

Informativa farmaco: Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Mylan - PREP  
 Data di redazione: 22/06/2023

Nome commerciale	Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan®
Principio attivo	Emtricitabina e Tenofovir disoproxil
Indicazione valutazione	<p><b>Indicazione autorizzata:</b>          Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è indicato in combinazione con pratiche sessuali sicure per la profilassi pre-esposizione al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 sessualmente trasmessa in adulti e adolescenti ad alto rischio.</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN:</b> Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è rimborsato nell'indicazione della profilassi pre-esposizione di HIV unicamente in soggetti adulti ad alto rischio di acquisizione di HIV per via sessuale come definito nei criteri di rimborsabilità sotto riportati.</p> <p><b>oggetto di</b> La persona candidata alla PrEP deve soddisfare tutte le condizioni sottostanti.          Condizioni cliniche e criteri di rimborsabilità:          - età &gt;18 anni          - negatività al test HIV Ab/Ag (test di 4° generazione o superiore)          comportamento sessuale ad alto rischio di acquisizione di HIV per via sessuale negli ultimi 3 mesi (almeno un rapporto sessuale senza l'uso del preservativo con partner occasionale HIV-positivo o di siero-stato HIV ignoto (storia di uso inconsistente o non uso del profilattico); trattamento di una malattia sessualmente trasmissibile (MST); precedente utilizzo di profilassi post-esposizione (PEP); uso di droghe (cocaina, metamfetamina, GHB, MDMA, mefedrone, ketamina) durante i rapporti sessuali (chemsex)).</p>
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione di farmaco generico - prima specialità a base di emtricitabina/tenofovir disoproxil rimborsata per profilassi.
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 349/2023, GU n.115 del 18/05/2023
Ditta produttrice	Mylan Italia srl
ATC e descrizione	J05AR03, antimicrobici generali per uso sistemico; antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV.
Formulazione	Compresse rivestite con film
Dosaggio	200 mg Emtricitabina/245 mg Tenofovir disoproxil

<p><b>Posologia</b></p>	<p><b>Somministrazione Continua</b>          1 compressa/die. Il farmaco va iniziato almeno 7 giorni prima dell'esposizione sessuale a rischio, e va continuato per almeno 4 settimane dopo l'ultima esposizione sessuale a rischio.</p> <p><b>Somministrazione On demand (solo in MSM)</b>          2 compresse a stomaco pieno da 2 a 24 ore prima dei rapporti sessuali, seguite da una terza compressa 24 ore dopo la prima assunzione e una quarta compressa 24 ore dopo.          In caso di più rapporti in giorni consecutivi o con pause inferiori ai tre giorni, una compressa/die fino all'ultimo rapporto seguita dalle due dosi post-esposizione (1 cp 24h e 48h dopo l'ultimo rapporto). La dose totale settimanale "on demand" non deve eccedere 7 cp/settimana.</p>
<p><b>Meccanismo di azione</b></p>	<p>Emtricitabina è un analogo sintetico nucleosidico della citidina mentre tenofovir disoproxil viene convertito in vivo nella sostanza attiva tenofovir, che è un analogo nucleosidico monofosfato (nucleotide) dell'adenosina monofosfato.          Sia emtricitabina che tenofovir hanno un'attività specifica nei confronti del virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2) e del virus dell'epatite B.          Emtricitabina e tenofovir sono fosforilati dagli enzimi cellulari per formare rispettivamente emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato. Entrambi inibiscono competitivamente la trascrittasi inversa dell'HIV-1, provocando l'interruzione della catena del DNA.          Sia emtricitabina trifosfato che tenofovir difosfato sono deboli inibitori delle DNA polimerasi dei mammiferi.</p>
<p><b>Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)</b></p>	<p>No</p>
<p><b>Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)</b></p>	<p>No</p>
<p><b>Farmaco orfano</b></p>	<p>No</p>
<p><b>Classificazione ai fini della rimborsabilità</b></p>	<p>H</p>
<p><b>Classificazione ai fini della fornitura</b></p>	<p>Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL).</p>
<p><b>Nota AIFA</b></p>	<p>No</p>
<p><b>PT/PHT</b></p>	<p>Scheda di appropriatezza prescrittiva. <b>Allegato 1</b></p>
<p><b>Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)</b></p>	<p>A.I.C. n. 045229010 (200 mg/245 mg - 30 compresse): euro 40,28.</p>
<p><b>Ulteriori condizioni negoziali</b></p>	<p>Sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio Sanitario Nazionale, come da condizioni negoziali.</p>

Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	No
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	Sì. Emtricitabina/Tenofovir disoproxil è indicato nel trattamento di adulti ad adolescenti con infezione da HIV-1. <b>Allegato 2</b> (Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 55 del 08 giugno 2016).
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	No
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	No
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	No
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 55 del 08 giugno 2016: "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nel paziente adulto affetto da infezione HIV/AIDS nella Regione Veneto. Elenco dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione e dispensazione dei farmaci antiretrovirali". Necessità di aggiornamento.
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	No
Sintesi degli studi registrativi	<b>Allegato 3</b>
Place in therapy	La terapia di associazione Emtricitabina/Tenofovir disoproxil risulta essere la sola utilizzata nella PrEp (profilassi pre-esposizione da HIV-1). <i>Sentito il clinico di riferimento.</i>
Stima dei pazienti in Regione Veneto	<u>Ditta</u> : 380 pazienti per il primo anno, 915 pazienti per il secondo e 1530 pazienti per il terzo anno. <u>Parere Clinico</u> : <i>previsione ditta leggermente sottostimata per il 2023. Indicativamente 750 pazienti per il primo anno, 1500 pazienti per il secondo e 2000 pazienti per il terzo anno.</i>
<i>Indicazioni della CTRF</i>	



- Persone che presentino sintomi o segni compatibili con un'infezione acuta da HIV;
- Persone con esposizione recente (<1 mese) ad HIV;
- Persone con un filtrato glomerulare (GFR) stimato come <50 mL/min;
- Contemporanea assunzione di farmaci nefrotossici;
- Infezione cronica da HBV (se la PrEP è utilizzata "on demand");
- Persone con un quadro clinico suggestivo di acidosi lattica o di marcata epatotossicità;
- Dimostrata allergia a tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e/o emtricitabina;
- Presenza di condizioni che possano compromettere un'adeguata aderenza alla PrEP;
- Mancata volontà/capacità di aderire alle procedure e ai controlli richiesti.

**Modalità di somministrazione <sup>^</sup>**

<b>Farmaco prescritto</b>	<input type="checkbox"/> Emtricitabina/tenofovir disoproxil Mylan 200/300 mg
<input type="checkbox"/> Somministrazione Continua	1 compressa/die. Il farmaco va iniziato almeno 7 giorni prima dell'esposizione sessuale a rischio, e va continuato per almeno 4 settimane dopo l'ultima esposizione sessuale a rischio.
<input type="checkbox"/> Somministrazione <i>On demand</i> (solo in MSM)	2 compresse a stomaco pieno da 2 a 24 ore prima dei rapporti sessuali, seguite da una terza compressa 24 ore dopo la prima assunzione e una quarta compressa 24 ore dopo. In caso di più rapporti in giorni consecutivi o con pause inferiori ai tre giorni, una compressa/die fino all'ultimo rapporto seguita dalle due dosi post-esposizione (1 cp 24h e 48h dopo l'ultimo rapporto). La dose totale settimanale "on demand" non deve eccedere 7 cp/settimana.
<sup>^</sup> modalità di somministrazione definite in accordo al Documento sulla profilassi pre-esposizione per l'infezione da HIV (PrEP) redatto dalle Sezioni L e M per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico-Sanitario del Ministero della Salute.	

**Valutazione clinica e monitoraggio <sup>^</sup>**

	Prima prescrizione	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi
Visita clinica generale (raccolta dati demografici, clinici e sui comportamenti sessuali a rischio)	X		
Definizione dei criteri di eleggibilità	X		
Counseling sui comportamenti a rischio	X	X	X
Test HIV Ab/Ag (4° generazione o superiore)	X	X	X
Test per HBV (HBsAg, HBsAb e HBcAb)	X		X*
Sierologia per epatite C (HCV Ab)	X		X <sup>§</sup>
Sierologia per epatite A (HAV Ab)	X		X*
Screening per MST (sierologia per sifilide; tampone oro-faringeo, ano-rettale e raccolta urine spot per Chlamydia, Neisseria gonorrhoeae)	X	X	X
Determinazione della creatinina sierica e stima GFR	X		X
Misurazione dell'aderenza alla PrEP e interventi di supporto		X	X
Valutazione degli eventi avversi		X	X
<sup>^</sup> Procedure definite in accordo al Documento sulla profilassi pre-esposizione per l'infezione da HIV (PrEP) redatto dalle Sezioni L e M per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico-Sanitario del Ministero della Salute.			
* nei soggetti con sierologia negativa precedente, non vaccinati o non responder alla vaccinazione;			
§ nei soggetti con sierologia negativa precedente.			

**La validità della scheda di prescrizione è di 3 mesi.**

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del medico prescrittore

**Allegato 2 – Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 55 del 08 giugno 2016: “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nel paziente adulto affetto da infezione HIV/AIDS nella Regione Veneto. Elenco dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione e dispensazione dei farmaci antiretrovirali”.**

<b>Azienda ULSS/Ospedaliera/IRCCS</b>	<b>UO autorizzata (sede)</b>
ULSS 1	UOC Malattie Infettive (Belluno)
ULSS 4	UOSD Malattie Infettive (Santorso)
ULSS 6	UOC Malattie Infettive (Vicenza)
ULSS 9	UOC Malattie Infettive (Treviso)
ULSS 12	UOC Malattie Infettive (Mestre e Venezia)
ULSS 18	UOC Malattie Infettive (Rovigo)
ULSS 20	UOSD Malattie Infettive
ULSS 21	UOSD Malattie Infettive (Legnago)
Ospedale Classificato “Sacro Cuore Don Calabria” di Negrar	UOC Malattie Infettive
Azienda Ospedaliera di Padova	UOC Malattie Infettive UOC Clinica Pediatrica
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	UOC Malattie Infettive



**Allegato 3: Sintesi studi registrativi**

Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo	Efficacia	Sicurezza
<b>iPrEx (1)</b> (NCT00458393) Studio randomizzato a doppio braccio, in doppio cieco, follow-up mensile per un periodo medio di 15 mesi.	N = 2499 partecipanti (N 1248 placebo; N 1251 FCT/TDF) Criteri di inclusione <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sesso maschile alla nascita;</li> <li>- Non positività ad HIV;</li> <li>- Età &gt; 18 anni;</li> <li>- Altro rischio di contrarre infezione da HIV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verificare se la somministrazione giornaliera di FTC/TDF era associata ad un tasso di eventi avversi paragonabili al placebo in una popolazione di MSM non infetta da HIV-1;</li> <li>- Verificare se la dose giornaliera di FTC/TDF poteva ridurre l'incidenza di infezione da HIV-1 in una popolazione di MSM in partenza non infettati da HIV-1.</li> </ul>	N = 1248 Placebo	48 (3,9%) pazienti nel gruppo TDF/FTC e 83 (6,8%) nel gruppo placebo sono risultati positivi all'HIV.  L'associazione TDF/FTC è risultata efficace con riduzione del rischio relativo del 42% (IC 95%: 18-60; p=0,002).	Gli effetti avversi di entità lieve/moderata mostrano un'incidenza comparabile tra il braccio TDF/FTC e quello placebo. Gli effetti avversi gravi: disordini del sistema linfatico e sanguigno (aumento di creatinemia, ALT e AST), appendicite, fratture ossee, depressione e tasso di suicidio presentano un'incidenza globale comparabile tra il gruppo TDF/FTC (7,50%) e il placebo (7,64%). Il farmaco quindi risulta essere ben tollerato in quanto non ci sono differenze statisticamente significative nell'incidenza degli effetti avversi tra i due gruppi.
<b>Partners Prep (2)</b> (NCT00557245) Studio randomizzato, a triplo braccio, in doppio cieco, per un periodo di 36 mesi.	N= 4747 partecipanti (N 1584 placebo; N 1584 TDF; N 1579 FTC/TDF). Lo studio è stato condotto su coppie eterosessuali sierodiscordanti HIV-1 in cui il partner non infetto poteva essere maschio o femmina. Criteri di inclusione generali: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Età ≥ 18 anni e ≤ 65 anni;</li> </ul> Criteri di inclusione per il partner non infetto: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adeguata funzione renale, epatica ed ematologica;</li> <li>- Test negativo per l'Ag di superficie dell'epatite B;</li> <li>- Non in gravidanza né in allattamento;</li> </ul> Criteri di inclusione per partner sieropositivi all'HIV-1: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infezione da HIV-1 in base ad un EIA positiva;</li> <li>- Non in trattamento con terapia antiretrovirale;</li> <li>- Non idoneità alla terapia antiretrovirale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinare se la PrEP con TDF o FTC/TDF fornisce una protezione aggiuntiva rispetto alle misure standard contro l'insorgenza di infezione da HIV-1 in persone non infette all'interno di coppie eterosessuali sierodiscordanti;</li> <li>- Valutare la sicurezza di TDF o FTC/TDF, confrontando i tassi di eventi avversi vs. placebo.</li> </ul>	N= 1584 Placebo	13 (0,8%) nel gruppo TDF/FTC, 17 pazienti nel gruppo TDF (1,07%), e 52 (3,3%) nel gruppo placebo sono risultati positivi all'HIV.  L'associazione TDF/FTC è risultata efficace con riduzione del rischio relativo del 75% (IC 95%: 55-87).	Non ci sono differenze statisticamente significative nella frequenza di decessi, effetti collaterali gravi o anomalie della creatinina e del fosforo nel siero tra i vari bracci di studio. La neutropenia è stata osservata più comunemente nel braccio FTC/TDF (15% con evento di grado 1 o 2, 4% con evento di grado 3 o 2).  Farmaco ben tollerato, seppur il 25% dei soggetti abbiano sviluppato resistenza al virus, con un modesto aumento delle segnalazioni di effetti collaterali gastrointestinali e di affaticamento nei bracci attivi rispetto al placebo, in particolare durante il primo mese di somministrazione.

1. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012;367:399–410.
2. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363: 2587–99.