 34,0% em DRV+COBI+TVD, 17 indivíduos).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento na alteração mediana na porcentagem em relação ao valor basal de UPCR ou UACR na semana 48.

O aumento a partir do valor basal na razão até a semana 48 de RBP para creatinina na urina foi menor para o grupo de D/C/F/TAF (9% [-22%, 51%]) em comparação com o grupo de DRV+COBI+TVD (54% [5%, 152%];  $p = 0,003$  para a diferença entre grupos).

A alteração percentual mediana (Q1, Q3) a partir do valor basal, na semana 48, na razão da taxa de beta-2-microglobulina para creatinina na urina foi de -42,0% (-66,4%, -11,0%) para o grupo de D/C/F/TAF e 2,3% (-53,5%, 100,3%) para o grupo de DRV+COBI+TVD ( $p = 0,002$  para a diferença entre grupos).

Aumentos a partir do valor basal foram observados para colesterol total em jejum, colesterol LDL direto em jejum, colesterol HDL em jejum e triglicérides em jejum, nas semanas 24 e 48, para cada grupo de tratamento, com a exceção da diminuição de triglicérides em jejum na semana 48 para o grupo de DRV+COBI+TVD. O aumento mediano do valor basal foi maior no grupo D/C/F/TAF em comparação com o grupo DRV+COBI+TVD, tanto na semana 24 quanto na 48. Diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos na alteração do valor basal foram observadas para colesterol total em jejum e colesterol LDL em jejum, na semana 24, e em todos os 4 parâmetros de lipídeos na semana 48.

Os aumentos medianos em relação ao valor basal de colesterol total em jejum foram:

- Semana 24: 31 mg/dL em D/C/F/TAF, 14 mg/dL em DRV+COBI+TVD;  $p = 0,014$ ;

- Semana 48: 40 mg/dL em D/C/F/TAF, 5 mg/dL em DRV+COBI+TVD;  $p < 0,001$ .

Os aumentos medianos em relação ao valor basal de colesterol LDL direto em jejum foram:

- Semana 24: 22 mg/dL em D/C/F/TAF, 7 mg/dL em DRV+COBI+TVD;  $p = 0,004$ ;

- Semana 48: 26 mg/dL em D/C/F/TAF, 4 mg/dL em DRV+COBI+TVD;  $p < 0,001$ .

Os aumentos medianos em relação ao valor basal de colesterol HDL em jejum foram:

- Semana 24: 3 mg/dL em D/C/F/TAF, 2 mg/dL em DRV+COBI+TVD;  $p = 0,35$ ;

- Semana 48: 7 mg/dL em D/C/F/TAF, 3 mg/dL em DRV+COBI+TVD;  $p = 0,009$ .

As alterações medianas em relação ao valor basal de triglicérides em jejum foram:

- Semana 24: 24 mg/dL em D/C/F/TAF, 10 mg/dL em DRV+COBI+TVD;  $p = 0,13$ ;

- Semana 48: 29 mg/dL em D/C/F/TAF, -5 mg/dL em DRV+COBI+TVD;  $p = 0,007$ .

Não houve alterações clinicamente relevantes em relação ao valor basal para nenhum dos grupos de tratamento, nem diferenças estatisticamente significativas em alterações em relação ao valor basal entre



os grupos de tratamento na razão mediana de colesterol total para HDL em jejum ou de glicose em jejum.

Hipercolesterolemia classificada em jejum foi mais comumente relatada no grupo D/C/F/TAF em comparação com o grupo DRV+COBI+TVD (57,6% em D/C/F/TAF, 57 de 99 indivíduos; 36,7% em DRV+COBI+TVD, 18 de 49 indivíduos). Mais indivíduos no grupo D/C/F/TAF, em comparação com o grupo DRV+COBI+TVD, apresentaram alterações classificadas de LDL em jejum (53,5% em D/C/F/TAF, 53 indivíduos; 34,7% em DRV+COBI+TVD, 17 indivíduos).

### **Estudo em pacientes coinfectados HBV/HIV-1**

#### **Estudo GS-US-292-1249**

**Estudo de fase 3b aberto, multicêntrico (EUA, Canadá e Japão), de braço único, de coorte dupla da eficácia e segurança de um regime com único comprimido de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida em adultos com coinfeção de HIV-1/hepatite B.**

Os objetivos exploratórios desse estudo foram:

- Caracterizar o perfil de eficácia do antivírus da hepatite B (HBV) de uma associação em dose fixa (CDF) que consiste de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida (EVG/COBI/FTC/TAF; E/C/F/TAF) em indivíduos coinfectados com HIV/HBV conforme determinado pela proporção de indivíduos com DNA de HBV plasmático abaixo de 29 IU/mL nas Semanas 24 e 48;
- Caracterizar o perfil de eficácia anti-HIV de E/C/F/TAF em indivíduos coinfectados com HIV/HBV pela proporção de indivíduos com RNA de HIV-1 plasmático abaixo de 50 cópias/mL nas Semanas 24 e 48;
- Caracterizar o perfil de segurança e tolerância de E/C/F/TAF em indivíduos coinfectados com HIV/HBV nas Semanas 24 e 48;
- Caracterizar a resposta bioquímica (normalização de alanina aminotransferase [ALT]) nas Semanas 24 e 48;
- Caracterizar as respostas sorológicas (perda de antígeno de superfície do HBV [HBsAg] e soroconversão para anticorpos contra HBsAg [anti-HBs], e perda de e-antígeno do HBV [HBeAg] e soroconversão para anticorpos contra HBeAg [anti-HBe] [para indivíduos que são HBeAg positivo no Dia 1]) nas Semanas 24 e 48; e
- Caracterizar a alteração em fibrose hepática conforme avaliado por FibroTest® nas Semanas 24 e 48. Os indivíduos elegíveis foram alocados em uma das 2 coortes do estudo, sendo que ambas receberam E/C/F/TAF:
- Coorte 1 (sem tratamento prévio): Adultos coinfectados por HIV/HBV sem tratamento prévio para HIV e HBV.
- Coorte 2 (com supressão de HIV): Adultos coinfectados por HIV/HBV com supressão de HIV (com ou sem supressão de DNA de HBV).

Foram planejados 125 indivíduos (50 na coorte 1 e 75 na coorte 2). Foram incluídos no estudo 79 indivíduos (4 na coorte 1 e 75 na coorte 2), e 77 indivíduos receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo (3 na coorte 1 e 74 na coorte 2).

Indivíduos qualificados eram homens e mulheres não grávidas e não lactantes com coinfeção de HIV e HBV (crônica) e  $\geq 18$  anos de idade com uma contagem de CD4+ de  $>200$  células/ $\mu$ L, ALT  $\leq 10 \times$  limite superior ao normal (ULN), bilirrubina total  $\leq 2,5$  mg/dL, taxa normalizada internacional (INR)  $\leq 1,5$ , albumina  $\geq 3$  g/dL e depuração da creatinina na triagem por Cockcroft-Gault de  $\geq 50$  mL/min, sem evidências de cirrose ou carcinoma hepatocelular e vírus da hepatite C (HCV) e vírus da hepatite D (HDV) negativos.



Os indivíduos na Coorte 1 não deveriam ter nenhum tratamento anti-HIV atual ou anterior, nenhum tratamento anti-HBV atual ou anterior, RNA de HIV-1 plasmático  $\geq 500$  cópias/mL, HIV sensível a FTC e fumarato de tenofovir desopoxila (TDF) e DNA de HBV  $\geq 3 \log_{10}$  IU/mL e  $< 9 \log_{10}$  IU/mL.

Os indivíduos na Coorte 2 deveriam ter recebido um regime antirretroviral (ARV) atual por pelo menos 4 meses consecutivos sem nenhum regime atual ou anterior contendo 3 agentes ativos anti-HBV, mantido RNA de HIV-1 plasmático  $< 50$  cópias/mL por 6 meses consecutivos antes da triagem e DNA de HBV  $< 9 \log_{10}$  IU/mL.

Os desfechos de eficácia coprimários foram a porcentagem de indivíduos com RNA de HIV-1  $< 50$  cópias/mL na Semana 24, conforme definido pelo algoritmo instantâneo do FDA dos EUA, e a porcentagem de indivíduos com DNA de HBV  $< 29$  IU/mL na Semana 24 (Inexistente = Falha [M = F]). Um IC bilateral de 95% para a proporção de sucesso virológico de ambos os desfechos foi construído.

O sucesso virológico nas Semanas 24 e 48, conforme determinado pelo algoritmo instantâneo definido pela FDA e as porcentagens de indivíduos com DNA de HBV  $< 29$  IU/mL nas semanas 24 e 48 (abordagem M = F), foram analisados para os seguintes subgrupos de indivíduos: idade ( $< 50$  e  $\geq 50$  anos); sexo (masculino e feminino); raça (branca, negra, asiática e outra) e adesão ao estudo ( $< 95\%$  e  $\geq 95\%$  com base na adesão até a visita da Semana 48).

Os desfechos secundários de eficácia incluíram desfechos de HIV-1 e de HBV.

Os desfechos secundários de HIV incluíram a porcentagem de indivíduos com RNA de HIV-1 plasmático  $< 50$  cópias/mL na Semana 48, conforme definido pelo algoritmo instantâneo da FDA; as alterações a partir do valor basal em CD4 e em CD4% nas Semanas 24 e 48; e a porcentagem de indivíduos com RNA de HIV-1 plasmático  $< 50$  cópias/mL e RNA de HIV-1  $< 20$  cópias/mL nas Semanas 24 e 48 conforme definido por 2 diferentes métodos de imputação de dados ausentes (M = F e Inexistente = Excluído [M = E]).

Os desfechos secundários de HBV incluíram a porcentagem de indivíduos com DNA de HBV plasmático  $< 29$  IU/mL na Semana 48, conforme definido por 2 diferentes métodos de imputação de dados ausentes (M = F e M = E); a porcentagem de indivíduos com DNA de HBV  $< 20$  IU/mL nas Semanas 24 e 48, conforme definido por 2 diferentes métodos de imputação de dados ausentes (M = F e M = E); a porcentagem de indivíduos com perda de antígenos de HBV nas Semanas 24 e 48 para HBsAg e (2) HBeAg; a porcentagem de indivíduos com soroconversão nas Semanas 24 e 48 para HBsAg e (2) HBeAg; a porcentagem de indivíduos com normalização de ALT nas Semanas 24 e 48; e a alteração a partir do valor basal na pontuação de FibroTest e trocas a partir do valor basal nas categorias de FibroTest nas Semanas 24 e 48.

A alteração a partir do valor basal nas contagens de células CD4 com valores ausentes imputados por meio de um método de imputação pela última observação realizada (LOCF) foi resumida a cada visita. As avaliações de segurança incluíram eventos adversos (EAs), sinais vitais, peso e testes clínicos laboratoriais (testes de química, hematologia, urinálise e gravidez).

A segurança óssea foi avaliada com eventos de fratura e a alteração a partir do valor basal em cada visita para os seguintes biomarcadores: sequência de colágeno sérico tipo C (CTX), propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo 1 (P1NP) e hormônio da paratireóide (PTH).

A segurança renal foi avaliada com eventos renais e a alteração a partir do valor basal em cada visita para os seguintes parâmetros renais: creatinina sérica, cistatina C sérica, taxa de filtração glomerular estimada usando a equação Cockcroft-Gault (eGFR<sub>CG</sub>), eGFR usando o método de cistatina C sérica da colaboração epidemiológica da doença renal crônica (CKD-EPI) (eGFR<sub>CKD-EPI</sub> cistatina C), eGFR usando o método de creatinina sérica da CKD-EPI (eGFR<sub>CKD-EPI</sub> creatinina), proteinúria, taxa da proteína de ligação ao retinol (RBP) para creatinina na urina, taxa de beta-2-microglobulina para creatinina na urina, taxa de proteína para creatinina na urina (UPCR) e taxa de albumina para creatinina na urina (UACR).



A segurança hepática foi avaliada com eventos hepáticos, alargamento hepático (alargamento ALT) e valores de enzimas hepáticas, isoladamente ou em combinação, acima do ULN.

Não houve método estatístico planejado para comparar os dados de eficácia ou segurança entre as 2 coortes.

Na coorte 2, a maioria dos 74 indivíduos era homem (91,9%) e tinha <65 anos de idade (97,3%). As raças mais comuns eram branca (67,6%), negra (18,9%) e asiática (9,5%). A maioria dos indivíduos (83,8%) não era hispânica/latina. O IMC basal mediano (Q1, Q3) era de 25,4 (23,1, 28,3) kg/m<sup>2</sup>. O nível basal de RNA do HIV-1 era <50 cópias/mL para todos os indivíduos, exceto 1 (98,6%). A contagem basal mediana (Q1, Q3) de CD4 foi de 611 (440, 783) células/ $\mu$ L. A eGFR<sub>CG</sub> basal mediana (Q1, Q3) era de 93,9 (77,1, 115,7) mL/min. Nove indivíduos (12,2%) tinham proteinúria (Grau 1 ou 2 por vareta). A maioria dos indivíduos (86,5%) tinha um nível basal de DNA de HBV <29 IU/mL. O nível basal de ALT mediano (Q1, Q3) era de 26 (19, 35) U/L, com níveis  $\leq$ ULN para a maioria dos indivíduos (86,5%). Todos os indivíduos, exceto 3, eram HBsAg positivo (71 indivíduos; 95,9%). Um dos 3 indivíduos foi HBsAg positivo na triagem, negativo no valor basal e positivo na avaliação seguinte durante o tratamento (Semana 12). Os outros 2 indivíduos

eram HBsAg negativo e não apresentaram outra evidência de infecção de HBV; portanto, esses 2 indivíduos foram excluídos do FAS. Trinta indivíduos (40,5%) eram HBsAg positivo. A pontuação de FibroTest basal mediana (Q1, Q3) foi de 0,35 (0,21, 0,54).

Na coorte 1, para os 3 indivíduos, o nível basal de RNA de HIV-1 foi  $\geq 2,79$  log<sub>10</sub> cópias/mL, a contagem de CD4 foi  $\geq 299$  células/ $\mu$ L, CD4% foi  $\geq 18,1\%$  e o nível de DNA de HBV foi  $\geq 7,84$  log<sub>10</sub> IU/mL. O nível basal de ALT foi maior do que ULN. Todos os 3 indivíduos eram HBeAG positivo.

Na coorte 2, para o desfecho de eficácia do HIV-1, 94,4% dos indivíduos (IC de 95%: 86,4% a 98,5%) apresentaram sucesso virológico na semana 24. Um indivíduo (1,4%) foi classificado como falha virológica (RNA de HIV-1 foi de 66 cópias/mL). Na Semana 48, 91,7% dos indivíduos (IC de 95%: 82,7% a 96,9%) apresentaram sucesso virológico. Dois indivíduos (2,8%) foram classificados como falhas virológicas.

As porcentagens de indivíduos com supressão virológica (RNA do HIV-1 <50 cópias/mL) na semana 24 foram de 94,4% e 98,6% com os métodos M = F e M = E, respectivamente. As porcentagens de indivíduos com supressão virológica na semana 48 foram de 91,7% e 97,1% com os métodos M = F e M = E, respectivamente.

A contagem de células CD4 permaneceu estável durante o tratamento com E/C/F/TAF. A média (SD) na contagem de células CD4 do período basal foi de 636 (258,6) células/ $\mu$ L. A alteração média (SD) do valor basal nas contagens de células CD4 na Semana 24 (dados observados) foi de 21 (166,0) células/ $\mu$ L. A alteração média (SD) nas contagens de células CD4 até a Semana 48 (dados observados) foi de -2 (131,2) células/ $\mu$ L.

Para os desfechos de eficácia de HBV, no nível basal, 62 de 72 indivíduos (86,1%) apresentaram DNA de HBV <29 IU/mL e 10 de 72 indivíduos (13,9%) apresentaram DNA de HBV  $\geq 29$  IU/mL.

Na Semana 24, a porcentagem geral de indivíduos com DNA de HBV <29 IU/mL (M = F) foi de 86,1% (62 indivíduos; IC de 95%: 75,9% a 93,1%). Por meio do método M = E, a porcentagem geral na Semana 24 foi de 89,9% (62 de 69 indivíduos; IC de 95%: 80,2% a 95,8%).

Na Semana 48, 66 de 72 indivíduos (91,7%) apresentaram DNA de HBV <29 IU/mL e 66 de 68 indivíduos (97,1%) apresentaram DNA de HBV <29 IU/mL com os métodos M = F e M = E, respectivamente.

Dos 70 indivíduos com HBsAg positivo e anti-HBs negativo no período basal, 1 indivíduo (1,4%) apresentou perda de HBsAg com soroconversão para anti-HBs na Semana 24. Na Semana 48, outros 2 indivíduos (2,9%) apresentaram perda de HBsAg e 1 desses indivíduos (1,4%) também alcançou soroconversão para anti-HBs.



Dos 30 indivíduos HBeAg positivo e anti-HBe negativo no período basal, 1 indivíduo (3,3%) apresentou perda de HBsAg com soroconversão para anti-HBs na Semana 24. Na Semana 48, 1 outro indivíduo (3,3%) apresentou perda de HBeAg.

Dez indivíduos (13,9%) apresentaram valores ALT > ULN no período basal; desses indivíduos, 5 (50,0%) alcançaram a normalização de ALT na Semana 24 e 4 (40,0%) alcançaram a normalização de ALT na Semana 48. Por meio da abordagem M = E, 5 de 9 indivíduos (55,6%) na Semana 24 e 4 de 8 indivíduos (50,0%) na Semana 48 alcançaram a normalização de ALT.

Com a exceção dos 8 indivíduos recebendo ATV no período basal, a pontuação FibroTest mediana (Q1, Q3) foi de 0,35 (0,21, 0,51) no valor basal e a alteração mediana (Q1, Q3) a partir do valor basal foi de -0,02 (-0,11, 0,05;  $p = 0,064$ ) na Semana 24 e -0,04 (-0,11, 0,03;  $p = 0,018$ ) na Semana 48.

Na coorte 1, para o desfecho de eficácia de HIV-1, todos os 3 indivíduos apresentaram sucesso virológico na semana 24. Na Semana 48, 2 indivíduos apresentaram sucesso virológico e 1 indivíduo apresentou dados ausentes (o RNA de HIV-1 foi de 39 cópias/mL no último ponto de tempo analisado [Semana 36]).

Para o desfecho de eficácia de HBV, 1 indivíduo apresentou DNA de HBV <29 IU/mL na semana 24. Na Semana 48, 2 de 3 indivíduos e 2 de 2 indivíduos apresentaram DNA de HBV <29 IU/mL conforme analisado com os métodos M = F e M = E, respectivamente.

Nenhum indivíduo obteve perda de HBsAg ou soroconversão para anti-HBs nas Semanas 24 ou 48. Um indivíduo obteve perda de HbeAg com soroconversão para anti-HBe na Semana 24 e foi mantido assim na Semana 48.

Todos os 3 indivíduos alcançaram a normalização de ALT na Semana 24. Dois indivíduos mantiveram a normalização de ALT e 1 indivíduo apresentou dados de ALT ausentes na Semana 48.

Todos os 3 indivíduos continuaram na categoria de FibroTest de fibrose ausente/mínima na Semana 24. Dois indivíduos continuaram na categoria de FibroTest de fibrose ausente/mínima e 1 indivíduo apresentou dados de FibroTest ausentes na Semana 48.

#### *Resultados de segurança da coorte 2:*

Sessenta e um indivíduos (82,4%) apresentaram pelo menos 1 EA na data de corte de dados. Seis indivíduos (8,1%) apresentaram um total de 10 EAs sérios (EASs), nenhum deles considerado como relacionado ao medicamento do estudo pelo investigador. Doze indivíduos (16,2%) apresentaram EAs considerados como relacionados ao medicamento do estudo pelo investigador, nenhum dos quais de Grau 3 ou 4. Não foi relatado óbito durante o estudo.

Os EAs comuns (isto é, EAs que ocorreram em  $\geq 5\%$  dos indivíduos) foram: infecção do trato respiratório superior (12 indivíduos [16,2%]), nasofaringite (6 indivíduos [8,1%]), diarreia (5 indivíduos [6,8%]), doença do refluxo gastroesofágico (5 indivíduos [6,8%]), dor nas costas (5 indivíduos [6,8%]), pirexia (4 indivíduos [5,4%]) e rinite alérgica (4 indivíduos [5,4%]).

Os biomarcadores de remodelação óssea (CTX sérico e P1NP) melhoraram ao longo do período de tratamento de 48 semanas. Uma diminuição mediana a partir do valor basal de -12,5% ( $p = 0,049$ ) foi observada em CTX sérico na Semana 48. Diminuições medianas a partir do valor basal de -25,94% e -28,52% (ambos  $p < 0,001$ ) foram observadas para P1NP nas Semanas 24 e 48, respectivamente.

A alteração mediana (Q1, Q3) a partir do valor basal em creatinina sérica na Semana 48 foi de -0,03 (-0,12, 0,06) mg/dL. Alterações laboratoriais de creatinina sérica graduadas foram relatadas em 8 indivíduos (10,8%), sendo que a maior parte foi de Grau 1 (5 indivíduos [6,8%]) ou Grau 2 (2 indivíduos [2,7%]). Uma das alterações de grau 1 foi considerado relacionado ao medicamento do estudo pelo investigador.

As alterações medianas a partir do valor basal em cistatina C sérica em cada ponto de tempo até a Semana 48 foram de 0,01 a 0,03 mg/dL.



Nos indivíduos com função renal mediana normal (eGFR<sub>CG</sub> basal de 93,9 mL/min), um aumento mediano de 3,3 mL/min (Q1, Q3: -3,5, 14,1; p = 0,013) foi observado na Semana 48.

Quatro de 68 indivíduos (5,9%) com valores presentes desenvolveram proteinúria clinicamente significativa (isto é, UPCR >200 mg/g) na Semana 48, e 2 indivíduos (2,9%) apresentaram proteinúria significativa no valor basal e na Semana 48. Quatro de 7 indivíduos (57,1%) com proteinúria significativa no valor basal apresentaram melhoras na Semana 48.

Três de 68 indivíduos (4,4%) com valores presentes desenvolveram albuminúria clinicamente significativa (isto é, UACR ≥30 mg/g) na Semana 48, e 6 indivíduos (8,8%) apresentaram albuminúria significativa no valor basal e na Semana 48. Três de 11 indivíduos (27,3%) com albuminúria significativa no valor basal apresentaram melhoras na Semana 48.

A alteração porcentual mediana (Q1, Q3) a partir do valor basal na taxa de RBP para creatinina na urina (valor basal mediano de 98,8 µg/g) foi de -12,5% (-53,1%, 20,2%), -22,0% (-41,5%, 10,7%) e -5,8% (-38,1%, 32,0%) nas Semanas 12, 24 e 48, respectivamente. A diminuição a partir do valor basal na Semana 24 foi significativa (p = 0,024). A alteração porcentual mediana (Q1, Q3) a partir do valor basal na taxa de beta-2-microglobulina para creatinina na urina (valor basal mediano de 138,8 µg/g) foi de -21,9% (-62,8%, 14,1%), -35,8% (-67,7%, 15,5%) e -21,5% (-70,7%, 17,0%) nas Semanas 12, 24 e 48, respectivamente. As diminuições a partir do valor basal nas Semanas 12 e 24 foram significativas (p = 0,011 e 0,003, respectivamente).

Nenhum indivíduo apresentou um EA hepático ou alargamento de ALT confirmado durante o tratamento.

Houve aumentos a partir do valor basal na Semana 48 em colesterol total e colesterol LDL direto, mas não na taxa de colesterol total para HDL.

Dois indivíduos (2,8%; N = 72) tiveram hipercolesterolemia em jejum de Grau 3, 2 indivíduos (2,8%) tiveram LDL em jejum de Grau 3 e 1 indivíduo (1,4%) cada teve triglicérides em jejum de Grau 3 e 4.

#### *Resultados de segurança da coorte 1:*

Dois dos 3 indivíduos apresentaram pelo menos 1 EA na data de corte de dados. Um indivíduo apresentou um EA de Grau 2 e nenhum indivíduo apresentou EAs de Grau ≥3. Não foi relatado óbito durante o estudo.

Nenhum indivíduo apresentou um EA hepático ou alargamento de ALT confirmado durante o tratamento. Dois indivíduos apresentaram níveis de aspartato aminotransferase (AST) ou ALT elevados de >5 × ULN durante o estudo; 1 indivíduo apresentou um nível de ALT >10 × ULN, que se mostrou como >9 × ULN diante de repetição e, portanto, não foi um alargamento de ALT confirmado no tratamento. Nenhum indivíduo apresentou elevações em bilirrubina total >1 × ULN ou ALP >1,5 × ULN.

#### **Análise comparativa indireta**

Tendo em vista que parte da eficácia e segurança de Descovy é proveniente dos estudos com Genvoya, é importante destacar a análise comparativa indireta apresentada pela empresa em cumprimento à exigência exarada para a petição de registro do medicamento Genvoya (processo nº 25351.354688/2017-42, exigência nº 0597408/19-9, que foi cumprida pela empresa por meio do expediente 2108697/19-4, de 04/09/2019). Essa comparação foi solicitada tendo em vista que o comparador dos estudos com E/C/F/TAF não possui registro no país, e tal análise seria mais clara quanto à inserção de E/C/F/TAF no mercado nacional.

A empresa realizou uma análise comparativa indireta entre os estudos 292-0104 e 292-0111 com Genvoya e os regimes antirretrovirais comparativos ao Stribild, incluindo Atripla (ATR), comparador do STB em GS-US236-0102, e atazanavir potenciado com ritonavir + FTC/TDF (ATV/r + TVD), comparador de STB em GS-US-236-0103. Não foram realizadas análises entre os estudos de troca virológica com Genvoya e STB, uma vez que os pacientes nestes estudos mudaram de diferentes terapias existentes, o que confundiria a comparação por muitos fatores distintos.



Os estudos GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 foram estudos de fase 3, randomizados, duplo-cegos, controlados por ativo em adultos sem tratamento antirretroviral prévio. No estudo GS-US-236-0102, os indivíduos receberam Stribild QD ou a combinação em dose fixa (CDF) de efavirenz/entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila (EFV/FTC/TDF; Atripla). No estudo GS-US-236-0103, os indivíduos receberam STB QD ou ATV/r + TVD.

Os desfechos de eficácia foram a proporção de indivíduos com RNA HIV-1 < 50 cópias/mL nas semanas 48 e 144, conforme definido pelo algoritmo de análise pontual do FDA. A superioridade de GEN sobre ATR ou ATV/r + TVD seria estabelecida de o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para a diferença entre os tratamentos fosse superior a 0 (zero).

Os resultados dessa análise comparativa indireta mostraram que houve pequenas diferenças entre as populações de estudo GEN, ATR e ATV/r + TVD. Os participantes dos estudos com GEN eram mais jovens, com mediana de idade de 33 (26,4) anos para GEN, 38 (30,5) anos para ATR e 39 (31,5) para ATV/r + TVD ( $p < 0,001$  para GEN versus ambos os comparadores). Também houve mais participantes do sexo feminino nos estudos com GEN ( $p < 0,05$  para as duas comparações).

A exposição ao medicamento foi numericamente maior nos indivíduos tratados com GEN comparado aos indivíduos tratados com ATR ou ATV/r + TVD até a semana 132.

Os EAs foram geralmente menores nos participantes que receberam GEN comparado àqueles que receberam ATR ou ATV/r + TVD, enquanto a duração do tratamento foi semelhante entre os regimes. Qualquer EA emergente do tratamento ocorreu em 94,3% dos indivíduos que receberam GEN, em comparação a 98,3% para ATR e 97,7% para ATV/r + TVD.

EAs que levaram à descontinuação do estudo ocorreram em 1,3% dos indivíduos que receberam GEN, em comparação a 7,4% para ATR e 8,5% para ATV/r + TVD.

Os EAs mais comuns (> 5%; grupos E/C/F/TAF, ATR e ATV/r + TVD, respectivamente) foram linfadenopatia (5,2%; 5,1%; 4,5%), diarreia (23,4%; 25,9%; 33,2%), dispepsia (3,5%; 2,8%; 5,1%), flatulência (4,4%; 3,1%; 9,0%), dor abdominal (6,9%; 4,8%; 7,9%), hemorroidas (5,0%; 3,7%; 4,8%), náusea (17,3%; 16,2%; 22,0%), vômito (9,5%; 6,5%; 9,9%), fadiga (11,7%; 16,8%; 16,3%), pirexia (7,52%; 6,5%; 5,9%), gastroenterite (6,2%; 2,3%; 7,0%), herpes zoster (3,5%; 2,6%; 5,4%), influenza (5,9%; 4,5%; 6,2%), bronquite (8,7%; 10,5%; 11,0%), gonorreia (5,2%; 2,6%; 2,0%), infecção do trato respiratório superior (20,3%; 21,9%; 25,6%), nasofaringite (14,4%; 4%; 15,5%), sinusite (7,2%; 11,9%; 7,1%), faringite (5,3%; 5,4%; 5,1), infecção do trato urinário (3,7%; 4,5%; 5,6%), diminuição do apetite (2,5%; 4,3%; 5,4%), artralgia (12,0%; 5,4%; 8,2%), osteopenia (8,0%; 0,0%; 2,8%), dor lombar (12,0%; 6,8%; 8,7%), dor nas extremidades (6,7%; 6,8%; 5,6%), verrugas anogênicas (6,6%; 6,7%; 3,9%), cefaleia (19,2%; 13,1%; 13,8%), tontura (6,2%; 26,1%; 7,9%), parestesia (2,3%; 1,4%; 5,1%), ansiedade (7,3%; 8,2%; 7,0%), depressão (8,0%; 16,8%; 13,8%), insônia (10,9%; 17,0%; 9,6%), tosse (13,5%; 7,4%; 11,5%), dermatite (2,9%; 5,4%; 4,2%), rash (9,7%; 14,5%; 10,1%) e hipertensão (5,3%; 5,7%; 2,8%).

De forma geral, apesar das diferenças entre as populações do estudo, os resultados da análise comparativa indireta apresentada pela empresa mostraram que a eficácia virológica foi maior nos participantes que receberam E/C/F/TAF em comparação aos que receberam ATR ou ATV/r + TVD nas semanas 48 e 144. Os EAs foram comparáveis ou numericamente menores nos indivíduos tratados com E/C/F/TAF em comparação aos demais grupos. Esta análise dá suporte adicional à comprovação de segurança e eficácia de E/C/F/TAF como terapia antirretroviral para infecção por HIV-1, adicionando à evidência já apresentada uma comparação aos esquemas terapêuticos disponíveis no país.

### *Conclusões sobre Eficácia Clínica*

Parte da comprovação de eficácia de Descovy é proveniente dos dados de estudos de eficácia e segurança com E/C/F/TAF. Os estudos de bioequivalência que fornecem a ponte para a utilização dos dados de eficácia e segurança de E/C/F/TAF foram apresentados e analisados pela Ceter.



Os dados clínicos de eficácia de E/C/F/TAF apresentados subsidiam a eficácia de Descovy 200/25 mg nas populações pretendidas: indivíduos infectados por HIV-1 sem tratamento antirretroviral prévio, previamente tratados, indivíduos com insuficiência renal leve a moderada e indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos com peso corporal acima de 35 kg.

Nos estudos com indivíduos infectados por HIV-1 sem tratamento antirretroviral prévio, GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, indivíduos que receberam E/C/F/TAF apresentaram resposta virológica na semana 48 comparável ao tratamento antirretroviral utilizado como comparador. Na análise combinada dos resultados dos dois estudos, E/C/F/TAF apresenta perfil de eficácia satisfatório no tratamento da infecção pelo HIV-1, quando comparado a E/C/F/TDF.

O estudo GS-US-292-0102, outro estudo em indivíduos infectados pelo HIV-1 sem tratamento prévio, não apresenta resultado de eficácia confirmatório. No entanto, o fato de esse estudo possuir caráter exploratório sem poder para confirmar a eficácia de E/C/F/TAF, diferente dos estudos confirmatórios que demonstraram a eficácia E/C/F/TAF no regime proposto, somado ao fato de os demais estudos terem confirmado a eficácia de E/C/F/TAF no tratamento da infecção por HIV-1, diminui o peso desse resultado negativo, e seus resultados são considerados apenas como dados de suporte de segurança.

### 3.3.5 – Análise de Segurança Clínica

#### 3.3.5.1 – Introdução

Um total de 2394 indivíduos recebeu E/C/F/TAF, nos estudos de fase 2 e 3, na dose comercial proposta de 150/150/200/10 mg, com uma exposição mediana (primeiro quartil [Q1], terceiro quartil [Q3]) de 48,1 semanas (42,3; 60,0). No estudo de fase 2 com D/C/F/TAF, um total de 103 indivíduos recebeu D/C/F/TAF com uma exposição mediana (Q1, Q3) de 68,0 semanas (65,4; 72,7).

O agrupamento dos dados de segurança dos estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 foi considerado apropriado devido à similaridade no design do estudo, incluindo os critérios de elegibilidade. Nenhum outro dado foi agrupado (salvo indicação em contrário), devido às diferenças nas populações de indivíduos estudadas, na duração do tratamento e na randomização.

#### *Eventos Adversos*

Em adultos sem tratamento prévio com ART, os EAs mais comumente relatados foram diarreia, náuseas, cefaleia e infecção no trato respiratório superior; esses eventos são, no geral, consistentes com os de estudos anteriores de STB e outros regimes baseados em TVD. A maioria dos indivíduos, em todos os estudos, relatou pelo menos um EA. A porcentagem de indivíduos que relatou algum EA foi, no geral, esperada para as respectivas populações do estudo e diferenças entre os estudos na exposição ao medicamento do estudo. Uma porcentagem semelhante de indivíduos relatou algum EA, entre os grupos de tratamento em cada estudo randomizado.

Diferenças estatisticamente significativas (protegidas por alfa usando o procedimento de contingência) que favorecem E/C/F/TAF em relação a STB ou regimes contendo TDF foram observadas na semana 48 para todos os principais desfechos de segurança secundária nos indivíduos sem tratamento prévio com ART e com supressão virológica: porcentagem média de alterações basais na DMO do quadril ( $p < 0,001$  para os indivíduos sem tratamento prévio com ART e com supressão virológica) e DMO da coluna ( $p < 0,001$  para os indivíduos sem tratamento prévio com ART e com supressão virológica; seção 5.5), alteração média na creatinina sérica desde o período basal ( $p < 0,001$  para os indivíduos sem tratamento prévio com ART e com supressão virológica), proteinúria emergente do tratamento (indivíduos sem tratamento prévio com ART,  $p = 0,022$ ) e alteração desde o período basal na pontuação do composto de avaliação de sintomas relacionados a EFV (indivíduos com supressão virológica;  $p < 0,001$ ).

No estudo D/C/F/TAF, as diferenças favorecendo D/C/F/TAF sobre DRV+COBI+TVD na



distribuição categórica do estado clínico da DMO ajustada para o estado basal foram significativas entre os grupos de tratamento, na semana 48, no quadril ( $p = 0,010$ ) e, nas semanas 24 e 48, na coluna ( $p = 0,019$  na semana 24;  $p = 0,024$  na semana 48). Aumentos do valor basal nos valores médios de creatinina sérica foram menores no grupo D/C/F/TAF, em comparação com o grupo DRV+COBI+TVD ( $p = 0,053$ ); proteinúria foi relatada em uma porcentagem semelhante de indivíduos em cada grupo. Com base em uma avaliação de uma relação causal potencial, 9 EAs foram incluídos como possíveis ADRs para F/TAF na bula do medicamento, que são listados na tabela a seguir:

#### ADRs propostas de F/TAF para inclusão nas informações de prescrição

Eventos adversos pela classe do sistema de órgãos e termo preferido	E/C/F/TAF (N = 866)	STB (N = 867)
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia	147 (17,0%)	164 (18,9%)
Náusea	132 (15,2%)	151 (17,4%)
Vômito	62 (7,2%)	54 (6,2%)
Dor abdominal	33 (3,8%)	32 (3,7%)
Dispepsia	15 (1,7%)	26 (3,0%)
Flatulência	25 (2,9%)	36 (4,2%)
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Fadiga	71 (8,2%)	71 (8,2%)
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaleia	124 (14,3%)	108 (12,5%)
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele		
Erupção cutânea	55 (6,4%)	46 (5,3%)

No estudo GS-US-311-1089, os eventos adversos emergentes do tratamento relatados por pelo menos 5% dos pacientes são apresentados na tabela a seguir.



**GS-US-311-1089: Eventos adversos emergentes do tratamento relatados por pelo menos 5% dos pacientes em algum grupo de tratamento (conjunto de análise de segurança)**

Eventos adversos pela classe de órgão do sistema e termo preferido <sup>a,b</sup>	F/TAF + terceiro agente (N = 333)	FTC/TDF + terceiro agente (N = 330)
Número de pacientes experimentando algum evento adverso emergente do tratamento	281 (84,4%)	262 (79,4%)
Doenças gastrointestinais	90 (27,0%)	90 (27,3%)
Diarreia	30 (9,0%)	33 (10,0%)
Distúrbios gerais e condições na via de administração	41 (12,3%)	46 (13,9%)
Fadiga	18 (5,4%)	13 (3,9%)
Infecções e infestações	166 (49,8%)	153 (46,4%)
Infecção no trato respiratório superior	30 (9,0%)	45 (13,6%)
Nasofaringite	25 (7,5%)	20 (6,1%)
Bronquite	21 (6,3%)	17 (5,2%)
Sinusite	12 (3,6%)	22 (6,7%)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	84 (25,2%)	73 (22,1%)
Dor nas costas	21 (6,3%)	15 (4,5%)
Artralgia	19 (5,7%)	9 (2,7%)
Doenças do sistema nervoso	58 (17,4%)	40 (12,1%)
Cefaleia	27 (8,1%)	15 (4,5%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	48 (14,4%)	43 (13,0%)
Tosse	21 (6,3%)	16 (4,8%)

a Eventos adversos foram codificados com o uso do MedDRA 18.

b A Classe de órgão de sistema (SOC) é apresentada alfabeticamente e o termo preferido dentro de uma SOC é apresentado em ordem decrescente da frequência total.

c EAs múltiplos foram contados somente uma vez por paciente para cada SOC e PT, respectivamente.

Fonte: Resumo de Segurança Clínica do medicamento Descovy.

### *Óbitos*

Cinco indivíduos sem tratamento prévio com ART morreram (E/C/F/TAF: dois indivíduos [acidente vascular cerebral embólico e intoxicação por álcool]; STB: três indivíduos [parada cardíaca, overdose por drogas recreativas e álcool e infarto agudo do miocárdio]). Dois indivíduos com supressão virológica no grupo E/C/F/TAF do estudo GS-US-292-0109 morreram durante o estudo (um indivíduo devido a choque séptico e um indivíduo devido a um adenocarcinoma de pulmão de estágio 4). Os eventos que levaram ao óbito não foram considerados pelo investigador como relacionados ao medicamento do estudo.

No estudo GS-US-311-1089, um indivíduo no grupo de F/TAF + terceiro agente veio a óbito durante o estudo como resultado de EAs de linfoma e aumento da lipase, que não foram considerados como relacionados ao medicamento do estudo pelo investigador.

### *Outros eventos adversos graves e eventos classificados como importantes*

Adultos infectados por HIV têm risco de apresentar baixa DMO, com até 60% de prevalência de osteopenia e até 15% de prevalência de osteoporose. O início do tratamento em adultos sem tratamento



prévio com ART está associado a uma diminuição da DMO nos primeiros 12 a 24 meses de uso. As alterações observadas são semelhantes independente de o regime incluir um ITRNN, INI ou um IP; no entanto, a diminuição na DMO parece ser maior com TDF do que com outros ITRNs.

Como esperado, diminuições na DMO do quadril e ossos foram observadas após o início de E/C/F/TAF em adultos sem tratamento prévio com ART.

Para os adultos sem tratamento prévio com ART, foram observadas alterações na DMO basal significativamente menores, tanto no quadril quanto na coluna, após o tratamento com E/C/F/TAF em comparação com STB.

Para adultos com supressão virológica que trocaram um regime baseado em TDF pelo E/C/F/TAF, foram observadas melhorias na DMO do quadril e da coluna.

Melhorias semelhantes na DMO foram observadas em adultos com supressão virológica e com insuficiência renal que trocaram um regime baseado em TDF por E/C/F/TAF, uma população de estudo mais velha, com idade mediana de 58 anos.

Em indivíduos adolescentes sem tratamento prévio com ART, o tratamento com E/C/F/TAF resultou em alterações mínimas do valor basal nas pontuações Z da DMO da coluna ajustada para a altura por idade (alteração média [SD]: -0,08 [0,391]) e do corpo total menos cabeça (TBLH) (variação média [SD]: -0,10 [0,256]), na semana 24. Os resultados sugerem que não há impacto na mineralização óssea em relação à população de referência. Os resultados são apoiados por análises em um subconjunto de indivíduos adultos sem tratamento prévio com ART, com idades entre 18 e 25 anos (estudos GS-US-292-0102, GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111), e que, como as crianças e adolescentes, ainda não alcançaram o pico de massa óssea. As diminuições médias (SD) percentuais do valor basal, na semana 48, na DMO no quadril ou na coluna foram menores no grupo E/C/F/TAF em comparação com o grupo STB ( $p < 0,001$ ). Esses resultados sugerem que o perfil melhorado da DMO de E/C/F/TAF em relação a STB observado em adultos é aplicável a adolescentes que estão passando pelo desenvolvimento puberal, crescimento esquelético rápido e mineralização óssea ativa.

No estudo GS-US-311-1089, houve uma diminuição na remodelação óssea após a troca de FTC/TDF para F/TAF. Houve uma diminuição a partir do valor basal nos níveis séricos do biomarcador de formação óssea P1NP e também no hormônio da paratireoide (PTH), um hormônio envolvido na formação e reabsorção óssea, no grupo de F/TAF + terceiro agente em comparação com alterações mínimas em ambos os parâmetros no grupo de FTC/TDF + terceiro agente na Semana 48 ( $p < 0,001$  para as diferenças entre os grupos). Houve diminuições a partir do valor basal em níveis séricos do biomarcador de reabsorção óssea CTx, maiores no grupo de F/TAF + terceiro agente do que no grupo de FTC/TDF + terceiro agente na Semana 48 ( $p < 0,001$ ).

O tratamento com TDF em pacientes infectados por HIV tem sido associado à nefrotoxicidade, inclusive a um risco elevado de proteinúria e declínio da função renal, bem como disfunção tubular proximal em alguns indivíduos.

A totalidade dos resultados das avaliações renais em indivíduos adultos e adolescentes infectados por HIV, em todo o programa de desenvolvimento clínico, demonstrou que o tratamento com F/TAF está associado a um perfil de segurança renal preferencial em comparação com STB ou regimes contendo TDF.

Em adultos sem tratamento prévio com ART, o tratamento com E/C/F/TAF foi associado a menos alteração na creatinina sérica e eGFR e menos proteinúria (teste com tiras reagentes), em comparação com o tratamento com STB. Além disso, diminuições do valor basal na proteinúria tubular (UPCR) e albuminúria (UACR) foram observadas com E/C/F/TAF, enquanto aumentos do valor basal em UPCR e UACR foram observados com STB. Do mesmo modo, o tratamento com D/C/F/TAF foi associado a menor alteração na creatinina sérica e eGFR em comparação com o tratamento com DRV+COBI+TVD. Para adultos com supressão virológica que trocaram um regime baseado em TDF por E/C/F/TAF, houve alterações mínimas na creatinina sérica e eGFR, e houve diminuições na proteinúria e proteinúria



tubular (razões de RBP e B2M para creatinina) (teste com tiras reagentes). Diminuições do valor basal na proteinúria (UPCR), albuminúria (UACR) e proteinúria tubular também ocorreram uma semana após a troca um regime contendo TDF para E/C/F/TAF, em indivíduos com insuficiência renal, o que sugere uma redução na toxicidade associada a TFV. Indivíduos com insuficiência renal que trocaram um regime que não continha TDF apresentaram um pequeno aumento na creatinina sérica, mas tiveram melhorias em UPCR, UACR e proteinúria tubular.

No estudo GS-US-311-1089, no grupo de F/TAF + terceiro agente, nenhum dos indivíduos apresentou EAs renais considerados sérios, que resultaram na descontinuação do estudo ou foram considerados pelo investigador como relacionados ao medicamento do estudo. No grupo de FTC/TDF + terceiro agente, 1 indivíduo apresentou um EAS de nefrolitíase considerado pelo investigador como relacionado ao medicamento do estudo e 1 indivíduo apresentou um EA renal não sério de creatinina no sangue aumentada que levou à descontinuação do medicamento do estudo (considerado pelo investigador como relacionado ao medicamento do estudo). Não houve casos de tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi) relatados até a Semana 48.

Para indivíduos sem tratamento prévio com ART e com supressão virológica nos estudos randomizados, aumentos maiores nos parâmetros lipídicos em jejum de colesterol total, LDL direto, lipoproteína de alta densidade (HDL), razão de colesterol total para HDL, triglicérides e glicose foram observados em indivíduos tratados com E/C/F/TAF em comparação com os tratados com um comparador TDF.

O mecanismo subjacente às diferenças nos parâmetros laboratoriais metabólicos observadas entre o tratamento com E/C/F/TAF em comparação com os regimes contendo TDF (incluindo STB) é desconhecido, mas pode estar associado ao efeito conhecido de redução de lipídeos de TFV e às concentrações plasmáticas marcadamente menores de TFV discutidas anteriormente em indivíduos que receberam E/C/F/TAF.

#### *Exames clínicos e laboratoriais*

Nos estudos de fase 2 e 3 de E/C/F/TAF, aproximadamente 20% dos indivíduos em todos os estudos apresentaram alterações laboratoriais de grau 3 ou 4, com exceção dos indivíduos adolescentes no estudo GS-US-292-0106 (4 indivíduos, 8,3%). Dentre as alterações laboratoriais de grau 3 ou 4 mais comuns em todos os estudos, estavam creatina quinase, lipoproteína de baixa densidade (LDL) em jejum e lipase. Os resultados do estudo de fase 2 de D/C/F/TAF foram consistentes com os dos estudos de E/C/F/TAF em indivíduos sem tratamento prévio com ART.

Em indivíduos sem tratamento prévio com ART, nos estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, não houve alterações clinicamente relevantes nos grupos do período basal ou diferenças entre os grupos de tratamento nos valores medianos para os parâmetros de bioquímica clínica ou de hematologia, e todos os valores medianos que estavam dentro dos intervalos normais foram relatados. A maioria dos indivíduos apresentou pelo menos uma alteração laboratorial, a maioria de grau 1 ou 2. Alterações de creatina quinase de grau 3 ou 4 (E/C/F/TAF 6,8%, 59 indivíduos; STB 5,7%, 49 indivíduos) ocorreram em uma variedade de pontos de tempo, não estavam consistentemente presentes em cada indivíduo, e não foram relatados casos de rabdomiólise clínica. A incidência de alterações de creatina quinase de grau 3 ou 4 foi semelhante entre os dois grupos de tratamento no estudo GS-US-292-0109.

Entre os indivíduos com supressão virológica, no estudo GS-US-292-0109, uma porcentagem menor de indivíduos no grupo E/C/F/TAF em comparação com o grupo FTC/TDF + 3º agente apresentou alterações de grau 3 ou 4 (E/C/F/TAF 19,8%, FTC/TDF + 3º agente 25,4%), ocasionadas predominantemente pela maior incidência de hiperbilirrubinemia de grau 3 ou 4 no grupo FTC/TDF + 3º agente (E/C/F/TAF 0,1%, 1 de 959 indivíduos; FTC/TDF + 3º agente 14,3%, 68 de 477 indivíduos). Quase todos os casos (66 de 68) de hiperbilirrubinemia de grau 3 ou 4, no grupo FTC/TDF + 3º agente, ocorreram em indivíduos que receberam ATV.



Entre os indivíduos com insuficiência renal leve a moderada no estudo GS-US-292-0112, hipercolesterolemia de grau 3 ou 4, glicose sérica (sem jejum, hiperglicemia) e glicose na urina (glicosúria) foram relatados em uma maior porcentagem de indivíduos do que em outros estudos. Testes de lipase foram realizados apenas em indivíduos com amilase sérica  $>1,5$  x limite superior do normal (LSN), e o número geral de indivíduos com alterações de lipase de grau 3 ou 4 foi baixo.

#### *Interações medicamentosas*

O potencial de TAF para afetar o metabolismo de fármacos mediado pela enzima do citocromo P450 (CYP) humano foi examinado *in vitro* utilizando frações microssomais hepáticas e atividades enzimáticas seletivas. O TAF inibiu fracamente a oxidação de midazolam ou testosterona mediada por CYP3A. O potencial de TAF para ser um inibidor com base no mecanismo das enzimas CYP humanas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A e CYP3A foi avaliado (estudo AD-120-2040). Não houve evidências de inibição dependente do tempo ou cofator de nenhuma enzima por TAF. O TAF é transportado pela glicoproteína-P e metabolizado pelas esterases expressas no intestino. Medicamentos que afetam consistentemente a atividade da glicoproteína-P podem levar a mudanças na biodisponibilidade de TAF.

Como o TAF não é metabolizado pelas enzimas CYP exceto em metabolismo fraco observado por CYP3A4 *in vitro*, não se espera que os indutores de CYP tenham um efeito relevante na PK de TAF; entretanto, a maioria dos indutores de CYP também são indutores de P-gp e a coadministração com os indutores de P-gp pode diminuir a absorção de TAF. Espera-se um efeito mínimo na exposição a TAF após a coadministração de F/TAF com indutores fracos ou moderados de CYP3A/P-gp. A coadministração de F/TAF com indutores potentes de CYP3A/P-gp não é recomendada.

A exposição a TAF pode ser afetada por inibidores de polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP)1B1 e OATP1B3 ou por polimorfismos genéticos que afetam suas atividades de transporte. No entanto, não é esperado que os efeitos das diferenças nas atividades do OATP1B1 e OATP1B3 sejam clinicamente relevantes, dada a alta permeabilidade passiva do TAF.

Não há interações clinicamente significativas quando a FTC é coadministrada com TDF, EFV, DRV+COBI, sertralina, sofosbuvir/ledipasvir, tacrolimo, zidovudina (ZDV), d4T ou fanciclovir.

O FTC é excretado principalmente via filtração glomerular e secreção tubular ativa. Com exceção de fanciclovir e TDF, o efeito da coadministração de FTC com produtos medicinais que são excretados por via renal ou outros medicamentos conhecidos por afetarem a função renal não foi avaliado. A coadministração de FTC com fármacos que são eliminados por secreção tubular ativa pode levar a um aumento nas concentrações séricas de FTC ou de um fármaco coadministrado devido à competição pela via de eliminação.

#### *Uso na Gravidez e lactação*

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados de F/TAF ou de seus componentes em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos de FTC ou TAF com relação à gravidez, ao desenvolvimento embrionário e fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal. F/TAF deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais ao feto. F/TAF está classificado na categoria B de gravidez. Não há preocupações clinicamente relevantes na revisão dos dados disponíveis sobre gravidez em estudos clínicos.

Devido ao potencial de transmissão do HIV, ao potencial de reações adversas graves e ao risco de desenvolvimento de resistência viral a FTC em lactentes, as mães devem ser aconselhadas a não amamentar se estiverem tomando F/TAF.

#### *Superdose*



Não há experiência com overdose de F/TAF.

#### *Retirada, Abuso e Efeito rebote*

Não foram apresentadas informações de segurança relacionados ao abuso, uso indevido do medicamento, abstinência ou rebote.

#### *Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas ou prejuízo da habilidade mental*

Nenhum estudo foi conduzido para avaliar os efeitos do FTC ou TAF sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

#### *Conclusões sobre Segurança Clínica*

De forma geral, F/TAF apresenta um perfil de segurança comparável a outros tratamentos antirretrovirais. Em indivíduos com insuficiência renal leve a moderada, apresenta-se como uma alternativa terapêutica em potencial. Ainda, uma formulação que não contenha o terceiro agente antirretroviral, pode trazer o benefício de escolha livre da terapia adequada a indivíduos com situações especiais diversas.

O perfil de segurança óssea melhorado em relação a terapias antirretrovirais contendo TDF pode beneficiar todos os pacientes infectados por HIV, incluindo aqueles com fatores de risco para a osteoporose, como mulheres e pacientes de idade avançada.

É importante notar que, sendo um medicamento de uso contínuo, o perfil de segurança óssea a longo prazo pode representar um ganho de segurança com o uso do medicamento.

Ainda, é importante notar o perfil de segurança renal melhorado em relação aos medicamentos utilizados como comparadores, com indicadores laboratoriais que apresentam menos alterações de grau 3 ou 4 em indivíduos que receberam F/TAF quando comparado a compostos com TDF.

Por outro lado, o uso de F/TAF apresenta a desvantagem, em relação a terapias contendo TDF, de um perfil piorado de parâmetros lipídicos de jejum. Foi observado nos estudos de comprovação de eficácia e segurança uma piora do lipidograma de forma geral. Dessa forma, é aconselhável o monitoramento do lipidograma de pacientes em uso de F/TAF.

Apesar de terem sido registrados eventos de gravidez durante os estudos confirmatórios com E/C/F/TAF e F/TAF, estudos controlados em mulheres grávidas não foram realizados e, portanto, a eficácia e a segurança nessa população não foram comprovadas devidamente.

Por fim, os riscos da administração de F/TAF foram considerados aceitáveis para a população a que se destina.

#### 3.3.6 - Dados pós-comercialização

Após avaliação do Plano de Gerenciamento de Risco do medicamento Descovy® e em pesquisas em portais de outras autoridades regulatórias, a GEAAR verificou que as ações de rotina apresentadas no Plano de Farmacovigilância e no Plano de Minimização de Risco podem ser consideradas aplicáveis e oportunas para o gerenciamento dos riscos identificados, potenciais e das informações faltantes.

#### 3.3.7 - Conclusões sobre Benefícios e Riscos

Nos estudos de eficácia e segurança, foram utilizados desfechos validados para a avaliação da eficácia de E/C/F/TAF e F/TAF comparado a outros tratamentos antirretrovirais. Ainda, as investigações de segurança foram capazes de elucidar os reais riscos e benefícios do uso de F/TAF no tratamento da infecção por HIV-1.

A margem de não-inferioridade adotada nos estudos confirmatórios, de -12%, foi justificada pela empresa, além de ser uma margem consolidada em estudos disponíveis com antirretrovirais para o



tratamento da infecção por HIV-1. Sendo assim, os resultados de eficácia apresentados são considerados válidos e consistentes.

Ainda, populações especiais foram incluídas nos estudos confirmatórios e tiveram segurança e eficácia comprovadas por dados clínicos.

Algumas populações, no entanto, ainda não apresentaram dados clínicos confirmatórios que comprovassem a segurança e eficácia do medicamento, como: crianças com idade inferior a 12 anos e com peso corporal < 35 kg, pacientes com insuficiência renal grave e pacientes com insuficiência hepática. Nessas populações, não houve comprovação de segurança e eficácia do medicamento e, portanto, os riscos, bem como os benefícios de sua administração no tratamento da infecção por HIV-1, são desconhecidos.

No geral, o perfil de segurança de F/TAF é comparável a terapias antirretrovirais disponíveis para o tratamento da infecção por HIV-1.

Um benefício importante do tratamento com F/TAF é o perfil de segurança óssea melhorado em relação aos regimes contendo TDF. Tendo em vista o uso continuado da terapia antirretroviral pelos indivíduos infectados por HIV-1, é importante dispor de alternativas terapêuticas que amenizem eventos adversos que possam levar à descontinuação da terapia antirretroviral por motivos de segurança. F/TAF pode ser uma importante alternativa terapêutica para pacientes com osteoporose, que apresentem predisposição ao seu desenvolvimento, ou risco renal.

Por outro lado, o perfil lipídico do tratamento continuado com F/TAF pode ser piorado durante o uso continuado, o que pode representar um risco/limitação a indivíduos com predisposição a alterações lipídicas.

Tendo em vista a eventual realidade de polifarmácia de indivíduos em terapia antirretroviral, no que se refere ao risco de interações conhecidas ou em potencial, que inclui interações medicamentosas, muitas delas foram apresentadas e estão descritas nas bulas do medicamento. Ainda, o potencial para interações com medicamentos, incluindo outros antirretrovirais que possuem vias metabólicas semelhantes foi descrito, e pode ser uma ferramenta importante na prevenção ao risco de interações medicamentosas com fármacos que não foram incluídos nas avaliações deste dossiê.

Importante citar que a disponibilidade no mercado nacional de F/TAF, apesar de não ser um regime antirretroviral completo, pode permitir associação com diferentes terceiros agentes, de acordo com fatores intrínsecos e extrínsecos de diferentes indivíduos.

De forma geral, os riscos apresentados pela administração de F/TAF foram considerados aceitáveis frente aos benefícios.

#### **4. Publicação da Decisão**

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.0929.0007 para o medicamento Descovy no Diário Oficial de União nº 204 em 21/10/2019, através da Resolução-RE nº 2.935 de 17/10/2019.

A documentação apresentada atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

**Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no registro pela Anvisa. Utilize a [Consulta de Produto](#) para verificar informações atualizadas quanto às apresentações, embalagem, local de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação aprovados para o medicamento. A bula mais recente do produto pode ser acessada no [Bulário Eletrônico](#) da Anvisa.**