

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## PIFELTRO (DORAVIRINA)

*Pifeltro está indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de adultos infetados pelo VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe NNRTI.*

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

20/11/2019

---

## Pifeltro (Doravirina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 22/10/2019

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Doravirina

Nome do medicamento: Pifeltro

Apresentação: Frasco – 30 unidades, comprimidos revestidos por película, 100 mg, n.º registo 5763818

Titular da AIM: Merck Sharp & Dohme B.V.

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Pifeltro (Doravirina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Pifeltro está indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de adultos infetados pelo VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe NNRTI.

Concluiu-se que existe prova de comparabilidade da doravirina num regime de TARV com darunavir + ritonavir, em doentes adultos com infeção VIH1, com > 1000 cópias de VIH1/ml, naïves de terapêutica, sem resistência à classe NNRTI.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo de tratamento com o medicamento em avaliação é inferior, em 10 % em relação ao custo de tratamento com a alternativa comparadora.

### 1. Epidemiologia e caracterização da doença

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 morbidade 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 publicação, em 2015, de dois grandes ensaios clínicos aleatorizados, o ensaio START e o ensaio TEMPRANO, após ambos os ensaios terem demonstrado uma redução de cerca de 50% na morbidade e mortalidade entre doentes com infeção crónica por VIH com uma contagem de linfócitos T CD4+ >500 células/ $\mu$ l, aleatorizados para iniciarem logo a TARV ou para diferimento da mesma. Assim, passou a ser consensual, nas diversas recomendações terapêuticas existentes, que a TARV deve ser disponibilizada a todas as pessoas infetadas por VIH, independentemente do valor da contagem de linfócitos T CD4+.

No final de 2017, contavam-se no mundo cerca de 36,9 milhões de pessoas infetadas pelo VIH/Sida, das quais 35,1 milhões eram adultos e 1,8 milhões de crianças com menos de 15 anos. No que diz respeito aos adultos, o número de homens e mulheres infetados é muito semelhante. O número de novos casos identificados nesse ano foi estimado em 1,8 milhões e morreram cerca de 1 milhão de pessoas por SIDA.

Em Portugal, de acordo com o Relatório do Programa Nacional para a Infeção VIH, SIDA e tuberculose. DGS, Lisboa, 2017/maio estimava-se em 44.000 o número de doentes com infeção VIH, vivos. Até 15 de abril de 2018, foram notificados cumulativamente, em Portugal, 57.574 casos de infeção por VIH em que o diagnóstico ocorreu até final de 2017. Destes, 22.028 atingiram o estadio SIDA até final desse ano e para 14.500 foi notificado óbito ocorrido no mesmo período. A incidência de casos nos últimos anos variou entre 8 a 10/100.000 habitantes (800 a 1000 novos doentes/ano). Em 2017 foram diagnosticados 886 novos casos de infeção por VIH (8,6 casos por 100.000 habitantes). Os novos diagnósticos ocorreram maioritariamente em homens (71,4%), correspondendo a uma razão homem/mulher de 2,5.

## Pifeltro (Doravirina)

No que se refere ao estadió clínico na primeira avaliação, 68,0% dos casos encontravam-se assintomáticos e 16,0% apresentavam uma doença indicadora de SIDA.

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. Em Portugal, de acordo com dados do registo nacional SI.VIDA encontram-se em seguimento hospitalar 34.391 doentes 31.304 sob tratamento (91%).

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 10 anos (2008-2017). Sendo certo que, em números absolutos, a infeção por VIH não apresenta o impacto de outras patologias, nomeadamente as “doenças do aparelho circulatório”, as “doenças do aparelho respiratório” ou os “tumores malignos”, a análise dos anos de vida potenciais perdidos continua a evidenciar o impacto significativo que esta patologia apresenta na sociedade portuguesa, atenuado pela evolução francamente favorável, nomeadamente do valor percentual de anos de vida ganhos entre 2009 e 2013 (cerca de 50%).

Alguns aspetos da infeção por VIH ainda não são completamente controláveis. Por exemplo, a inflamação crónica residual parece ter um papel importante na maior ocorrência de comorbilidades 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 morbidade 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. Mesmo com uma carga viral indetetável, a TARc não restaura completamente a saúde. A transformação da infeção VIH numa doença crónica apresenta novos desafios para o tratamento e cuidados, os quais giram em torno do risco acumulado de comorbilidades associadas ao envelhecimento com VIH, aos efeitos do tratamento de longo termo e à qualidade de vida. As comorbilidades não SIDA associadas ao VIH incluem DCV, doenças metabólicas (diabetes, dislipidemia), doença hepática e renal, malignidade, osteoporose e uma variedade de distúrbios neuropsiquiátricos, qualquer um dos quais capaz de reduzir a qualidade de vida relacionada com a saúde. O impacto das comorbilidades e doenças

## Pifeltro (Doravirina)

relacionadas com a SIDA é exacerbado quando a infeção é detetada tardiamente condicionando um pior prognóstico.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A doravirina é um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa do VIH-1. É uma piridinona que inibe a replicação do VIH-1 por bloqueio não competitivo da transcriptase reversa (TR) do VIH-1. A doravirina não inibe as ADN polimerases celulares humanas  $\alpha$ ,  $\beta$  e ADN polimerase mitocondrial  $\gamma$ . A dose recomendada é um comprimido de 100 mg tomado por via oral uma vez por dia, com ou sem alimentos.

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 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.

As recomendações terapêuticas mais recentes europeias (EACS 2018) e norma nacional (DGS 2017) indicam a rilpivirina como 1ª opção da classe, no caso de uso em 1ª linha de regime contendo NNITR. Esta opção fica, no entanto, restrita a doentes com carga vírica inferior a 100.000 cópias/ml e CD4 > 200/mmc.

## 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação de doravirina.

**Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados**

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparadores
1	Adultos infetados com o VIH-1 sem evidência prévia de resistência à classe dos NNRTI, em associação com outros antirretrovíricos	TARV contendo doravirina	TARV contendo NNITR ou inibidor da integrase 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
<b>Medidas de eficácia</b>	
Supressão virológica VIH-1 RNA <50 cópias/mL	Crítico
Contagem de linfócitos T-Cd4	Importante
Aparecimento de mutações de resistência antirretrovírica	Importante
Qualidade de vida	Crítico
Aparecimento de infeções oportunistas	Crítico
Mortalidade	Crítico
<b>Medidas de Segurança</b>	
Reações adversas grau 3 e 4	Crítico
Reações adversas	Importante
Interrupção do tratamento por toxicidade	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### **Estudo DRIVE-FORWARD <sup>(1)</sup>**

Estudo de fase 3 multicêntrico, duplamente cego, aleatorizado, controlado por comparador ativo que avaliou a eficácia e segurança de doravirina 100 mg uma vez ao dia *versus* darunavir 800 mg uma vez ao dia mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia, cada um em associação com tenofovir/emtricitabina ou abacavir/emtricitabina em doentes infetados por VIH-1 naïves.

## Pifeltro (Doravirina)

### *Critérios de inclusão e exclusão*

A tabela 3 mostra os critérios de inclusão e de exclusão do estudo.

Tabela 3 – Critérios de inclusão e de exclusão do estudo

Critérios de inclusão
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <math>\geq 18</math> anos de idade</li><li>▪ Consentimento informado aceite</li><li>▪ ARN VIH-1 <math>\geq 1000</math> cópias/ml</li><li>▪ Naíve para o tratamento</li><li>▪ Fosfatase alcalina <math>\leq 3,0</math> x limite superior normal</li><li>▪ Aspartato aminotransferase (AST) and alanina aminotransferase (ALT) <math>\leq 5,0</math> x limite superior normal</li><li>▪ Clearance da creatinina <math>\geq 50</math> ml/min de acordo com a equação <i>Cockcroft-Gault</i></li><li>▪ Clinicamente estável e livre de infeção</li><li>▪ Baixa probabilidade de engravidar (a própria ou a companheira).</li></ul>
Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ História, doença atual, terapêutica ou resultados laboratoriais anormais que possam interferir com o estudo</li><li>▪ Uso de drogas ilícitas ou história recente de abuso de drogas ou álcool</li><li>▪ Tratamento prévio com outro anti-vírico com atividade vs. VIH-1</li><li>▪ Resistência documentada aos fármacos em estudo</li><li>▪ Participante em outro estudo</li><li>▪ Utilização de terapêutica imunossupressora sistémica</li><li>▪ Utilização de medicação não autorizada</li><li>▪ Sensibilidade ou contra-indicação ao fármaco em estudo ou aos seus componentes</li><li>▪ Hepatite aguda em curso</li><li>▪ Gravidez, amamentação ou probabilidade de engravidar durante o período do estudo</li><li>▪ Expectativa de doação de óvulos ou esperma durante o período do estudo.</li><li>▪ Ter um familiar direto envolvido no estudo</li></ul>

## Pifeltro (Doravirina)

### Desenho do estudo

A figura 1 mostra o desenho do estudo.

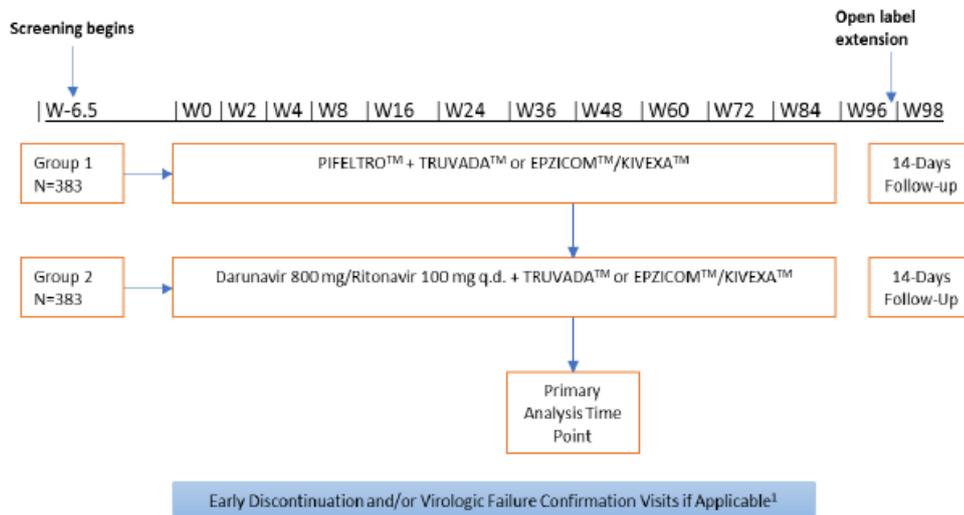


Figura 1 – Desenho do estudo

A aleatorização foi implementada usando um sistema interativo de resposta de voz. Os doentes foram estratificados por dois fatores: nível de ARN VIH-1 no *screening* ( $\leq$  ou  $>100.000$  cópias/ml) e terapêutica de base de NITR (FTC/TDF ou ABC/3TC) conforme selecionado pelo investigador. Os doentes foram aleatorizados em cada um dos quatro quadrantes na proporção de 1:1.

Não foi permitida qualquer modificação da dose de doravirina, DRV, RTV ou ABC/3TC durante o ensaio. Foi recomendado um intervalo de ajuste de dose para FTC/TDF de 1 comprimido a cada 48 horas para doentes com CrCl de 30-49 ml/min. Foi recomendada a descontinuação da terapêutica com FTC/TDF em doentes com CrCl de  $<30$  ml/min.

A quebra da ocultação apenas ocorreu no final das 96 semanas, estando o estudo completo e a base de dados fechada.

## Pifeltro (Doravirina)

### Outcomes de eficácia e segurança

A tabela 4 identifica os *endpoints* do ensaio clínico. O *endpoint* primário de eficácia foi a proporção de indivíduos com ARN VIH-1 plasmático <50 cópias/ml na semana 48.

Tabela 4 – Outcomes avaliados no estudo

<b>Endpoint primário de eficácia</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Proporção de doentes que atingiram ARN VIH-1 plasmático &lt;50 cópias/ml na semana 48</li></ul>
<b>Endpoint secundários de eficácia</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Proporção de doentes que atingiram ARN VIH-1 plasmático &lt;50 cópias/ml na semana 96</li><li>Variação em relação ao basal na contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> na semana 48 e 96</li><li>Proporção de doentes que atingiram ARN VIH-1 plasmático &lt;40 cópias/ml nas semanas 48 e 96</li></ul>
<b>Endpoints exploratórios de eficácia</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Proporção de doentes que atingiram ARN VIH-1 plasmático &lt;200 cópias/ml nas semanas 48 e 96</li><li>TLOVR</li><li>PDVF</li><li>Resistência a antiviricos</li></ul>
<b>Endpoint primário de segurança</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Variação em relação à <i>baseline</i> de colesterol LDL-C e não-HDL em jejum na semana 48</li></ul>
<b>Endpoints secundários de segurança</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Variação em relação ao basal do colesterol total, triglicéridos e colesterol na semana 48</li><li>Porcentagem de doentes que mudaram de antidiislipidémicos</li><li>Categorias amplas de EA: percentagem de indivíduos com qualquer EA, EA relacionados com fármacos, EA graves, EA graves relacionados com fármacos, descontinuações por EA</li><li>Tempo até descontinuação do estudo por EA</li><li>EA específicos com incidência ≥4 doentes em qualquer braço de tratamento</li><li>Limites pré-definidos de mudança nos parâmetros laboratoriais com incidência &gt; 4 doentes em qualquer braço de tratamento</li></ul>
<b>Endpoints exploratórios de segurança</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>EA específicos e limites pré-definidos de mudança nos parâmetros laboratoriais com incidência &lt;4 doentes em ambos os braços de tratamento</li><li>Variação em relação ao basal nos parâmetros laboratoriais e sinais vitais</li></ul>
PDVF – insucesso vírico definido por protocolo; TLOVR - tempo para perda da resposta vírica

### Análise estatística

O ensaio teve um poder de 90% para demonstrar a hipótese primária de que a doravirina não é inferior a DRV/r (cada um em associação com FTC/TDF ou ABC/3TC). A potência foi calculada com um nível alfa unilateral de 2,5% medido pela proporção de doentes que alcançaram ARN VIH-1 <40 cópias/ml na semana 48. A análise de potência supôs uma taxa de resposta real de 80% na semana 48 para ambos os braços usando a abordagem FDA *snapshot*.

## Pifeltro (Doravirina)

A não inferioridade de doravirina em relação a DRV/r (cada um em associação com FTC/TDF ou ABC/3TC) foi definida por uma margem de 10 pontos percentuais. Essa margem é consistente com as recomendações regulamentares. Dada a margem de não-inferioridade de 10%, as taxas de resposta assumidas e o tamanho da amostra, a não inferioridade pôde ser observada quando a diferença nas taxas de resposta (doravirina menos DRV/r) foi  $>0$ .

### Fluxo de doentes

A figura 2 mostra o fluxo de doentes no estudo.

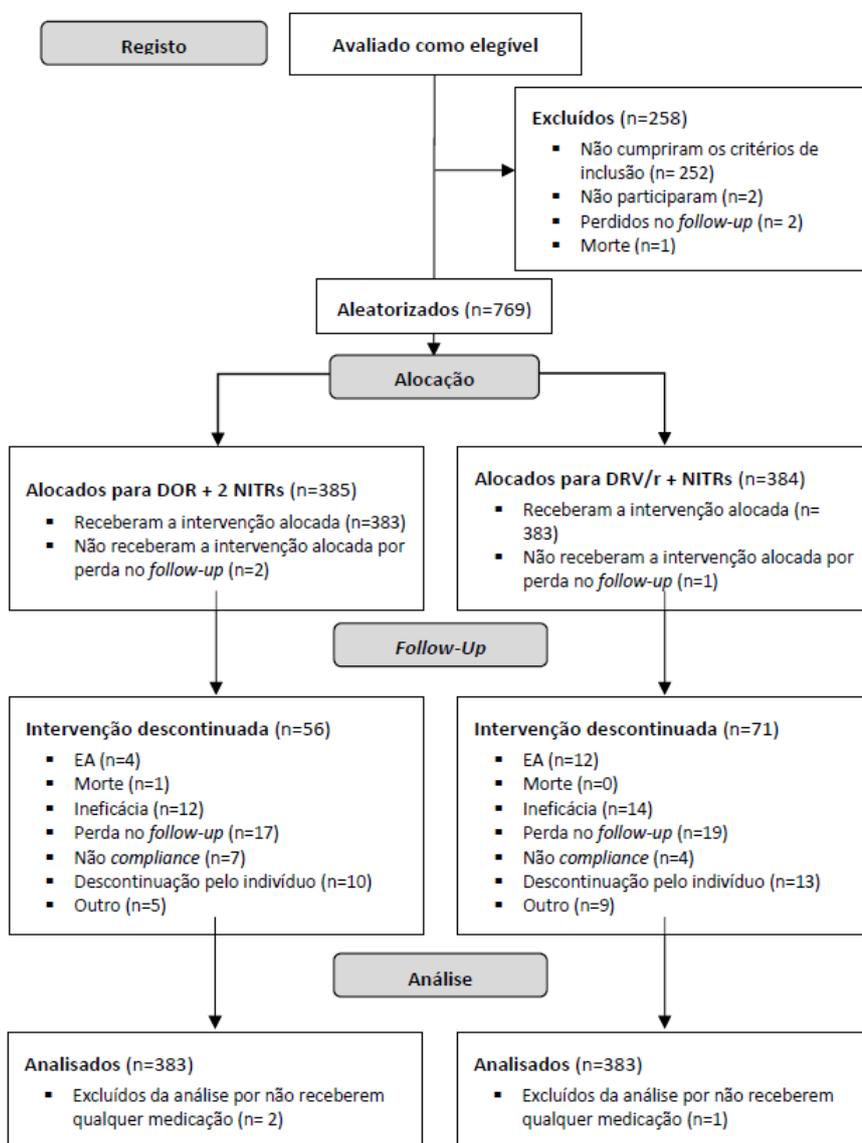


Figura 2 – Fluxo de doentes no estudo

## Pifeltro (Doravirina)

### Características basais

A tabela 5 mostra as características basais dos doentes no estudo

Tabela 5 – Características basais dos doentes

	Doravirina 100 mg (n=383) †	Darunavir/ritonavir 800/100 mg (n=383) †	Total (n=766)
<b>Género, n (%)</b>			
Masculino	319 (83,3)	326 (85,1)	645 (84,2)
Feminino	64 (16,7)	57 (14,9)	121 (15,8)
<b>Raça n (%)</b>			
Índio Americano ou nativo do Alasca	3 (0,8)	3 (0,8)	6 (0,8)
Asiático	7 (1,8)	7 (1,8)	14 (1,8)
Negro ou Afro-americano	86 (22,5)	88 (23,0)	174 (22,7)
Múltiplo	6 (1,6)	2 (0,5)	8 (1,0)
Havaiano nativo ou de outra ilha do Pacífico	1 (0,3)	2 (0,5)	3 (0,4)
Branco	280 (73,1)	280 (71,3)	560 (73,1)
Em falta	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,1)
<b>Etnia n (%)</b>			
Hispanico ou latino	93 (24,3)	86 (22,5)	179 (23,4)
Não hispanico ou latino	284 (74,2)	290 (75,7)	574 (74,9)
Desconhecida	6 (1,6)	7 (1,8)	13 (1,7)
<b>Região n (%)</b>			
África	23 (6,0)	22 (5,7)	45 (5,9)
Ásia/Pacífico	12 (3,1)	3 (0,8)	15 (2,0)
Europa	170 (44,4)	179 (46,7)	349 (45,6)
América Latina	38 (9,9)	33 (8,6)	71 (9,3)
América do Norte	140 (36,6)	146 (38,1)	286 (37,3)
<b>Idade (anos)</b>			
18 a 64	381 (99,5)	379 (99,0)	760 (99,2)
≥65	2 (0,5)	4 (1,0)	6 (0,8)
Média (DP)	34,8 (10,5)	35,7 (10,7)	35,2 (10,6)

## Pifeltro (Doravirina)

Mediana (min, max)	33,0 (18,68)	34,0 (18, 69)	33,0 (18, 69)
<b>Contagem basal de linfócitos TCD4<sup>+</sup> (células/mm<sup>3</sup>)</b>			
N <sup>‡</sup>	383	383	766
Média (DP)	432,6 (208,4)	411,9 (229,6)	422,2 (219,4)
Mediana (min, max)	410,0 (19, 1822)	393,0 (19, 1303)	403,0 (19, 1822)
<b>Contagem basal de linfócitos TCD4<sup>+</sup> n (%)</b>			
≤50 células/mm <sup>3</sup>	6 (1,6)	19 (5,0)	25 (3,3)
>50 células/mm <sup>3</sup> e ≤200 células/mm <sup>3</sup>	36 (9,4)	48 (12,5)	84 (11,0)
>200 células/mm <sup>3</sup>	341 (89,0)	316 (82,5)	657 (85,8)
<b>ARN VIH-1 plasmático basal (log<sub>10</sub> cópias/ml)</b>			
N <sup>‡</sup>	383	382	765
Média (DP)	4,4 (0,7)	4,4 (0,7)	4,4 (0,7)
Mediana (min, max)	4,4 (2,0, 6,4)	4,4 (2,4, 6,5)	4,4 (2,0, 6,5)
<b>ARN VIH-1 plasmático basal (cópias/ml)</b>			
N <sup>‡</sup>	383	382	765
Média geométrica	26.917,6	26.630,5	26.773,8
Mediana (min, max)	27.073,0 (105, 2776658)	27.357,0 (235, 3272236)	27.073,0 (105, 3272236)
<b>ARN VIH-1 plasmático basal n (%)</b>			
≤100.000 cópias/ml	300 (78,3)	308 (80,4)	608 (79,4)
>100.000 cópias/ml	83 (21,7)	74 (19,3)	157 (20,5)
Em falta	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,1)
≤500.000 cópias/ml	366 (95,6)	370 (96,6)	736 (96,1)
>500.000 cópias/ml	17 (4,4)	12 (3,1)	29 (3,8)
Em falta	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,1)

<b>História de SIDA n (%)</b>			
Sim	36 (9,4)	37 (9,7)	73 (9,5)
Não	347 (90,6)	346 (90,3)	693 (90,5)
<b>Estratificação n (%)</b>			
ARN VIH ≤100.000	290 (75,7)	289 (75,5)	579 (75,6)
ARN VIH >100.000	93 (24,3)	94 (24,5)	187 (24,4)
FTC/TDF	333 (86,9)	335 (87,5)	668 (87,2)
ABC/3TC	50 (13,1)	48 (12,5)	98 (12,8)
<b>Estado basal de hepatite<sup>§</sup></b>			
Positivo para Hepatite B e/ou C	11 (2,9)	18 (4,7)	29 (3,8)
Positivo para Hepatite B	4 (1,0)	12 (3,1)	16 (2,1)
Positivo para Hepatite C	7 (1,8)	6 (1,6)	13 (1,7)
Negativo para Hepatite B e C	372 (97,1)	365 (95,3)	737 (96,2)
<b>Subtipo vírico n (%)</b>			
Subtipo B	266 (69,5)	272 (71,0)	538 (70,2)

As características iniciais dos doentes foram semelhantes entre grupos ou braços de tratamento.

### Outcomes de eficácia

#### Resposta Vírica

A proporção de doentes que atingiram o *endpoint* primário de ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48 foi de 83,8% no braço doravirina e de 79,9% no braço DRV/r. A diferença de tratamento foi de 3,9% (IC 95%: -1,6, 9,4). Como o limite inferior do IC9 5% para a diferença de tratamento estava acima do limite

## Pifeltro (Doravirina)

pré-definido de não-inferioridade de -10 pontos percentuais, a eficácia antirretrovírica no braço doravirina foi não-inferior ao braço DRV/r.

A tabela 6 mostra o resultado dos restantes outcomes de eficácia secundários e exploratórios.

A proporção de doentes que atingiram o *endpoint* primário de ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 96 (abordagem FDA *snapshot*) foi de 73,1% no braço doravirina e de 66,0% no braço DRV/r. A diferença de tratamento foi de 7,082% (IC 95%: 0,508;13,656).

### Variação em relação ao basal na contagem de células T CD4+

A variação no basal na contagem de linfócitos TCD4+ foi similar para ambos os braços de tratamento. O aumento médio desde o basal na semana 48 foi de 193 células/mm<sup>3</sup> no braço doravirina e de 186 células/mm<sup>3</sup> no braço DRV/r. O aumento médio desde o basal na semana 96 foi de 224 células/mm<sup>3</sup> no braço doravirina e de 206 células/mm<sup>3</sup> no braço DRV/r.

Tabela 6 – Outcomes de eficácia secundários e exploratórios

Parâmetro	Abordagem de Dados em Falta	Doravirina 100 mg n/N (%) †	Darunavir/ritonavir 800/100 mg n/N (%) †	Diferença estimada (Doravirina - Darunavir)‡	IC 95%
<b>Endpoints Primários</b>					
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml	<i>Snapshot</i>	321/383 (83,8)	306/383 (79,9)	3,913	(-1,590, 9,415)
<b>Endpoints secundários e exploratórios</b>					
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml	FO	321/364 (88,2)	306/355 (86,2)	1,880	(-3,072, 6,833)
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <40 cópias/ml	<i>Snapshot</i>	319/383 (83,3)	303/383 (79,1)	4,169	(-1,404, 9,743)
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <40 cópias/ml	FO	319/364 (87,6)	303/355 (85,4)	2,160	(-2,898, 7,218)
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <200 cópias/ml	<i>Snapshot</i>	328/383 (85,6)	316/383 (82,5)	3,141	(-2,095, 8,378)
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <200 cópias/ml	FO	328/364 (90,1)	316/355 (89,0)	1,068	(-3,504, 5,641)
		<b>Média (IC 95%)</b>	<b>Média (IC 95%)</b>	<b>Diferença média</b>	<b>IC 95%</b>
Variação desde o basal na contagem de células TCD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	FO	192,7 (171,5, 213,9)	185,6 (167,5, 203,6)	7,1	(-20,8, 35,0)

## Pifeltro (Doravirina)

### *Resistência*

Não foram detetadas resistências em nenhum dos doentes de ambos os braços que apresentaram falência vírica por protocolo.

As taxas de resistência na semana 96 foram baixas e comparáveis nos braços de tratamento doravirina e DRV/r. No caso da doravirina, a taxa de resistência foi de 2/383 (0,5%) de doentes que desenvolveram resistência a qualquer fármaco até à semana 96.

### *Risco de perda de resposta vírica*

O risco de perda de resposta vírica foi semelhante entre os dois braços de tratamento (doravirina e DRV/r) na semana 48 (Figura 3).

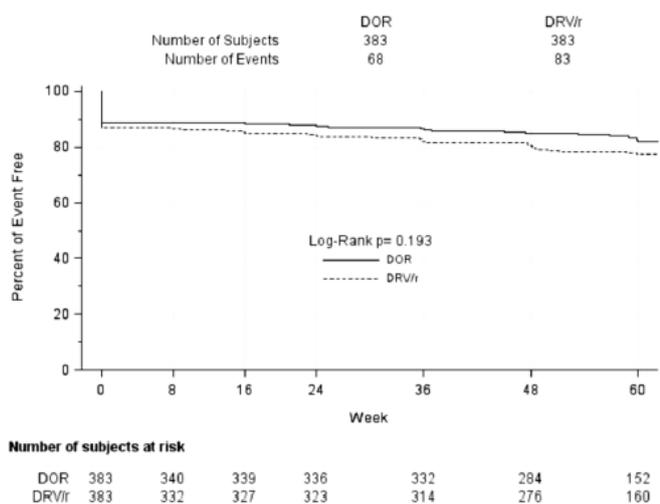


Figura 3 - Risco de perda de resposta vírica

### *Outcomes de segurança*

#### *Taxa de eventos adversos*

Na semana 48 os eventos adversos foram reportados para a maioria dos doentes em ambos os braços (80,2% de doravirina, 78,3% DRV/r). A maioria dos eventos foi de gravidade ligeira a moderada e considerada pelo investigador como não relacionada com o fármaco em estudo.

## Pifeltro (Doravirina)

Na semana 96 os efeitos adversos foram reportados para a maioria dos doentes em ambos os braços (84,6% de doravirina, 82,8% DRV/r).

A tabela 7 mostra os resumos dos eventos adversos no estudo.

Tabela 7 – Resumo dos eventos adversos no estudo.

	Doravirina 100 mg† (n=383)		Darunavir/ ritonavir 800/100 mg† (n=383)		Diferença na % vs. Darunavir/ritonavir 800/100 mg
	N	(%)	N	(%)	Cálculo (IC 95%) ‡
Doentes com um ou mais efeitos adversos	307	(80,2)	300	(78,3)	1,8 (-3,9, 7,6)
Doentes sem efeitos adversos	76	(19,8)	83	(21,7)	-1,8 (-7,6, 3,9)
Doentes com efeitos adversos relacionados com fármacos§	117	(30,5)	123	(32,1)	-1,6 (-8,1, 5,0)
Doentes com efeitos adversos graves	19	(5,0)	23	(6,0)	-1,0 (-4,4, 2,3)
Doentes com efeitos adversos graves relacionados com fármacos	1	(0,3)	1	(0,3)	0,0 (-1,2, 1,2)
Doentes que morreram	1	(0,3)	0	(0,0)	0,3 (-0,7, 1,5)
Doentes que descontinuaram¶ por efeito adverso	6	(1,6)	12	(3,1)	-1,6 (-4,0, 0,6)
Doentes que descontinuaram por efeito adverso relacionado com fármaco	4	(1,0)	8	(2,1)	-1,0 (-3,1, 0,8)
Doentes que descontinuaram por efeito adverso grave	1	(0,3)	2	(0,5)	-0,3 (-1,6, 1,0)
Doentes que descontinuaram por efeito adverso grave relacionado com fármaco	0	(0,0)	1	(0,3)	-0,3 (-1,5, 0,7)

### Taxa de eventos adversos graves

Na semana 48 foram relatados eventos adversos graves em 5,0% e 6,0% dos doentes nos braços doravirina e DRV/r, respetivamente.

Na semana 96 foram relatados eventos adversos graves em 7,0% e 8,6% dos doentes nos braços doravirina e DRV/r, respetivamente.

### Interrupção do estudo por eventos adversos

Na semana 48 poucos doentes descontinuaram o tratamento por eventos adversos (1,6% e 3,1%, respetivamente). Na semana 96 também foram poucos os doentes descontinuaram o tratamento por eventos adversos (1,6% e 3,4%, respetivamente).

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### ***Supressão Viroológica***

No estudo DRIVE FORWARD, a proporção de doentes que atingiram o *endpoint* primário de ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48 foi de 83,8% no braço doravirina e de 79,9% no braço DRV/r. A diferença de tratamento foi de 3,9% (IC 95%: -1,6, 9,4). Como o limite inferior do IC95% para a diferença de tratamento estava acima do limite pré-definido de não-inferioridade de -10 pontos percentuais, a eficácia antirretrovírica no braço doravirina foi não-inferior ao braço DRV/r.

A proporção de doentes que atingiram o *endpoint* primário de ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 96 (abordagem FDA *snapshot*) foi de 73,1% no braço doravirina e de 66,0% no braço DRV/r. A diferença de tratamento foi de 7,082% (IC 95%: 0,508;13,656).

Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado da doravirina no *outcome* supressão virológica.

### ***Contagem de linfócitos T-CD4+***

No estudo DRIVE FORWARD, a variação no basal na contagem de linfócitos TCD4+ foi similar para ambos os braços de tratamento.

Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado da doravirina no *outcome* contagem de linfócitos T-CD4+.

### ***Aparecimento de mutações de resistência antirretrovírica***

Não foram detetadas resistências em nenhum dos doentes de ambos os braços que apresentaram falência vírica por protocolo.

Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado da doravirina no *outcome* aparecimento de mutações de resistência antirretrovírica.

## Pifeltro (Doravirina)

### *Qualidade de vida*

Não existem dados disponíveis para avaliar a qualidade de vida.

### *Aparecimento de infecções oportunistas*

Não existem dados disponíveis para avaliar o aparecimento de infecções oportunistas.

### *Mortalidade*

Não existem dados disponíveis para avaliar a mortalidade.

### *Taxa de eventos adversos*

Na semana 48 os eventos adversos foram reportados para a maioria dos doentes em ambos os braços (80,2% de doravirina, 78,3% DRV/r).

Na semana 96 os efeitos adversos foram reportados para a maioria dos doentes em ambos os braços (84,6% de doravirina, 82,8% DRV/r).

Assim não existe evidência de dano adicional da doravirina no outcome taxa de eventos adversos.

### *Taxa de reações adversas grau 3 e 4*

Na semana 48 foram relatados eventos adversos graves em 5,0% e 6,0% dos doentes nos braços doravirina e DRV/r, respetivamente.

Na semana 96 foram relatados eventos adversos graves em 7,0% e 8,6% dos doentes nos braços doravirina e DRV/r, respetivamente.

Assim não existe evidência de dano adicional da doravirina no outcome taxa de eventos adversos graves.

## Pifeltro (Doravirina)

### *Interrupção do estudo por eventos adversos*

Na semana 48 poucos doentes descontinuaram o tratamento por eventos adversos (1,6% e 3,1%, respetivamente).

Na semana 96 também foram poucos os doentes descontinuaram o tratamento por eventos adversos (1,6% e 3,4%, respetivamente).

Assim não existe evidência de dano adicional da doravirina no outcome taxa de interrupção do estudo por eventos adversos.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida foi classificada como sendo de qualidade elevada para todos os outcomes, uma vez que o estudo DRIVE FORWARD apresenta baixo risco de viés.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de doravirina na indicação “em associação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de adultos infetados pelo VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe NNRTI”.

A evidência submetida pela empresa refere-se ao estudo DRIVE-FORWARD que é um estudo de fase 3 multicêntrico, duplamente cego, aleatorizado, controlado por comparador ativo que avaliou a eficácia e segurança de doravirina 100 mg uma vez ao dia versus darunavir 800 mg uma vez ao dia mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia, cada um em associação com tenofovir/emtricitabina ou abacavir/emtricitabina em doentes infetados por VIH-1 naïves.

O estudo DRIVE-FORWARD foi um estudo com o objetivo de demonstrar a não inferioridade da doravirina comparativamente com o darunavir associado ao ritonavir num regime de TARV.

No estudo DRIVE-FORWARD a proporção de doentes que atingiram o endpoint primário de ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48 foi de 83,8% no braço doravirina e de 79,9% no braço DRV/r. A diferença de tratamento foi de 3,9% (IC 95%: -1,6, 9,4). Como o limite inferior do IC9 5% para a diferença de

## Pifeltro (Doravirina)

tratamento estava acima do limite pré-definido de não-inferioridade de -10 pontos percentuais, a eficácia antirretrovírica no braço doravirina foi não-inferior ao braço DRV/r.

No estudo DRIVE-FORWARD a doravirina foi comparável ao darunavir + ritonavir relativamente à supressão vírica e contagem de linfócitos T CD4+, eventos adversos, eventos adversos graves e interrupção do estudo por eventos adversos. Não existem dados ou não é possível retirar conclusões relativamente ao aparecimento de mutações de resistência antirretrovírica, qualidade de vida, aparecimento de infeções oportunistas ou mortalidade.

Não foram apresentados dados comparativos da doravirina com outros regimes de TARV.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de doravirina na indicação *“em associação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de adultos infetados pelo VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe NNRTI”*.

Concluiu-se que existe prova de comparabilidade da doravirina num regime de TARV com darunavir + ritonavir, em doentes adultos com infeção VIH1, com > 1000 cópias de VIH1/ml, naïves de terapêutica, sem resistência à classe NNRTI.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo DRIVE-FORWARD que é um estudo de fase 3 multicêntrico, duplamente cego, aleatorizado, controlado por comparador ativo que avaliou a eficácia e segurança de doravirina 100 mg uma vez ao dia versus darunavir 800 mg uma vez ao dia mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia, cada um em associação com tenofovir/emtricitabina ou abacavir/emtricitabina em doentes infetados por VIH-1 naïves.
- O estudo DRIVE-FORWARD foi um estudo com o objetivo de demonstrar a não inferioridade da doravirina comparativamente com o darunavir associado ao ritonavir num regime de TARV.
- No estudo DRIVE-FORWARD a proporção de doentes que atingiram o endpoint primário de ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48 foi de 83,8% no braço doravirina e de 79,9% no braço DRV/r. A diferença de tratamento foi de 3,9% (IC 95%: -1,6, 9,4). Como o limite inferior do IC95% para a diferença de tratamento estava acima do limite pré-definido de não-inferioridade de -10

## Pifeltro (Doravirina)

pontos percentuais, a eficácia antirretrovírica no braço doravirina foi não-inferior ao braço DRV/r.

- No estudo DRIVE-FORWARD a doravirina foi comparável ao darunavir + ritonavir relativamente à supressão vírica e contagem de linfócitos T CD4+, eventos adversos, eventos adversos graves e interrupção do estudo por eventos adversos. Não existem dados ou não é possível retirar conclusões relativamente ao aparecimento de mutações de resistência antirretrovírica, qualidade de vida, aparecimento de infeções oportunistas ou mortalidade.

Não foram apresentados dados comparativos da doravirina com outros regimes de TARV.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de minimização de custos, entre o medicamento em avaliação e a alternativa comparadora 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 Pifeltro apresenta um custo de tratamento 10 % inferior ao custo de tratamento do comparador Darunavir + Ritonavir.

## 11. Conclusões

Concluiu-se que existe prova de comparabilidade da doravirina num regime de TARV com darunavir + ritonavir, em doentes adultos com infeção VIH1, com > 1000 cópias de VIH1/ml, naïves de terapêutica, sem resistência à classe NNRTI.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo DRIVE-FORWARD que é um estudo de fase 3 multicêntrico, duplamente cego, aleatorizado, controlado por comparador ativo que avaliou a eficácia e segurança de doravirina 100 mg uma vez ao dia versus darunavir 800 mg uma vez ao dia mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia, cada um em associação com tenofovir/emtricitabina ou abacavir/emtricitabina em doentes infetados por VIH-1 naïves.

## Pifeltro (Doravirina)

- O estudo DRIVE-FORWARD foi um estudo com o objetivo de demonstrar a não inferioridade da doravirina comparativamente com o darunavir associado ao ritonavir num regime de TARV.
- No estudo DRIVE-FORWARD a proporção de doentes que atingiram o endpoint primário de ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48 foi de 83,8% no braço doravirina e de 79,9% no braço DRV/r. A diferença de tratamento foi de 3,9% (IC 95%: -1,6, 9,4). Como o limite inferior do IC9 5% para a diferença de tratamento estava acima do limite pré-definido de não-inferioridade de -10 pontos percentuais, a eficácia antirretrovírica no braço doravirina foi não-inferior ao braço DRV/r.

Não foram apresentados dados comparativos da doravirina com outros regimes de TARV.

No estudo DRIVE-FORWARD a doravirina foi comparável ao darunavir + ritonavir relativamente à supressão vírica e contagem de linfócitos T CD4+, eventos adversos, eventos adversos graves e interrupção do estudo por eventos adversos. Não existem dados ou não é possível retirar conclusões

## 12. Referências bibliográficas

- 1- Molina J-M, Squires K, Sax PE, Chan P, Lombard JL, De Jesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5: e211-20;
- 2- WHO- World Health Organization, HIV/AIDS. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/en/>;
- 3- Departamento de Doenças Infeciosas – 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](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/4846/5/VIH_SIDA_2016.pdf);
- 4- PORTUGAL Infecção VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2014 [Internet]. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA; 2014. Available from: [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt);
- 5- INFEÇÃO VIH E SIDA Desafios e Estratégias- 2018 MINISTÉRIO DA SAÚDE | DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE;

## Pifeltro (Doravirina)

- 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-tecnicaecientifica111/recomendacoes-nacionais-/recomendacoes-portuguesas-para-o-tratamentodainfecao-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>