

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DELSTRIGO (DORAVIRINA + LAMIVUDINA + TENOFOVIR)

Delstrigo está indicado no tratamento de adultos infetados pelo VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe dos NNRTI, lamivudina ou tenofovir.

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

05/01/2024

Delstrigo (Doravirina + Lamivudina + Tenofovir)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/12/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Doravirina + Lamivudina + Tenofovir

Nome do medicamento: Delstrigo

Apresentação: 30 comprimidos revestidos por película, 100 mg + 300 mg + 245 mg, nº registo 5763826

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

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Delstrigo está indicado no tratamento de adultos infetados pelo VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe dos NNRTI, lamivudina ou tenofovir.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Delstrigo foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na indicação para tratamento de adultos infetados pelo VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe dos NNRTI, lamivudina ou tenofovir.

O medicamento Delstrigo (DOR/3TC/TDF) foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bicitegravir nos outcomes de eficácia supressão viral e contagem de linfócitos CD4+, não existindo dados para os restantes outcomes de eficácia. Em termos de segurança a DOR/3TC/TDF foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bicitegravir em todos os outcomes definidos.

A avaliação concluiu que não foi demonstrado o valor terapêutico acrescentado de Delstrigo (doravirina + lamivudina + tenofovir) em relação aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bicitegravir. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Delstrigo (Doravirina + Lamivudina + Tenofovir), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º (para APH) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

No final de 2019, contavam-se no mundo cerca de 38 milhões de pessoas infetadas pelo VIH/SIDA, das quais 36,2 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 1,7 milhões e morreram cerca de 690.000 pessoas por SIDA. A UNAIDS estimava estarem em tratamento cerca de 25 milhões de doentes.

Em Portugal, de acordo com o Relatório Infeção VIH e SIDA em Portugal – 2019 (DGS/INSA)² as estimativas realizadas para o ano 2017 revelaram que viviam 39.820 pessoas com infeção por VIH, 7,8% das quais não estavam diagnosticadas. Até 30 de junho de 2019, foram notificados em Portugal 973 novos casos de infeção por VIH com diagnóstico durante o ano 2018, o que corresponde a uma taxa de 9,5 casos por 105 habitantes. Os novos diagnósticos ocorreram maioritariamente em homens correspondendo a uma razão homem/mulher de 2,5. A mediana das idades à data do diagnóstico foi de 40 anos e em 28,0% dos novos casos os indivíduos tinham idades ≥ 50 anos. A maioria dos novos casos ocorreu em indivíduos naturais de Portugal (64,2%). Manteve-se o predomínio de casos de transmissão heterossexual, no entanto, os casos em HSH corresponderam a 49,2% dos novos diagnósticos em homens. Apesar de haver uma redução progressiva do número de novos casos/ano, Portugal tem uma das mais elevadas taxas de incidência de infeção VIH e SIDA da Europa ocidental. Embora a maioria dos novos casos se apresentasse sem sintomas na primeira avaliação clínica, em 15,9% houve um diagnóstico concomitante de SIDA e 55,8% apresentaram-se tardiamente ($CD4 < 350/mm^3$). Durante o ano 2018 foram também diagnosticados 227 novos casos de SIDA (2,2 casos/105 habitantes). Foram ainda notificados 261 óbitos ocorridos em 2018. Nos casos com diagnóstico de novo em 2018 a prevalência de mutações de resistência para alguma classe de fármacos foi de 14,6%, sendo mais frequente para os inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos (11,2%).

De acordo com o mesmo relatório, “Os dados da monitorização da estratégia 90-90-90 revelaram que Portugal atingiu no final de 2017 os 3 objetivos, com 92,2% das pessoas que vivem com VIH diagnosticadas, destas 90,3% em tratamento e dessas 93,0% com virémia suprimida.”

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 na última década (2008-2018). 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%).

Do ponto de vista individual constitui um fardo enorme carregar toda a vida este diagnóstico, ainda muito imbuído de estigma e discriminação. Por outro lado, é muitas vezes esquecida a necessidade da toma diária e ininterrupta de medicação, com potenciais efeitos secundários. Acresce que 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 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. 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 relacionadas com a SIDA é exacerbado quando a infeção é detetada tardiamente condicionando um pior prognóstico.

O tratamento e os cuidados aos doentes que vivem com esta infeção, carecem de ir além do objetivo de apenas uma carga viral indetetável, direcionando-se a um novo paradigma centrado na otimização da saúde e bem-estar na velhice.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A doravirina é um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa da piridinona do VIH-1 e inibe a replicação do VIH-1 por inibição não competitiva da transcriptase reversa (TR) do VIH1. A doravirina não inibe as ADN polimerases celulares humanas, β e ADN polimerase mitocondrial. A lamivudina é um análogo nucleosídeo. No interior da célula, a lamivudina é fosforilada no seu metabólito ativo 5-trifosfato, trifosfato de lamivudina (3TC-TP). O principal modo de ação do 3TCTP é a inibição da TR através da terminação da cadeia de ADN após incorporação do análogo nucleotídico. O tenofovir disoproxil é um análogo diéster fosfonato nucleosídeo acíclico do monofosfato de adenosina. O tenofovir disoproxil requer hidrólise diéster inicial para conversão em tenofovir e subsequente fosforilação por enzimas celulares para formar difosfato de tenofovir. O tenofovir difosfato inibe a atividade da TR do VIH-1 ao competir com o substrato natural de 5'-trifosfato de desoxiadenosina e, após a sua incorporação no ADN, pela terminação da cadeia de ADN. O tenofovir difosfato é um inibidor fraco das ADN polimerases de mamíferos α , β e de ADN polimerase mitocondrial.

Para os doentes que iniciam tratamento (doentes naïves), as guidelines mais recentes recomendam um *backbone* de dois análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs) ao qual se soma um terceiro agente antirretrovírico doutra classe ou um regime duplo de dolutegravir com lamivudina (*DHHS 2019³; EACS 2019⁴*). O *US Department of Health and Human Services (DHHS)* recomenda esquemas antirretrovíricos baseados em IIN (raltegravir - RAL, dolutegravir - DTG ou bictegravir - BIC) para a maioria dos doentes e as guidelines da *European AIDS Clinical Society (EACS)* recomendam como preferenciais os regimes triplos baseados em IIN (RAL, DTG ou BIC), considerando como alternativa regimes com IP (darunavir potenciado) ou NNITR (doravirina, rilpivirina). Entre as principais *guidelines* internacionais, os *backbones* preferidos de NITRs para doentes *naïves* são o tenofovir alafenamida fumarato (TAF) ou o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) em associação fixa com emtricitabina (FTC) ou lamivudina (3TC). As combinações de abacavir (ABC) com FTC ou 3TC também são usadas. Em Portugal nos termos da Norma Nacional em vigor (DGS 029/2017⁵) devem ser utilizados nos doentes *naïve* como primeira linha (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação A):

- i. Abacavir com lamivudina com dolutegravir;
- ii. Tenofovir com emtricitabina com dolutegravir;
- iii. Tenofovir com emtricitabina com raltegravir;
- iv. Em alternativa, segundo a avaliação clínica, em termos do benefício/risco devidamente fundamentada no processo clínico:
- v. Tenofovir com emtricitabina com elvitegravir/cobicistato;
- vi. Tenofovir com emtricitabina com rilpivirina.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

3.1. Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Adultos infectados pelo VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe dos NNRTI, lamivudina ou tenofovir	Delstrigo	Terapêutica tripla contendo: - 2 NITR e 1 NNITR - 1 Inibidor da Integrase ou 1 inibidor da protease (potenciado com ritonavir ou cobicistate)

3.2. Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de Comparação	Medicamento em avaliação	Delstrigo A dose recomendada de Doravirina + Lamivudina + Tenofovir é um comprimido de 100/300/245mg tomado por via oral uma vez por dia, com ou sem alimentos. Ajuste de dose: administrado concomitantemente com rifabutina, a dose de doravirina deve ser aumentada para 100mg duas vezes por dia. Este aumento efeito adicionando um comprimido de 100mg de doravirina (como agente isolado), para ser tomado aproximadamente com 12 horas de intervalo da dose de Delstrigo.
	Medicamento comparador	Terapêutica tripla contendo NITR/NNITR e/ou Inibidor da Integrase e/ou inibidor da protease. Administração por via oral, em coformulações de toma única diária ou separadamente no menor número de tomas possível, de acordo com as indicações dos RCM respetivos.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Mortalidade	9	Crítico
Supressão virológica VIH-1 RNA <50 cópias/mL	9	Crítico
Qualidade de vida	8	Crítico
Aparecimento de infeções oportunistas	8	Crítico
Contagem de linfócitos T-CD4	6	Importante
Aparecimento de mutações de resistência anti retrovírica	6	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos de grau 3 e 4	8	Crítico
Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos	8	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo DRIVE-FORWARD ⁽¹⁾
- Estudo DRIVE-AHEAD ⁽²⁾
- Estudo DRIVE-SHIFT ⁽³⁾
- NMA comparativa de doravirina com dolutegravir, raltegravir, efavirenz ou darunavir potenciado por ritonavir ⁽⁴⁾
- NMA comparativa de doravirina em associação tripla com as restantes terapêuticas triplas ⁽⁵⁾

Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Estudo Drive-Forward ⁽¹⁾
 - o Estudo multicêntrico, duplamente cego, aleatorizado, controlado por comparador ativo, que avaliou a segurança e eficácia de **doravirina** em comparação com darunavir potenciado por ritonavir (DRV/r). Cada tratamento foi administrado em associação com emtricitabina/tenofovir (FTC/TDF) ou abacavir/lamivudina (ABC/3TC).
 - o Este estudo não é útil para a presente avaliação, uma vez que o medicamento em avaliação Delstrigo (doravirina + lamivudina + tenofovir) não está presente em nenhum dos grupos de tratamento do estudo.
- NMA comparativa da doravirina com dolutegravir, raltegravir, efavirenz ou darunavir potenciado por ritonavir ⁽⁴⁾
 - o A meta-análise compara a doravirina isoladamente com outros antirretrovíricos isoladamente, independentemente do “backbone” a que estejam associados.
 - o Na presente avaliação o medicamento em avaliação é o Delstrigo, ou seja, uma associação da doravirina com lamivudina e tenofovir. A meta-análise em rede submetida não é adequada para a presente avaliação, uma vez que o medicamento em avaliação e os seus comparadores não correspondem aos definidos na matriz de avaliação definida.
 - o Foi solicitada à empresa a submissão de uma comparação indireta do Delstrigo (doravirina + lamivudina + tenofovir) com todas as terapêuticas triplas contendo 2 NITR e 1 NNITR ou 1 Inibidor da Integrase ou 1 inibidor da protéase (potenciado com ritonavir ou cobicistate),

Estudos incluídos na análise

- Estudo DRIVE-AHEAD ⁽²⁾

Ensaio de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado por comparador ativo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança da associação de dose fixa de DOR/3TC/TDF uma vez ao dia por comparação com EFV/FTC/TDF. A hipótese primária estudada foi a não-inferioridade de DOR/3TC/TDF por comparação a EFV/FTC/TDF, medida pela proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48. A duração planeada da fase principal foi 96 semanas.

Crítérios de Inclusão

Os critérios de inclusão dos estudos incluíam:

- ≥ 18 anos de idade;
- ARN VIH-1 ≥ 1000 cópias/ml;
- *Naïve* para o tratamento;
- Fosfatase alcalina $\leq 3,0$ x limite superior normal;
- Aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) $\leq 5,0$ x limite superior normal;
- Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl (sexo feminino) ou ≥ 10 g/dl (sexo masculino);
- *Clearance* da creatinina ≥ 50 ml/min de acordo com a equação *Cockcroft-Gault*;
- Clinicamente estável e livre de infeção;
- Baixa probabilidade de engravidar (a própria ou a companheira).

Crítérios de Exclusão

Os critérios de exclusão no estudo incluíam:

- Resistência documentada ou conhecida a qualquer uma das drogas em estudo;
- Tratamento para outra infeção vírica que não VIH, com agente ativo sobre VIH-1;
- Hipersensibilidade significativa ou outra contra-indicação a qualquer um dos componentes dos medicamentos em estudo;
- Diagnóstico de hepatite aguda de qualquer causa;
- Doença hepática descompensada ou cirrose hepática e uma pontuação Child-Pugh Class C ou Pugh-Turcotte (CPT) score >9 ;
- Gravidez, amamentação ou tentativa de engravidar;
- Uso de drogas ou histórico recente de abuso ou dependência de drogas ou álcool.

Desenho do estudo

Os doentes foram aleatorizados na razão de 1:1, estratificados por carga viral (ARN VIH ≤ 100.000 cópias/ml vs. >100.000 cópias/ml) e hepatite B ou C crónicas (sim/não). A aleatorização foi implementada usando um sistema de resposta interativa por voz ou *internet*. O ensaio foi duplamente cego por 96 semanas.

Os doentes no braço doravirina receberam terapêutica oral uma vez por dia de DOR/3TC/TDF e placebo para corresponder a EFV/FTC/TDF. Os doentes no braço do comparador ativo receberam terapêutica oral uma vez por dia de EFV/FTC/TDF e placebo para corresponder a DOR/3TC/TDF. A dosagem de doravirina foi de 100 mg. As dosagens de 3TC e TDF incluídas no comprimido DOR/3TC/TDF foram 300 e 245 mg, respetivamente. O comparador ativo foi administrado na posologia aprovada de 1 comprimido por dia. Cada comprimido continha 600 mg de efavirenz, 245 mg de TDF e 200 mg de FTC.

Outcomes do estudo

O objetivo primário de eficácia do estudo Proporção de participantes com carga vírica <50 cópias/mL na semana 48 (dados tratados de acordo com a definição FDA “*snapshot*” em que todos os dados em falta são considerados falência, independentemente da causa).

O objetivo primário de segurança Proporção de doentes com efeitos adversos neuropsiquiátricos (tonturas, problemas e distúrbios do sono e alterações sensoriais) até à semana 48.

Os objetivos secundários foram:

- Proporção de doentes que atingiram ARN VIH-1 plasmático <50 cópias/ml na semana 96;
- Proporção de doentes que atingiram ARN VIH-1 plasmático <40 cps/ml nas semanas 48 e 96;
- Variação em relação ao basal da contagem de linfócitos TCD4+ na semana 48 e 96;
- Variação em relação ao basal no colesterol LDL e não-HDL em jejum na semana 48;
- Proporção de doentes com efeitos adversos neuropsiquiátricos (depressão, suicídio, auto- mutilação, psicose/episódios psicóticos);
- Proporção de doentes com um ou mais efeitos adversos neuropsiquiátricos;
- Mudança em relação ao valor basal do colesterol total, triglicéridos;
- Percentagem de doentes que mudaram de antilipidémicos;
- Número de doentes com pelo menos um EA, EA grave, EA relacionado com o fármaco e EA grave relacionado com o fármaco;
- Tempo até descontinuação do estudo por EA;
- Número de doentes com efeitos adversos específicos, classes de sistemas de órgãos, ou critérios laboratoriais pré-definidos (PDLcs) com incidência ≥ 4 doentes em qualquer braço de tratamento.

A “falência virológica definida por protocolo” (PDVF) foi definida como uma das seguintes: Confirmação (duas medidas consecutivas com intervalo de uma semana) de ARN VIH- 1 ≥ 200 cópias/ml na semana 24 ou 36 ou ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml na semana 48 (não respondedores); ou confirmação (duas medidas consecutivas com intervalo de uma semana) de ARN VIH- 1 ≥ 50 cópias/ml após resposta inicial de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml em qualquer período do estudo (*rebounders*).

O desenvolvimento de resistência foi avaliado para doentes que corresponderam ao critério PDVF ou que descontinuaram precocemente por qualquer razão. A resistência foi testada nestes doentes se se observou ARN VIH-1 > 400 cópias/ml para permitir o teste por ensaio fenotípico e/ou genotípico.

Análise estatística

A população alvo de avaliação de eficácia consistiu em todos os indivíduos aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação em estudo e que tinham dados basais para as análises que os requerem. Esta população consistiu em 728 doentes, mas não incluiu 6 doentes, uma vez que estes não receberam qualquer medicação (4 doentes no braço DOR/3TC/TDF e 2 doentes no braço EFV/FTC/TDF).

O ensaio teve um poder de 90% para demonstrar a hipótese primária de que DOR/3TC/TDF era não-inferior a EFV/FTC/TDF. O poder foi calculado com um nível alfa unilateral de 2,5%, medido pela proporção de doentes que alcançaram ARN VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 48.

A análise de potência supôs uma taxa de resposta real de 80% para ambos os braços usando a abordagem FDA *snapshot*, que trata todos os dados em falta como falhas, independentemente do motivo. A não inferioridade foi definida com 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 estabelecida quando as diferenças observadas nas taxas de resposta (DOR/3TC/TDF menos EFV/FTC/TDF) foram -3,7% ou superiores. O *Time to Loss of Virologic Response* (TLOVR) foi calculado usando estimativas de limite de produto de Kaplan-Meier e exibindo-as graficamente. Também foram aplicados testes de *Log Rank* e modelos *Cox Proportional Hazards*.

Características basais dos doentes do estudo

Dos 992 doentes do *screening*, 734 foram aleatorizados para um dos braços de tratamento. No geral, 364 doentes foram tratados em cada braço (4 em DOR/3TC/TDF e 2 em EFV/FTC/TDF não receberam a medicação em estudo). A população de doentes era composta por 616 (84,6%) homens e 112 (15,4%) mulheres. A categoria racial mais comum da população estudada foi branca (47,7%). Quase 75% dos indivíduos eram provenientes de locais na América do Norte (25,4%), na Europa (25,0%) e na América Latina (24,2%).

No braço DOR/3TC/TDF, a idade média foi de 33,6 anos e no braço EFV/FTC/TDF foi de 32,7 anos. A maioria dos doentes em ambos os braços tinham contagens iniciais de linfócitos TCD4⁺>200 células/mm³. O ARN VIH-1 plasmático médio no basal foi de 4,4 log₁₀ cópias/ml no braço DOR/3TC/TDF e de 4,5 log₁₀ cópias/ml no braço EFV/FTC/TDF. Aproximadamente 20% dos doentes tinham ARN VIH-1 basal >100.000 cópias/ml em cada braço. A maioria dos doentes em cada braço de tratamento (DOR/3TC/TDF: 87,4%; EFV/FTC/TDF: 85,4%) não tinha história clínica de SIDA.

Resultados de eficácia

Na semana 48 a proporção de doentes que atingiu o *endpoint* primário ARN do VIH-1 <50 cópias/ml (abordagem FDA *snapshot*) foi de 84,3% (307/364) no braço DOR/3TC/TDF e 80,8% (294/364) no braço EFV/FTC/TDF. A diferença de tratamento foi de 3,5% (IC95%: -2,0, 9,0). Portanto, a associação fixa DOR/3TC/TDF foi não-inferior ao EFV/FTC/TDF na avaliação do *endpoint* primário porque o limite inferior do IC 95% para a diferença de tratamento estava acima do limite pré-definido de não-inferioridade de -10 pontos percentuais.

Os resultados da análise para esse *endpoint* usando a abordagem FO foram consistentes com os da abordagem FDA *snapshot*. A proporção de doentes que atingiu o *endpoint* secundário de ARN VIH-1 <40 cópias/ml (abordagem FDA *snapshot*) foi de 83,8% e 79,7% nos braços DOR/3TC/TDF e EFV/FTC/TDF, respetivamente. A diferença de tratamento foi de 4,1% (IC 95%: -1,5; 9,7). Foram observados resultados semelhantes neste *endpoint* ao utilizar a abordagem FO.

A proporção de doentes que atingiram o *endpoint* exploratório ARN VIH-1<200 cópias/ml (abordagens FDA *snapshot* e FO) suportaram os resultados obtidos nos *endpoints* primário e secundários (Tabela 4).

Tabela 4 – Resultados obtidos nos *endpoints* primário e secundários ´

Parâmetro	Abordagem de dados em falta	DOR/3TC/TDF n/N (%)	EFV/FTC/TDF n/N (%)	Diferença (DOR/3TC/TDF - EFV/FTC/TDF) [†]	(IC 95%)
Endpoints primários					
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml	Snapshot	307/364 (84,3)	294/364 (80,8)	3,537	(-1,951, 9,026)
Endpoints secundários e exploratórios					
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml	FO	307/346 (88,7)	294/331 (88,8)	-0,179	(-4,936, 4,578)
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <40 cópias/ml	Snapshot	305/364 (83,8)	290/364 (79,7)	4,084	(-1,493, 9,661)
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <40 cópias/ml	FO	305/346 (88,2)	290/331 (87,6)	0,442	(-4,463, 5,346)
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <200 cópias/ml	Snapshot	313/364 (86,0)	301/364 (82,7)	3,274	(-2,012, 8,561)
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <200 cópias/ml	FO	313/346 (90,5)	301/331 (90,9)	-0,523	(-4,943, 3,897)
[†] Os IC a 95% para as diferenças de tratamento em resposta percentual foram calculados usando o método Mantel-Haenszel ajustado ao estrato com a diferença da média ponderada do tamanho da amostra por braço para cada estrato (screening ARN VIH-1 ≤100.000 cópias ou > 100.000 cópias. A análise dos dados pós-basais apenas incluiu os testes laboratoriais realizados após a primeira dose da medicação em estudo aos 14 dias após a última dose de medicação em estudo. Fonte: P021V01 Clinical Study Report ⁽¹⁾ (p. 123, Table 11-1)					

Os resultados do teste de resistência a medicamentos (genotipagem e fenotipagem) estavam disponíveis para 13 dos 22 doentes do braço DOR/3TC/TDF que correspondiam aos critérios PDVF. Para os 9 doentes restantes não foi recolhida uma amostra para teste de resistência porque o nível de ARN VIH-1 na falha vírica e/ou visita de confirmação foi <400 cópias/ml. Os resultados de testes de resistência vírica (genotipagem e fenotipagem) foram disponibilizados para 10 dos 14 doentes do braço EFV/FTC/TDF que correspondiam aos critérios PDVF. Para os 4 doentes restantes não foi recolhida uma amostra para teste de resistência porque o nível de ARN VIH-1 na falha vírica e/ou visita de confirmação foi <400 cópias/ml.

A proporção de doentes que atingiram o *endpoint* primário de ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 96 (abordagem FDA *snapshot*) foi de 77,5% no braço DOR/3TC/TDF e de 73,6% no braço EFV/FTC/TDF. A diferença de tratamento foi de 3,8% (IC 95%: -2,4;10,0).

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 96 foi de 238 células/mm³ no braço DOR/3TC/TDF e de 223 células/mm³ no braço EFV/FTC/TDF.

O questionário *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* (WPAI), que se trata de um *patient reported outcome*, foi realizado no dia 1, semana 4, semana 8, semana 16 e semana 48 (ou na consulta de descontinuação). O WPAI é desenhado para avaliar o impacto quantitativo das patologias na perda de tempo e prejuízo da produtividade nas atividades funcionais como trabalho remunerado, trabalho escolar e trabalho doméstico.

Na semana 4, o braço EFV/FTC/TDF teve um aumento médio estatisticamente significativo em relação ao basal no comprometimento total do trabalho devido a problemas de saúde. Na semana 8 e na semana 48, o braço DOR/3TC/TDF teve uma redução média em relação ao basal em percentual de comprometimento enquanto trabalhava devido a problemas de saúde e em percentual de comprometimento da atividade devido a problemas de saúde.

Na semana 16 e na semana 48, o braço EFV/FTC/TDF teve uma redução do comprometimento da atividade de referência devido a problemas de saúde. Na semana 8, na semana 16 e na semana 48, o braço DOR/3TC/TDF teve uma redução em relação aos valores iniciais no comprometimento da atividade devido a problemas de saúde.

Não foram apresentados resultados relativamente à aplicação de um questionário para avaliar a percepção individual do impacto do tratamento de uma doença e suas consequências, e como estas afetam as diferentes áreas de sua vida, especialmente as consequências que provoca no bem-estar físico, emocional, e social.

Resultados de segurança

A maioria dos doentes recebeu a dose prescrita ao longo das 48 semanas, com uma duração média de 387,1 dias para o braço DOR/3TC/TDF e 365,6 dias para o braço EFV/FTC/TDF.

No geral, 86,7% dos doentes tratados relataram >1 EA até a semana 48, com uma proporção maior de EAs reportados no braço de tratamento EFV/FTC/TDF (91%) do que no braço de tratamento DOR/3TC/TDF (83%). A maioria desses eventos foi de gravidade ligeira a moderada e considerada como não relacionada com o fármaco em estudo. Uma proporção menor de doentes no braço DOR/3TC/TDF (31,0%) reportou EAs relacionados a medicamentos do que no braço EFV/FTC/TDF (62,9%). Houve também menores proporções de doentes com EA graves (3,6% vs. 5,8%), descontinuações devido a EA (3,0% vs 6,6%), descontinuações devido a EA relacionados com o fármaco (2,2% vs. 5,8%) e descontinuações devido a EA graves relacionados com fármacos (0,3% vs. 0,8%) no braço DOR/3TC/TDF do que no braço EFV/FTC/TDF.

Os EAs mais comuns relacionados o fármaco foram as tonturas e sonhos anormais. Estes EAs ocorreram com menor frequência no braço DOR/3TC/TDF do que no braço EFV/FTC/TDF (6,6% vs. 31,9% e 4,7% vs. 9,3%, respectivamente). As maiores diferenças entre os braços DOR/3TC/TDF e EFV/FTC/TDF em relação a EA relacionados a medicamentos foram observadas dentro das classes de sistema de órgãos (SOCs) de distúrbios do sistema nervoso (12,9% vs. 37,9%), distúrbios psiquiátricos (11,5% vs. 23,6%) e alterações do tecido cutâneo e subcutâneo (3,3% vs. 15,1%). Ocorreram dois óbitos de doentes no braço EFV/FTC/TDF durante as primeiras 48 semanas e foram considerados pelo investigador como não relacionados com os fármacos. Foram relatadas duas mortes (uma em cada braço de tratamento) após os doentes terem interrompido a medicação do estudo por mais de 14 dias e foram considerados pelo investigador como não relacionados o fármaco.

As diferenças entre os braços foram observadas nas proporções de doentes com colesterol LDL-C Grau 2 (0,9%, 4,9% nos braços DOR/3TC/TDF e EFV/FTC/TDF, respetivamente), grau 1 de colesterol total (6,3%, 13,8%), grau 2 de colesterol total (0,6%, 7,5%) e triglicéridos de grau 1 (9,5%, 16,0%). Enquanto o braço DOR/3TC/TDF apresentou maior proporção de doentes com elevações Grau 1 e Grau 2 no braço bilirrubina total vs. EFV/FTC/TDF (3,6% vs. 2,5%), a maioria dessas elevações é grau 1 e transitória, e nenhuma resultou na descontinuação do doente do ensaio clínico.

A diferença entre os braços DOR/3TC/TDF e EFV/FTC/TDF na variação média em relação ao basal para a semana 48 no colesterol LDL em jejum (*endpoint* de segurança nível 1 pré-especificado) foi estatisticamente significativa (valor de $p < 0,0001$). A diferença na variação média em relação ao basal para a semana 48 em colesterol não-HDL em jejum (*endpoint* de segurança nível 2 pré-especificado) entre os dois braços de tratamento também foi estatisticamente significativa (valor de $p < 0,0001$). Ocorreram diminuições em colesterol total e triglicéridos em jejum no braço DOR/3TC/TDF e foram observados aumentos no braço EFV/FTC/TDF. Para o colesterol HDL em jejum, as diferenças entre os braços de tratamento não foram significativas. Poucos doentes nos braços DOR/3TC/TDF ($n = 8$) e EFV/FTC/TDF ($n = 9$) modificaram a sua terapêutica para a dislipidemia durante as 48 semanas do estudo e a diferença de tratamento não foi significativa [-0,3 (IC 95%: 2,7, 2,1)].

A proporção de doentes com eventos neuropsiquiátricos na semana 48 foi significativamente menor no braço DOR/3TC/TDF do que no braço EFV/FTC/TDF para cada uma das categorias do *endpoint* primário de segurança de tonturas, distúrbios/alterações do sono e alterações sensoriais. Com base em valores de p unilaterais de $< 0,025$ (valores p bilateral divididos por 2) comparando a diferença de tratamento para todas as 3 categorias de EA, pode concluir-se que o braço DOR/3TC/TDF foi superior ao braço EFV/FTC/TDF com relação ao *endpoint* primário de segurança até a semana 48. A proporção de doentes com *endpoint* secundário de segurança de depressão/suicídio/auto-mutilação e psicose/distúrbios psicóticos também foi menor no braço DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF. No geral, a maioria dos EAs neuropsiquiátricos foi de intensidade moderada.

- **Estudo DRIVE-SHIFT** ⁽³⁾

O ensaio clínico DRIVE-SHIFT foi um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado, controlado por comparador ativo que avaliou o *switch* de um regime ARV estável para DOR/3TC/TDF em associação fixa no tratamento de doentes infetados por VIH-1 e virologicamente suprimidos (ARN do VIH-1 < 40 cópias/ml), por pelo menos 6 meses. Os doentes elegíveis encontravam-se a fazer um regime ARV estável que incluía IP potenciados por ritonavir ou cobicistato (especificamente, ATV, DRV ou LPV), um IIN (EVG potenciado por cobicistato) ou um NNITR (especificamente EFV, NVP ou RPV), cada um administrado com um *backbone* composto por dois NITRs.

Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão dos estudos incluíam:

- Indivíduos VIH-1 positivos com idade ≥ 18 anos, virologicamente suprimidos ≥ 6 meses;
- Níveis de ARN VIH-1 <40 cópias/ml;
- Num regime antirretrovírico estável IP (atazanavir, darunavir ou lopinavir) potenciado por ritonavir ou cobicistato ou elvitegravir potenciado por cobicistato ou um NNITR (efavirenz, nevirapina ou rilpivirina) cada um administrado com 2NITRs;
- Sem história anterior de falha vírica;
- Sem história anterior de resistência a doravirina.

Desenho do estudo

Os indivíduos foram aleatorizados para alterar o tratamento para DOR/3TC/TDF no período basal (N = 447, braço de *switch* imediato), ou manter o regime de tratamento basal até à semana 24, e neste ponto alterar para DOR/3TC/TDF (N = 223, braço de *switch* tardio).

Outcomes do estudo

O *endpoint* primário do estudo foi a proporção de doentes que mantiveram um nível de ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48 no braço de *switch* imediato e na semana 24 no braço de *switch* tardio.

Análise estatística

A diferença e os IC a 95% entre os braços SI (na semana 48) e ST (na semana 24) na proporção de doentes que mantiveram os níveis plasmáticos de ARN VIH-1 <50 cópias/ml ou <40 cópias/ml foram calculados utilizando o método *Mantel-Haenszel* ajustado por estrato, com a diferença ponderada pela média do tamanho da amostra de cada estrato.

Para a hipótese primária, foi utilizada uma percentagem de 8 pontos para a definição da não- inferioridade. A superioridade de um *switch* imediato para DOR/3TC/TDF em vez da continuação do regime basal foi definida pelo número menor do IC bilateral a 95% para a diferença nas taxas de resposta superiores a 0 (condicional ao cumprimento de diversos critérios). Foi utilizada uma abordagem semelhante para os *endpoints* secundários de eficácia de não-inferioridade e superioridade na semana 24 para ambos os grupos de tratamento.

Características basais dos doentes do estudo

Inicialmente o estudo incluiria 660 doentes aleatorizados em 2:1 para o braço de switch imediato (SI) (n=440) e para o braço de switch tardio (ST) (n=220). Efetivamente foram aleatorizados um total de 673 doentes (braço SI: n=450; braço ST: n=223) e foram tratados 670 doentes (braço SI: n=447; braço ST: n=223).

A idade média da população incluída no ensaio era de 43,0 anos (intervalo dos 21 aos 71 anos).

As características demográficas e de doença foram comparáveis nos dois braços de tratamento, sendo que não foram observadas diferenças clínicas significativas entre os dois braços. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (84,5 %), de raça branca (76,4%), não hispânico (77,0%) e sem história de SIDA (82,8%). A maior parte dos doentes situou-se na faixa etária dos 18 aos 64 anos (97,3%), com um nível basal de contagem de células TCD4+ ≥ 200 células/mm³ (95,8%) e um nível basal de ARN VIH-1 <50 cópias/ml (98,2%).

A maioria dos doentes no ensaio clínico (69,7%) encontrava-se num regime basal de IP potenciado por ritonavir por comparação com os outros regimes basais já referidos. Destes doentes, 63,3% não estavam a fazer qualquer terapêutica para a dislipidemia. De referir também que uma larga percentagem de doentes nos regimes de IP e IIN (75,8%) não tinha história de mutações para NNTR (K103N, Y181C e/ou G190A).

Resultados de eficácia

A eficácia de DOR/3TC/TDF no braço SI na semana 24, avaliada pela proporção de doentes com níveis plasmáticos ARN VIH-1 <50 cópias/ml, cumpriu os critérios de não inferioridade, pois a diferença de tratamento (braço SI – braço ST) foi de -0,9% (IC 95%: 4,7%, 2,9%) *versus* o regime basal do braço ST na semana 24.

A eficácia de DOR/3TC/TDF, tal como foi avaliada pela proporção de doentes com níveis plasmáticos de ARN VIH-1 <50 cópias/ml no braço SI na semana 48 (*endpoint* primário) foi não-inferior (diferença de tratamento [braço SI – braço ST]: -3,8%, IC 95% [-7,9%, 0,3%]) ao observado no regime basal do braço ST na semana 24. De salientar que o limite inferior do intervalo de confiança (-7,9%) se encontra muito próximo do mínimo definido para confirmar não inferioridade (8%).

Nos diversos subgrupos definidos pelas características basais demográficas e clínicas dos doentes incluídos no estudo, a eficácia antirretrovírica de DOR/3TC/TDF foi comparável ao regime basal na semana 24 e consistente com os resultados gerais obtidos.

As taxas de resposta vírica de DOR/3TC/TDF no braço SI foram elevadas independentemente do regime basal utilizado anteriormente, sendo de 93,0%, 100% e 94,3%, em doentes que fizeram o *switch* de IPs potenciados, elvitegravir potenciado ou NNITR, respetivamente (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultados obtidos nos *endpoints* primário e secundários.

Parâmetro	Abordagem de Dados em Falta	DOR/3TC/TDF braço SI na semana 48 n/N (%) †	Regime basal braço ST na semana 24 n/N (%) †	Diferença estimada (Doravirina - Darunavir)‡	IC 95%
Endpoints Primários					
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml	Snapshot	406/447 (90,8)	211/223 (94,6)	-3,784	(-7,877, 0,310)
Endpoints secundários e exploratórios					
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml	FO	406/413 (98,3)	211/215 (98,1)	0,169	(-2,241, 2,580)
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <40 cópias/ml	Snapshot	401/447 (89,7)	208/223 (93,3)	-3,556	(-7,977, 0,864)
Proporção de doentes com ARN VIH-1 <40 cópias/ml	FO	401/413 (97,1)	208/215 (96,7)	0,355	(-2,681, 3,391)
Proporção de doentes com ARN VIH-1 ≥50 cópias/ml	Snapshot	7/477 (1,6)	4/223 (1,8)	-0,232	(-2,529, 2,064)
Fonte: Clinical Study Report					

Resultados de segurança

Neste ensaio clínico aberto verificou-se que uma proporção mais elevada de participantes no braço SI (DOR/3TC/TDF) teve EA reportados, por comparação com os regimes basais do braço ST (68,9% e 52,5%, respetivamente) e EA relacionados com o fármaco (19,5% e 2,2%). Nasofaringite e cefaleias foram os únicos EA reportados em ≥5% das doentes em qualquer dos braços de tratamento no período da semana 0 à semana 24. A incidência de EA graves, EA graves relacionados com fármacos e descontinuação por EA foi baixa (<4%) e ocorreu com frequência semelhante entre os braços de tratamento até à semana 24. Em ambos os braços a maior parte dos EA foi de intensidade ligeira a moderada e foram considerados como não relacionados com a medicação em estudo.

Os doentes que receberam DOR/3TC/TDF (dados agregados do braço SI nas semanas 0 a 48 e do braço ST nas semanas 24 a 48) tiveram uma menor incidência de descontinuação por EA (2,9%), de descontinuação por EA relacionado com o fármaco (2,0%), de EA graves (4,0%) e de EA relacionados com fármacos (0,8%). Os EA mais frequentemente reportados em doentes que receberam DOR/3TC/TDF foram nasofaringite (8,2%), cefaleias (8,1%) e diarreia (6,1%).

O EA relacionado com fármaco mais reportado no tratamento com DOR/3TC/TDF foi ALT aumentada, que ocorreu em 2,2% dos doentes no braço SI e 1,9% no braço ST. A severidade deste EA foi ligeira a moderada e apenas em dois doentes levou à descontinuação do tratamento, sendo que a maior parte dos casos foram resolvidos mesmo continuando a terapêutica com DOR/3TC/TDF.

Nenhum doente aleatorizado morreu nas 48 semanas do estudo. Um doente morreu durante a fase de *screening* e 2 morreram após a descontinuação (um por causas desconhecidas não relacionadas e outro por enfarte do miocárdio).

Foi observado um perfil lipídico superior com DOR/3TC/TDF em doentes no braço SI por comparação com doentes no braço ST (nos doentes que receberam um regime antirretrovírico estável com IP potenciado por ritonavir), nomeadamente na variação em relação ao basal às 24 semanas no colesterol LDL em jejum (diferença de -14,65 [IC 95%: - 18,92; -10,38]) e no colesterol não-HDL (diferença de -23,03 [IC 95%: -28,00; -18,05]). As diferenças entre os dois grupos na variação em relação ao basal foram estatisticamente significativas ($p < 0,0001$).

- RSL e NMA realizada pela empresa ⁽⁵⁾

A empresa realizou uma revisão sistemática da literatura e uma meta-análise em rede comparativa da utilização da associação fixa com doravirina com as restantes terapêuticas utilizadas no tratamento da infeção por HIV-1.

Revisão Sistemática da Literatura

A metodologia utilizada para a realização da revisão sistemática da literatura foi adequada, não sendo identificados desvios em termos metodológicos.

Critérios de inclusão e Exclusão

A tabela 6 mostra os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, sendo considerados adequados para responder à avaliação em curso.

Tabela 6 – PICO da Revisão Sistemática da Literatura

PICOTS	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
<p>Population(s)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Adults with treatment naïve HIV-1 infection* 	<ul style="list-style-type: none"> Patients other than with HIV-1 infection Pretreated HIV-1 patients
<p>Intervention/Comparator</p>	<p>Any of the following drugs in comparison with each other</p> <p><u>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Fixed dose combination of doravirine; DOR/3TC/TDF [DELSTRIGO; MK-1439A] Efavirenz; EFV [SUSTIVA; STOCRIN] Rilpivirine; RPV [EDURANT] <p><u>Protease inhibitors (PIs)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Darunavir; DRV [PREZISTA] Darunavir/cobicistat [PREZCOBIX; REZOLSTA] 	<ul style="list-style-type: none"> Interventions other than those mentioned in inclusion criteria

	<p><u>Integrase strand transfer inhibitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir; RAL [ISENTRESS] • Dolutegravir; DTG [TIVICAY] • Bictegravir; BIC <p><u>Single tablet regimens (STRs)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate; EFV/FTC/TDF [ATRIPLA] • Rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate; RPV/FTC/TDF [COMPLERA; EVIPLERA] • Rilpivirine/emtricitabine/tenofovir alafenamide; RPV/FTC/TAF [ODEFSEY] • Darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide; DRV/c/FTC/TAF [SYM TUZA] • Dolutegravir/abacavir/lamivudine; DTG/ABC/3TC [TRIUMEQ] • Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide; BIC/FTC/TAF [BIKTARVY] • Dolutegravir/lamivudine; DTG/3TC [DOVATO] 	
<p>Outcomes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL, at 48 or 96 weeks • Change in CD4⁺ T cell count from baseline, at 48 or 96 weeks • Proportion of participants with HIV-1 RNA <40 copies/mL, at 48 or 96 weeks • Proportion of participants with HIV-1 RNA <200 copies/mL, at 48 or 96 weeks • Average CD4⁺ T cell count over time • Average HIV-1 RNA level over time • Safety (proportion of patients with the following) <ul style="list-style-type: none"> ○ Adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), or treatment-emergent adverse events (TEAEs) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Total ▪ Neurologic AEs and TEAEs ▪ Psychiatric AEs and TEAEs ▪ Gastrointestinal AEs and TEAEs ▪ Renal AEs and TEAEs ▪ Bone-related AEs and TEAEs ▪ Cardiovascular AEs and TEAEs ○ AIDS-defining conditions ○ Deaths ○ Drug discontinuation <ul style="list-style-type: none"> ▪ Total ▪ Due to AEs 	<ul style="list-style-type: none"> • Outcomes other than those mentioned in the inclusion criteria
<p>Time</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Publication time limit was from January 1, 2008 	<ul style="list-style-type: none"> • Studies published before January 1, 2008
<p>Study design</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized controlled trials 	<ul style="list-style-type: none"> • Editorial • Letters • Notes • Commentaries

		<ul style="list-style-type: none"> • Reviews • Case series • Case-reports • Case-control studies • Cohort studies • Observational studies • nRCT studies
<p>Abbreviations: AE, Adverse event; CD4, Cluster of differentiation 4; HIV, Human Immunodeficiency Virus; RNA, Ribonucleic acid; RCT, Randomized controlled trial, SAE, Serious adverse event; TEAE, Treatment-emergent adverse event</p> <p>Notes: *, Although the focus was on adults, the population that included patients with an age of ≥12, 13, 14, 15, and 16 years was also considered in alternative analyses in the NMA.</p>		

A pesquisa foi efetuada em mais que uma base de dados, incluindo também conferencias e outras fontes (tabela 7).

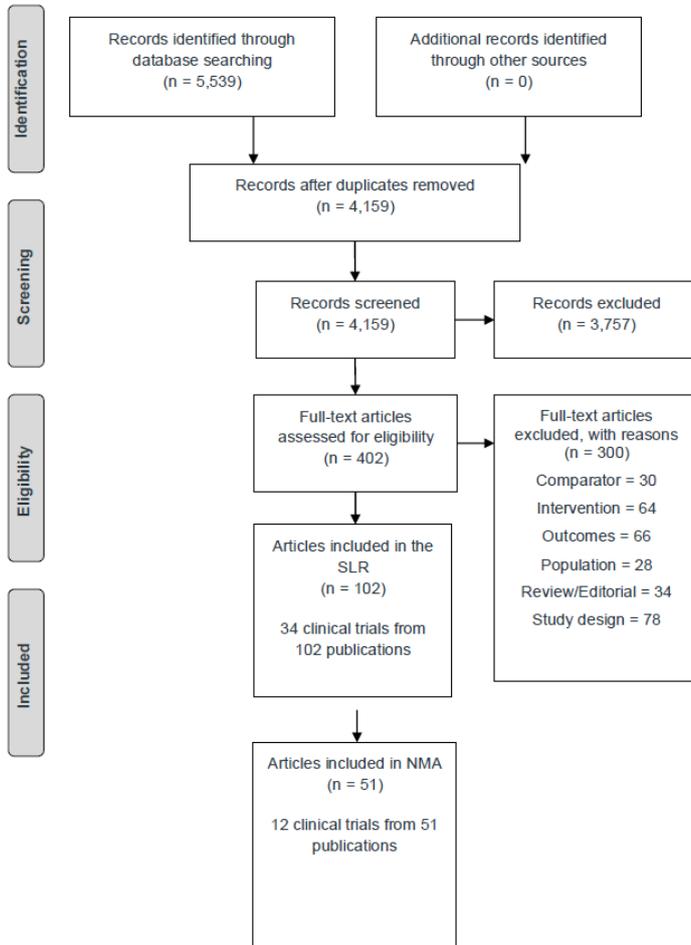
Tabela 7 – Fontes da informação utilizadas para a revisão sistemática da literatura

Electronic Literature Database
<ul style="list-style-type: none"> • Embase, Embase In-process (via Ovid) • MEDLINE®, MEDLINE® In-Process (via Ovid) • CENTRAL (via Ovid)
Conferences
<ul style="list-style-type: none"> • IDWeek 2019, 2020 and 2021 • EACS 2019 and 2021 (this conference is held every other year) • IAS 2019 and 2021 • Drug Therapy in HIV Infection (“Glasgow Meeting”) 2020
Other Sources
<ul style="list-style-type: none"> • Hand-searching of the bibliography list of relevant SLRs/meta-analysis identified by database searches (published since 2016)
<p>Abbreviations: CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials; EACS, European AIDS Conference; Human Immunodeficiency Virus; IAS, International AIDS Conference; IDWeek, Infectious Disease Week; MEDLINE, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online HIV; SLR, systematic literature review</p>

A avaliação da qualidade e risco de enviesamento, tal como a extração dos dados foi realizada de forma adequada.

Fluxograma PRISMA

A figura seguinte mostra o fluxograma PRISMA que resultou da revisão sistemática da literatura realizada.



Estudos selecionados

Após a pesquisa foram incluídos 34 ensaios clínicos randomizados (tabela 8).

Tabela 8 – Estudos selecionados na Revisão Sistemática da Literatura

Delstrigo (Doravirina + Lamivudina + Tenofovir)

Author Year	Trial Name	Linked studies	Intervention/Comparator	Fixed Dose Combination	Background therapy	Trial Phase	Blinding
Orkin_2019(8)	DRIVE-AHEAD/ MK-1439A Protocol 021	(24, 25)	Doravirine 100 mg	FDC of all three drugs (DOR/3TC/TDF)	Lamivudine: 300 mg Tenofovir Disoproxil Fumarate: 300 mg	Phase 3	Double-blind
			Efavirenz 600 mg	FDC of all three drugs (EFV/FTC/TDF)	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir Disoproxil Fumarate: 300 mg		
Molina_2011(26)	ECHO	(27)	Rilpivirine 25 mg	FDC of background therapy (TDF/FTC) only	Tenofovir Disoproxil Fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg	Phase 3	Double-blind
			Efavirenz 600 mg	FDC of background therapy (TDF/FTC) only	Tenofovir Disoproxil Fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Raffi_2013(28)	SPRING-2	(29-32)	Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapies (ABC/3TC or TDF/FTC) only	Tenofovir Disoproxil Fumarate: NR Emtricitabine: NR Abacavir: NR Lamivudine: NR	Phase 3	Double-blind
			Raltegravir 400 mg	FDC of background therapies (ABC/3TC or TDF/FTC) only	Tenofovir Disoproxil Fumarate: NR Emtricitabine: NR Abacavir: NR Lamivudine: NR		
Sax_2017(33)	GS-US-380-1490	(34-36)	Bictegravir 50 mg	FDC of all three drugs (BIC/FTC/TAF)	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir Alafenamide: 25 mg	Phase 3	Double-blind
			Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapy (FTC/TAF) only	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir Alafenamide: 25 mg		
Markowitz_2007(9)	Protocol 004	(37-39)	Raltegravir 100 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg	Phase 2	Double-blind
			Raltegravir 200 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		
			Raltegravir 400 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		

Author Year	Trial Name	Linked studies	Intervention/Comparator	Fixed Dose Combination	Background therapy	Trial Phase	Blinding
			Raltegravir 600 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		
			Efavirenz 600 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		
			Raltegravir 100-600 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		
Gallant_2017(40)	GS-US-380-1489	(34, 41-44)	Bictegravir 50 mg	FDC of all three drugs (BIC/FTC/TAF)	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir alafenamide: 25 mg	Phase 3	Double-blind
			Dolutegravir 50 mg	FDC of all three drugs (DTG/ABC/3TC)	Abacavir: 600 mg Lamivudine: 300 mg		
Lennox_2009(45)	STARTMRK	(46-53)	Raltegravir 400 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg	Phase 3	Double-blind
			Efavirenz 600 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Clotet_2014(54)	Flamingo	(55-58)	Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapies (ABC/3TC or TDF/FTC) only	Tenofovir disoproxil fumarate plus Emtricitabine: NR Abacavir plus Lamivudine: NR	Phase 3b	Open-label
			Darunavir 800 mg	FDC of background therapies (ABC/3TC or TDF/FTC) only	Ritonavir: 100 mg Tenofovir disoproxil fumarate plus Emtricitabine: NR Abacavir plus Lamivudine: NR		
Lennox_2014(10)	ACTG Study A5257	NL	Raltegravir 400 mg	FDC of background therapy (TDF/FTC) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg	Phase 3	Open-label
			Darunavir 800 mg	FDC of background therapy (TDF/FTC) only	Ritonavir: 800 mg Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Lunzen_2012(14)	ING112276 (SPRING-1)	(59)	Dolutegravir 10 mg	FDC of background therapies (TDF/FTC or ABC/3TC) only	Tenofovir disoproxil fumarate + Emtricitabine: NR Abacavir + Lamivudine: NR	Phase 2b	Double-blind

Delstrigo (Doravirina + Lamivudina + Tenofovir)

Author_Year	Trial Name	Linked studies	Intervention/Comparator	Fixed Dose Combination	Background therapy	Trial Phase	Blinding
			Dolutegravir 25 mg	FDC of background therapies (TDF/FTC or ABC/3TC) only	Tenofovir disoproxil fumarate + Emtricitabine: NR Abacavir + Lamivudine: NR		
			Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapies (TDF/FTC or ABC/3TC) only	Tenofovir disoproxil fumarate + Emtricitabine: NR Abacavir + Lamivudine: NR		
			Efavirenz 600 mg	FDC of background therapies (TDF/FTC or ABC/3TC) only	Tenofovir disoproxil fumarate + Emtricitabine: NR Abacavir + Lamivudine: NR		
Walmsley_2013(60)	SINGLE	(61-63)	Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapy (ABC/3TC) only	Abacavir: 600 mg Lamivudine: 300 mg	Phase 3	Double-blind
			Efavirenz 600 mg	FDC of all three drugs (EFV/TDF/FTC)	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Cohen_2014(64)	STaR (GS-US-264-0110)	(65-68)	Rilpivirine 25 mg	FDC of all three drugs (RPV/FTC/TDF)	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg	Phase 3b	Open-label
			Efavirenz 600 mg	FDC of all three drugs (EFV/FTC/TDF)	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg		
Cahn_2017(69)	ONCEMRK	(70, 71)	Raltegravir 1200 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF)	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg	Phase 3	Double-blind
			Raltegravir 400 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF)	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Charles_2019(72)	NAMSAL ANRS 12313 trial	(73, 74)	Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapy (TDF/3TC) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg	Phase 3	Open-label
			Efavirenz 400 mg	FDC of background therapy (TDF/3TC) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		
Kintu_2020(75)	DolPHIN-2	(76)	Dolutegravir 50 mg	NR	Generic tenofovir disoproxil fumarate: 300mg Emtricitabine: 200 mg	Phase 3	Open-label

Author_Year	Trial Name	Linked studies	Intervention/Comparator	Fixed Dose Combination	Background therapy	Trial Phase	Blinding
			Efavirenz 600 mg	FDC of EFV/TDF only	Lamivudine: 300 mg Generic tenofovir disoproxil fumarate: 300mg Emtricitabine: 200 mg Lamivudine: 300 mg		
Lockman_2021(77)	IMPAACT 2010/VESTED	(78-80)	Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapy (FTC/TAF) only	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir alafenamide fumarate: 25 mg	Phase 3	Open-label
			Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg		
			Efavirenz 600 mg	FDC of all three drugs (EFV/FTC/TDF)	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg		
Eron_2011(81)	QDMRK (MK-0518 protocol 071)	NL	Raltegravir 400 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg	Phase 3	Double-blind
			Raltegravir 800 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Sax_2017(15)	GS-US-141-1475	NL	Bictegravir 75 mg	FDC of background therapy (FTC/TAF) only	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir alafenamide: 25 mg	Phase 2	Double-blind
			Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapy (FTC/TAF) only	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir alafenamide: 25 mg		
Bracchi_2021(20)	NR	(82)	Raltegravir 400 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 200 mg Emtricitabine: 245mg	Phase 4	Open-label
			Dolutegravir 50 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 200 mg Emtricitabine: 245mg		
Amin_2014(83)	ENCORE1	(84-88)	Efavirenz 400 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg	Phase 3	Double-blind

Delstrigo (Doravirina + Lamivudina + Tenofovir)

Author_Year	Trial Name	Linked studies	Intervention/Comparator	Fixed Dose Combination	Background therapy	Trial Phase	Blinding
			Efavirenz 600 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Le_2020(89)	NR	NL	Raltegravir	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: NR Emtricitabine: NR	NR	Open-label
			Efavirenz	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: NR Emtricitabine: NR		
Venter_2019(90)	ADVANCE	(91-99)	Dolutegravir 50 mg + Tenofovir alafenamide 25 mg	FDC of background therapy (FTC/TAF) only	Tenofovir alafenamide: 25 mg Emtricitabine: 200 mg and	Phase 3	Open-label
			Dolutegravir 50 mg + Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg, Emtricitabine: 200 mg		
			Efavirenz 600 mg	FDC of background therapy (EFV/FTC/TDF) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Serrano-Villar_2016(21)	NR	NL	Efavirenz	FDC of all three drugs (EFV/FTC/TDF)	Tenofovir disoproxil fumarate: NR Emtricitabine: NR	Phase 4	Open-label
			Maraviroc and raltegravir	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Tenofovir disoproxil fumarate: NR Emtricitabine: NR		
Joao_2020(22)	NICHD P1081	(100)	Efavirenz 600 mg	NR	Lamivudine: 150 mg Zidovudine: 300 mg Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate: NR	Phase 4	Open-label
			Raltegravir 400 mg	NR	Lamivudine: 150 mg Zidovudine: 300 mg Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate: NR		

Author_Year	Trial Name	Linked studies	Intervention/Comparator	Fixed Dose Combination	Background therapy	Trial Phase	Blinding
					Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate: NR		
Atwine_2020(16)	The RIFAVIRENZ trial	NL	Efavirenz 600 mg (R10EFV600)	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: NR Lamivudine: NR	Phase 2	Open-label
			Efavirenz 600 mg (R20EFV600)	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: NR Lamivudine: NR		
			Efavirenz 800 mg (R20EFV800)	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: NR Lamivudine: NR		
Cook_2016(101)	NR	NL	Efavirenz 600 mg	FDC of all three drugs (EFV/FTC/TDF)	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg	NR	NR
			Raltegravir 400 mg + Darunavir 600 mg + Ritonavir 100 mg	NR	NR		
Pozniak_2010(17)	TMC278-C204	(102)	Rilpivirine 25 mg	FDC of background therapies (AZT/3TC) or (TDF/FTC) only	Zidovudine/lamivudine: NR Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: NR	Phase 2b	Double-blind
			Rilpivirine 75 mg	FDC of background therapies (AZT/3TC) or (TDF/FTC) only	Zidovudine/lamivudine: NR Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: NR		
			Rilpivirine 150 mg	FDC of background therapies (AZT/3TC) or (TDF/FTC) only	Zidovudine/lamivudine: NR Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: NR		
			Rilpivirine 25 or 75 or 150 mg	FDC of background therapies (AZT/3TC) or (TDF/FTC) only	Zidovudine/lamivudine: NR Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: NR		
			Efavirenz	FDC of background therapies (AZT/3TC) or (TDF/FTC) only	Zidovudine/lamivudine: NR Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: NR		

Delstrigo (Doravirina + Lamivudina + Tenofovir)

Author_Year	Trial Name	Linked studies	Intervention/Comparator	Fixed Dose Combination	Background therapy	Trial Phase	Blinding
Chen_2020(23)	NR	(103)	Efavirenz 400 mg	NR	Tenofovir Disoproxil Fumarate: 200 mg Lamivudine: 300 mg	Phase 4	Open-label
			Efavirenz 600 mg	NR	Tenofovir Disoproxil Fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		
De Castro_2021(104)	ANRS 12 300 Replate TB 2	(105)	Efavirenz 600 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Tenofovir Disoproxil Fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg	Phase 3	Open-label
			Raltegravir 400 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Tenofovir Disoproxil Fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		
Karris_2017(18)	CCTG 589 study	NL	Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg + Raltegravir 400 mg	NR	NR	Phase 2	Open-label
			Efavirenz 600 mg	FDC of all three drugs (EFV/TDF/FTC)	Tenofovir Disoproxil Fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Mussini_2019(106)	PRADAR study	NL	Raltegravir 400 mg	FDC of background therapy (ABC/3TC) only	Abacavir/Lamivudine: 600/300 mg	Phase 3	Open-label
			Darunavir/ritonavir 800/100 mg	FDC of background therapy (ABC/3TC) only	Abacavir/Lamivudine: 600/300 mg		
Grinsztejn_2014(19)	ANRS 12 180 Replate Tuberculosis trial	(107, 108)	Efavirenz 600 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 245 mg Lamivudine: 300 mg	Phase 2	Open-label
			Raltegravir 400 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 245 mg Lamivudine: 300 mg		
			Raltegravir 800 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 245 mg Lamivudine: 300 mg		
Dooley_2020(109)	INSPIRING	NL	Dolutegravir 50 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate/ Emtricitabine/ lamivudine/ abacavir/	Phase 3	Open-label

Author_Year	Trial Name	Linked studies	Intervention/Comparator	Fixed Dose Combination	Background therapy	Trial Phase	Blinding
					zidovudine/ stavudine/ didanosine: NR		
			Efavirenz 600 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate/ Emtricitabine/ lamivudine/ abacavir/ zidovudine/ stavudine/ didanosine: NR		
Cohen_2011(110)	THRIVE	(111)	Rilpivirine 25 mg	NR	Tenofovir-disoproxil-fumarate plus emtricitabine: NR Zidovudine plus lamivudine: NR Abacavir plus lamivudine: NR	Phase 3	Quadruple
			Efavirenz 600 mg	NR	Tenofovir-disoproxil-fumarate plus emtricitabine: NR Zidovudine plus lamivudine: NR Abacavir plus lamivudine: NR		

Abbreviations: ABC, Abacavir; BIC, Bictegravir; DTG, Dolutegravir; DOR, Doravirine; EFV, Efavirenz; FDC, Fixed dose combination; FTC, Emtricitabine; NL, Not linked; NR, Not reported; 3TC, Lamivudine; TAF, Tenofovir alafenamide; TDF, Tenofovir-disoproxil-fumarate; AZT, Zidovudine

Qualidade dos estudos

A tabela 9 mostra a avaliação da qualidade dos estudos da revisão sistemática da literatura. Será de notar que 31 estudos são de elevada qualidade, 2 de baixa qualidade e 1 de risco intermédio.

Tabela 9 – Avaliação da qualidade dos estudos

Author_ Year	Selection bias: Random sequence generation	Selection bias: Allocation concealment.	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Reporting bias	Other bias	Overall risk
Orkin_2019(8)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Molina_2011(26)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Raffi_2013(28)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Sax_2017(33)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Markowitz_2007(9)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Gallant_2017(40)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Lennox_2009(45)	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Clotet_2014(54)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Lennox_2014(10)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Lunzen_2012(14)	Low risk	Low risk	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Walmsley_2013(60)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Cohen_2014(64)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Cahn_2017(69)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Charles_2019(72)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Kintu_2020(75)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Lockman_2021(77)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Eron_2011(81)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Sax_2017(15)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Bracchi_2021(20)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Amin_2014(83)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Le_2020(89)	Unclear	Unclear	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Venter_2019(90)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Serrano-Villar_2016(21)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Joao_2020(22)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Atwine_2020(16)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Cook_2016(101)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk

Pozniak_2010(17)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Chen_2020(23)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
De Castro_2021(104)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Karris_2017(18)	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
Mussini_2019(106)	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
Grinsztejn_2014(19)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Dooley_2020(109)	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Cohen_2011(110)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Meta-análise em rede

Para a realização da meta-análise em rede é referido que foi avaliada a possibilidade de realizar uma rede, sendo incluídos 12 estudos. Não foram indicados os motivos para exclusão dos restantes estudos.

A tabela 10 mostra os estudos incluídos na meta-análise em rede.

Tabela 10 – Estudos incluídos na meta-análise em rede

Delstrigo (Doravirina + Lamivudina + Tenofovir)

Author_Year	Trial Name	Intervention/Comparator	Fixed dose combination	Background therapy	Trial Phase	Blinding
Orkin_2019(8)	DRIVE-AHEAD/ MK-1439A Protocol 021	Doravirine 100 mg	FDC of all three drugs (DOR/3TC/TDF)	Lamivudine: 300 mg Tenofovir Disoproxil Fumarate: 300 mg	Phase 3	Double-blind
		Efavirenz 600 mg	FDC of all three drugs (EFV/FTC/TDF)	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir Disoproxil Fumarate: 300 mg		
Molina_2011(26)	ECHO	Rilpivirine 25 mg	FDC of background therapy (TDF/FTC) only	Tenofovir Disoproxil Fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg	Phase 3	Double-blind
		Efavirenz 600 mg	FDC of background therapy (TDF/FTC) only	Tenofovir Disoproxil Fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Raffi_2013(28)	SPRING-2	Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapies (ABC/3TC or TDF/FTC) only	Tenofovir Disoproxil Fumarate: NR Emtricitabine: NR Abacavir: NR Lamivudine: NR	Phase 3	Double-blind
		Raltegravir 400 mg	FDC of background therapies (ABC/3TC or TDF/FTC) only	Tenofovir Disoproxil Fumarate: NR Emtricitabine: NR Abacavir: NR Lamivudine: NR		
Sax_2017(33)	GS-US-380-1490	Bictegravir 50 mg	FDC of all three drugs (BIC/FTC/TAF)	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir Alafenamide: 25 mg	Phase 3	Double-blind
		Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapy (FTC/TAF) only	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir Alafenamide: 25 mg		
Markowitz_2007(9)	Protocol 004	Raltegravir 100 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg	Phase 2	Double-blind
		Raltegravir 200 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		

Author_Year	Trial Name	Intervention/Comparator	Fixed dose combination	Background therapy	Trial Phase	Blinding
		Raltegravir 400 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		
		Raltegravir 600 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		
		Efavirenz 600 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		
		Raltegravir 100-600 mg	NR	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Lamivudine: 300 mg		
Gallant_2017(40)	GS-US-380-1489	Bictegravir 50 mg	FDC of all three drugs (BIC/FTC/TAF)	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir alafenamide: 25 mg	Phase 3	Double-blind
		Dolutegravir 50 mg	FDC of all three drugs (DTG/ABC/3TC)	Abacavir: 600 mg Lamivudine: 300 mg		
Lennox_2009(45)	STARTMRK	Raltegravir 400 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg	Phase 3	Double-blind
		Efavirenz 600 mg	FDC of background therapy (FTC/TDF) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Clotet_2014(54)	Flamingo	Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapies (ABC/3TC or TDF/FTC) only	Tenofovir disoproxil fumarate plus Emtricitabine: NR Abacavir plus lamivudine: NR	Phase 3b	Open label
		Darunavir 800 mg	FDC of background therapies (ABC/3TC or TDF/FTC) only	Ritonavir: 100 mg Tenofovir disoproxil fumarate plus Emtricitabine: NR Abacavir plus lamivudine: NR		

Delstrigo (Doravirina + Lamivudina + Tenofovir)

Author_Year	Trial Name	Intervention/Comparator	Fixed dose combination	Background therapy	Trial Phase	Blinding
Lennox_2014(10)	ACTG Study A5257	Raltegravir 400 mg	FDC of background therapy (TDF/FTC) only	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg	Phase 3	Open label
		Darunavir 800 mg	FDC of background therapy (TDF/FTC) only	Ritonavir: 800 mg Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Lunzen_2012(14)	ING112276 (SPRING-1)	Dolutegravir 10 mg	FDC of background therapies (TDF/FTC or ABC/3TC) only	Tenofovir disoproxil fumarate + Emtricitabine: NR Abacavir + lamivudine: NR	Phase 2b	Double-blind
		Dolutegravir 25 mg	FDC of background therapies (TDF/FTC or ABC/3TC) only	Tenofovir disoproxil fumarate + Emtricitabine: NR Abacavir + lamivudine: NR		
		Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapies (TDF/FTC or ABC/3TC) only	Tenofovir disoproxil fumarate + Emtricitabine: NR Abacavir + lamivudine: NR		
		Efavirenz 600 mg	FDC of background therapies (TDF/FTC or ABC/3TC) only	Tenofovir disoproxil fumarate + Emtricitabine: NR Abacavir + lamivudine: NR		
Walmsley_2013(60)	SINGLE	Dolutegravir 50 mg	FDC of background therapy (ABC/3TC) only	Abacavir: 600 mg Lamivudine: 300 mg	Phase 3	Double-blind
		Efavirenz 600 mg	FDC of all three drugs (EFV/TDF/FTC)	Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg Emtricitabine: 200 mg		
Cohen_2014(64)	The Single Tablet Regimen	Rilpivirine 25 mg	FDC of all three drugs (RPV/FTC/TDF)	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg	Phase 3b	Open label

Author_Year	Trial Name	Intervention/Comparator	Fixed dose combination	Background therapy	Trial Phase	Blinding
	(STaR) (GS-US-264-0110)	Efavirenz 600 mg	FDC of all three drugs (EFV/FTC/TDF)	Emtricitabine: 200 mg Tenofovir disoproxil fumarate: 300 mg		

Abbreviations: ABC, Abacavir; BIC, Bictegravir; DOR, Doravirine; DTG, Dolutegravir; EFV, Efavirenz; FDC, Fixed dose combination; FTC, Emtricitabine; 3TC, Lamivudine; RPV, Rilpivirine; TAF, Tenofovir alafenamide; TDF, Tenofovir disoproxil fumarate

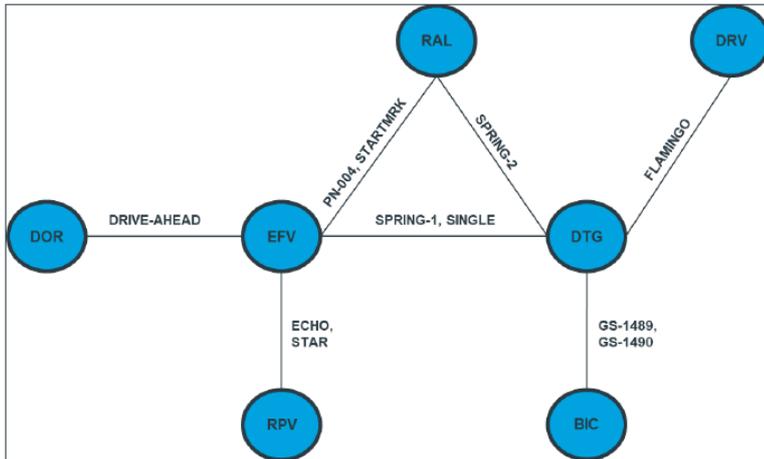
Análise estatística

A análise estatística da meta-análise foi realizada pelo método Bayesiano, sendo utilizada uma metodologia de efeitos randomizado e fixa. Os resultados foram analisados para cada outcome, com métodos emparelhados.

Resultados

Cópias de RNA de HIV-1 < 50 / ml às 48 semanas

A figura seguinte apresenta a rede formada na meta-análise realizada.



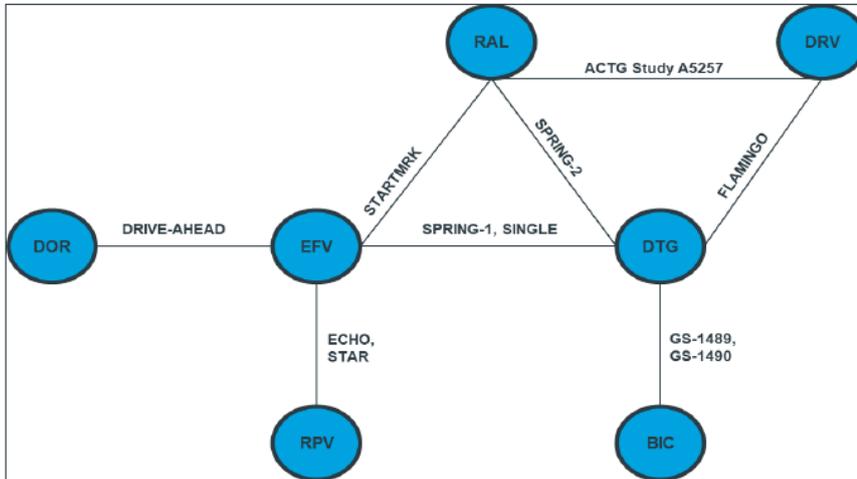
A tabela 11 mostra os resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções.

Tabela 11 – Resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções para a redução do número de cópias de RNA HIV 1 para < 50 cópias/mL às 48 semanas.

	Raltegravir	Efavirenz	Rilpivirine	Dolutegravir	Darunavir	Bictegravir	Doravirine
Raltegravir	1 (1,1)	1.38 (0.99,1.92)	1.17 (0.76,1.80)	0.79 (0.57,1.09)	1.46 (0.78,2.73)	1.06 (0.63,1.79)	1.08 (0.64,1.78)
Efavirenz	0.72 (0.52,1.01)	1 (1,1)	0.85 (0.65,1.12)	0.57 (0.42,0.78)	1.05 (0.57,1.96)	0.76 (0.46,1.28)	0.78 (0.53,1.14)
Rilpivirine	0.85 (0.55,1.31)	1.18 (0.90,1.55)	1 (1,1)	0.67 (0.44,1.02)	1.24 (0.63,2.44)	0.90 (0.50,1.61)	0.92 (0.57,1.47)
Dolutegravir	1.26 (0.91,1.75)	1.74 (1.28,2.38)	1.48 (0.98,2.25)	1 (1,1)	1.83 (1.09,3.17)	1.33 (0.89,2.02)	1.36 (0.83,2.22)
Darunavir	0.69 (0.37,1.28)	0.95 (0.51,1.75)	0.81 (0.41,1.58)	0.55 (0.32,0.92)	1 (1,1)	0.73 (0.37,1.41)	0.74 (0.36,1.52)
Bictegravir	0.95 (0.56,1.59)	1.31 (0.78,2.18)	1.11 (0.62,1.98)	0.75 (0.50,1.12)	1.38 (0.71,2.71)	1 (1,1)	1.02 (0.53,1.93)
Doravirine	0.93 (0.56,1.55)	1.28 (0.87,1.89)	1.09 (0.68,1.75)	0.74 (0.45,1.21)	1.35 (0.66,2.82)	0.98 (0.52,1.87)	1 (1,1)

Cópias de RNA de HIV-1 < 50 / ml às 96 semanas

A figura seguinte apresenta a rede formada na meta-análise realizada.



A tabela 12 mostra os resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções.

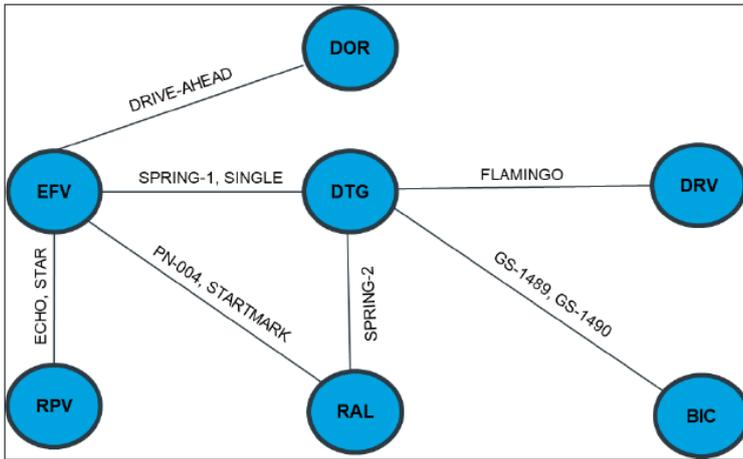
Tabela 12 – Resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções para a redução do número de cópias de RNA HIV 1 para < 50 cópias/mL às 96 semanas.

	Raltegravir	Efavirenz	Rilpivirine	Dolutegravir	Darunavir	Bictegravir	Doravirine
Raltegravir	1 (1,1)	1.23 (0.91,1.65)	1.12 (0.77,1.65)	0.78 (0.61,1.00)	1.66 (1.20,2.29)	0.95 (0.63,1.44)	1.00 (0.63,1.56)
Efavirenz	0.81 (0.61,1.10)	1 (1,1)	0.91 (0.72,1.16)	0.64 (0.49,0.83)	1.35 (0.92,1.99)	0.77 (0.51,1.18)	0.81 (0.58,1.14)
Rilpivirine	0.89 (0.61,1.31)	1.09 (0.86,1.39)	1 (1,1)	0.70 (0.49,0.99)	1.48 (0.93,2.34)	0.84 (0.52,1.37)	0.89 (0.59,1.35)
Dolutegravir	1.28 (1.00,1.65)	1.57 (1.21,2.05)	1.44 (1.01,2.06)	1 (1,1)	2.12 (1.54,2.94)	1.21 (0.87,1.69)	1.28 (0.83,1.96)
Darunavir	0.60 (0.44,0.83)	0.74 (0.50,1.09)	0.68 (0.43,1.07)	0.47 (0.34,0.65)	1 (1,1)	0.57 (0.36,0.91)	0.60 (0.36,1.00)
Bictegravir	1.06 (0.70,1.60)	1.30 (0.85,1.98)	1.18 (0.73,1.93)	0.82 (0.59,1.15)	1.75 (1.10,2.77)	1 (1,1)	1.05 (0.61,1.81)
Doravirine	1.00 (0.64,1.58)	1.23 (0.88,1.73)	1.13 (0.74,1.71)	0.78 (0.51,1.21)	1.66 (1.00,2.79)	0.95 (0.55,1.64)	1 (1,1)

Contagem de células CD4+ às 48 semanas

A figura seguinte apresenta a rede formada na meta-análise realizada.

Delstrigo (Doravirina + Lamivudina + Tenofovir)



A tabela 13 mostra os resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções.

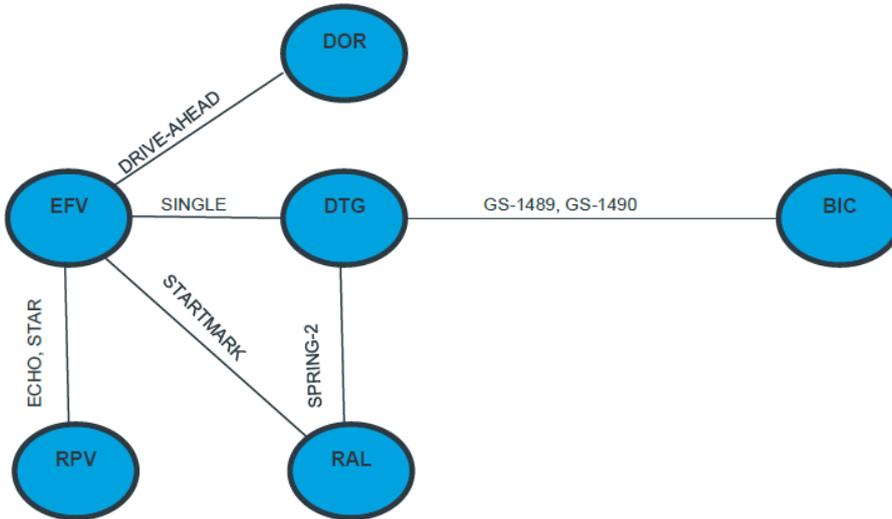
Tabela 13 – Resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções para a variação das células CD4+ às 48 semanas.

	Darunavir	Doravirine	Rilpivirine	Dolutegravir	Raltegravir	Bictegravir	Efavirenz
Darunavir	0 (0,0)	-0.18 (-44.23, 42.77)	-1.87 (-41.37, 37.22)	-23.94 (-55.49, 6.55)	-22.88 (-59.24, 12.76)	-11.87 (-48.26, 24.45)	8.39 (-27.97, 43.68)

	Darunavir	Doravirine	Rilpivirine	Dolutegravir	Raltegravir	Bictegravir	Efavirenz
Doravirine	0.18 (-42.77, 44.23)	0 (0,0)	-1.90 (-32.15, 28.75)	-24.03 (-56.56, 8.80)	-22.77 (-54.16, 8.00)	-11.68 (-49.18, 26.09)	8.37 (-17.79, 34.42)
Rilpivirine	1.87 (-37.22, 41.37)	1.90 (-28.75, 32.15)	0 (0,0)	-22.11 (-47.31, 2.94)	-20.97 (-44.41, 2.58)	-9.90 (-41.55, 22.18)	10.11 (-6.09, 26.22)
Dolutegravir	23.94 (-6.55, 55.49)	24.03 (-8.80, 56.56)	22.11 (-2.94, 47.31)	0 (0,0)	1.20 (-18.60, 20.64)	12.25 (-7.53, 32.14)	32.32 (12.48, 51.85)
Raltegravir	22.88 (-12.76, 59.24)	22.77 (-8.00, 54.16)	20.97 (-2.58, 44.41)	-1.20 (-20.64, 18.60)	0 (0,0)	11.18 (-17.17, 38.84)	31.07 (13.83, 48.53)
Bictegravir	11.87 (-24.45, 48.26)	11.68 (-26.09, 49.18)	9.90 (-22.18, 41.55)	-12.25 (-32.14, 7.53)	-11.18 (-38.84, 17.17)	0 (0,0)	19.90 (-7.57, 47.51)
Efavirenz	-8.39 (-43.68, 27.97)	-8.37 (-34.42, 17.79)	-10.11 (-26.22, 6.09)	-32.32 (-51.85, -12.48)	-31.07 (-48.53, -13.83)	-19.90 (-47.51, 7.57)	0 (0,0)

Contagem de células CD4+ às 96 semanas

A figura seguinte apresenta a rede formada na meta-análise realizada.



A tabela 14 mostra os resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções.

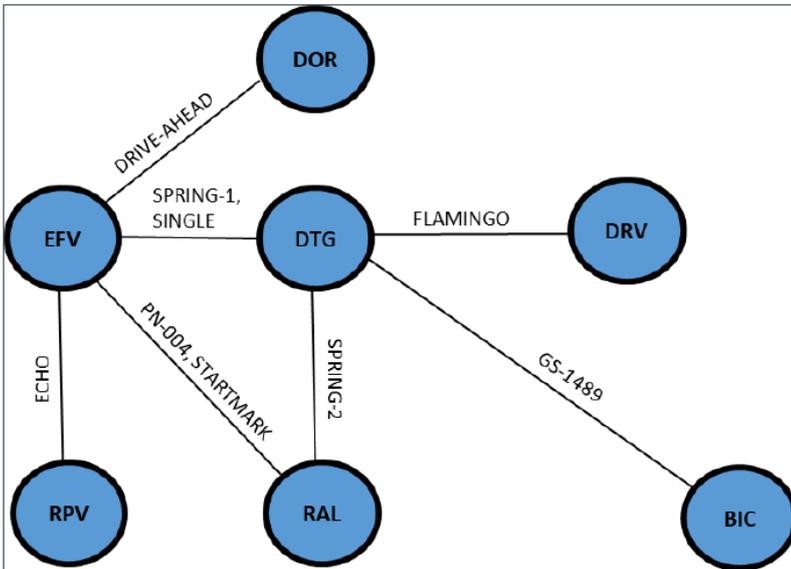
Tabela 14 – Resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções para a variação das células CD4+ às 96 semanas.

	Efavirenz	Bictegravir	Rilpivirine	Dolutegravir	Raltegravir	Doravirine
Efavirenz	1 (1,1)	2.70 (-31.62,37.38)	-3.06 (-22.61,16.37)	-25.74 (-49.49,-1.54)	-17.28 (-39.86,5.37)	-11.28 (-44.34,21.56)

	Efavirenz	Bictegravir	Rilpivirine	Dolutegravir	Raltegravir	Doravirine
Bictegravir	-2.70 (-37.38,31.62)	1 (1,1)	-5.69 (-45.58,33.52)	-28.33 (-53.57,-3.26)	-19.91 (-54.47,14.19)	-13.95 (-61.65,33.42)
Rilpivirine	3.06 (-16.37,22.61)	5.69 (-33.52,45.58)	1 (1,1)	-22.71 (-53.13,8.32)	-14.21 (-43.93,15.60)	-8.19 (-46.56,29.92)
Dolutegravir	25.74 (1.54,49.49)	28.33 (3.26,53.57)	22.71 (-8.32,53.13)	1 (1,1)	8.38 (-15.26,32.14)	14.38 (-26.17,54.88)
Raltegravir	17.28 (-5.37,39.86)	19.91 (-14.19,54.47)	14.21 (-15.60,43.93)	-8.38 (-32.14,15.26)	1 (1,1)	6.08 (-33.95,45.99)
Doravirine	11.28 (-21.56,44.34)	13.95 (-33.42,61.65)	8.19 (-29.92,46.55)	-14.38 (-54.88,26.17)	-6.08 (-45.99,33.95)	1 (1,1)

Eventos adversos às 48 semanas

A figura seguinte apresenta a rede formada na meta-análise realizada.



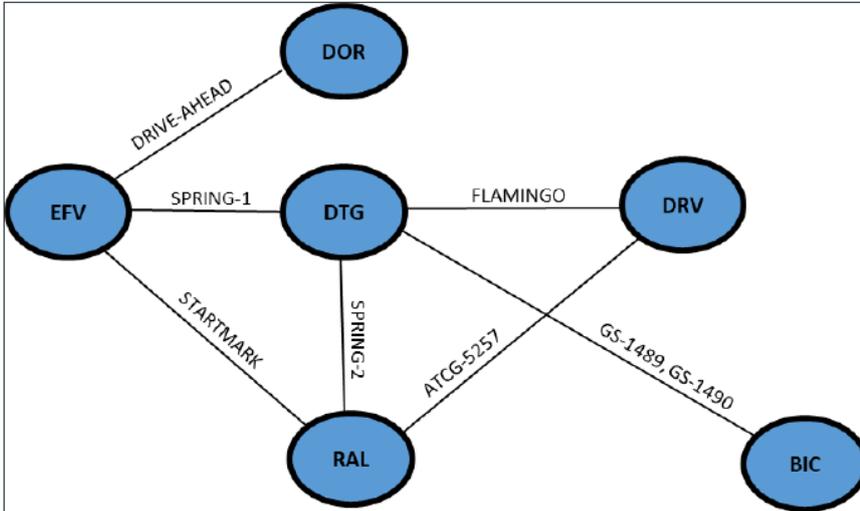
A tabela 15 mostra os resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções.

Tabela 15 – Resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções nos eventos adversos às 48 semanas.

	Efavirenz	Rilpivirine	Dolutegravir	Raltegravir	Bictegravir	Darunavir	Doravirine
Efavirenz	1 (1,1)	1.67 (1.01,2.81)	1.67 (1.15,2.45)	1.82 (1.20,2.79)	2.75 (1.50,5.08)	1.73 (0.92,3.24)	2.04 (1.31,3.23)
Rilpivirine	0.60 (0.36,0.99)	1 (1,1)	1.00 (0.53,1.88)	1.09 (0.56,2.10)	1.64 (0.74,3.62)	1.03 (0.46,2.31)	1.22 (0.62,2.41)
Dolutegravir	0.60 (0.41,0.87)	1.00 (0.53,1.90)	1 (1,1)	1.09 (0.79,1.51)	1.64 (1.02,2.67)	1.03 (0.62,1.70)	1.22 (0.68,2.21)
Raltegravir	0.55 (0.36,0.83)	0.92 (0.48,1.79)	0.92 (0.66,1.27)	1 (1,1)	1.51 (0.85,2.70)	0.95 (0.52,1.73)	1.12 (0.60,2.08)
Bictegravir	0.36 (0.20,0.67)	0.61 (0.28,1.35)	0.61 (0.38,0.98)	0.66 (0.37,1.18)	1 (1,1)	0.63 (0.31,1.26)	0.74 (0.35,1.58)
Darunavir	0.58 (0.31,1.09)	0.97 (0.43,2.19)	0.97 (0.59,1.60)	1.05 (0.58,1.92)	1.59 (0.80,3.19)	1 (1,1)	1.18 (0.55,2.57)
Doravirine	0.49 (0.31,0.76)	0.82 (0.42,1.62)	0.82 (0.45,1.47)	0.89 (0.48,1.66)	1.34 (0.63,2.87)	0.85 (0.39,1.83)	1 (1,1)

Eventos adversos às 96 semanas

A figura seguinte apresenta a rede formada na meta-análise realizada.



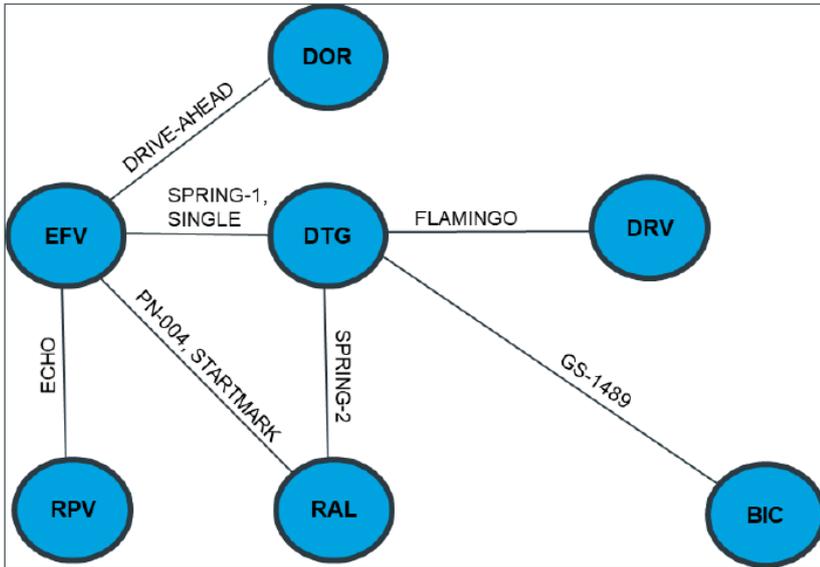
A tabela 16 mostra os resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções

Tabela 16 – Resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções nos eventos adversos às 96 semanas.

	Efavirenz	Dolutegravir	Raltegravir	Bictegravir	Darunavir	Doravirine
Efavirenz	1 (1,1)	1.74 (0.79,4.07)	2.00 (0.94,4.53)	2.13 (0.88,5.37)	1.66 (0.76,3.85)	1.82 (1.09,3.10)
Dolutegravir	0.57 (0.25,1.26)	1 (1,1)	1.15 (0.83,1.59)	1.22 (0.82,1.81)	0.95 (0.67,1.37)	1.05 (0.39,2.71)
Raltegravir	0.50 (0.22,1.06)	0.87 (0.63,1.21)	1 (1,1)	1.06 (0.63,1.78)	0.83 (0.66,1.04)	0.91 (0.35,2.29)
Bictegravir	0.47 (0.19,1.14)	0.82 (0.55,1.22)	0.94 (0.56,1.58)	1 (1,1)	0.78 (0.46,1.33)	0.86 (0.30,2.42)
Darunavir	0.60 (0.26,1.31)	1.05 (0.73,1.50)	1.20 (0.96,1.50)	1.28 (0.75,2.19)	1 (1,1)	1.10 (0.41,2.82)
Doravirine	0.55 (0.32,0.91)	0.95 (0.37,2.56)	1.09 (0.44,2.86)	1.16 (0.41,3.36)	0.91 (0.35,2.43)	1 (1,1)

Eventos adversos graves às 48 semanas

A figura seguinte apresenta a rede formada na meta-análise realizada.



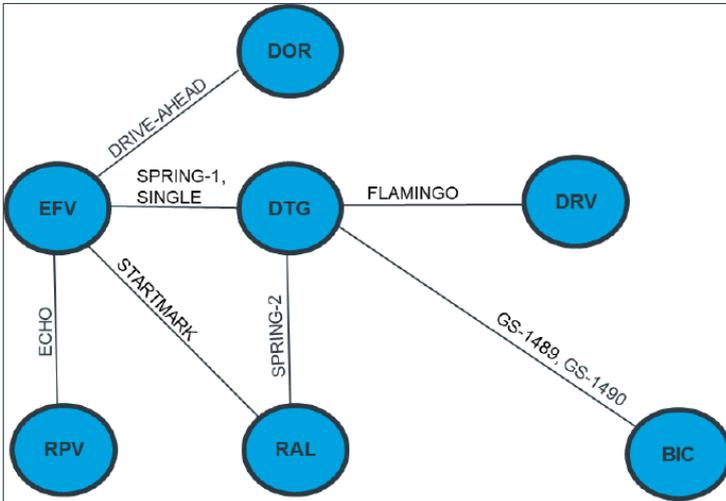
A tabela 17 mostra os resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções.

Tabela 17 – Resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções nos eventos adversos graves às 48 semanas.

	Efavirenz	Rilpivirine	Dolutegravir	Raltegravir	Bictegravir	Darunavir	Doravirine
Efavirenz	1 (1,1)	1.40 (0.80,2.50)	0.98 (0.66,1.46)	0.97 (0.63,1.50)	1.32 (0.63,2.80)	2.11 (0.96,4.81)	1.67 (0.83,3.52)
Rilpivirine	0.72 (0.40,1.25)	1 (1,1)	0.70 (0.35,1.40)	0.70 (0.34,1.42)	0.94 (0.37,2.41)	1.51 (0.57,4.07)	1.20 (0.48,3.03)
Dolutegravir	1.02 (0.69,1.51)	1.43 (0.72,2.86)	1 (1,1)	0.99 (0.65,1.52)	1.34 (0.72,2.55)	2.15 (1.09,4.44)	1.71 (0.76,3.94)
Raltegravir	1.03 (0.67,1.58)	1.44 (0.71,2.95)	1.01 (0.66,1.55)	1 (1,1)	1.36 (0.64,2.92)	2.17 (0.98,5.02)	1.72 (0.75,4.06)
Bictegravir	0.76 (0.36,1.58)	1.06 (0.41,2.70)	0.74 (0.39,1.38)	0.74 (0.34,1.56)	1 (1,1)	1.60 (0.63,4.13)	1.27 (0.45,3.60)
Darunavir	0.47 (0.21,1.04)	0.66 (0.25,1.75)	0.47 (0.23,0.92)	0.46 (0.20,1.02)	0.62 (0.24,1.59)	1 (1,1)	0.79 (0.27,2.32)
Doravirine	0.60 (0.28,1.21)	0.83 (0.33,2.08)	0.59 (0.25,1.31)	0.58 (0.25,1.33)	0.79 (0.28,2.21)	1.26 (0.43,3.73)	1 (1,1)

Eventos adversos graves às 96 semanas

A figura seguinte apresenta a rede formada na meta-análise realizada.



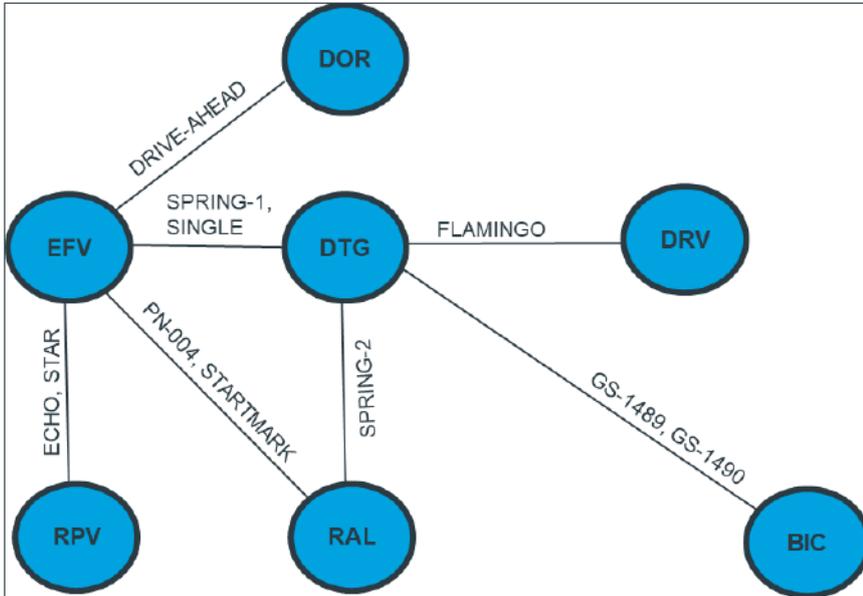
A tabela 18 mostra os resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções.

Tabela 18 – Resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções nos eventos adversos graves às 96 semanas.

	Efavirenz	Dolutegravir	Raltegravir	Bictegravir	Darunavir	Rilpivirine	Doravirine
Efavirenz	1 (1,1)	1.10 (0.78,1.56)	0.88 (0.60,1.29)	0.83 (0.52,1.34)	2.05 (1.05,4.03)	1.09 (0.69,1.74)	1.47 (0.83,2.67)
Dolutegravir	0.91 (0.64,1.28)	1 (1,1)	0.80 (0.55,1.15)	0.76 (0.54,1.05)	1.85 (1.05,3.34)	0.99 (0.56,1.76)	1.34 (0.68,2.63)
Raltegravir	1.14 (0.78,1.66)	1.26 (0.87,1.81)	1 (1,1)	0.95 (0.58,1.55)	2.33 (1.19,4.64)	1.25 (0.68,2.26)	1.68 (0.84,3.37)
Bictegravir	1.20 (0.75,1.94)	1.32 (0.95,1.85)	1.05 (0.64,1.73)	1 (1,1)	2.45 (1.28,4.83)	1.31 (0.67,2.56)	1.77 (0.83,3.77)
Darunavir	0.49 (0.25,0.95)	0.54 (0.30,0.95)	0.43 (0.22,0.84)	0.41 (0.21,0.78)	1 (1,1)	0.53 (0.24,1.20)	0.72 (0.30,1.74)
Rilpivirine	0.91 (0.57,1.45)	1.01 (0.57,1.79)	0.80 (0.44,1.46)	0.76 (0.39,1.48)	1.87 (0.83,4.23)	1 (1,1)	1.35 (0.64,2.86)
Doravirine	0.68 (0.38,1.21)	0.75 (0.38,1.47)	0.60 (0.30,1.19)	0.57 (0.27,1.20)	1.39 (0.57,3.37)	0.74 (0.35,1.56)	1 (1,1)

Interrupção por eventos adversos graves às 48 semanas

A figura seguinte apresenta a rede formada na meta-análise realizada.



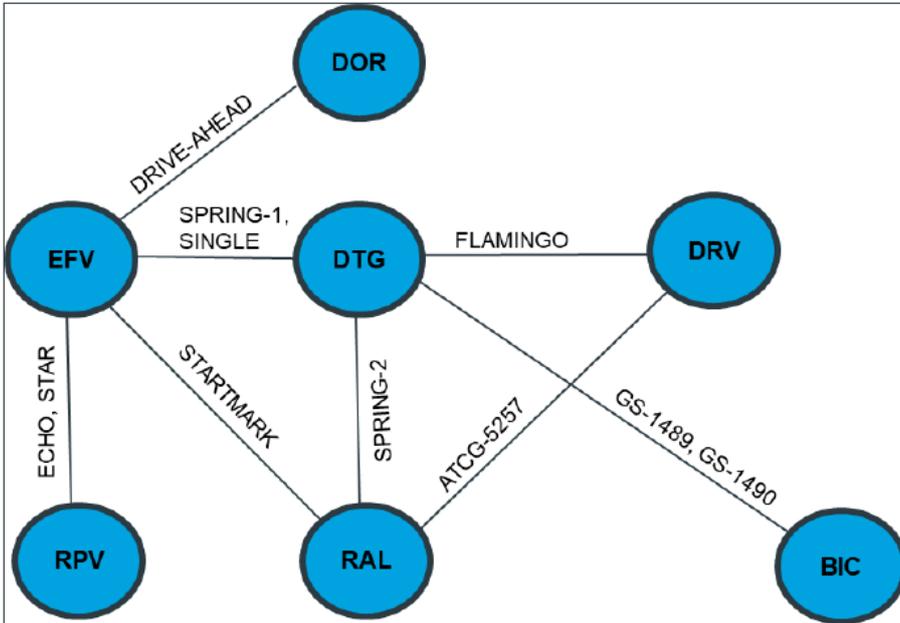
A tabela 19 mostra os resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções.

Tabela 19 – Resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções na interrupção por eventos adversos graves às 48 semanas.

	Efavirenz	Rilpivirine	Dolutegravir	Raltegravir	Bictegravir	Darunavir	Doravirine
Efavirenz	1 (1,1)	3.67 (2.18, 6.49)	3.78 (2.16, 6.95)	3.04 (1.50, 6.45)	3.40 (0.83,13.74)	1.13 (0.21, 4.63)	2.44 (1.17, 5.57)
Rilpivirine	0.27 (0.15, 0.46)	1 (1,1)	1.03 (0.46, 2.30)	0.83 (0.33, 2.06)	0.92 (0.20, 4.11)	0.30 (0.05, 1.39)	0.66 (0.26, 1.76)
Dolutegravir	0.26 (0.14, 0.46)	0.97 (0.43, 2.16)	1 (1,1)	0.80 (0.37, 1.75)	0.90 (0.24, 3.16)	0.30 (0.06, 1.06)	0.65 (0.25, 1.74)
Raltegravir	0.33 (0.16, 0.66)	1.21 (0.48, 2.99)	1.24 (0.57, 2.70)	1 (1,1)	1.11 (0.25, 4.89)	0.37 (0.06, 1.65)	0.80 (0.28, 2.38)
Bictegravir	0.29 (0.07, 1.21)	1.09 (0.24, 4.97)	1.12 (0.32, 4.09)	0.90 (0.20, 4.01)	1 (1,1)	0.33 (0.04, 2.04)	0.72 (0.15, 3.68)
Darunavir	0.88 (0.22, 4.78)	3.28 (0.72,19.18)	3.34 (0.95,16.36)	2.71 (0.61,15.60)	3.03 (0.49,22.47)	1 (1,1)	2.20 (0.43,13.85)
Doravirine	0.41 (0.18, 0.86)	1.50 (0.57, 3.81)	1.54 (0.57, 4.05)	1.24 (0.42, 3.56)	1.38 (0.27, 6.76)	0.46 (0.07, 2.31)	1 (1,1)

Interrupção por eventos adversos graves às 96 semanas

A figura seguinte apresenta a rede formada na meta-análise realizada.



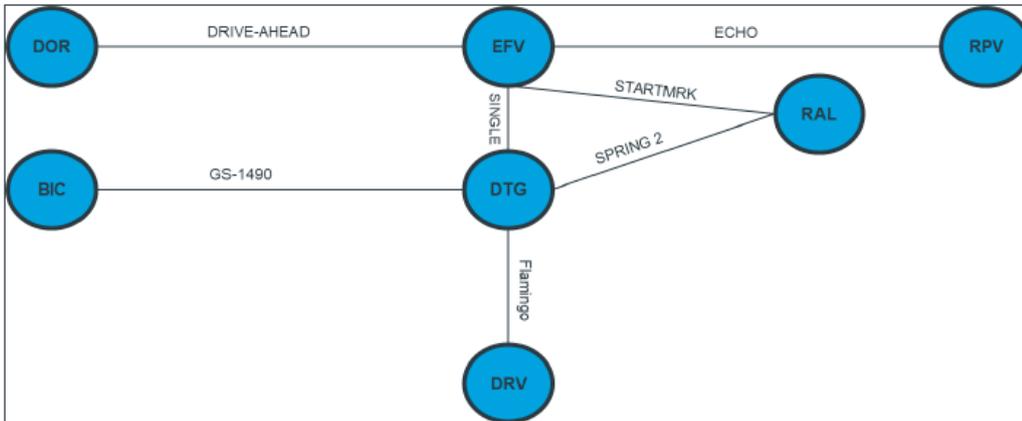
A tabela 20 mostra os resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções.

Tabela 20 – Resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções na interrupção por eventos adversos graves às 96 semanas.

	Efavirenz	Rilpivirine	Dolutegravir	Raltegravir	Bictegravir	Darunavir	Doravirine
Efavirenz	1 (1,1)	3.42 (2.17, 5.60)	3.14 (1.94, 5.26)	3.23 (1.78, 6.10)	4.93 (1.62,16.09)	0.94 (0.41, 2.08)	2.52 (1.25, 5.46)
Rilpivirine	0.29 (0.18, 0.46)	1 (1,1)	0.92 (0.46, 1.83)	0.94 (0.44, 2.06)	1.44 (0.43, 5.10)	0.27 (0.11, 0.69)	0.74 (0.31, 1.81)
Dolutegravir	0.32 (0.19, 0.52)	1.09 (0.55, 2.18)	1 (1,1)	1.03 (0.59, 1.79)	1.56 (0.57, 4.56)	0.30 (0.14, 0.60)	0.80 (0.33, 2.00)
Raltegravir	0.31 (0.16, 0.56)	1.06 (0.49, 2.28)	0.97 (0.56, 1.69)	1 (1,1)	1.52 (0.49, 5.07)	0.29 (0.15, 0.54)	0.78 (0.30, 2.06)
Bictegravir	0.20 (0.06, 0.62)	0.70 (0.20, 2.34)	0.64 (0.22, 1.74)	0.66 (0.20, 2.06)	1 (1,1)	0.19 (0.05, 0.65)	0.51 (0.13, 1.97)
Darunavir	1.07 (0.48, 2.42)	3.67 (1.45, 9.43)	3.36 (1.67, 7.09)	3.46 (1.86, 6.75)	5.27 (1.55,19.40)	1 (1,1)	2.71 (0.93, 8.20)
Doravirine	0.40 (0.18, 0.80)	1.36 (0.55, 3.20)	1.25 (0.50, 2.99)	1.28 (0.48, 3.30)	1.95 (0.51, 7.72)	0.37 (0.12, 1.08)	1 (1,1)

Mortalidade às 48 semanas

A figura seguinte apresenta a rede formada na meta-análise realizada.



A tabela 21 mostra os resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções.

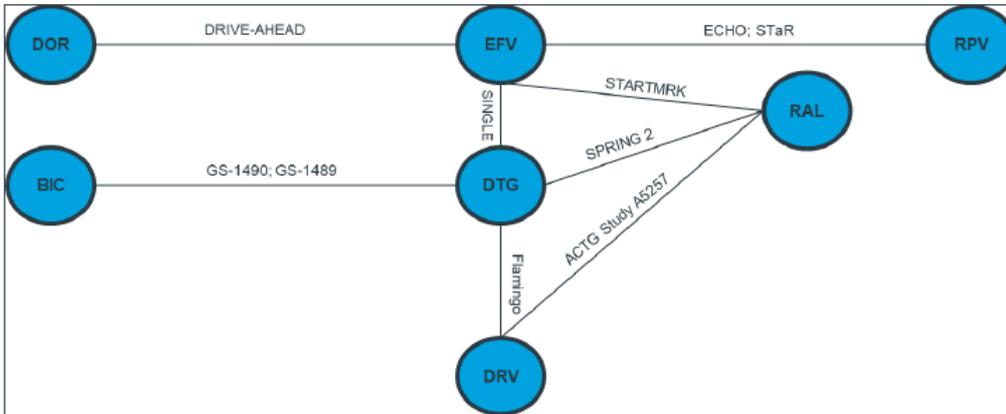
Tabela 21 – Resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções na mortalidade às 48 semanas.

	Efavirenz	Rilpivirine	Dolutegravir	Raltegravir	Bictegravir	Darunavir	Doravirine
Efavirenz	1 (1,1)	3.91 (0.41, 123.50)	1.16 (0.13, 11.98)	0.87 (0.09, 7.98)	0.71 (0.03, 14.27)	1.18 (0.00, 1068.02)	3.83 (0.40, 107.40)
Rilpivirine	0.26 (0.01, 2.47)	1 (1,1)	0.29 (0.01, 7.52)	0.21 (0.00, 5.42)	0.17 (0.00, 7.76)	0.27 (0.00, 370.90)	0.98 (0.02, 57.51)
Dolutegravir	0.86 (0.08, 7.88)	3.50 (0.13, 193.20)	1 (1,1)	0.75 (0.08, 6.14)	0.62 (0.07, 4.13)	1.02 (0.00, 639.51)	3.47 (0.13, 178.30)
Raltegravir	1.15 (0.13, 11.75)	4.76 (0.18, 261.40)	1.34 (0.16, 12.78)	1 (1,1)	0.82 (0.04, 16.03)	1.37 (0.00, 1229.05)	4.66 (0.19, 254.80)

	Efavirenz	Rilpivirine	Dolutegravir	Raltegravir	Bictegravir	Darunavir	Doravirine
Bictegravir	1.41 (0.07, 29.47)	5.93 (0.13, 513.81)	1.62 (0.24, 13.98)	1.22 (0.06, 23.83)	1 (1,1)	1.68 (0.00, 1449.05)	5.87 (0.12, 484.10)
Darunavir	0.85 (0.00, 537.11)	3.71 (0.00, 4713.05)	0.98 (0.00, 475.41)	0.73 (0.00, 483.50)	0.60 (0.00, 373.51)	1 (1,1)	3.62 (0.00, 4773.07)
Doravirine	0.26 (0.01, 2.48)	1.01 (0.02, 61.69)	0.29 (0.01, 7.76)	0.21 (0.00, 5.38)	0.17 (0.00, 8.05)	0.28 (0.00, 357.80)	1 (1,1)

Mortalidade às 96 semanas

A figura seguinte apresenta a rede formada na meta-análise realizada.



A tabela 22 mostra os resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções.

Tabela 22 – Resultados comparativos da associação fixa da doravirina com as restantes opções na mortalidade às 96 semanas.

	Efavirenz	Rilpivirine	Dolutegravir	Raltegravir	Bictegravir	Darunavir	Doravirine
Efavirenz	1 (1,1)	6.73 (0.92, 198.40)	0.15 (0.00, 2.84)	0.22 (0.01, 2.14)	0.10 (0.00, 2.64)	0.09 (0.00, 1.13)	5.25 (0.67, 147.51)
Rilpivirine	0.15 (0.01, 1.08)	1 (1,1)	0.02 (0.00, 0.81)	0.03 (0.00, 0.71)	0.01 (0.00, 0.69)	0.01 (0.00, 0.36)	0.77 (0.02, 35.78)
Dolutegravir	6.83 (0.35, 390.40)	52.95 (1.24, 8249.27)	1 (1,1)	1.39 (0.13, 19.90)	0.67 (0.14, 2.71)	0.61 (0.05, 10.00)	40.86 (0.93, 6098.00)

	Efavirenz	Rilpivirine	Dolutegravir	Raltegravir	Bictegravir	Darunavir	Doravirine
Raltegravir	4.60 (0.47, 161.30)	35.83 (1.41, 3834.02)	0.72 (0.05, 7.54)	1 (1,1)	0.47 (0.02, 7.43)	0.44 (0.15, 1.14)	27.77 (1.06, 2818.02)
Bictegravir	10.48 (0.38, 748.01)	81.72 (1.44, 15460.00)	1.50 (0.37, 6.92)	2.12 (0.13, 43.82)	1 (1,1)	0.92 (0.05, 21.80)	62.83 (1.06, 11370.25)
Darunavir	10.79 (0.88, 432.70)	83.95 (2.79, 9904.07)	1.64 (0.10, 21.39)	2.28 (0.87, 6.61)	1.08 (0.05, 20.50)	1 (1,1)	64.79 (2.09, 7368.07)
Doravirine	0.19 (0.01, 1.50)	1.30 (0.03, 63.82)	0.02 (0.00, 1.07)	0.04 (0.00, 0.94)	0.02 (0.00, 0.94)	0.02 (0.00, 0.48)	1 (1,1)

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Mortalidade

Não existem dados suficientes disponíveis para retirar conclusões relativamente ao *outcome* mortalidade.

Supressão virológica RNA VIH-1 < 50 cópias / mL

No estudo DRIVE-AHEAD, na semana 48 a proporção de doentes que atingiu o *endpoint* primário ARN do VIH-1 <50 cópias/ml (abordagem FDA *snapshot*) foi de 84,3% (307/364) no braço DOR/3TC/TDF e 80,8% (294/364) no braço EFV/FTC/TDF. A diferença de tratamento foi de 3,5% (IC95%: -2,0, 9,0).

No estudo DRIVE-SHIF, a eficácia de DOR/3TC/TDF no braço SI na semana 24, avaliada pela proporção de doentes com níveis plasmáticos ARN VIH-1 <50 cópias/ml, cumpriu os critérios de não-inferioridade, pois a diferença de tratamento (braço SI – braço ST) foi de -0,9% (IC 95%: -4,7%, 2,9%) *versus* o regime basal do braço ST na semana 24.

Na meta-análise em rede a DOR/3TC/TDF apresentou resultados comparáveis aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavil e bictegravir, quer às 48, quer às 96 semanas.

Assim, no *outcome* supressão virológica do RNA VIH-1 < 50 cópias/mL a DOR/3TC/TDF apresentou resultados comparáveis aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir.

Qualidade de vida

Não existem dados disponíveis para o *outcome*.

Aparecimento de infeções oportunistas

Não existem dados disponíveis para o *outcome*.

Contagem de linfócitos T-CD4

Na meta-análise em rede a DOR/3TC/TDF apresentou resultados comparáveis aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavil e bictegravir, quer às 48, quer às 96 semanas.

Assim, no *outcome* contagem de linfócitos T-CD4 a DOR/3TC/TDF apresentou resultados comparáveis aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir.

Delstrigo (Doravirina + Lamivudina + Tenofovir)

Aparecimento de mutações de resistência antirretrovírica

Não existem dados comparativos com todos os comparadores, pois não foi avaliado na meta-análise em rede.

Eventos adversos

Na meta-análise em rede a DOR/3TC/TDF apresentou resultados comparáveis aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir, quer às 48, quer às 96 semanas.

Assim, no outcome eventos adversos a DOR/3TC/TDF apresentou resultados comparáveis aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir.

Eventos adversos grau 3 e 4

Na meta-análise em rede a DOR/3TC/TDF apresentou resultados comparáveis aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir, quer às 48, quer às 96 semanas.

Assim, no outcome eventos adversos graves apresentou resultados comparáveis aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir.

Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos

Na meta-análise em rede a DOR/3TC/TDF apresentou resultados comparáveis aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir, quer às 48, quer às 96 semanas.

Assim, no outcome taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos a DOR/3TC/TDF apresentou resultados comparáveis aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir.

7. Qualidade da evidência submetida

Os estudos submetidos apresentaram uma qualidade moderada para a avaliação comparativa do Delstrigo nos *outcomes* referidos, contudo a ausência de uma comparação indireta adequada não permite avaliar como se comporta o Delstrigo em comparação com as restantes terapêuticas triplas.

A meta-análise em rede submetida incluiu a maioria dos estudos de elevada qualidade, contudo não foi definido por que razão foram excluídos os restantes estudos identificados na revisão sistemática da literatura, o que reduz a confiança nos resultados. A meta-análise apesar de considerada adequada apresenta apenas resultados para os doentes naíves de terapêutica, não correspondendo à totalidade da indicação em avaliação.

A qualidade da evidencia é desta forma classificada como moderada.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do Delstrigo na indicação “tratamento de adultos infetados pelo VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe dos NNRTI, lamivudina ou tenofovir”.

Na matriz de avaliação definida inicialmente o Delstrigo deverá ser comparado com todas as terapêuticas triplas contendo 2 NITR e 1 NNITR ou 1 Inibidor da Integrase ou 1 inibidor da protéase (potenciado com ritonavir ou cobicistate).

O estudo DRIVE-AHEAD que é um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado por comparador ativo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança da associação de dose fixa de DOR/3TC/TDF uma vez ao dia por comparação com EFV/FTC/TDF. A hipótese primária estudada foi a não-inferioridade de DOR/3TC/TDF por comparação a EFV/FTC/TDF, medida pela proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48.

O estudo DRIVE-SHIFT é um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado, controlado por comparador ativo que avaliou o *switch* de um regime ARV estável para DOR/3TC/TDF em associação fixa no tratamento de doentes infetados por VIH-1 e viologicamente suprimidos (ARN do VIH-1 < 40 cópias/ml), por pelo menos 6 meses. Os doentes elegíveis encontravam-se a fazer um regime ARV estável que incluía IP potenciados por ritonavir ou cobicistato (especificamente, ATV, DRV ou LPV), um IIN (EVG potenciado por cobicistato) ou um NNITR (especificamente EFV, NVP ou RPV), cada um administrado com um *backbone* composto por dois NITRs.

A empresa submeteu uma meta-análise em rede comparativa de DOR/3TC/TDF com as restantes terapêuticas contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir, em doentes naíves, que foi considerada adequada para a presente avaliação.

Delstrigo (Doravirina + Lamivudina + Tenofovir)

O medicamento Delstrigo (DOR/3TC/TDF) foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir nos outcomes de eficácia supressão viral e contagem de linfócitos CD4+, não existindo dados para os restantes outcomes de eficácia. Em termos de segurança a DOR/3TC/TDF foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir em todos os outcomes definidos.

Assim, concluiu-se que não foi demonstrado o valor terapêutico acrescentado de Delstrigo (doravirina + lamivudina + tenofovir) em relação aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo DRIVE-AHEAD que é um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado por comparador ativo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança da associação de dose fixa de DOR/3TC/TDF uma vez ao dia por comparação com EFV/FTC/TDF. A hipótese primária estudada foi a não-inferioridade de DOR/3TC/TDF por comparação a EFV/FTC/TDF, medida pela proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48;
- Estudo DRIVE-SHIFT que é um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado, controlado por comparador ativo que avaliou o *switch* de um regime ARV estável para DOR/3TC/TDF em associação fixa no tratamento de doentes infetados por VIH-1 e viologicamente suprimidos (ARN do VIH-1 < 40 cópias/ml), por pelo menos 6 meses. Os doentes elegíveis encontravam-se a fazer um regime ARV estável que incluía IP potenciados por ritonavir ou cobicistato (especificamente, ATV, DRV ou LPV), um IIN (EVG potenciado por cobicistato) ou um NNITR (especificamente EFV, NVP ou RPV), cada um administrado com um *backbone* composto por dois NITRs;
- Meta-análise em rede comparativa de DOR/3TC/TDF com as restantes terapêuticas contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir, em doentes naïves;
- DOR/3TC/TDF foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir nos outcomes de eficácia supressão viral e contagem de linfócitos CD4+, não existindo dados para os restantes outcomes de eficácia;
- Em termos de segurança a DOR/3TC/TDF foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir em todos os outcomes definidos.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do Delstrigo na indicação “tratamento de adultos infectados pelo VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe dos NNRTI, lamivudina ou tenofovir”.

Na matriz de avaliação definida inicialmente o Delstrigo deverá ser comparado com todas as terapêuticas triplas contendo 2 NITR e 1 NNITR ou 1 Inibidor da Integrase ou 1 inibidor da protease (potenciado com ritonavir ou cobicistate).

O estudo DRIVE-AHEAD que é um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado por comparador ativo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança da associação de dose fixa de DOR/3TC/TDF uma vez ao dia por comparação com EFV/FTC/TDF. A hipótese primária estudada foi a não-inferioridade de DOR/3TC/TDF por comparação a EFV/FTC/TDF, medida pela proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48.

O estudo DRIVE-SHIFT é um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado, controlado por comparador ativo que avaliou o *switch* de um regime ARV estável para DOR/3TC/TDF em associação fixa no tratamento de doentes infectados por VIH-1 e virologicamente suprimidos (ARN do VIH-1 < 40 cópias/ml), por pelo menos 6 meses. Os doentes elegíveis encontravam-se a fazer um regime ARV estável que incluía IP potenciados por ritonavir ou cobicistato (especificamente, ATV, DRV ou LPV), um IIN (EVG potenciado por cobicistato) ou um NNITR (especificamente EFV, NVP ou RPV), cada um administrado com um *backbone* composto por dois NITRs.

A empresa submeteu uma meta-análise em rede comparativa de DOR/3TC/TDF com as restantes terapêuticas contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir, em doentes naïves, que foi considerada adequada para a presente avaliação.

O medicamento Delstrigo (DOR/3TC/TDF) foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir nos outcomes de eficácia supressão viral e contagem de linfócitos CD4+, não existindo dados para os restantes outcomes de eficácia. Em termos de segurança a DOR/3TC/TDF foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir em todos os outcomes definidos.

Assim, concluiu-se que não foi demonstrado o valor terapêutico acrescentado de Delstrigo (doravirina + lamivudina + tenofovir) em relação aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo DRIVE-AHEAD que é um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado por comparador ativo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança da associação de dose fixa de DOR/3TC/TDF uma vez ao dia por comparação com EFV/FTC/TDF. A hipótese primária estudada foi a não-inferioridade de DOR/3TC/TDF por comparação a EFV/FTC/TDF, medida pela proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48;
- Estudo DRIVE-SHIFT que é um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado, controlado por comparador ativo que avaliou o *switch* de um regime ARV estável para DOR/3TC/TDF em associação fixa no tratamento de doentes infetados por VIH-1 e virologicamente suprimidos (ARN do VIH-1 < 40 cópias/ml), por pelo menos 6 meses. Os doentes elegíveis encontravam-se a fazer um regime ARV estável que incluía IP potenciados por ritonavir ou cobicistato (especificamente, ATV, DRV ou LPV), um IIN (EVG potenciado por cobicistato) ou um NNITR (especificamente EFV, NVP ou RPV), cada um administrado com um *backbone* composto por dois NITRs;
- Meta-análise em rede comparativa de DOR/3TC/TDF com as restantes terapêuticas contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir, em doentes naïves;
- DOR/3TC/TDF foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir nos outcomes de eficácia supressão viral e contagem de linfócitos CD4+, não existindo dados para os restantes outcomes de eficácia;
- Em termos de segurança a DOR/3TC/TDF foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir em todos os outcomes definidos.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Delstrigo (doravirina + lamivudina + tenofovir) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º (para APH) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

O medicamento Delstrigo (DOR/3TC/TDF) foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir nos outcomes de eficácia supressão viral e contagem de linfócitos CD4+, não existindo dados para os restantes outcomes de eficácia. Em termos de segurança a DOR/3TC/TDF foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir em todos os outcomes definidos.

Assim, concluiu-se que não foi demonstrado o valor terapêutico acrescentado de Delstrigo (doravirina + lamivudina + tenofovir) em relação aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo DRIVE-AHEAD que é um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado por comparador ativo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança da associação de dose fixa de DOR/3TC/TDF uma vez ao dia por comparação com EFV/FTC/TDF. A hipótese primária estudada foi a não-inferioridade de DOR/3TC/TDF por comparação a EFV/FTC/TDF, medida pela proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48;

- Estudo DRIVE-SHIFT que é um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado, controlado por comparador ativo que avaliou o *switch* de um regime ARV estável para DOR/3TC/TDF em associação fixa no tratamento de doentes infetados por VIH-1 e virologicamente suprimidos (ARN do VIH-1 < 40 cópias/ml), por pelo menos 6 meses. Os doentes elegíveis encontravam-se a fazer um regime ARV estável que incluía IP potenciados por ritonavir ou cobicistato (especificamente, ATV, DRV ou LPV), um IIN (EVG potenciado por cobicistato) ou um NNITR (especificamente EFV, NVP ou RPV), cada um administrado com um *backbone* composto por dois NITRs;
- Meta-análise em rede comparativa de DOR/3TC/TDF com as restantes terapêuticas contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir, em doentes naïves;
- DOR/3TC/TDF foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir nos outcomes de eficácia supressão viral e contagem de linfócitos CD4+, não existindo dados para os restantes outcomes de eficácia;
- Em termos de segurança a DOR/3TC/TDF foi comparável aos regimes contendo raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, darunavir e bictegravir em todos os outcomes definidos.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, 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. Referências bibliográficas

1. CSR do estudo DRIVE-FORWARD.
2. CSR do estudo DRIVE-AHEAD
3. CSR do estudo DRIVE-SHIFT
4. NMA comparativa da doravirina com dolutegravir, raltegravir, efavirenz ou darunavir potenciado por ritonavir.
5. Recomendação Farmacoterapêutica da CE-CATS de Delstrigo (doravirina + lamivudina + tenofovir)