

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – **dolutegravir**

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5590047	Tivicay	30 comprimidos revestidos por película, doseados a 50 mg	*	*	ViiV Healthcare UK Ltd.

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 25/02/2015

Data de autorização de utilização: 20/02/2015

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 1.3.2 Outros antiviricos

Código ATC: J05AX

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Tivicay é indicado, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, para o tratamento de adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade infetados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Trata-se de um medicamento com efetividade relativa semelhante às alternativas consideradas. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com dolutegravir é inferior ao custo ponderado da terapêutica com as alternativas, considerando-se assim que o medicamento tem vantagem económica.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	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
------------------------------------	--

	<p>do VIH.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Darunavir, comprimidos revestidos por película, 400 mg bid, potenciado com ritonavir (DRN/r); • Darunavir, comprimidos revestidos por película, 600 mg bid, potenciado com ritonavir (DRN/r); • Raltegravir (RAL), comprimidos revestidos por película, 400 mg bid. <p>No que respeita à escolha do comparador, considerou-se apenas os regimes a partir dos quais a mudança para dolutegravir é mais provável.</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>A avaliação da evidência publicada e gerada por estudos clínicos bem desenhados no geral, potenciados para não-inferioridade com possibilidade de demonstração de superioridade, baseada em critérios pré-definidos e incluindo um número considerado suficiente de indivíduos sem experiência prévia aos antiretrovirais (ARV), permite admitir que os regimes de baseados em DTG associado a dois análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (INTR) (abacavir ou tenofovir, associados a lamivudina/emtricitabina), após 48 semanas de tratamento permitem obter taxas de supressão virológica sustentada compatíveis com superioridade quando comparadas com regimes baseados em efavirenz e em DRV potenciado, sendo que este fármaco tinha já, demonstrado não-inferioridade e eventual superioridade quando comparado com regimes baseados em lopinavir numa população sem experiência prévia a ARV (análise do estudo ARTEMIS após 96 semanas de tratamento), e não-inferioridade relativamente a regimes baseados em raltegravir, com a vantagem relativamente a este último fármaco da administração em toma única diária.</p> <p>A taxa de resposta virológica sustentada não pareceu ser significativamente superior nos indivíduos com carga viral basal mais elevada (superior a 50.000 e 100.000 cópias), nem depender do tipo de INTR utilizado em associação, sendo de salientar que o facto de terem sido utilizados regimes de base constituídos, quer por abacavir, quer por tenofovir, permite alargar de forma segura o âmbito de utilização do fármaco na prática clínica.</p>

Nos estudos em indivíduos com experiência prévia a ARV e evidência de mutações de resistência a pelo menos duas classes de fármacos, o DTG pareceu associar-se a uma taxa de resposta significativa e demonstrou superioridade quando comparado com regimes baseados em raltegravir (estudo SAILING).

A tolerância do DTG foi geralmente boa do ponto de vista clínico, sendo a diarreia o efeito adverso mais frequentemente reportado mas sem que se associasse a uma taxa significativa de abandonos de tratamento e não pareceu ter impacto negativo nos achados laboratoriais mais relevantes, quer hematológicos, quer nos parâmetros de função hepática, quer ainda no perfil lipídico.

A indicação requerida não estabelece restrições quanto à presença de mutações de resistência aos fármacos da classe, no que se assemelha à do RAL e difere, neste aspeto, do elvitegravir (EVG). Neste quadro, tanto o DTG como o RAL são considerados adequados para o tratamento, quer de doentes sem experiência prévia aos ARV, quer de doentes com experiência prévia, embora o DTG, por ter sido ensaiado em doentes com falência prévia ao RAL e EVG, possa ser considerado como um fármaco de geração mais avançada quanto ao perfil de resistências.

O DTG poderá ser considerado no grupo dos fármacos adequados ao tratamento em primeira linha, no qual se incluem, segundo as recomendações oficiais em vigor, os fármacos do grupo dos análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTI), designadamente o efavirenz, com o qual, aliás, foi conduzido ensaio clínico de fase III.

Considerado o resultado dos estudos comparativos conduzidos com DTG no contexto do programa de desenvolvimento para avaliação da eficácia e segurança, devemos concluir que foi demonstrada não-inferioridade quando comparado com RAL, e superioridade quando comparado com DRN e com efavirenz. Este facto, quando considerado em conjunto com o perfil de tolerância e o menor potencial para interações medicamentosas evidenciado pelo DTG, permite admitir uma efetividade relativa superior a dois dos fármacos utilizados como comparadores diretos, os quais podem ser considerados representativos do padrão de utilização de antiretrovirais em indivíduos que iniciaram o tratamento nos últimos anos.

No entanto, torna-se necessário salientar que, do ponto de vista clínico, não é clara a valorização desta superioridade demonstrada em ambiente experimental no que diz respeito ao benefício potencial na taxa de supressão virológica, à sua durabilidade comparativa ou ao impacto que a nova medicação terá no consumo de recursos do SNS, num contexto em que as taxas de supressão virológica sustentada são já muito elevadas para qualquer dos conjuntos de fármacos disponíveis e em que o impacto atual da mortalidade na evolução da doença é negligenciável, o que pode ser aferido pelo balanço positivo registado ao longo dos últimos anos no número de doentes em tratamento em Portugal.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Posologia Média Diária (PMD)
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	<p>Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre dolutegravir e as 3 alternativas de tratamento consideradas.</p> <p>Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com dolutegravir é inferior ao custo ponderado da terapêutica com as 3 alternativas de tratamento.</p>

4. OBSERVAÇÕES

Ficou estipulado que se procederá à reavaliação do medicamento Tivicay ao fim do primeiro ano.

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. EACS versão 7, Guidelines, October 2013
3. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet. 381(9868):735-43. Raffi_2013_Lancet.pdf, 2013.
4. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet. Lancet 2013;382(9893):700-708