

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

JULUCA (DOLUTEGRAVIR + RILPIVIRINA)

Juluca é indicado para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH-1) em adultos com carga vírica suprimida (ARN VIH-1 <50 cópias/ml), num regime antirretrovírico estável durante, pelo menos, seis meses sem histórico de falência virológica e sem resistência conhecida ou suspeita de resistência a qualquer análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa ou inibidor da integrase.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

09 DE JANEIRO DE 2020

Juluca (Dolutegravir + Rilpivirina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 30/12/2019

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Dolutegravir + Rilpivirina

Nome do medicamento: Juluca

Apresentação: Frasco – 30 unidades, comprimido revestido por película, 50 mg + 25 mg, *n.º registo* 5751615

Titular da AIM: ViiV Healthcare UK Ltd.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Juluca (Dolutegravir + Rilpivirina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH-1) em adultos com carga vírica suprimida (ARN VIH-1 <50 cópias/ml), num regime antirretrovírico estável durante, pelo menos, seis meses sem histórico de falência virológica e sem resistência conhecida ou suspeita de resistência a qualquer análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa ou inibidor da integrase. Foi concluída equivalência terapêutica face aos comparadores selecionados, ou seja, terapêutica tripla contendo NITR/NNITR e/ou Inibidor da Integrase e/ou Inibidor da Protease.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, foi realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica face ao respetivo comparador selecionado, traduzida numa redução do custo de tratamento em conformidade com previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A infeção por VIH é um problema grave de saúde a nível global que até ao final de 2015, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), afetava cerca de 36.7 milhões de pessoas, das quais, 17 milhões estavam sob TARV. Nos últimos anos, com a introdução da TARV, foi possível transformar a história natural desta infeção de uma doença rapidamente fatal, para uma doença crónica com sobrevida e longevidade semelhantes à do indivíduo não infetado.

A introdução dos regimes terapêuticos combinados de alta potência designados por terapêutica antirretrovírica combinada (TARc - combinação de 3 ARVs de pelo menos duas classes diferentes) conduziu a uma redução significativa da morbilidade e mortalidade relacionadas com o VIH e a um alto ratio custo/efetividade na intervenção médica. O número crescente de ARVs tornou a obtenção da supressão virológica num objetivo atingível na maioria dos doentes, sendo que a redução da carga vírica abaixo do limite de deteção ocorre geralmente nas primeiras 12 a 24 semanas após o início do tratamento. São considerados preditores de sucesso virológico: Virémia basal baixa; TARc de elevada potência; excelente adesão à TARc; tolerabilidade e conveniência da TARc.

A infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) mantém-se um importante problema de saúde pública na Europa e em Portugal. A mortalidade associada ao VIH tem vindo progressivamente a diminuir, de forma mais acentuada nos últimos cinco anos (2008-2013). Alguns aspetos da infeção por VIH ainda não são completamente controlados. Por exemplo, a inflamação crónica residual parece ter um papel importante na maior ocorrência de co-morbilidades e um risco aumentado de surgimento de tumores. Do ponto de vista da sociedade, a doença acarreta um custo muito significativo para os sistemas de saúde, desafiando a sua sustentabilidade.

Os objetivos da TARc são reduzir a morbilidade e a mortalidade associadas à infeção por VIH, preservar o estado de saúde, a autonomia e a qualidade de vida dos doentes, restaurar e preservar a função imunitária, maximizar a supressão duradoura e sustentada da replicação de VIH e prevenir a transmissão de VIH.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O dolutegravir inibe a integrase do VIH ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueando o passo de transferência de cadeia de integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, passo que é essencial ao ciclo de replicação do VIH. A rilpivirina é uma diarilpirimidina NNRTI do VIH-1. A atividade da rilpivirina é mediada pela inibição não competitiva da transcriptase inversa (TI) do VIH-1. A rilpivirina não inibe as polimerases celulares α , β e γ do ADN celular humano.

As alternativas disponíveis: A inclusão de dois N(t)ITR num regime TARc juntamente com um NNITR, um IP/r ou um ITI continua a ser recomendada. Estas combinações de N(t)ITR parecem ter vantagens relacionadas com perfis de toxicidade, bem como a existência de várias co-formulações (FTC/TDF, FTC/TAF e ABC/3TC) permitem a simplificação de posologias, com melhorias a nível da adesão dos doentes.

Estas combinações parecem ter eficácia virológica comparável, devendo então a escolha ser feita tendo em conta a tolerabilidade, a conveniência, a toxicidade a curto e longo prazo, a experiência clínica na associação de outros fármacos ao regime, o perfil de mutações de resistências, as alternativas possíveis no caso de insucesso terapêutico.

De modo geral, as indicações para mudança de TARc em doentes com CV suprimida estão relacionadas com questões de simplificação ou por questões de intolerância a qualquer elemento do regime terapêutico ou para evitar interações medicamentosas. As diferentes abordagens terapêuticas na mudança da TARc para simplificação do regime terapêutico passam pela redução do número de comprimidos e/ou do número de doses ou pela redução das classes terapêuticas. Já na mudança da TARc por intolerância a qualquer elemento do regime terapêutico ou para evitar interações medicamentosas, a abordagem passa por uma substituição de classes terapêuticas.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados para avaliação do Dolutegravir + Rilpivirina.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
Adultos com infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH_1) com carga vírica suprimida (ARN VIH-1 <50 cópias/ml), num regime antirretrovíricos estável durante, pelo menos, seis meses sem histórico de falência virológica e sem resistência conhecida ou suspeita de resistência a qualquer análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa ou inibidor da integrase.	Dolutegravir + Rilpivirina	Terapêutica tripla contendo NITR/NNITR e/ou Inibidor da Integrase e/ou Inibidor da Protease

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (outcomes) definidos encontram-se na Tabela 2. Classificaram-se estes outcomes por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de Eficácia	
Supressão virológica VIH-1 RNA < 50 cópias / ml	Crítico
Contagem de linfócitos T-CD4	Importante
Aparecimento de mutações primárias	Importante
Qualidade de vida	Crítico
Aparecimento de infeções oportunistas	Crítico
Mortalidade	Crítico
Medidas de Segurança	
Reações adversas grau 3 e 4	Crítico
Reações adversas	Importante
Toxicidade particularmente relevante (osteonecrose, nefrotoxicidade)	Crítico
Interrupção da terapêutica por toxicidade	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos SWORD-1 e SWORD-2³

Estudos de fase III, randomizados, multicêntricos, abertos, de grupos paralelos, de não inferioridade, a comparar o dolutegravir + rilpivirina com o regime habitual de TAR.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 18 anos; em supressão virológica (VIH-1 ARN < 50 cópias/ml) no screening; em terapêutica ininterrupta com o primeiro ou segundo regimes antirretrovíricos pelo menos nos 6 meses anteriores ao screening - regimes permitidos incluíram 2 inibidores nucleósidos em associação com um INI, um NNRTI, ou um IP potenciado; pelo menos duas medições de VIH-1 ARN inferiores a 50 cópias/ml no período de 12 meses imediatamente antes do screening, uma entre os 6 e os 12 meses antes do screening e outra nos 6 meses antes do screening; mulheres sem potencial para engravidar ou que, tendo potencial para engravidar, tenham tido resultado negativo nos testes de gravidez realizados no screening e no dia 1 e aceitem utilizar métodos contraceptivos durante o estudo.

Foram excluídos os doentes com mutações major associadas a resistência a IP, INI ou NNRTI, compromisso hepático grave, hepatite B, necessidade antecipada de receber terapêutica para a hepatite C, risco substancial de suicídio, intervalo QTc \geq 450 ms, gravidez ou aleitamento, casos de mudança para um regime de segunda linha devido a falência virológica (definida como VIH-1 ARN \geq 400 cópias/ml após supressão virológica com VIH-1 ARN < 50 cópias/ml).

Desenho do estudo

Os doentes incluídos foram inicialmente aleatorizados na proporção 1:1 para o braço de DTG 50 mg e RPV 25 mg administrados concomitantemente uma vez por dia e para o braço de continuação da TAR atual com três ou quatro fármacos (grupo CAR, de *current antiretroviral treatment*). A aleatorização foi estratificada por classe do terceiro agente do regime, por grupo etário (< ou \geq 50 anos de idade) e participação planeada no sub-estudo DEXA. Às 52 semanas, os doentes aleatorizados para CAR que

Juluca (Dolutegravir + Rilpivirina)

mantiveram supressão virológica mudaram para terapêutica com DTG+RPV até às 148 semanas (late switch). Os doentes aleatorizados para o grupo DTG+RPV early switch continuaram em terapêutica com DTG+RPV até às 148 semanas.

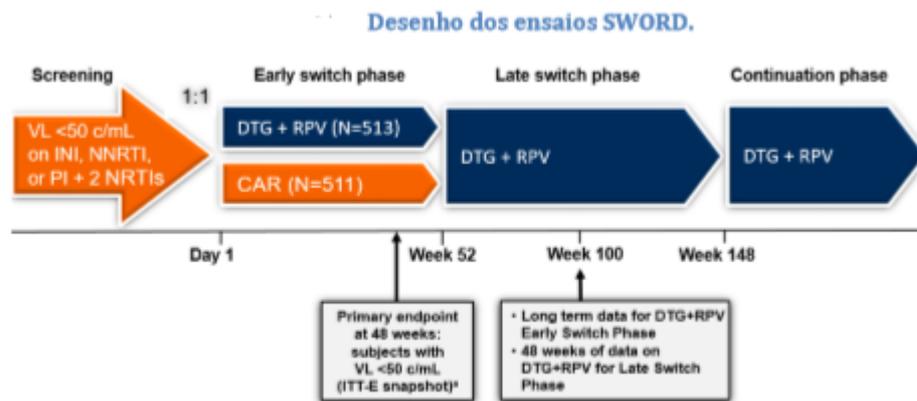


Figura 1. Desenho dos ensaios SWORD

Outcomes

O outcome primário foi a proporção de doentes com VIH-1 ARN < 50 cópias/ml às 48 semanas.

Os outcomes secundários de eficácia foram variação da contagem de linfócitos CD4+ às semanas 24 e 48 face à baseline; proporção de doentes com VIH-1 ARN < 50 cópias/ml às 24 semanas; eficácia por classe de terceiro agente (proporção de doentes com VIH-1 ARN < 50 cópias/ml às 48 semanas; endpoint virológico (incidência de resistência genotípica e fenotípica à TAR atual e a DTG ou RPV para doentes que cumprem os critérios de descontinuação virológica confirmada); biomarcadores (variação de biomarcadores renais, ósseos e cardiovasculares às 48 semanas face à baseline); comparação inter e intra grupos de tratamento da variação face à baseline de sintomas de tratamento pré-especificados e de satisfação com o tratamento às semanas 4, 24 e 48.

Foram ainda avaliados outcomes de segurança como a incidência e gravidade de EA e alterações laboratoriais ao longo de 48 semanas; proporção de doentes que descontinuaram tratamento devido a EA ao longo de 48 semanas; alterações lipídicas em jejum às semanas 24 e 48 face à baseline.

Análise estatística

A dimensão da amostra para cada um dos estudos foi calculada em 238 doentes por grupo assumindo uma taxa de resposta de 87% em cada grupo para o *endpoint* primário para um nível de significância unidirecional de 2,5% para uma diferença ajustada das proporções superior a -10% para cada estudo. A análise agregada dos dois estudos foi pré-definida, e foi utilizada uma margem de não inferioridade de -8%.

Fluxo dos doentes no estudo

A figura 2 mostra o fluxo dos doentes no estudo.

A análise ITT incluiu 1.024 doentes, 513 no grupo DTG+RPV e 511 no grupo CAR. Até às 48 semanas, 6% e 7% dos doentes no grupo DTG+RPV e no grupo CAR, respetivamente, abandonaram os estudos.

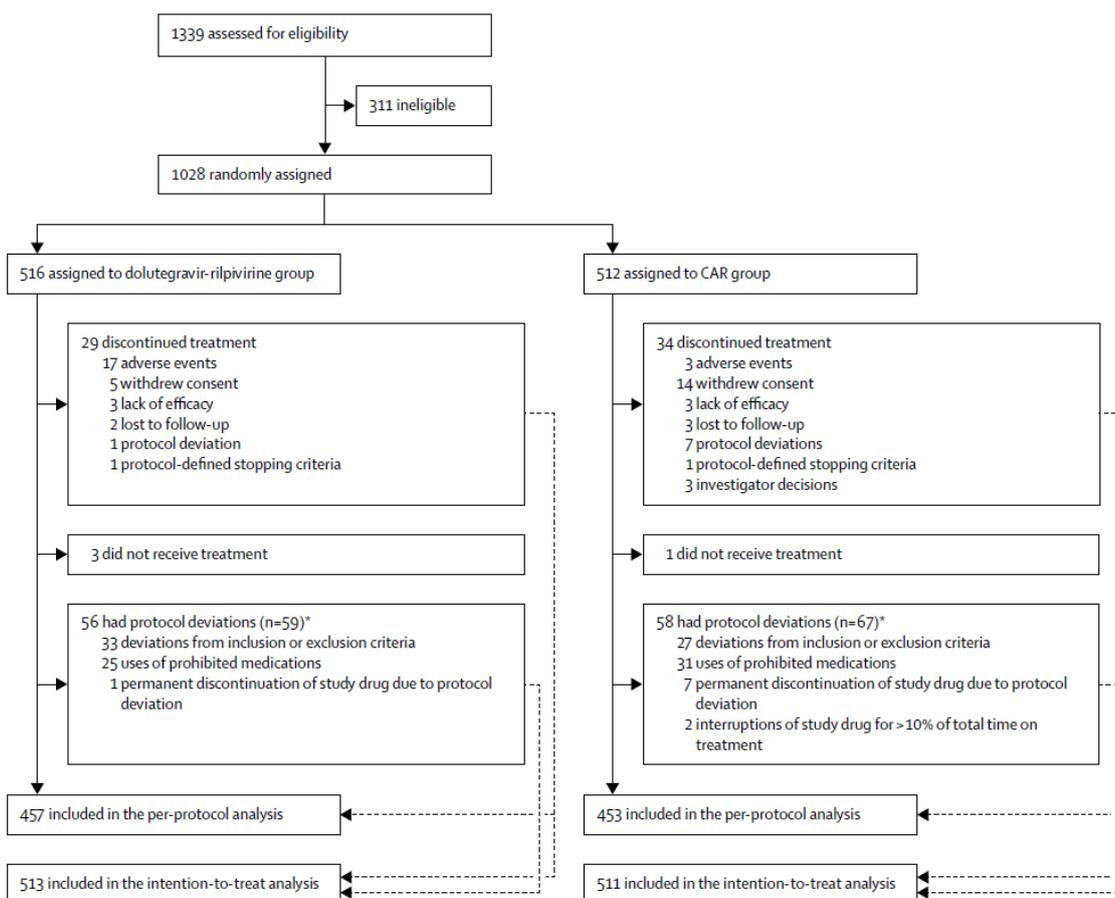


Figura 2 – Fluxo de doentes no estudo.

Características basais

A tabela 3 mostra que as características basais entre os grupos de tratamento.

As características são bem equilibradas entre os grupos.

Tabela 3 – características basais dos doentes do estudo.

	Dolutegravir- rilpivirine group (n=513)	CAR group (n=511)
Age (years)	43 (21-79)	43 (22-76)
<50	366 (71%)	369 (72%)
≥50	147 (29%)	142 (28%)
Sex		
Female	120 (23%)	108 (21%)
Male	393 (77%)	403 (79%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	67 (13%)	82 (16%)
Not Hispanic or Latino	446 (87%)	429 (84%)
Race		
American Indian or Alaska Native	14 (3%)	14 (3%)
Asian	38 (7%)	50 (10%)
Black or African American	37 (7%)	47 (9%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (<1%)	0
White	421 (82%)	398 (78%)
Mixed race	1 (<1%)	2 (<1%)
Baseline CD4 count (cells per µL)	611 (3-1774)	638 (9-1671)
CDC category		
A (asymptomatic, lymphadenopathy, or acute HIV)	400 (78%)	385 (75%)
B (symptomatic, not AIDS)	55 (11%)	68 (13%)
C (AIDS)	58 (11%)	57 (11%)
Missing	0	1 (<1%)
Time since first ART until day 1 (months)	51 (8-221)	53 (9-270)
Baseline ART third-agent class		
NNRTI*	275 (54%)	278 (54%)
Protease inhibitor†	133 (26%)	136 (27%)
INSTI‡	105 (20%)	97 (19%)
Most common ART at screening§		
Tenofovir disoproxil fumarate	374 (73%)	359 (70%)
Emtricitabine	352 (69%)	341 (67%)

Resultados de eficácia

Relativamente ao endpoint primário, não se verificaram diferenças significativas entre a proporção de doentes com supressão virológica (VIH-1 ARN < 50 cópias/ml) às 48 semanas no grupo DTG+RPV versus o grupo CAR (95% dos doentes em ambos os grupos), com uma diferença ajustada ao tratamento de -0,2% (IC 95% -3,0 a 2,5), sendo confirmada a não inferioridade. (Figura 3)

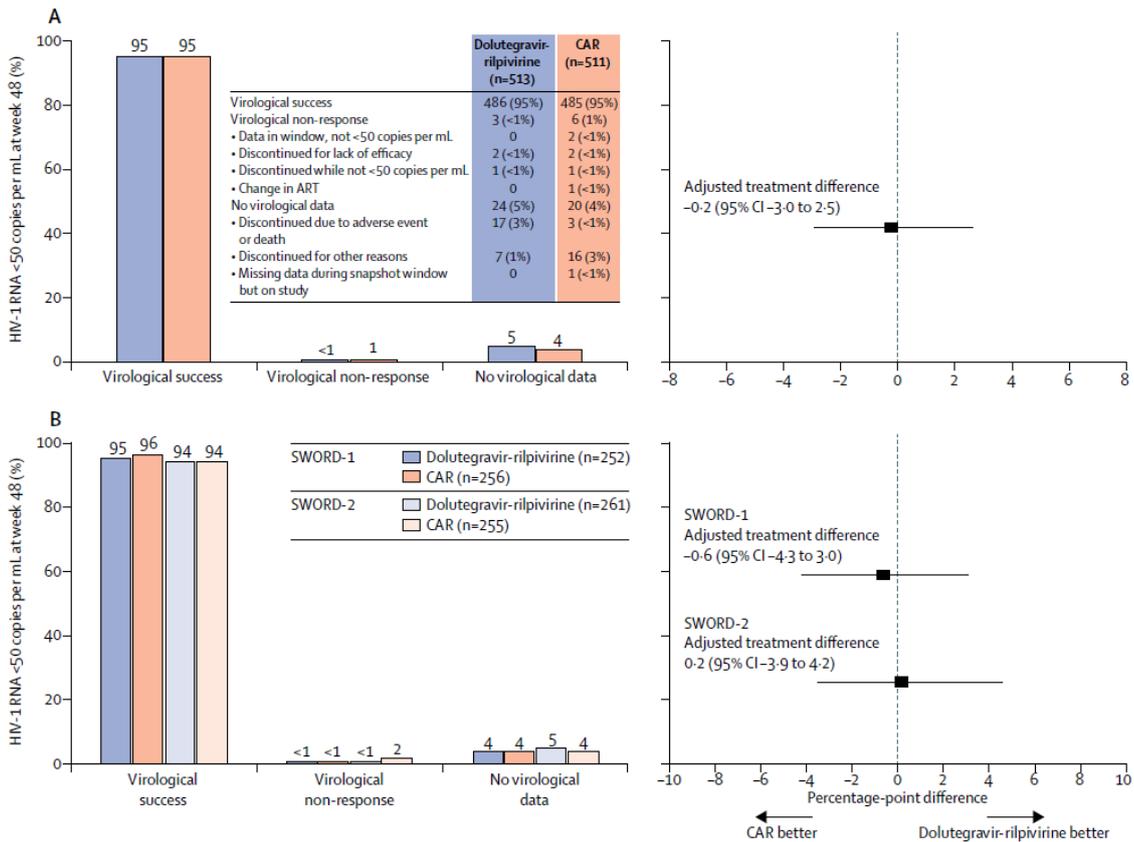


Figura 3 – Outcome primário de eficácia do estudo.

Foram reportadas menos falências virológicas no grupo do dolutegravir + rilpivirina que no grupo CAR. O dolutegravir + rilpivirina demonstrou ser não-inferior à CAR no que se refere à falência virológica (-0,5% (IC 95% -1,4 a 0,5%), o que está dentro da margem predefinida de 4%.

A contagem mediana de células CD4 aumentou em 28,0 desde o valor basal até à semana 48 com o dolutegravir + rilpivirina (intervalo IQ -55, 0 a 112,5) e 22,0 no grupo CAR (intervalo IQ -46,0 a 108,0).

A análise de subgrupos é apresentada na figura 4.

Juluca (Dolutegravir + Rilpivirina)

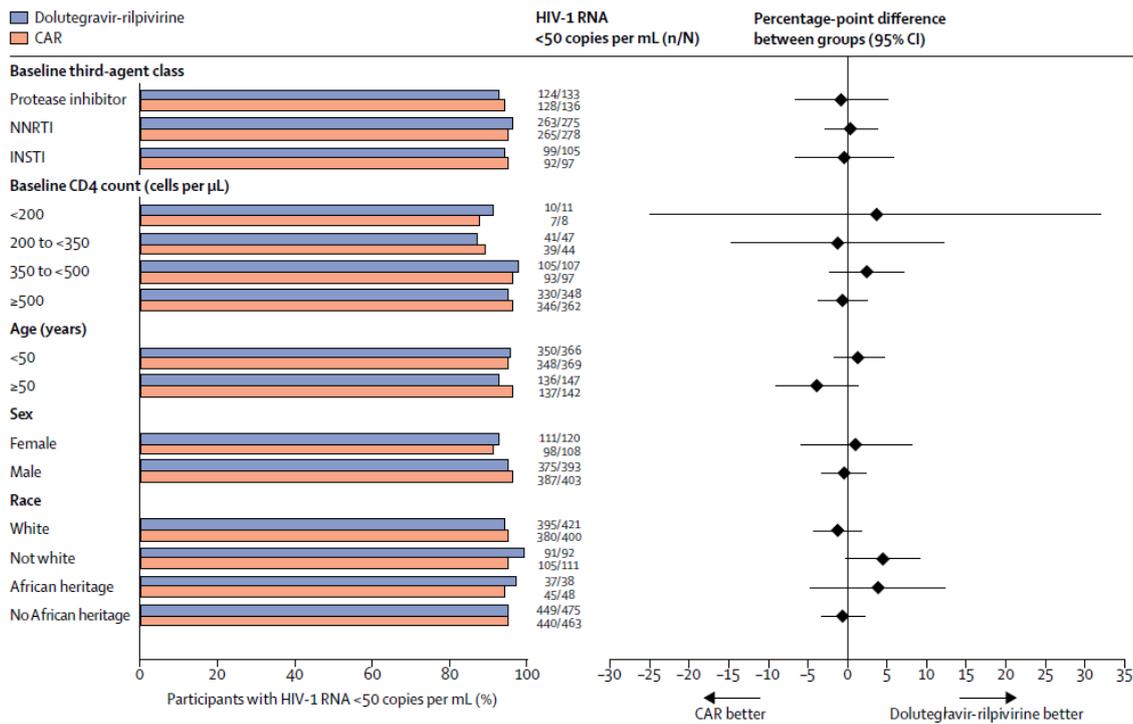


Figura 4 – análise de subgrupos do outcome primário.

Resultados de segurança

A taxa de eventos adversos foi de 77% no grupo do dolutegravir + rilpivirina e de 71% no grupo CAR (tabela 4).

Abandonaram o estudo por eventos adversos ocorrerem em 3% no grupo do dolutegravir + rilpivirina e 1% no grupo CAR.

Tabela 4 – Resultados de segurança do estudo

	Dolutegravir- rilpivirine group (n=513)	CAR group (n=511)
Any adverse events*	395 (77%)	364 (71%)
Psychiatric disorders†	61 (12%)	32 (6%)
Nasopharyngitis	49 (10%)	50 (10%)
Headache	41 (8%)	23 (5%)
Upper respiratory tract infection	24 (5%)	37 (7%)
Diarrhoea	32 (6%)	27 (5%)
Back pain	15 (3%)	31 (6%)
Bronchitis	23 (4%)	15 (3%)
Influenza	14 (3%)	17 (3%)
Arthralgia	21 (4%)	9 (2%)
Drug-related adverse events*	97 (19%)	9 (2%)
Headache	11 (2%)	0
Diarrhoea	8 (2%)	1 (<1%)
Serious adverse events	27 (5%)	21 (4%)
Drug-related	4 (1%)	1 (<1%)
Fatal‡	1 (<1%)	1 (<1%)
Adverse events by grade		
Grade 1	247 (48%)	244 (48%)
Grade 2	116 (23%)	100 (20%)
Grade 3	27 (5%)	17 (3%)
Grade 4	5 (1%)	3 (1%)
Adverse events leading to withdrawal from the study§	17 (3%)	3 (1%)
Psychiatric disorders	7 (1%)	1 (<1%)
Gastrointestinal disorders	7 (1%)	0
Neoplasms (benign, malignant, or unspecified)	2 (<1%)	2 (<1%)
Nervous system disorders	1 (<1%)	0
Hepatobiliary disorders	1 (<1%)	0
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorders	1 (<1%)	0

Juluca (Dolutegravir + Rilpivirina)

A figura 5 mostra os resultados de marcadores lipídicos e de turnover ósseo dos estudos SWORD.

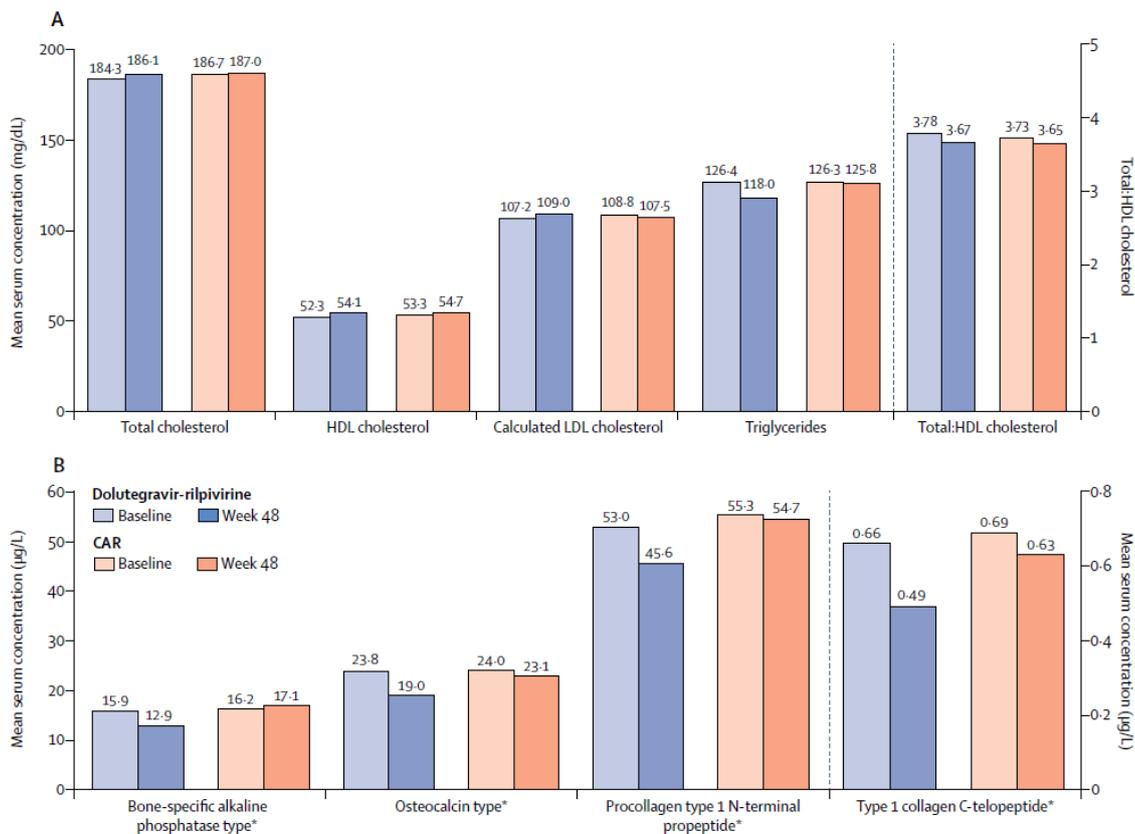


Figura 5 - Resultados de marcadores lipídicos e de turnover ósseo dos estudos SWORD.

Sub-estudo DEXA

Sub-Estudo de fase III dos estudos SWORD-1 e SWORD-2, randomizados, multicêntricos, abertos, de grupos paralelos, para avaliar as alterações à semana 48 da DMO e dos biomarcadores de turnover ósseos após mudar de um regime de terapêutica tripla contendo o TDF para o regime de dolutegravir + rilpivirina.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 18 anos; em supressão virológica (VIH-1 ARN < 50 cópias/ml) no screening. Os doentes a realizar tratamento com TDF eram elegíveis para o sub-estudo.

Juluca (Dolutegravir + Rilpivirina)

Foram excluídos os doentes com menos de 3 vértebras entre L1 a L4 disponíveis para a medição da DMO; prótese bilateral da anca; doença tiroideia não controlada; hipogonadismo masculino; doenças endócrinas; história de fragilidade de fraturas; osteoporose severa; IMC < 18 Kg/m²; défice de vitamina D; uso concomitante de tamoxifeno; tratamento dirigido ao osso; esteroides anabolizantes; tratamento ou intensão para iniciar anticonvulsivantes ou outras terapêuticas hormonais.

Desenho do estudo

Os doentes incluídos foram inicialmente aleatorizados na proporção 1:1 como sendo parte dos estudos SWORD.

Outcomes

O outcome primário foi a percentagem de alteração da DMO na anca às 48 semanas.

Os outcomes secundários de eficácia foram a percentagem de alteração da DMO na coluna lombar às 48 semanas; alteração dos scores T e Z de DMO da anca e coluna lombar. Como outcome exploratório foi analisado o risco de fratura às 48 semanas (medido pelo score FRAX) e os marcadores de turnover ósseo.

Foram apenas avaliados outcomes de segurança relacionados com a realização da densitometria óssea.

Análise estatística

A dimensão da amostra para cada um dos estudos foi calculada em 100 doentes assumindo um efeito de diferença entre os tratamentos de 1,9% com um DP de 3,5%, o que confere um poder de 77% para demonstrar a significância estatística.

Fluxo dos doentes no estudo

A figura 6 mostra o fluxo dos doentes no estudo.

Juluca (Dolutegravir + Rilpivirina)

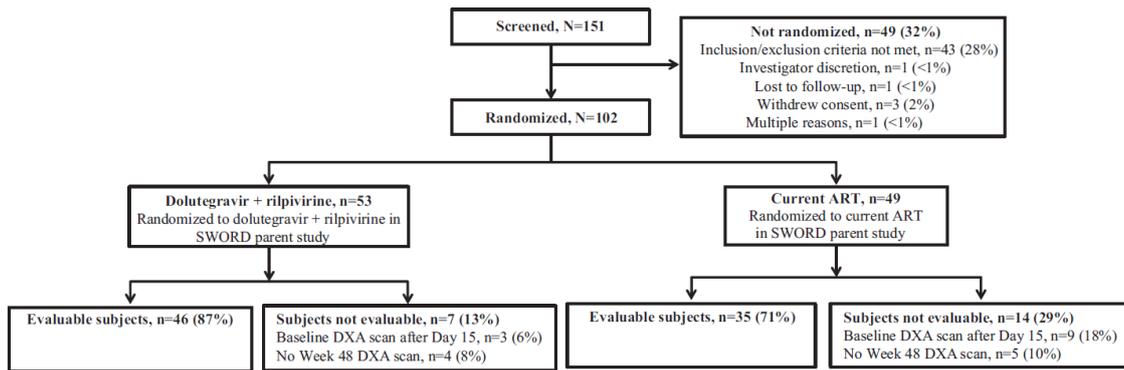


Figura 6 – Fluxo de doentes no estudo.

Características basais

A tabela 5 mostra que as características basais entre os grupos de tratamento.

As características são bem equilibradas entre os grupos.

Tabela 5 – características basais dos doentes do estudo.

	Dolutegravir with rilpivirine (n = 53 ^a)	Current ART (n = 49 ^a)
Age, median (min, max), years	43.0 (21, 62)	46.0 (22, 76)
≥50 years, n (%)	15 (28)	16 (33)
Women, n (%)	27 (51)	26 (53)
White race, n (%)	44 (83)	40 (82)
BMI at baseline, mean (SD) [min, max], kg/m ²	25.2 (3.9) [18.7, 33.3]	25.8 (4.8) [18.9, 38.7]
Baseline CD4 ⁺ lymphocyte count, n (%), cells/μl		
≥500	31 (58)	33 (67)
Baseline third-agent class, n (%)		
NNRTI	32 (60)	33 (67)
INSTI	9 (17)	5 (10)
Protease inhibitor	12 (23)	11 (22)
History of smoking at baseline, n (%)		
Never/not current smoker	40 (75)	36 (73)
<1 pack-year ^b	10 (19)	8 (16)
≥1 pack-year ^b	3 (6)	5 (10)
Alcohol consumption at baseline, n (%)		
No alcohol consumption	37 (70)	30 (61)
<14 units per week ^c	15 (28)	17 (35)
≥14 units per week ^c	1 (2)	2 (4)
Baseline BMD, mean (SD), g/cm ²		
Total hip	n = 50 0.964 (0.1457)	n = 40 0.974 (0.1146)
Lumbar spine	n = 52 1.063 (0.1613)	n = 42 1.086 (0.1495)
Total hip T score, n (%)	n = 50	n = 40
Normal (>-1)	36 (72)	32 (80)
Osteopenia (-2.5 to ≤-1)	14 (28)	8 (20)
Osteoporosis (≤-2.5)	0	0
Lumbar spine T score, n (%)	n = 52	n = 42
Normal (>-1)	29 (56)	26 (62)
Osteopenia (-2.5 to ≤-1)	20 (38)	14 (33)
Osteoporosis (≤-2.5)	3 (6)	2 (5)

Resultados de eficácia

A Figura 7 mostra o outcome primário do sub-estudo.

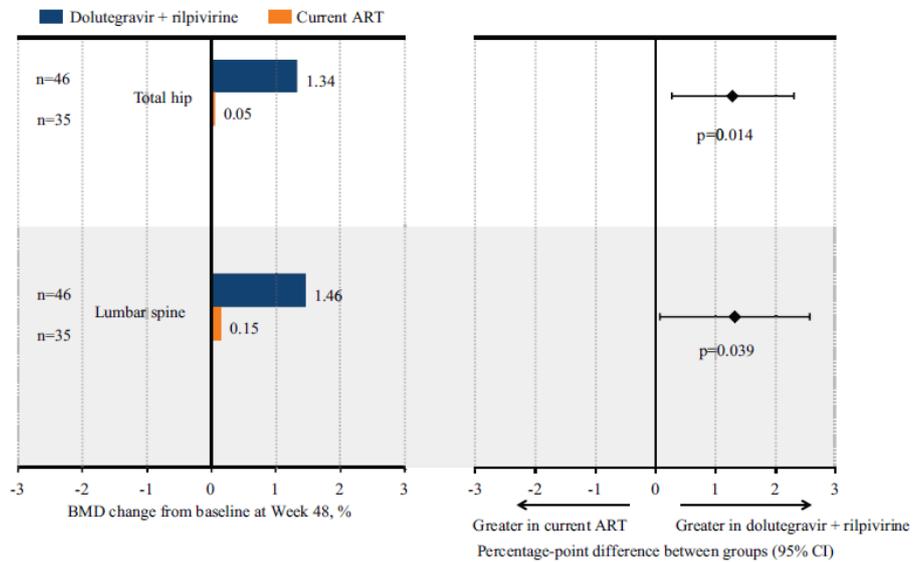


Figura 7 – Outcome primário de eficácia do sub-estudo.

A tabela 6 mostra os resultados dos biomarcadores de turnover ósseo.

Tabela 6 – Biomarcadores de turnover ósseo.

	Week 48 to baseline ratio (95% CI)		Treatment ratio ^b (95% CI)	P value	P value interaction term ^c
	Dolutegravir with rilpivirine (n = 53)	Current ART (n = 49)			
Bone biomarker^a					
Bone-specific alkaline phosphatase	0.753 (0.704–0.805); n = 48	1.145 (1.068–1.227); n = 45	0.658 (0.595–0.726)	<0.001	0.233
Procollagen type 1 N-propeptide	0.660 (0.612–0.712); n = 49	0.891 (0.823–0.966); n = 44	0.740 (0.661–0.828)	<0.001	0.314
Type-1 collagen cross-linked C-telopeptide	0.669 (0.590–0.758); n = 49	0.837 (0.734–0.954); n = 45	0.800 (0.664–0.963)	0.019	0.118
Osteocalcin (by baseline third-agent class)					
INSTI	0.635 (0.537–0.751); n = 8	1.059 (0.848–1.323); n = 5	0.600 (0.456–0.789)	0.003	NA ^d
NNRTI	0.787 (0.721–0.859); n = 29	0.932 (0.852–1.020); n = 29	0.845 (0.744–0.958)	0.029	NA ^d
Protease inhibitor	0.682 (0.588–0.790); n = 12	1.011 (0.871–1.172); n = 11	0.675 (0.550–0.827)	0.002	NA ^d

Resultados de segurança

Não se verificaram eventos adversos relacionados com a realização da densitometria óssea.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do dolutegravir + rilpivirina para a indicação para a qual se solicita avaliação foi avaliado através da evidência de 2 ensaios de fase III. A qualidade da evidência está referida na tabela 7.

Supressão virológica

Não se verificaram diferenças significativas entre a proporção de doentes com supressão virológica (VIH-1 ARN < 50 cópias/ml) às 48 semanas no grupo DTG+RPV versus o grupo CAR (95% dos doentes em ambos os grupos), com uma diferença ajustada ao tratamento de -0,2% (IC 95% -3,0 a 2,5), sendo confirmada a não inferioridade.

Assim, existe evidência de comparabilidade do dolutegravir + rilpivirina quanto ao *outcome* supressão virológica.

Contagem de linfócitos T-CD4

A contagem mediana de células CD4 aumentou em 28,0 desde o valor basal até à semana 48 com o dolutegravir + rilpivirina (intervalo IQ -55, 0 a 112,5) e 22,0 no grupo CAR (intervalo IQ -46,0 a 108,0).

Assim, existe evidência de comparabilidade do dolutegravir + rilpivirina quanto ao *outcome* contagem de linfócitos T-CD4.

Aparecimento de mutações primárias

Foram reportadas menos falências virológicas no grupo do dolutegravir + rilpivirina que no grupo CAR. O dolutegravir + rilpivirina demonstrou ser não-inferior à CAR no que se refere à falência virológica (-0,5% (IC 95% -1,4 a 0,5%), o que está dentro da margem predefinida de 4%.

Assim, existe evidência de comparabilidade do dolutegravir + rilpivirina quanto ao *outcome* aparecimento de mutações primárias.

Juluca (Dolutegravir + Rilpivirina)

Qualidade de vida

Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Aparecimento de infecções oportunistas

Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Mortalidade

Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Eventos adversos

A taxa de eventos adversos foi de 77% no grupo do dolutegravir + rilpivirina e de 71% no grupo CAR.

Assim, não existe evidência de maior dano do dolutegravir + rilpivirina relativamente ao outcome eventos adversos.

Eventos Adversos Grau 3 e 4

A taxa de eventos adversos foi de 6% no grupo do dolutegravir + rilpivirina e de 4% no grupo CAR.

Assim, não existe evidência de maior dano do dolutegravir + rilpivirina relativamente ao outcome eventos adversos grau 3 e 4.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Abandonaram o estudo por eventos adversos ocorreram em 3% no grupo do dolutegravir + rilpivirina e 1% no grupo CAR.

Assim, não existe evidência de maior dano do dolutegravir + rilpivirina relativamente ao outcome interrupção do tratamento por eventos adversos.

Toxicidade particularmente relevante (osteonecrose, nefrotoxicidade)

Apesar dos dados apresentados apontarem para uma diferença estatisticamente significativa na densidade mineral óssea e biomarcadores de turnover ósseo favorável ao dolutegravir + rilpivirina não existe evidência de diminuição de eventos clinicamente relevantes como sejam as fraturas ósseas, nem está demonstrada a correlação clara entre a variação destes parâmetros e os eventos clínicos significativos.

Assim, não existe evidência de maior dano do dolutegravir + rilpivirina relativamente ao outcome toxicidade particularmente relevante.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os outcomes, tendo em conta que se trata de um estudo aberto. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Esta classificação significa que estamos moderadamente confiantes do efeito ser aproximado ao efeito estimado na evidência analisada.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do dolutegravir + rilpivirina na indicação terapêutica “tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH-1) em adultos com carga vírica suprimida (ARN VIH-1 <50 cópias/ml), num regime antirretrovíricos estável durante, pelo menos, seis meses sem histórico de falência virológica e sem resistência conhecida ou suspeita de resistência a qualquer análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa ou inibidor da integrase”.

Foi considerado adequado para esta avaliação dois estudos de fase III, randomizados, multicêntricos, abertos, de grupos paralelos, de não inferioridade, a comparar o dolutegravir + rilpivirina com o regime habitual de TAR.

Juluca (Dolutegravir + Rilpivirina)

Nos estudos relativamente ao outcome primário definido não se verificaram diferenças significativas entre a proporção de doentes com supressão virológica (VIH-1 ARN < 50 cópias/ml) às 48 semanas no grupo DTG+RPV versus o grupo CAR (95% dos doentes em ambos os grupos), com uma diferença ajustada ao tratamento de -0,2% (IC 95% -3,0 a 2,5), sendo confirmada a não inferioridade.

Nos estudos foi demonstrada a existência de comparabilidade do dolutegravir + rilpivirina quanto supressão virológica, contagem de linfócitos T CD4 e aparecimento de mutações primárias. Não existem dados disponíveis ou adequados de qualidade de vida, aparecimento de infeções oportunistas ou mortalidade.

Nos estudos o dolutegravir + rilpivirina não se associou a problemas significativos de segurança.

9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do do dolutegravir + rilpivirina na indicação terapêutica “tratamento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH-1) em adultos com carga vírica suprimida (ARN VIH-1 <50 cópias/ml), num regime antirretrovíricos estável durante, pelo menos, seis meses sem histórico de falência virológica e sem resistência conhecida ou suspeita de resistência a qualquer análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa ou inibidor da integrase”.

O dolutegravir + rilpivirina demonstrou comparabilidade relativamente à terapêutica tripla contendo NITR/NNITR e/ou Inibidor da Integrase e/ou Inibidor da Protease.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Dois estudos de fase III, randomizados, multicêntricos, abertos, de grupos paralelos, de não inferioridade, a comparar o dolutegravir + rilpivirina com o regime habitual de TAR. Nos estudos não se verificaram diferenças significativas entre a proporção de doentes com supressão virológica (VIH-1 ARN < 50 cópias/ml) às 48 semanas no grupo DTG+RPV versus o grupo CAR (95% dos doentes em ambos os grupos), com uma diferença ajustada ao tratamento de -0,2% (IC 95% -3,0 a 2,5), sendo confirmada a não inferioridade.
- Nos estudos foi demonstrada a existência de comparabilidade do dolutegravir + rilpivirina quanto supressão virológica, contagem de linfócitos T CD4 e aparecimento de mutações primárias. Não existem dados disponíveis ou adequados de qualidade de vida, aparecimento de infeções oportunistas ou mortalidade.
- O dolutegravir + rilpivirina não se associou a problemas significativos de segurança.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de minimização de custos, entre o medicamento em avaliação e as alternativas comparadoras estabelecida na avaliação farmacoterapêutica.

Por aplicação da alínea a) do n.º 8 do Decreto – Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, a vantagem económica do medicamento em avaliação é inferior em 10 % comparativamente à sua alternativa comparadora. Assim, o medicamento Juluca apresenta um custo de tratamento 10 % inferior ao custo de tratamento do comparador Dolutegravir + Abacavir + Lamivudina.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11. Conclusões

Concluiu-se que o dolutegravir + rilpivirina demonstrou equivalência terapêutica e vantagem económica relativamente à terapêutica tripla contendo NITR/NNITR e/ou Inibidor da Integrase e/ou Inibidor da Protease.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Dois estudos de fase III, randomizados, multicêntricos, abertos, de grupos paralelos, de não inferioridade, a comparar o dolutegravir + rilpivirina com o regime habitual de TAR. Nos estudos não se verificaram diferenças significativas entre a proporção de doentes com supressão virológica (VIH-1 ARN < 50 cópias/ml) às 48 semanas no grupo DTG+RPV versus o grupo CAR (95% dos doentes em ambos os grupos), com uma diferença ajustada ao tratamento de -0,2% (IC 95% -3,0 a 2,5), sendo confirmada a não inferioridade.
- Nos estudos foi demonstrada a existência de comparabilidade do dolutegravir + rilpivirina quanto supressão virológica, contagem de linfócitos T CD4 e aparecimento de mutações primárias. Não existem dados disponíveis ou adequados de qualidade de vida, aparecimento de infeções oportunistas ou mortalidade.
- O dolutegravir + rilpivirina não se associou a problemas significativos de segurança.

12. Referências bibliográficas

1. Libre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *The Lancet*. 2018.
2. McComsey GA, Lupo S, Parks D, et al. Switch from tenofovir disoproxil fumarate combination to dolutegravir with rilpivirina improves parameters of bone health. *AIDS* 2018, 32: 477-485.
3. WHO - *World Health Organization*, HIV/AIDS. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/en/>.
4. Departamento de Doenças Infecciosas – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Em colaboração com: Programa Nacional para a Infecção VIH, SIDA e Tuberculose – Direção-Geral da Saúde. Infecção VIH e SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2016 [Internet]. INDA; 2017 [cited 2018 Mar 30]. Available from: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/4846/5/VIH_SIDA_2016.pdf
5. PORTUGAL Infecção VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2014 [Internet]. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA; 2014. Available from: www.dgs.pt
6. CNFT. Medicamentos antirretrovíricos para o tratamento da infeção por VIH: Infarmed; 20/02/2015. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/DownloadFile.aspx?id=427>.
7. CNFT. Formulário Nacional de Medicamentos: Infarmed; 21/03/2018. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/>
8. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2, 2016, Versão 1.0 DGS; 18/05/2016. Disponível em: <http://www.pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-ecientifica111/recomendacoes-nacionais-/recomendacoes-portuguesas-para-o-tratamento-dainfecao-por-vih-1-e-vih-2--2016-versao-10-pdf.aspx>
9. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 27/03/2018. Disponível em: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
10. RCM e EPAR do medicamento Juluca
11. RCM's dos medicamentos comparadores