

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TIVICAY (DOLUTEGRAVIR)

Tivicay é indicado, em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de crianças com, pelo menos, 4 semanas de idade ou mais e pesando, pelo menos, 3 kg com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

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

09/04/2024

Tivicay (Dolutegravir)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 19/03/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Dolutegravir

Nome dos medicamentos: Tivicay

Apresentações: Frasco – 60 unidades, comprimido dispersível, 5mg, n.º registo 5807326

Titular da AIM: ViiV Healthcare BV

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Tivicay é indicado, em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de crianças com, pelo menos, 4 semanas de idade ou mais e pesando, pelo menos, 3 kg com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tivicay (Dolutegravir) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Tivicay é indicado, em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de crianças com, pelo menos, 4 semanas de idade ou mais e pesando, pelo menos, 3 kg com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de dolutegravir em relação aos comparadores [TARc contendo NNITR (nevirapina), TARc contendo ITI (raltegravir), e TARc contendo IP potenciado (lopinavir/ritonavir)].

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Tivicay (Dolutegravir), 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 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.

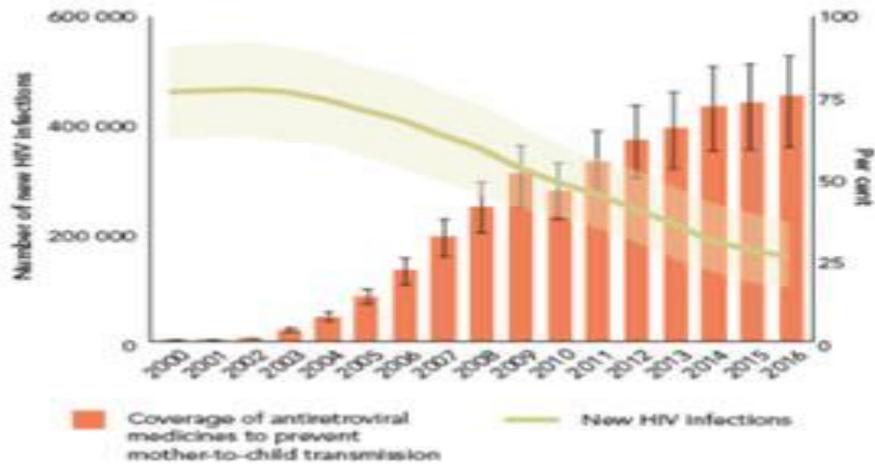
1. Epidemiologia e caracterização da doença

Caracterização da doença¹

A infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) continua a ser um dos grandes problemas de saúde pública mundial. No final de 2019, estimavam-se no mundo cerca de 38 milhões de pessoas infetadas pelo VIH, das quais 36,2 milhões adultos e 1,8 milhões crianças com menos de 15 anos. O número de novos casos identificados nesse ano foi de cerca de 1,7 milhões. No grupo etário menores 15 anos, de acordo com a UNAIDS, ter-se-ão diagnosticado 150 mil novos casos no ano de 2020. Este valor apresentou uma diminuição de 53% entre 2010 e 2020, (de 320.000 para 150.000). A UNAIDS estimava terem morrido cerca de 690.000 pessoas por SIDA em 2019 (dos quais cerca de uma centena de milhar eram crianças) e estarem em tratamento cerca de 25 milhões de doentes.

A principal forma de transmissão da doença no grupo pediátrico é a transmissão vertical. Esta pode ser significativamente reduzida se for administrada terapêutica antirretrovírica à grávida e ao recém-nascido, sendo possível desta forma baixar para menos de 2% o risco de transmissão. Nos últimos anos estas intervenções de prevenção têm tido um impacto positivo bastante significativo mesmo em países de baixos recursos. (Figura 1)

Figura 1. *Novas infeções pelo VIH em crianças (0-14 anos) e cobertura terapêutica com TARc para prevenir transmissão vertical, a nível global (2000-2016)*



Em Portugal estimava-se a existência de cerca de 41.000 indivíduos infetados pelo VIH no final de 2018. Durante o ano de 2019 foram diagnosticados 778 novos casos de infeção por VIH em Portugal, o que equivale a uma taxa de 7,6 casos/100 mil habitantes, não ajustada para o atraso da notificação. Nenhum destes casos ocorreu em crianças com idade inferior a 15 anos. De acordo com as notificações recebidas no INSA o primeiro diagnóstico numa criança ocorreu em 1984 e a 31 de dezembro de 2019 encontravam-se diagnosticados cumulativamente 612 casos de infeção por VIH em crianças que tinham idade inferior a 15 anos à data do diagnóstico inicial. O número de novos casos registado anualmente tem vindo a diminuir desde 2011.

Tabela 1: Casos de infeção por VIH (1983-2019): distribuição por grupo etário e sexo, segundo o ano de diagnóstico

Tivicay (Dolutegravir)

Grupo etário		Ano de diagnóstico										Total		
		≤2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	N	%
<15 anos	Sub-total	543	17	13	5	11	7	4	4	5	3	0	612	1,0
	H	268	5	7	3	6	2	1	0	2	2	0	296	
	M	273	12	6	2	5	5	3	4	3	1	0	314	
15-19 anos	Sub-total	1421	31	36	40	34	40	27	25	24	13	14	1705	2,8
	H	806	19	21	27	22	26	21	21	17	9	8	997	
	M	615	12	15	13	12	14	6	4	7	4	6	708	
20-24 anos	Sub-total	5842	156	177	173	142	140	184	154	134	108	72	7282	11,9
	H	3985	102	127	144	111	106	153	119	112	95	61	5115	
	M	1857	54	50	29	31	34	31	35	22	13	11	2167	
25-29 anos	Sub-total	9321	248	197	226	219	193	211	216	190	151	121	11293	18,4
	H	6720	156	143	159	153	148	174	183	150	109	91	8186	
	M	2599	92	54	67	66	45	37	33	40	42	30	3105	
30-39 anos	Sub-total	15530	574	540	475	505	399	392	386	345	294	206	19646	32,0
	H	11717	405	359	326	361	290	279	273	235	209	139	14593	
	M	3812	169	181	149	144	109	113	113	110	85	67	5052	
40-49 anos	Sub-total	7632	514	441	442	419	316	335	358	281	238	177	11153	18,2
	H	5785	352	322	309	289	227	241	260	199	165	119	8268	
	M	1846	162	119	133	130	89	94	98	82	73	58	2884	
50-59 anos	Sub-total	3720	289	277	267	281	219	206	226	207	185	120	5997	9,8
	H	2663	180	186	181	200	145	144	151	147	123	80	4200	
	M	1057	109	91	86	81	74	62	75	60	62	40	1797	
≥60 anos	Sub-total	2145	156	140	175	161	140	136	139	150	117	68	3527	5,7
	H	1538	107	101	117	112	99	89	80	101	79	41	2464	
	M	607	49	39	58	49	41	47	59	49	38	27	1063	
Desconhecido	Sub-total	213	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	218	0,4
	Total	46367	1989	1821	1804	1772	1454	1495	1508	1336	1109	778	61433	100,0

Legenda: H – Homens; M – Mulheres.

Nota: estão registados 8 casos sem informação relativa ao sexo pelo que, para alguns anos e no global, os totais são diferentes da soma das partes.

Tabela 2: Casos de infeção por VIH em crianças (1984-2019): distribuição sexo e ano de diagnóstico

Ano de diagnóstico	Sexo Masculino	Sexo Feminino	Total
≤2009	267	273	542
2010	5	12	17
2011	7	6	13
2012	3	2	5
2013	6	5	11
2014	2	5	7
2015	1	3	4
2016	0	4	4
2017	2	3	5
2018	2	1	3
2019	0	0	0
Total	295	314	611

Nota: estão registados 2 casos sem informação relativa ao sexo pelo que, para alguns anos e no global, os totais são diferentes da soma das partes.

De forma mais detalhada, analisando a idade à data de diagnóstico verifica-se que 46,2% dos casos foram diagnosticados antes do primeiro ano de vida.

Tabela 3: Casos de infeção por VIH em crianças (1984-2019): distribuição por grupo etário e ano de diagnóstico

Grupo etário	Ano de diagnóstico											Total	
	≤2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	N	%
0-11 meses	258	7	6	2	2	2	1	1	3	0	0	282	46,2
1-4 anos	113	6	0	0	2	3	0	3	1	2	0	130	21,3
5-9 anos	74	3	4	2	2	1	1	0	1	0	0	88	14,4
10-12 anos	36	1	1	0	3	1	1	0	0	0	0	43	7,0
13-14 anos	61	0	2	1	2	0	1	0	0	1	0	68	11,1
Total	542	17	13	5	11	7	4	4	5	3	0	611	100,0

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O dolutegravir, um Inibidor da Transferência da Cadeia da Integrase (ITI), inibe a integrase do VIH ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueando o passo de transferência de cadeia de integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, passo que é essencial ao ciclo de replicação do VIH.

As inovações farmacológicas no tratamento da infeção por VIH têm sido constantes, tendo-se progredido bastante desde a demonstração de benefícios ao nível da sobrevivência de doentes em estado avançado da evolução da doença, durante a década de 80. Desde então, o arsenal terapêutico existente aumentou consideravelmente sendo que, à presente data, encontram-se incluídos no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) 22 antirretrovirais (ARV), pertencentes a seis diferentes classes terapêuticas, as quais atuam em diferentes fases do ciclo de vida do VIH.

Estas seis classes incluem os Análogos dos Nucleósidos/Nucleótido Inibidores da Transcriptase Reversa (N(t)ITR), os Análogos Não Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNITR), os Inibidores da Protease (IP), os Inibidores da Fusão (IF), os Antagonistas dos Coreceptores CCR5 ou Inibidores de Entrada (IE), e os ITI. À data, o Ritonavir (r), na dose mínima recomendada para cada IP e o Cobicistate (c), que não possui atividade antiviral intrínseca, apenas são usados como moduladores farmacocinéticos, para potenciar o perfil farmacocinético dos IP e do Elvitegravir, um ITI.

A introdução dos regimes terapêuticos combinados de alta potência designados por terapêutica antirretroviral combinada (TARc - combinação de 3 ARVs de pelo menos duas classes diferentes) conduziu a uma redução significativa da morbilidade e mortalidade relacionadas com o VIH e a um alto ratio custo/efetividade na intervenção médica.

Na população pediátrica infetada pelo VIH, embora haja uma clara falta de opções terapêuticas aprovadas nesta população, a inclusão de dois N(t)ITR num regime TARc juntamente com um NNITR, um IP potenciado ou um ITI continua a ser recomendada. Estas combinações parecem ter eficácia virológica comparável, devendo então a escolha ser individualizada e feita com base em vários fatores, incluindo as características do regime proposto como a tolerabilidade, a conveniência, a toxicidade a curto e longo prazo, a experiência clínica na associação de outros fármacos ao regime, o perfil de mutações de resistências, as alternativas possíveis no caso de insucesso terapêutico, mas também fatores como a idade do doente, o peso e outras características.

Tivicay (Dolutegravir)

As recomendações terapêuticas mais recentes para o tratamento da infecção pelo VIH na população pediátrica, (EACS 2021 e HHS 2022) consideram como opções de 3º agente da TARc, na população pediátrica com mais de 4 semanas, a utilização preferencial ou alternativa de um NNITR, um IP potenciado ou um ITI.

As opções atualmente recomendadas, para além da questão associada a uma baixa barreira genética associada ao desenvolvimento de resistências (NNITR - Nevirapina e ITI - Raltegravir) e à existência de resistência pré-tratamento aos NNITR em crianças infetadas por transmissão vertical, estão igualmente associadas a má tolerabilidade das formulações, essencialmente por motivos de má condição palatável (IP potenciado – Lopinavir/ritonavir) ou de complexidade posológica (ITI – Raltegravir). Assim, o Dolutegravir em comprimidos dispersíveis vem preencher uma necessidade não atendida, nomeadamente uma formulação com boa tolerabilidade e de fácil administração de um ARV de elevada barreira genética à resistência.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional de dolutegravir “em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de crianças com, pelo menos, 4 semanas de idade ou mais e pesando, pelo menos, 3 kg com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)”.

A Tabela 4 mostra as populações, a intervenção, e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de dolutegravir.

Tabela 4: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Crianças com, pelo menos, 4 semanas de idade ou mais e pesando, pelo menos, 3 kg, infectadas pelo VIH	TARc contendo dolutegravir	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TARc contendo NNITR (Nevirapina) ▪ TARc contendo ITI (Raltegravir) ▪ TARc contendo IP potenciado (Lopinavir/ritonavir)

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 5. A Comissão classificou estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 5 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Supressão virológica ARN VIH-1 (<50 cópias/ml)	9	Critico
Contagem de linfócitos TCD4+	8	Critico
Aparecimento de mutações de resistência antirretrovírica	7	Critico
Mortalidade	9	Critico
Aparecimento de infeções oportunistas	8	Critico
Qualidade de vida	8	Critico
Reações adversas	6	Importante
Reações adversas grau 3 e 4	7	Critico
Interrupção do tratamento por toxicidade	8	Critico

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu dois estudos (IMPAACT P1093 e ODYSSEY).

O estudo IMPAACT P1093 foi um estudo que se encontra ainda a decorrer, multicêntrico, de Fase I/II, aberto, não controlado, que incluiu crianças entre os 4 meses e os 18 anos, para determinar doses em doentes pediátricos, bem como avaliar parâmetros farmacocinéticos, segurança, tolerabilidade e atividade antiviral de dolutegravir em combinação com um regime terapêutico de base. Trata-se de um estudo não controlado, pelo que foi considerado não informativo para a tomada de decisão.

Assim, apenas o estudo ODYSSEY foi considerado relevante e será descrito na secção seguinte.

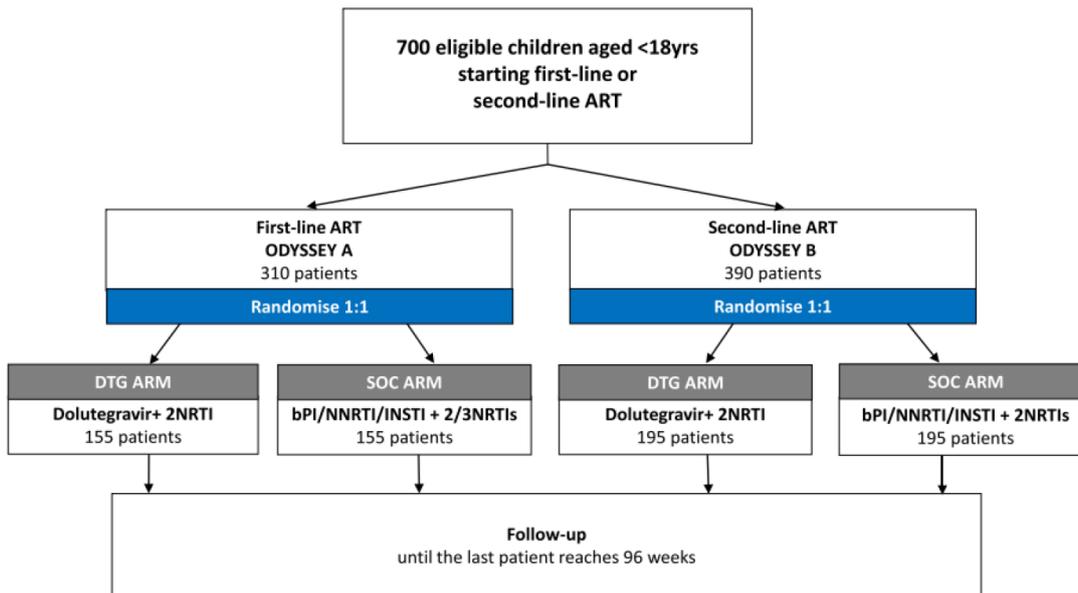
Estudo ODYSSEY²

Desenho de estudo

O estudo ODYSSEY² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que teve lugar em 7 países (Alemanha, Portugal, África do Sul, Espanha, Tailândia, Uganda, Reino Unido, e Zimbabué), que incluiu 707 doentes, com idades entre ≥ 4 semanas e inferior a 18 anos, com infeção pelo vírus de imunodeficiência adquirida (VIH), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para dolutegravir + 2 N(t)ITR (n= 350) ou para a prática clínica corrente (IP potenciado/NNITR/ITI + 2 N(t)ITR) [n= 357], ao longo de 96 semanas. O estudo incluiu crianças (<18 anos de idade) com infeção pelo VIH, naïves à TARc (ODYSSEY coorte A) ou experimentadas à TARc (2^a linha terapêutica) (ODYSSEY coorte B), e avaliou a falência terapêutica às 96 semanas.

O desenho do estudo ODYSSEY é apresentado na Figura 2.

Figura 2: *Desenho de estudo ODYSSEY*



Fonte: extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu crianças com idades entre 4 semanas e <18 anos, com peso corporal ≥ 3 kg e infecção pelo VIH-1 confirmada.

O estudo incluiu duas coortes (coortes A e B). A coorte A incluiu crianças em que estava planeado iniciar terapia antirretroviral de primeira linha. A coorte B incluiu crianças em que estava planeado iniciar terapia antirretroviral de segunda linha definida como substituição de pelo menos 2 medicamentos da terapia antirretroviral devido a falência terapêutica; ou substituição de apenas o terceiro agente devido a falência terapêutica, desde que os testes de sensibilidade ao medicamento não mostrassem mutações que conferem resistência aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo (NRTI). Podiam ser incluídas na coorte B, crianças com substituições de medicamentos individuais devido a toxicidade, simplificação, alterações nas normas de orientação nacionais ou em função da disponibilidade de medicamentos. Nos locais onde os testes de resistência não estavam disponíveis por rotina, as crianças que necessitavam mudar de acordo com as diretrizes nacionais, pelo menos um novo NRTI (TDF/TAF, ABC ou ZDV) previsto tinha de estar disponível. Para serem incluídas na

Tivicay (Dolutegravir)

coorte B, as crianças tinham de apresentar uma carga viral ≥ 500 c/ml na consulta de rastreio ou nas 4 semanas anteriores ao rastreio.

Foram excluídas as crianças com história ou presença de alergia conhecida ou contra-indicações ao dolutegravir; com história ou presença de alergia conhecida ou contra-indicações ao NRTI disponível ou ao terceiro agente padrão de tratamento disponível proposto como terapia de base; que apresentassem alanina aminotransferase (ALT) ≥ 5 vezes o limite superior da normalidade (ULN), ou ALT ≥ 3 x ULN e bilirrubina ≥ 2 x ULN; com insuficiência hepática grave ou doença hepática instável (definido pela presença de ascite, encefalopatia, coagulopatia, hipoalbuminemia, varizes esofágicas ou gástricas ou icterícia persistente), anormalidades biliares conhecidas (com exceção da síndrome de Gilbert ou cálculos biliares assintomáticos); com previsão de necessidade de terapia para tratamento de infeção pelo vírus da hepatite C durante o estudo; ou com evidência de falta de suscetibilidade aos inibidores da integrase ou exposição superior a 2 semanas a antirretrovirais desta classe.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, para dolutegravir + 2 N(t)ITR (n= 350) ou para a prática clínica corrente (IP potenciado/NNITR/ITI + 2 N(t)ITR) [n= 357], através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada por coorte (A vs B), disponibilidade de testes de resistência (sim vs não), prática clínica corrente planeada (IP potenciado vs outro terceiro agente), e backbone planeado (abacavir + lamivudina vs tenofovir + lamivudina vs tenofovir+ emtricitabina vs tenofovir + outro).

O estudo teve um desenho aberto.

Procedimentos

O *backbone* N(t)ITR, e os terceiros agentes do braço controlo foram prescritos de acordo com as **normas de orientação nacionais**. Os doentes foram avaliados no basal, às 4 e 12 semanas, e depois a cada 12 semanas, tendo a avaliação incluído o peso, altura, estadio da doença VIH, eventos adversos e aderência. Foi colhido sangue para análises (incluindo CD4, CD8) nas semanas 4 e 24, e depois a cada 24 semanas.

Medidas de resultado

A medida primária de resultado foi a falência de tratamento na semana 96, definida como a primeira ocorrência de qualquer dos seguintes: diminuição de menos de 1 \log_{10} na carga viral na semana 24 (ou carga viral ≥ 50 cópias

Tivicay (Dolutegravir)

por mililitro na semana 24 se a carga viral no basal for inferior a 500 cópias por mililitro) e uma mudança para segunda ou terceira linha da terapêutica antirretrovírica combinada, por falência do tratamento; dois resultados consecutivos nas semanas 36 e subsequentes de carga viral ≥ 400 cópias por mililitro; aparecimento de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) de novo ou recorrente; ou morte de qualquer causa.

As medidas secundárias de eficácia foram a proporção de participantes com falência virológica ou clínica (conforme definido acima) às 48 semanas; tempo até à ocorrência de evento novo ou recorrente de SIDA (OMS 4 ou evento severo OMS 3), avaliado por uma comissão de avaliação independente; proporção de crianças com carga viral < 50 c/ml às 48 e 96 semanas; proporção de crianças com carga viral < 400 c/ml às 48 e 96 semanas; taxa de eventos associados ao VIH (OMS 4 e severo OMS 3) e morte ao longo de 96 semanas; alterações na contagem e na percentagem CD4 e no rácio CD4/CD8 desde a linha de base até às 48 e às 96 semanas; e proporção que desenvolve novas mutações resistentes.

Análise estatística

Assumindo uma probabilidade de falência de tratamento de 0,18 nos dois braços de tratamento, estimou-se que seriam necessários 700 doentes, para demonstrar com um poder de 90%, e um alfa bilateral de 5%, uma não inferioridade (margem de não inferioridade de 10%) para a falência virológica. As coortes A e B tinham, cada uma, um poder de 80% para demonstrar não inferioridade, com uma margem de não inferioridade de 0,12, assumindo uma probabilidade de falência de tratamento de 0,15 na coorte A, e de 0,20 na coorte B.

As análises de eficácia foram realizadas na população *intenção de tratar (ITT)*, que incluiu todos os doentes aleatorizados. As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo, analisado de acordo com o tratamento recebido.

A probabilidade cumulativa de falência clínica ou virológica na semana 96 foi comparada nos 2 braços de tratamento, pelo modelo de regressão de Cox, ajustando para fatores de estratificação. Se o limite superior do intervalo de confiança para a diferença entre os braços fosse $< 10\%$, a TARc baseada em dolutegravir seria considerada não inferior ao comparador.

Os dados em falta não foram imputados. Não foi feito qualquer ajustamento para multiplicidade em relação às medidas de resultado secundário.

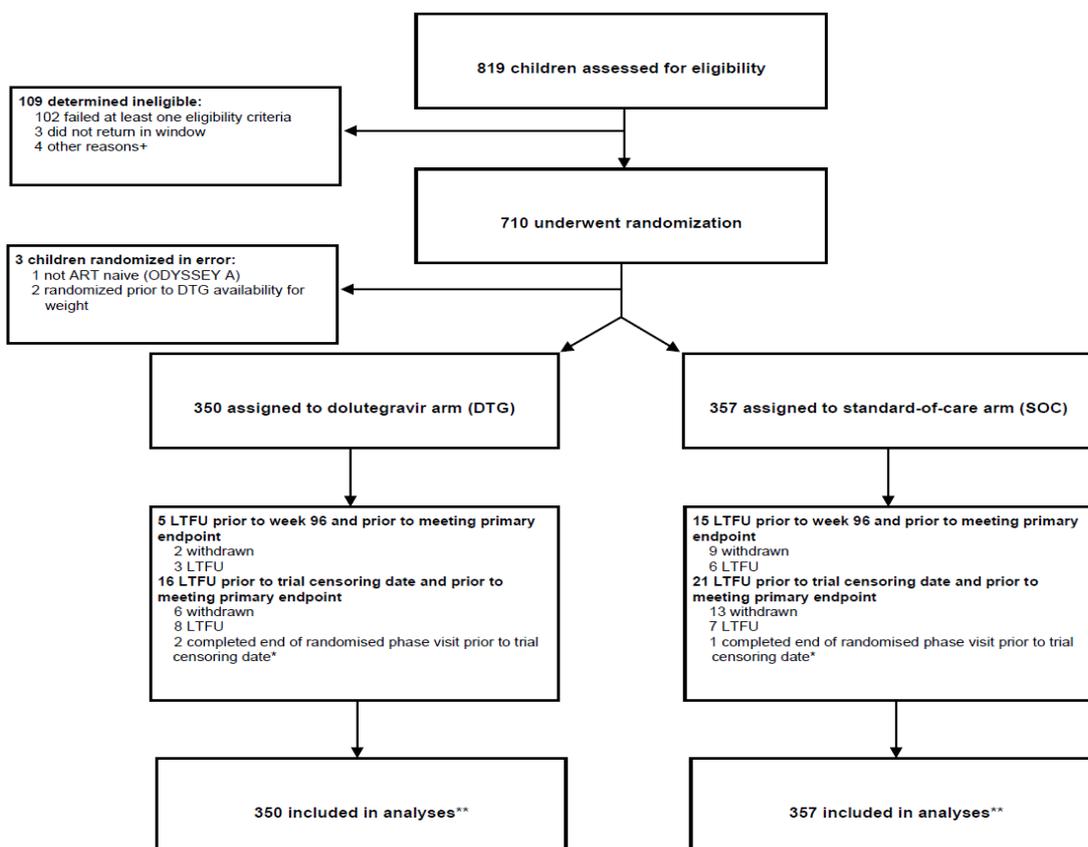
Resultados

Um total de 707 doentes foram incluídos no estudo entre 20 de Setembro de 2016 e 22 de Junho de 2018.

Fluxo de doentes

O estudo ODYSSEY incluiu 707 doentes, dos quais 350 alocados ao grupo dolutegravir, e 357 alocados ao grupo controlo. Do total, 21/350 doentes (6,0%) no grupo dolutegravir, e 36/357 doentes no grupo controlo (10,1%), não terminaram o estudo. Estes dados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: Fluxo de doentes



+Three patients were ineligible to join due to weighing ≥ 35 kg at enrolment visit after the enrolment cap for this weight band. One patient had a proposed second-line ART drug (etravirine) which was unavailable.

*Due to the COVID-19 pandemic, sites were advised they could conduct end of randomised phase visits prior to trial censoring date, provided the participant had reached 96 weeks.

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A maioria dos doentes foram incluídos em centros africanos, tendo 47% sido incluídos em centros do Uganda, 21% do Zimbabué, e 20% da África do Sul. Os doentes tinham uma mediana de idade de 12,2 anos, 49% eram do sexo feminino, 88% eram de raça negra, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

A mediana da percentagem de CD4 era 21%, a mediana da contagem de CD4 era 459 células, apresentavam carga viral ≥ 100.000 cópias/mL 25% dos doentes, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

As características basais das populações incluídas no estudo ODYSSEY por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Características basais das populações

	ODYSSEY A (primeira-linha)		ODYSSEY B (segunda-linha)		Total	
Participantes ≥14 kg aleatorizados	311		396		707	
País / Região						
Europa	18	(6%)	7	(2%)	25	(4%)
África do Sul	76	(24%)	67	(17%)	143	(20%)
Tailândia	50	(16%)	11	(3%)	61	(9%)
Uganda	99	(32%)	232	(59%)	331	(47%)
Zimbábue	68	(22%)	79	(20%)	147	(21%)
Género						
Masculino	147	(47%)	215	(54%)	362	(51%)
Feminino	164	(53%)	181	(46%)	345	(49%)
Idade, anos						
2 a < 6	12	(4%)	14	(4%)	26	(4%)
6 a < 12	155	(50%)	161	(41%)	316	(45%)
12 a < 18	144	(46%)	221	(56%)	365	(52%)
Peso corporal, kg						
14 a < 20	38	(12%)	44	(11%)	82	(12%)
20 a < 25	62	(20%)	73	(18%)	135	(19%)
25 a < 30	58	(19%)	59	(15%)	117	(17%)
30 a < 35	33	(11%)	56	(14%)	89	(13%)
35 a < 40 kg	22	(7%)	39	(10%)	61	(9%)
≥40 kg	98	(31%)	125	(32%)	223	(31%)
IMC-para-Idade Z-Score ^a						
<-3	12	(4%)	21	(5%)	33	(5%)
-3 a < -2	24	(8%)	24	(6%)	48	(7%)
-2 a < 0	178	(57%)	257	(65%)	435	(62%)
≥0	97	(31%)	94	(24%)	191	(27%)
Modo de infeção						
Mãe para filho	240	(77%)	365	(92%)	605	(86%)
Produto hematológico	1	(<1%)	2	(1%)	3	(<1%)
Contacto sexual	36	(12%)	3	(1%)	39	(6%)
Desconhecido	32	(10%)	26	(7%)	58	(8%)
Outro ^d	2	(1%)	0	(0%)	2	(<1%)
CD4, células/mm ³ ^b						
< 100	56	(18%)	54	(14%)	110	(16%)
100 a < 200	20	(6%)	29	(7%)	49	(7%)
200 a < 500	103	(33%)	128	(32%)	231	(33%)
500 a < 1000	99	(32%)	130	(33%)	229	(32%)
≥1000	33	(11%)	55	(14%)	88	(13%)
CD4, %						
< 15	110	(35%)	119	(30%)	229	(32%)
15 a < 25	100	(32%)	104	(26%)	204	(29%)
≥25	101	(32%)	173	(44%)	274	(39%)
CD4, Mediana (IQR), células/mm ³ ^b	436	(210–660)	482	(243–752)	459	(228–704)
Carga viral, cópias/mL ^b						
< 1000	25	(8%)	6	(2%)	31	(4%)
1000 a < 10,000	62	(20%)	122	(31%)	184	(26%)
10,000 a < 50,000	76	(24%)	151	(38%)	227	(32%)
50,000 a < 100,000	44	(14%)	44	(11%)	88	(13%)
≥100,000	101	(33%)	73	(18%)	174	(25%)

Tivicay (Dolutegravir)

Carga viral, Log10: Mediana (IQR), cópias/mL ^b	4.6	(3.9–5.1)	4.3	(3.8–4.8)	4.4	(3.9–5.0)
Estadiamento clínico (OMS)						
I	127	(41%)	143	(36%)	270	(38%)
II	113	(36%)	135	(34%)	248	(35%)
III	47	(15%)	81	(21%)	128	(18%)
IV	23	(8%)	37	(9%)	60	(8%)
Exposição prévia a classe ARV ^c						
NRTI/NNRTI			382	(96%)		
NRTI/NNRTI/PIs			4	(1%)		
NRTI/PIs			10	(3%)		
Mediana (IQR) da exposição cumulativa a ARV, anos ^c			5.5	(3.5–8.1)		

Legenda: ARV, antirretroviral; IMC, índice de massa corporal; IQR, intervalo interquartil; NNRTI, inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos; NRTI, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo; OMS, Organização Mundial da Saúde; PI, inibidores da protease.

a Avaliado com o pacote macro STATA 2007 da Organização Mundial da Saúde.

b Média dos resultados no rastreio e na aleatorização, se ambos estivessem disponíveis.

c Excluindo qualquer exposição a medicamentos usados para prevenção da transmissão de mãe para filho.

d Uso de drogas injetáveis, n=1; possível transmissão de pai para filho, n=1.

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Probabilidade de falência de tratamento

Na população ITT, foi observada uma falência de tratamento às 96 semanas em 47/350 doentes (14,0%; IC95% 10,3 a 17,4) no grupo dolutegravir, e em 75/357 doentes (22,0%; IC95% 17,8 a 26,3) no grupo controlo (diferença ajustada: - 0,08; IC95% -0,14 a -0,03), ficando demonstrada a não inferioridade.

Na coorte A (doentes naïves), foi observada uma falência de tratamento às 96 semanas em 15/350 doentes (10,0%) no grupo dolutegravir, e em 34/357 doentes (22,0%) no grupo controlo (diferença ajustada: - 0,12; IC95% -0,21 a -0,04), ficando demonstrada a não inferioridade.

Na coorte B (2ª linha), foi observada uma falência de tratamento às 96 semanas em 32/350 doentes (16,0%) no grupo dolutegravir, e em 41/357 doentes (21,0%) no grupo controlo (diferença ajustada: - 0,05; IC95% -0,12 a 0,03), não ficando demonstrada a não inferioridade.

Tivicay (Dolutegravir)

Supressão virológica ARN VIH-1 (<50 cópias/mL)

Na população ITT, foi observada supressão virológica às 96 semanas em 270/350 doentes (80,6%; IC95% 76,0 a 84,5) no grupo dolutegravir, e em 252/357 doentes (75,9%; IC95% 71,0 a 80,2) no grupo controlo (diferença: 4,6; IC95% -1,6 a 10,9).

Na coorte A (doentes naïves), foi observada supressão virológica às 96 semanas em 154/350 doentes (80,1%; IC95% 72,8 a 85,9) no grupo dolutegravir, e em 157/357 doentes (80,7%; IC95% 73,3 a 86,5) no grupo controlo (diferença: -0,6; IC95% -9,8 a 8,6).

Na coorte B (2ª linha), foi observada supressão virológica às 96 semanas em 196/350 doentes (81,0%; IC95% 74,7 a 86,0) no grupo dolutegravir, e em 200/357 doentes (72,4%; IC95% 65,6 a 78,3) no grupo controlo (diferença: 8,6; IC95% 0,1 a 17,0).

Contagem de linfócitos CD4+

Na população ITT, a variação na contagem média de linfócitos CD4+ na semana 96, foi de 265±17 no grupo dolutegravir, e de 230±17 no grupo controlo (diferença ajustada: 35±24; IC95% -12 a 82).

Na coorte A (doentes naïves), a variação na contagem média de linfócitos CD4+ na semana 96, foi de 311±23 no grupo dolutegravir, e de 267±24 no grupo controlo (diferença ajustada: 44±33; IC95% -21 a 109).

Na coorte B (2ª linha), a variação na contagem média de linfócitos CD4+ na semana 96, foi de 228±24 no grupo dolutegravir, e de 202±24 no grupo controlo (diferença ajustada: 27±34; IC95% -39 a 93).

Aparecimento de mutações de resistência antirretrovírica

Na população ITT, até à semana 96, apareceram resistências em 2 doentes (4,9%) no grupo dolutegravir, e em 7 doentes (16,3%) no grupo controlo (razão de riscos: 0,25; IC95% 0,05 a 1,19).

Estes dados são detalhados na Tabela 7.

Tabela 7: Resistência genotípica

End Point	ODYSSEY A		ODYSSEY B	
	Dolutegravir	Standard Care	Dolutegravir	Standard Care
Virologic failure by 96 wk — no./total no. (%)†	11/154 (7)	30/157 (19)	31/196 (16)	40/200 (20)
Resistance after virologic failure — no./total no. (%)‡				
Any drug class	0/11	28/29 (97)	23/29 (79)	36/40 (90)
NRTI	0/11	18/29 (62)	21/29 (72)	31/40 (78)
NNRTI	0/11	27/29 (93)	22/29 (76)	36/40 (90)
Protease inhibitor	0/11	0/29	2/29 (7)	3/40 (8)
INSTI	0/11	—	4/22 (18)	—
Emerging resistance after virologic failure — no. (%)§				
Any drug class	0	21 (97)	6 (22)	6 (19)
NRTI	0	13 (62)	2 (8)	3 (10)
NNRTI	—	19 (88)	—	2 (100)
Protease inhibitor	—	—	—	2 (5)
INSTI¶	0	—	4 (18)	—

Fonte: Extraído de referência 2

Mortalidade

Na população ITT, até à semana 96, morreram 0/350 doentes (0%) no grupo dolutegravir, e 2/357 doentes (0,6%) no grupo controlo.

Os resultados de eficácia são sumarizados na Tabela 8.

Tabela 8: Resumo dos resultados de eficácia do estudo ODYSSEY

End Point	Total Population			ODYSSEY A			ODYSSEY B		
	Dolutegravir (N=350)	Standard Care (N=357)	Treatment Effect (95% CI)	Dolutegravir (N=154)	Standard Care (N=157)	Treatment Effect (95% CI)	Dolutegravir (N=196)	Standard Care (N=200)	Treatment Effect (95% CI)
Primary end point									
Treatment failure by 96 wk — no. (%)	47 (13)	75 (21)		15 (10)	34 (22)		32 (16)	41 (20)	
Primary end-point components — no. (%)									
Insufficient virologic response at 24 wk	0	3 (1)		0	2 (1)		0	1 (1)	
Confirmed viral load \geq 400 copies/ml at $>$ 36 wk	40 (11)	64 (18)		10 (6)	26 (17)		30 (15)	38 (19)	
Severe WHO stage 3 event	0	1 (<1)		0	0		0	1 (1)	
WHO stage 4 event	7 (2)	5 (1)		5 (3)	5 (3)		2 (1)	0	
Death	0	2 (1)		0	1 (1)		0	1 (1)	
Estimated probability of treat- ment failure (95% CI)	0.14 (0.10 to 0.17)	0.22 (0.18 to 0.26)	-0.08 (-0.14 to -0.03)†	0.10 (0.05 to 0.15)	0.22 (0.16 to 0.30)	-0.12 (-0.21 to -0.04)	0.16 (0.12 to 0.22)	0.21 (0.15 to 0.27)	-0.05 (-0.12 to 0.03)
P value			0.004			0.003			0.22
Secondary end points									
Viral load at 96 wk									
<50 copies/ml									
No. of participants	270	252		117	113		153	139	
Percent of participants (95% CI)	81 (76 to 84)	76 (71 to 80)	5 (-1 to 11)	80 (73 to 86)	81 (73 to 86)	-1 (-10 to 8)	81 (75 to 86)	72 (66 to 78)	9 (0.4 to 17)
<400 copies/ml									
No. of participants	299	285		129	124		170	161	
Percent of participants (95% CI)	89 (85 to 92)	86 (81 to 89)	3 (-2 to 8)	88 (82 to 93)	89 (82 to 93)	0 (-8 to 7)	89 (84 to 93)	83 (77 to 88)	6 (-1 to 12)
Mean change in CD4 count from baseline to 96 wk — cells/mm ³	265 \pm 17	230 \pm 17	35 (-12 to 82)	311 \pm 23	267 \pm 24	44 (-21 to 109)	228 \pm 24	202 \pm 24	27 (-39 to 93)

* Plus-minus values are means \pm SE within the treatment groups. The probability of having virologic or clinical treatment failure by 96 weeks (primary end point) was adjusted for all stratification factors (Section S3.2). Proportions of participants who had other end-point events at or by 96 weeks were unadjusted. The mean change in the CD4 count from baseline to 96 weeks was calculated with the use of normal regression with adjustment for baseline measure; estimates are presented for the mean change from a baseline CD4 count of 521.8 cells per cubic millimeter in the total population, 487.4 cells per cubic millimeter in the ODYSSEY A cohort, and 548.8 cells per cubic millimeter in the ODYSSEY B cohort. Comparisons of treatment groups are adjusted for all stratification factors and are presented for the dolutegravir group as compared with the standard-care group. The between-group differences in the percentages of participants with a viral load of less than 50 copies per milliliter and of less than 400 copies per milliliter at 96 weeks are the marginal risk differences from the logistic regression model and are presented in percentage points. The between-group difference in the mean change from baseline was calculated with the use of normal regression with adjustment for baseline measure and stratification factors. ART denotes antiretroviral therapy.

† P=0.16 for the interaction between trial group (dolutegravir or standard care) and trial cohort (ODYSSEY A or B) for the primary end point.

Fonte: Extraído de referência 2

Segurança

Observaram-se eventos adversos graves em 65/350 doentes (35%) no grupo dolutegravir e em 44/357 doentes (40%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 113/350 doentes (73%) no grupo dolutegravir e em 132/357 doentes (86%) no grupo controlo.

Dados comparativos de segurança encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: Dados comparativos de segurança

End Point	Total Population			ODYSSEY A			ODYSSEY B		
	Dolutegravir (N=350)	Standard Care (N=357)	Treatment Effect (95% CI)	Dolutegravir (N=154)	Standard Care (N=157)	Treatment Effect (95% CI)	Dolutegravir (N=196)	Standard Care (N=200)	Treatment Effect (95% CI)
Serious adverse event — no. of events (no. of participants)†	65 (35)	44 (40)	0.87 (0.55 to 1.36)	52 (23)	31 (27)	0.83 (0.48 to 1.46)	13 (12)	13 (13)	0.93 (0.42 to 2.04)
P value			0.53			0.52			0.86
Grade ≥3 adverse event — no. of events (no. of participants)†	113 (73)	132 (86)	0.83 (0.61 to 1.13)	80 (48)	62 (43)	1.13 (0.75 to 1.70)	33 (25)	70 (43)	0.54 (0.33 to 0.88)
P value			0.24			0.57			0.01
ART-modifying event — no. of events (no. of participants)†	6 (5)	17 (17)	0.29 (0.11 to 0.77)	4 (3)	8 (8)	0.35 (0.09 to 1.33)	2 (2)	9 (9)	0.22 (0.05 to 1.03)
P value			0.01			0.13			0.055
Mean change in total cholesterol from baseline to 96 wk — mg/dl‡	-5.0±1.5	9.9±1.5	-15.1 (-19.0 to -11.1)	2.1±2.3	19.6±2.3	-17.5 (-23.9 to -11.1)	-10.5±1.8	2.8±1.8	-13.4 (-18.5 to -8.4)
P value			<0.001			<0.001			<0.001
Mean change in weight from baseline to 96 wk — kg‡	7.1±0.3	6.1±0.3	1.0 (0.3 to 1.7)	7.8±0.4	6.5±0.4	1.4 (0.2 to 2.5)	6.7±0.3	5.9±0.3	0.8 (-0.1 to 1.6)
Mean change in BMI-for-age z score from baseline to 96 wk‡	0.24±0.04	0.11±0.04	0.13 (0.01 to 0.25)	0.36±0.07	0.20±0.07	0.17 (-0.03 to 0.36)	0.14±0.05	0.04±0.05	0.10 (-0.05 to 0.25)

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de dolutegravir foi depois analisado para cada medida de resultado.

Dolutegravir não demonstrou benefício adicional em relação ao comparador, em termos de supressão virológica ARN VIH-1, contagem de linfócitos TCD4+, mortalidade, aparecimento de infeções oportunistas, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou interrupção do tratamento por toxicidade. Registou-se um menor número de mutações de resistência antirretrovírica no grupo dolutegravir, mas estes dados devem ser interpretados com cuidado devido ao pequeno número de casos.

Na população ITT, foi observada supressão virológica às 96 semanas em 270/350 doentes (80,6%; IC95% 76,0 a 84,5) no grupo dolutegravir, e em 252/357 doentes (75,9%; IC95% 71,0 a 80,2) no grupo controlo (diferença: 4,6; IC95% -1,6 a 10,9).

Na população ITT, a variação na contagem média de linfócitos CD4+ na semana 96, foi de 265±17 no grupo dolutegravir, e de 230±17 no grupo controlo (diferença ajustada: 35±24; IC95% -12 a 82).

Na população ITT, até à semana 96, morreram 0/350 doentes (0%) no grupo dolutegravir, e 2/357 doentes (0,6%) no grupo controlo.

Na população ITT, até à semana 96, apareceram resistências em 2 doentes (4,9%) no grupo dolutegravir, e em 7 doentes (16,3%) no grupo controlo (razão de riscos: 0,25; IC95% 0,05 a 1,19).

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado (Tabela 11).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.

Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 11: Tabela perfil de evidência por medida de resultado

Medida de resultados	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação medida de resultados	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo medida de resultados	Outros						
Supressão virológica ARN VIH-1 (<50 cópias/mL)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	NA	Baixa	crítico	1
Contagem de linfócitos TCD4+	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	NA	Baixa	crítico	1
Aparecimento de mutações de resistência antirretrovírica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não***	NA	Baixa	crítico	1
Mortalidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não***	NA	Baixa	crítico	1
Aparecimento de infeções oportunistas	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		crítico	0
Qualidade de vida	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		crítico	0
Reações adversas	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		importante	0
Reações adversas grau 3 e 4	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	baixa	crítico	1
Descontinuação de tratamento por toxicidade	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		crítico	0

*incluiu apenas doentes com mais de 14 quilos **intervalo confiança 95% inclui o valor nulo; ***amostra inferior ao TOI

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de dolutegravir “em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de crianças com, pelo menos, 4 semanas de idade ou mais e pesando, pelo menos, 3 kg com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de dolutegravir numa única população: crianças com, pelo menos, 4 semanas de idade ou mais e pesando, pelo menos, 3 kg, infectadas pelo VIH, em que a intervenção era TARc contendo dolutegravir, e os comparadores eram TARc contendo NNITR (nevirapina), TARc contendo ITI (raltegravir), e TARc contendo IP potenciado (lopinavir/ritonavir).

O TAIM submeteu dois estudos (IMPAACT P1093 e ODYSSEY). O estudo IMPAACT P1093 foi um estudo que se encontra ainda a decorrer, multicêntrico, de Fase I/II, aberto, não controlado, que incluiu crianças entre os 4 meses e os 18 anos, para determinar doses em doentes pediátricos, bem como avaliar parâmetros farmacocinéticos, segurança, tolerabilidade e atividade antiviral de dolutegravir em combinação com um regime terapêutico de base. Trata-se de um estudo não controlado, pelo que foi considerado não informativo para a tomada de decisão. Assim, apenas o estudo ODYSSEY foi considerado relevante para a presente avaliação.

O estudo ODYSSEY foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que teve lugar em 7 países (Alemanha, Portugal, África do Sul, Espanha, Tailândia, Uganda, Reino Unido, e Zimbabué), que incluiu 707 doentes, com idades entre ≥ 4 semanas e inferior a 18 anos, com infeção pelo vírus de imunodeficiência adquirida (VIH), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para dolutegravir + 2 N(t)ITR (n= 350) ou para a prática clínica corrente (IP potenciado/NNITR/ITI + 2 N(t)ITR) [n= 357], ao longo de 96 semanas. O estudo incluiu crianças (<18 anos de idade) com infeção pelo VIH, naïves à TARc (ODYSSEY coorte A) ou experimentadas à TARc (2ª linha terapêutica) (ODYSSEY coorte B), e avaliou a falência terapêutica às 96 semanas.

O estudo incluiu crianças com idades entre 4 semanas e <18 anos, com peso corporal ≥ 3 kg e infeção pelo VIH-1 confirmada, e incluiu duas coortes (coortes A e B). A coorte A incluiu crianças em que estava planeado iniciar terapia antirretroviral de primeira linha. A coorte B incluiu crianças em que estava planeado iniciar terapia antirretroviral de segunda linha definida como substituição de pelo menos 2 medicamentos da terapia antirretroviral devido a falência terapêutica; ou substituição de apenas o terceiro agente devido a falência

Tivicay (Dolutegravir)

terapêutica, desde que os testes de sensibilidade ao medicamento não mostrassem mutações que conferem resistência aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo (NRTI). Podiam ser incluídas na coorte B, crianças com substituições de medicamentos individuais devido a toxicidade, simplificação, alterações nas normas de orientação nacionais ou em função da disponibilidade de medicamentos. Nos locais onde os testes de resistência não estavam disponíveis por rotina, as crianças que necessitavam mudar de acordo com as diretrizes nacionais, pelo menos um novo NRTI (TDF/TAF, ABC ou ZDV) previsto tinha de estar disponível. Para serem incluídas na coorte B, as crianças tinham de apresentar uma carga viral ≥ 500 c/ml na consulta de rastreio ou nas 4 semanas anteriores ao rastreio.

A maioria dos doentes foram incluídos em centros africanos, tendo 47% sido incluídos em centros do Uganda, 21% do Zimbabué, e 20% da África do Sul. Os doentes tinham uma mediana de idade de 12,2 anos, 49% eram do sexo feminino, 88% eram de raça negra, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

A mediana da percentagem de CD4 era 21%, a mediana da contagem de CD4 era 459 células, apresentavam carga viral ≥ 100.000 cópias/mL 25% dos doentes, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

No estudo ODYSSEY, dolutegravir não demonstrou benefício adicional em relação ao comparador, em termos de supressão virológica ARN VIH-1, contagem de linfócitos TCD4+, mortalidade, aparecimento de infeções oportunistas, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou interrupção do tratamento por toxicidade. Registou-se um menor número de mutações de resistência antirretrovírica no grupo dolutegravir, mas estes dados devem ser interpretados com cuidado devido ao pequeno número de casos. Na população ITT, foi observada supressão virológica às 96 semanas em 270/350 doentes (80,6%; IC95% 76,0 a 84,5) no grupo dolutegravir, e em 252/357 doentes (75,9%; IC95% 71,0 a 80,2) no grupo controlo (diferença: 4,6; IC95% -1,6 a 10,9). A variação na contagem média de linfócitos CD4+ na semana 96, foi de 265 ± 17 no grupo dolutegravir, e de 230 ± 17 no grupo controlo (diferença ajustada: 35 ± 24 ; IC95% -12 a 82). Até à semana 96, morreram 0/350 doentes (0%) no grupo dolutegravir, e 2/357 doentes (0,6%) no grupo controlo. Até à semana 96, apareceram resistências em 2 doentes (4,9%) no grupo dolutegravir, e em 7 doentes (16,3%) no grupo controlo (razão de riscos: 0,25; IC95% 0,05 a 1,19).

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de dolutegravir *“em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de crianças com, pelo menos, 4 semanas de idade ou mais e pesando, pelo menos, 3 kg com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de dolutegravir em relação aos comparadores [TARc contendo NNITR (nevirapina), TARc contendo ITI (raltegravir), e TARc contendo IP potenciado (lopinavir/ritonavir)]. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta recomendação foi baseada nos seguintes factos:

- Um estudo (ODYSSEY) de fase 3, aleatorizado, aberto, que teve lugar em 7 países (Alemanha, Portugal, África do Sul, Espanha, Tailândia, Uganda, Reino Unido, e Zimbabué), que incluiu 707 doentes, com idades entre ≥ 4 semanas e inferior a 18 anos, com infeção pelo vírus de imunodeficiência adquirida (VIH), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para dolutegravir + 2 N(t)ITR (n= 350) ou para a prática clínica corrente (IP potenciado/NNITR/ITI + 2 N(t)ITR) [n= 357], ao longo de 96 semanas. O estudo incluiu crianças (<18 anos de idade) com infeção pelo VIH, naïves à TARc (ODYSSEY coorte A) ou experimentadas à TARc (2ª linha terapêutica) (ODYSSEY coorte B), e avaliou a falência terapêutica às 96 semanas. O estudo não demonstrou benefício adicional em relação ao comparador, em termos de supressão virológica ARN VIH-1, contagem de linfócitos TCD4+, mortalidade, aparecimento de infeções oportunistas, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou interrupção do tratamento por toxicidade. Registou-se um menor número de mutações de resistência antirretrovírica no grupo dolutegravir, mas estes dados devem ser interpretados com cuidado devido ao pequeno número de casos.
- Na população ITT, foi observada supressão virológica às 96 semanas em 270/350 doentes (80,6%; IC95% 76,0 a 84,5) no grupo dolutegravir, e em 252/357 doentes (75,9%; IC95% 71,0 a 80,2) no grupo controlo (diferença: 4,6; IC95% -1,6 a 10,9). A variação na contagem média de linfócitos CD4+ na semana 96, foi de 265 ± 17 no grupo dolutegravir, e de 230 ± 17 no grupo controlo (diferença ajustada: 35 ± 24 ; IC95% -12 a 82). Até à semana 96, morreram 0/350 doentes (0%) no grupo dolutegravir, e 2/357 doentes (0,6%) no grupo controlo. Até à semana 96, apareceram resistências em 2 doentes (4,9%) no grupo dolutegravir, e em 7 doentes (16,3%) no grupo controlo (razão de riscos: 0,25; IC95% 0,05 a 1,19).

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 Tivicay (Dolutegravir) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º 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

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

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

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (dolutegravir). INFARMED IP. 24 de Maio de 2022
2. Tukova A et al. Dolutegravir as first- or second-line treatment for HIV-1 infection in children. N Engl J Med 2021; 385: 2531-2543