

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## VOCABRIA (CABOTEGRAVIR) E REKAMBYS (RILPIVIRINA)

*Vocabria comprimidos é indicado, em associação com rilpivirina comprimidos, para o tratamento a curto prazo da infeção por VIH-1 em adultos virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) em regime antirretrovírico estável, sem evidência presente ou passada de resistência viral a, e sem falência virológica anterior com agentes das classes NNRTI e INI para:*

- Introdução oral para avaliar a tolerabilidade de Vocabria e rilpivirina antes da administração de cabotegravir injetável de ação prolongada mais rilpivirina injetável de ação prolongada.*
- Terapêutica oral para adultos que irão faltar à administração planeada com cabotegravir injetável mais rilpivirina injetável.*

*Vocabria injetável é indicado, em associação com Rekambys injetável, para o tratamento da infeção por VIH-1 em adultos virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) em regime antirretroviral estável, sem evidência presente ou passada de resistência viral a, e sem falência virológica prévia com agentes das classes NNRTI e INI*

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

09/04/2024

Vocabria (Cabotegravir) e Rekambys (Rilpivirina)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 19/03/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Cabotegravir e Rilpivirina

**Nome dos medicamentos:** Vocabria e Rekambys

**Apresentações:**

Vocabria (Cabotegravir):

- Frasco para injetáveis, 1 unidade – 3ml, suspensão injetável de libertação prolongada, 200 mg/ml, n.º de registo 5805924;
- Frasco – 30 unidades, comprimidos revestidos por película, 30mg, n.º registo 5805932.

Rekambys (Rilpivirina):

- Frasco para injetáveis, 1 unidade – 3ml, suspensão injetável de libertação prolongada, 900 mg/3 ml, n.º registo 5813167

**Titular da AIM:** Janssen-Cilag International N.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:**

Vocabria comprimidos é indicado, em associação com rilpivirina comprimidos, para o tratamento a curto prazo da infeção por VIH-1 em adultos virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) em regime antirretrovírico estável, sem evidência presente ou passada de resistência viral a, e sem falência virológica anterior com agentes das classes NNRTI e INI para:

- Introdução oral para avaliar a tolerabilidade de Vocabria e rilpivirina antes da administração de cabotegravir injetável de ação prolongada mais rilpivirina injetável de ação prolongada.
- Terapêutica oral para adultos que irão faltar à administração planeada com cabotegravir injetável mais rilpivirina injetável.

Vocabria injetável é indicado, em associação com Rekambys injetável, para o tratamento da infeção por VIH-1 em adultos virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) em regime antirretroviral estável, sem evidência presente ou passada de resistência viral a, e sem falência virológica prévia com agentes das classes NNRTI e INI.

## RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Vocabria + Rekambys (Cabotegravir + Rilpivirina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público nas seguintes indicações terapêuticas:

Vocabria comprimidos é indicado, em associação com rilpivirina comprimidos, para o tratamento a curto prazo da infeção por VIH-1 em adultos virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) em regime antirretrovírico estável, sem evidência presente ou passada de resistência viral a, e sem falência virológica anterior com agentes das classes NNRTI e INI para:

- Introdução oral para avaliar a tolerabilidade de Vocabria e rilpivirina antes da administração de cabotegravir injetável de ação prolongada mais rilpivirina injetável de ação prolongada.
- Terapêutica oral para adultos que irão faltar à administração planeada com cabotegravir injetável mais rilpivirina injetável.

Vocabria injetável é indicado, em associação com Rekambys injetável, para o tratamento da infeção por VIH-1 em adultos virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) em regime antirretroviral estável, sem evidência presente ou passada de resistência viral a, e sem falência virológica prévia com agentes das classes NNRTI e INI.

Concluiu-se que não existe prova de superioridade do cabotegravir + rilpivirina em relação aos comparadores definidos na matriz inicial de avaliação [Regime de TARc triplo incluindo 2 NITR (ABC+3TC ou TDF/TAF + FTC) e um IIN (RAL/BIC/DTG) ou um NNITR (rilpivirina ou doravirina) ou um IP potenciado (darunavir) ou um regime duplo de dolutegravir e lamivudina]

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Os medicamentos Vocabria (Cabotegravir) associado a Rekambys (Rilpivirina), 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

A introdução dos regimes terapêuticos combinados de alta potência designados por terapêutica antirretrovírica combinada conduziu a uma redução significativa da morbidade e mortalidade relacionadas com o VIH. O número crescente de ARVs tornou a obtenção da supressão virológica num objetivo atingível na maioria dos doentes, sendo que a redução da carga vírica abaixo do limite de deteção ocorre geralmente nas primeiras 12 a 24 semanas após o início do tratamento. São considerados preditores de sucesso virológico: virémia basal baixa; TARc de elevada potência; adesão à TARc; tolerabilidade da TARc. 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.<sup>1</sup>

Em Portugal, de acordo com o Relatório *Infeção VIH e SIDA em Portugal – 2020*(DGS/INSA)<sup>2</sup> durante o ano 2019, de acordo com as notificações efetuadas até 30 de junho de 2020, foram diagnosticados em Portugal 778 novos casos de infeção por VIH, o que corresponde a uma taxa de 7,6 casos por 105 habitantes, não ajustada para o atraso da notificação. A maioria dos casos correspondiam a homens (2,3 casos por cada caso comunicado em mulheres), a mediana das idades à data do diagnóstico foi de 38,0 anos e em 24,1% dos novos casos os indivíduos tinham idades  $\geq 50$  anos. A idade mediana mais baixa (30,0 anos) foi apurada nos casos em homens que têm relações sexuais com homens (HSH), estes correspondem a 65,2% dos casos diagnosticados em indivíduos de idade inferior a 30 anos. A taxa de diagnóstico mais elevada registou-se no grupo etário 25-29 anos, 22,1 casos por 105 habitantes. Em 760 (97,7%) dos novos casos notificados e em 735 destes (96,7%) a infeção era causada por VIH do tipo 1 (VIH-1).

Na primeira avaliação clínica predominaram os casos assintomáticos, contudo, em 15,0% houve um diagnóstico concomitante de SIDA e 49,7% apresentaram-se tardiamente ( $CD4 < 350$  cél/mm<sup>3</sup>). Durante o ano 2019 foram também diagnosticados 172 novos casos de SIDA (1,7 casos/105 habitantes). A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* foi a doença definidora de SIDA mais frequente, sendo referida em 37,8% dos casos. Foram ainda notificados 197 óbitos ocorridos em 2019, 22,8% dos quais ocorreram nos cinco anos subsequentes ao diagnóstico da infeção.

De acordo com a informação recolhida das notificações recebidas até 30 de junho de 2020, foram diagnosticados, até 31 de dezembro de 2019, cumulativamente em Portugal, 61433 casos de infeção por VIH, dos quais 22835 atingiram o estágio de SIDA. Foram ainda comunicados 15213 óbitos em indivíduos com infeção por VIH, ocorridos no mesmo período.

O diagnóstico mais precoce e a disponibilização de fármacos e esquemas terapêuticos mais eficazes, conduziu a um aumento da sobrevivência nos casos de infeção por VIH e SIDA, pelo que atualmente a maioria dos óbitos regista-se em indivíduos em que o diagnóstico ocorreu há mais de dez anos, por oposição ao que se verificava no ano 2000, quando cerca de 60% dos óbitos ocorriam no ano subsequente ao diagnóstico. Nos anos mais recentes mantém-se anualmente uma proporção acima dos 20% de óbitos que ocorrem nos 5 anos após o diagnóstico da infeção por VIH, 65,9% dos quais em indivíduos que se infetaram por contacto heterossexual.

### Importância social da doença:

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, carece 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

O cabotegravir inibe a integrase do VIH ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueando a fase de transferência de cadeia de integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, passo que é essencial ao ciclo de replicação do VIH.

A rilpivirina é uma diarilpirimidina NNRTI do VIH-1. A atividade da rilpivirina é mediada pela inibição não competitiva da transcriptase inversa (TI) do VIH-1. A rilpivirina não inibe as polimerases celulares  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  do ADN celular humano.

Antes de iniciar cabotegravir injetável, deve tomar-se cabotegravir oral juntamente com rilpivirina oral durante, aproximadamente, um mês (pelo menos 28 dias), para avaliar a tolerabilidade a cabotegravir e rilpivirina. Deve tomar-se um comprimido de 30 mg de cabotegravir com um comprimido de 25 mg de rilpivirina, uma vez por dia.

No último dia do tratamento de introdução oral, a dose inicial recomendada de cabotegravir injetável, em adultos, é uma injeção intramuscular única de 600 mg. Após a injeção de iniciação, a dose de injeção de continuação em adultos é uma injeção intramuscular única mensal de 400 mg. No último dia da introdução oral, a dose injetável inicial recomendada de rilpivirina em adultos é uma injeção intramuscular única de 900 mg. Após a injeção inicial, a dose injetável de continuação recomendada de rilpivirina em adultos é uma injeção intramuscular única mensal de 600 mg. Cabotegravir injetável e rilpivirina injetável devem ser administrados em locais de injeção separados no glúteo, na mesma visita. Após as injeções de iniciação, a dose recomendada de injeção de continuação em adultos é uma injeção intramuscular única de 600 mg (5<sup>o</sup> mês) administrada de 2 em 2 meses. Após as injeções iniciais, a dose injetável de continuação recomendada de rilpivirina em adultos é uma injeção intramuscular única de 900 mg administrada a cada 2 meses, com início no mês 5.

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 antirretroviral de outra classe ou um regime duplo de dolutegravir com lamivudina (DHHS 2019<sup>3</sup>; EACS 2019<sup>4</sup>). O US Department of Health and Human Services (DHHS) recomenda esquemas antirretrovirais 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

## Vocabria (Cabotegravir) e Rekambys (Rilpivirina)

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 029/2017<sup>5</sup>) devem ser utilizados nos doentes *naive* 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;

Em alternativa, segundo a avaliação clínica, em termos do benefício/risco devidamente fundamentada no processo clínico:

- i. Tenofovir com emtricitabina com elvitegravir/cobicistato;
- ii. Tenofovir com emtricitabina com rilpivirina.

Se existirem múltiplas opções terapêuticas, o critério de escolha deve incluir a simplicidade do regime, avaliação dos riscos de toxicidade, avaliação de comorbilidades, interações farmacológicas e preservação de futuras opções terapêuticas. A efetividade da terapêutica antirretrovírica é, muitas vezes, limitada pela baixa adesão da qual resultam fracas respostas virológica, imunológica e clínica, mas também estirpes resistentes que podem comprometer a utilização de futuros tratamentos.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do cabotegravir na indicação “em associação com rilpivirina injetável, para o tratamento da infecção por VIH-1 em adultos virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) em regime antirretroviral estável, sem evidência presente ou passada de resistência viral a, e sem falência virológica prévia com, agentes das classes NNRTI e INI”.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para a presente avaliação.

*Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.*

	Indicação/subpopulação	Comparador
1	Tratamento da infecção por VIH-1 em adultos virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) em regime antirretroviral estável, sem evidência presente ou passada de resistência viral a, e sem falência virológica prévia com agentes das classes NNRTI e INI.	Regime de TARc triplo incluindo 2 NITR (ABC+3TC ou TDF/TAF + FTC) e um IIN (RAL/BIC/DTG) ou um NNITR (rilpivirina ou doravirina) ou um IP potenciado (darunavir) ou um regime duplo de dolutegravir e lamivudina.

## 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 II. A Comissão classificou estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

*Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.*

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
<b>Medidas de eficácia</b>		
Supressão virológica VIH-1 RNA <50 cópias/mL	9	Crítico
Contagem de linfócitos T-Cd4	6	Importante
Aparecimento de mutações de resistência antirretrovírica	6	Importante
Aparecimento de infeções oportunistas	8	Crítica
Taxa de adesão	8	Crítica
Qualidade de vida	8	Crítica
Mortalidade	9	Crítica
<b>Medidas de Segurança</b>		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Análise conjunta ATLAS e FLAIR<sup>10</sup>
- Estudo ATLAS<sup>11,14</sup>
- Estudo FLAIR<sup>12,13</sup>
- Estudo ATLAS-2M
- Evidência qualitativa

### Estudos excluídos na avaliação:

- **Estudo ATLAS-2M:** estudo de fase III, estudo *Antiretroviral Therapy as Long Acting Suppression every 2 Months* (ATLAS-2M), que avaliou e comparou a administração a cada 8 semanas (Q8W) face à administração Q4W. Não permite avaliação comparativa de acordo com a matriz inicial definida para esta avaliação farmacoterapêutica.
- **Evidência qualitativa:** 3 estudos qualitativos sobre as percepções dos participantes em relação à TARV oral e de longa duração, que obtiveram resultados a partir da aplicação de questionários aos doentes que realizaram CAB+RPV LA nos estudos de fase III (ATLAS, FLAIR e ATLAS-2M) e num estudo de fase II, estudo LATTE-2. Tipologia de evidência não prevista para avaliação farmacoterapêutica de acordo com a metodologia da CE-CATS, pelo que foi considerada não adequada para informar a decisão neste contexto.

### Estudos incluídos na avaliação:

## Estudos ATLAS e FLAIR<sup>10,11,12,13,14</sup>

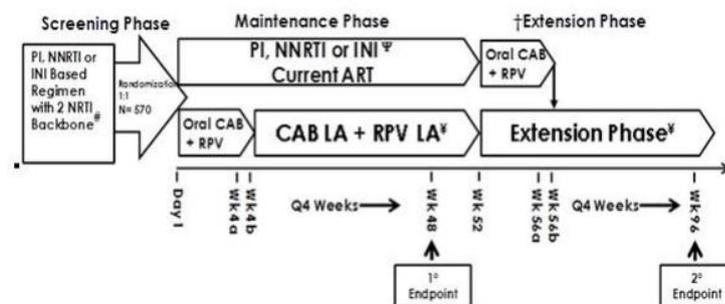
### *Desenho*

Os estudos ATLAS e FLAIR são ensaios clínicos multicêntricos, aleatorizados, abertos e de controlo ativo, desenhados para avaliar a não-inferioridade do tratamento com CAB+RPV LA com administração Q4W *versus* o tratamento ARV oral convencional às 48 semanas de tratamento, no tratamento de doentes adultos com VIH-1. Os estudos tiveram início em outubro de 2016 e estão a ser conduzidos em 115 e 108 centros de investigação de 13 e 11 países, respetivamente da América, Europa, Ásia e Oceânia. A conclusão dos estudos está estimada para

fevereiro de 2024, sendo que a visita à Semana 48 (análise primária) do último doente no estudo ATLAS ocorreu em maio de 2018 e no estudo FLAIR em agosto de 2018.

O desenho do estudo ATLAS incluiu 3 fases distintas, a fase de avaliação (avaliação da elegibilidade dos doentes para o estudo até ao Dia 1), a fase de manutenção (do Dia 1 à Semana 52) e a fase de extensão. No Dia 1, na fase de manutenção, os participantes em tratamento com TARV estável e virologicamente controlados, foram aleatoriamente distribuídos (1:1) para permanecer na TARV oral habitual (CAR, current antiretroviral therapy) ou mudar para o regime CAB+RPV LA. Os participantes de ambos os grupos permaneceriam em tratamento até à Semana 52. A partir daí, os participantes elegíveis tinham a opção de continuar/alterar para o tratamento LA durante fase de extensão do estudo, com uma duração até as 96 semanas ou fazer a transição para o estudo ATLAS-2M.

**Figure 1 201585 Study Schematic**



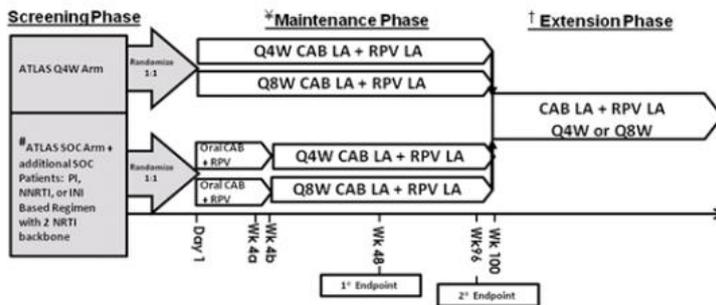
N=570, randomized 1:1 to each group and stratified by Baseline 3rd agent class and sex at birth.  
 # Must be on uninterrupted current regimen (either the initial or second CAR regimen) for at least 6 months prior to Screening (See Protocol Section 5.1 and Section 5.2). Documented evidence of at least 2 plasma HIV-1 RNA measurements <50 c/mL in the 12 months prior to Screening: 1 within the 6 to 12-month window, and 1 within 6 months prior to Screening. No history of virologic failure. No evidence of viral resistance based on the presence of any resistance-associated major INI or NNRTI mutation (except K103N) from prior genotype assay results. No current or prior history of etravirine use.  
 †INI based regimen excluded abacavir/dolutegravir/lamivudine (TRIUMEQ), and INI therapy was capped at approximately 40% of study enrolment for CAR  
 ‡ Optional Extension Phase to CAB + RPV at Week 52 for subjects randomized to CAR  
 § Subjects who withdrew from the CAB + RPV group had to go into the 52-week LTFU Phase

**Figura 1 - Desenho do estudo ATLAS (fonte: referência 11).**

O estudo FLAIR incluiu, para além das fases de avaliação, manutenção e extensão, uma fase prévia, de indução. Na fase de avaliação foi avaliada a elegibilidade dos doentes para o estudo e para o tratamento com regime de indução. Este estudo incluiu PVIH sem experiência terapêutica prévia, pelo que, todos os participantes receberam, durante a fase de indução (de 20 semanas), uma terapêutica inicial oral com a combinação de dose fixa diária de DTG/ABC/3TC (50/600/300 mg). Para os participantes HLA-B \* 5701 positivos, o DTG foi administrado com um regime de base à escolha do investigador sem inclusão do ABC. Aquando do início da fase de manutenção, os participantes que apresentavam uma carga viral ARN de VIH-1 plasmática ≤50 cópias/ml foram aleatorizados (1:1), para permanecer CAR ou mudar para terapêutica com CAB+RPV LA. Os participantes de ambos os grupos receberiam tratamento até, pelo menos, à Semana 100 do estudo. À Semana 100 os

participantes do grupo de tratamento que permaneceu em CAR poderiam avançar para uma fase de extensão, na qual seriam aleatorizados para o tratamento com CAB+RPV LA, com ou sem introdução oral diária.

**Figure 1 Study 207966 Schematic**



# SOC subjects not transitioning from Study 201585 were to be on uninterrupted current regimen (either the initial or second cART regimen) for at least 6 months prior to Screening. Documented evidence of at least 2 plasma HIV-1 RNA measurements <50 c/mL in the 12 months prior to Screening: one within the 6- to 12-month window, and one within 6 months prior to Screening was required. Subjects were excluded if they had a history of virologic failure; evidence of viral resistance based on the presence of any resistance-associated major INSTI, or NNRTI mutation (except K103N) from prior genotype assay results; or current or prior history of etravirine use.  
 †Optional Extension Phase to continue randomized CAB + RPV (CAB LA + RPV LA in the diagram) Q4W or Q8W at Week 100.  
 ‡Subjects who withdraw from IM regimen must go into 52-week LTFU if randomized regimen is not yet locally approved and commercially available.

**Figura 2 – Desenho do estudo FLAIR (fonte: referência 12).**

### Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão para o ensaio ATLAS foram: doentes adultos ( $\geq 18$  anos), em TARV ininterrupta (tendo sido apenas permitida uma única mudança terapêutica), desde há pelo menos 6 meses, sem falência virológica prévia (ARN VIH  $\geq 400$  c/ml) e com mudança terapêutica apenas por razões de tolerabilidade/segurança, acesso a ARV ou conveniência/simplificação. Os participantes tinham de apresentar uma carga viral plasmática < 50 cópias/ml aquando da aleatorização, bem como noutra avaliação, dentro de um período entre 6 meses e um ano antes do *screening*. A TARV oral admitida no estudo incluía um regime de base com 2 NRTI em associação com um terceiro agente das seguintes classes terapêuticas: INI, NNRTI ou IP potenciado (ou atazanavir não potenciado).

No estudo FLAIR foram incluídos doentes adultos, sem experiência terapêutica prévia ( $\leq 10$  dias de terapêutica prévia com qualquer ARV após o diagnóstico), com carga viral plasmática ARN VIH  $\geq 1.000$  cópias/ml aquando da avaliação.

Foram excluídos de ambos os estudos PVIH com alterações hepáticas moderadas a graves, com evidência de infeção pelo vírus da hepatite B ativa, mutações de resistência primária aos INI ou aos NNRTI (com exceção da mutação K103N) e necessidade de anticoagulação.

### ***Aleatorização e ocultação***

No estudo ATLAS, na fase de manutenção, os participantes em tratamento com TARV estável e virologicamente controlados, foram aleatoriamente distribuídos (1:1) para:

- permanecer na TARV oral habitual (CAR, current antiretroviral therapy), ou
- mudar para o regime CAB+RPV LA

A aleatorização foi estratificada de acordo com a classe do terceiro agente do regime ARV (IP, INI ou NNRTI) e por sexo ao nascimento.

No estudo FLAIR, na fase de manutenção, os participantes que apresentavam uma carga viral ARN de VIH-1 plasmática  $\leq 50$  cópias/ml foram aleatorizados (1:1) para:

- permanecer CAR, ou
- mudar para terapêutica com CAB+RPV LA.

A aleatorização foi estratificada de acordo com a carga viral ARN de VIH-1 ( $< 100.000$  cópias/ml ou  $\geq 100.000$  cópias/ml) na baseline da fase de indução (semana -20) e por sexo ao nascimento.

A aleatorização foi realizada de forma centralizada, havendo ocultação da aleatorização.

Os clínicos e os doentes não estavam ocultados em relação aos braços de tratamento (*open-label*). Não é claro se os avaliadores de resultados estavam ocultados em relação aos braços de tratamento.

### ***Procedimentos***

Os participantes do grupo CAB+RPV LA receberam uma terapêutica de introdução oral diária com cabotegravir 30 mg + rilpivirina 25 mg durante as primeiras 4 semanas, para avaliar a segurança e a tolerabilidade do tratamento. Depois de confirmada a elegibilidade para a terapêutica injetável, os participantes receberam uma injeção de iniciação de cabotegravir 600 mg e outra de rilpivirina 900 mg por via intramuscular, seguidas de injeções de continuação de 400 mg de cabotegravir e 600 mg de rilpivirina Q4W. Em casos excepcionais, de forma a abordar falhas planeadas das administrações injetáveis, foi permitido oral *bridging*, com a administração de um comprimido de cabotegravir 30mg e um comprimido de rilpivirina 25mg oral uma vez por dia para substituir a injeção mensal.

## Outcomes

O objetivo primário dos estudos consistiu na demonstração da não-inferioridade do tratamento com CAB+RPV LA com administração Q4W *versus* o tratamento ARV oral convencional às 48 semanas de tratamento. O *endpoint* primário consistiu na proporção de doentes com ARN VIH-1  $\geq 50$  cópias/ml, avaliado de acordo com o algoritmo *Snapshot* da FDA às 48 semanas (ausência de dados, mudança terapêutica, ou descontinuação = falência virológica).

Os objetivos secundários de eficácia consistiram na demonstração da atividade antirretrovírica e imunológica da mudança do tratamento para a administração intramuscular de CAB+RPV LA Q4W em comparação com a manutenção da terapêutica oral.

Os *endpoints* secundários de eficácia incluíram: proporção de PVIH com carga viral plasmática de ARN VIH-1  $< 50$  cópias/ml à Semana 48 de acordo com o algoritmo *Snapshot* da FDA, com carga viral plasmática de ARN VIH-1  $< 200$  cópias/ml à Semana 48 de acordo com o algoritmo *Snapshot* da FDA, com falência virológica confirmada (FVC, duas avaliações consecutivas de carga viral plasmática de ARN VIH-1  $\geq 200$  cópias/ml após supressão virológica prévia  $< 200$  cópias/ml), valores absolutos e variação face à *baseline* na concentração plasmática de ARN VIH-1 (log<sub>10</sub> cópias/ml) e incidência da progressão da doença (desenvolvimento de doenças relacionadas com o VIH, desenvolvimento de doenças definidoras de SIDA e morte).

*Tabela 3 - Endpoints principais do ensaio clínico (fonte: referência 13).*

## Análise estatística

Os ensaios foram desenhados para demonstrar a não-inferioridade do tratamento com CAB+RPV LA às 48 semanas *versus* CAR. Assim, a não-inferioridade do tratamento com CAB+RPV, avaliada a partir do *endpoint* primário de eficácia (proporção de doentes com carga viral ARN VIH-1  $\geq 50$  cópias/ml à Semana 48 de acordo com o algoritmo *Snapshot* da FDA), era alcançada caso se verificasse um limite superior do intervalo de confiança (IC) a 95%, para a diferença entre os tratamentos, não superior a 6%.

Os dados dos dois ensaios foram combinados para avaliar a não-inferioridade do tratamento com CAB+RPV LA a partir do mesmo *endpoint* de eficácia. Neste caso, era considerada a não-inferioridade do tratamento com CAB+RPV LA caso o limite superior do IC95% para a diferença na proporção entre os grupos de tratamento (CAB+RPV LA vs. CAR) não fosse superior a 4%.

Nenhum dos estudos apresentava poder estatístico suficiente para aceitar uma margem de não-inferioridade de 4%. Assim, os 6% de margem em cada estudo individualmente deve ser interpretado como critério definidor para avaliação da consistência e aceitabilidade dos resultados específicos de cada estudo, antes da integração dos resultados na análise agrupada.

Assumindo uma taxa observada de falência virológica de 2% no grupo controlo, e, uma taxa observada de falência virológica no grupo CAB+RPV LA inferior a 5%, a não-inferioridade seria demonstrada em cada um dos estudos individuais usando uma margem de 6% (i.e., se a diferença de tratamento observada fosse menor que 3 pontos percentuais). Consequentemente, se os estudos individuais tiverem sucesso em descartar uma margem de 6%, os resultados observados deveriam ser semelhantes e razoáveis para a agregação dos dados e avaliação do endpoint primário de eficácia com base na análise agrupada. Considerou-se que uma margem de não-inferioridade de 6% seria razoável para os estudos individuais, com uma margem mais restrita de 4% aplicada à análise combinada.

O tamanho amostral dos estudos foi calculado com base na hipótese alternativa do tratamento com CAB+RPV LA alcançar uma proporção de doentes com falência virológica (ARN VIH-1  $\geq$  50 cópias/ml) de acordo com o algoritmo Snapshot da FDA de 3% e o tratamento com CAR de 2%, com uma margem de não-inferioridade de 6% e um nível de significância estatístico unilateral de 2,5%. De acordo com este pressuposto, foi estimado que o recrutamento de 285 doentes em cada grupo de tratamento (para cada um dos estudos) permitiria obter um poder estatístico de aproximadamente 97% para mostrar a não-inferioridade na proporção de doentes com falência virológica às 48 semanas. De acordo com o pressuposto apresentado, o tamanho amostral combinado de ambos os estudos permitiria, com um poder estatístico de 90%, mostrar a não-inferioridade do tratamento com CAB+RPV LA vs. CAR na proporção de doentes com falência virológica à Semana 48.

Nos estudos a análise dos endpoints teve como base as seguintes populações pré-especificadas:

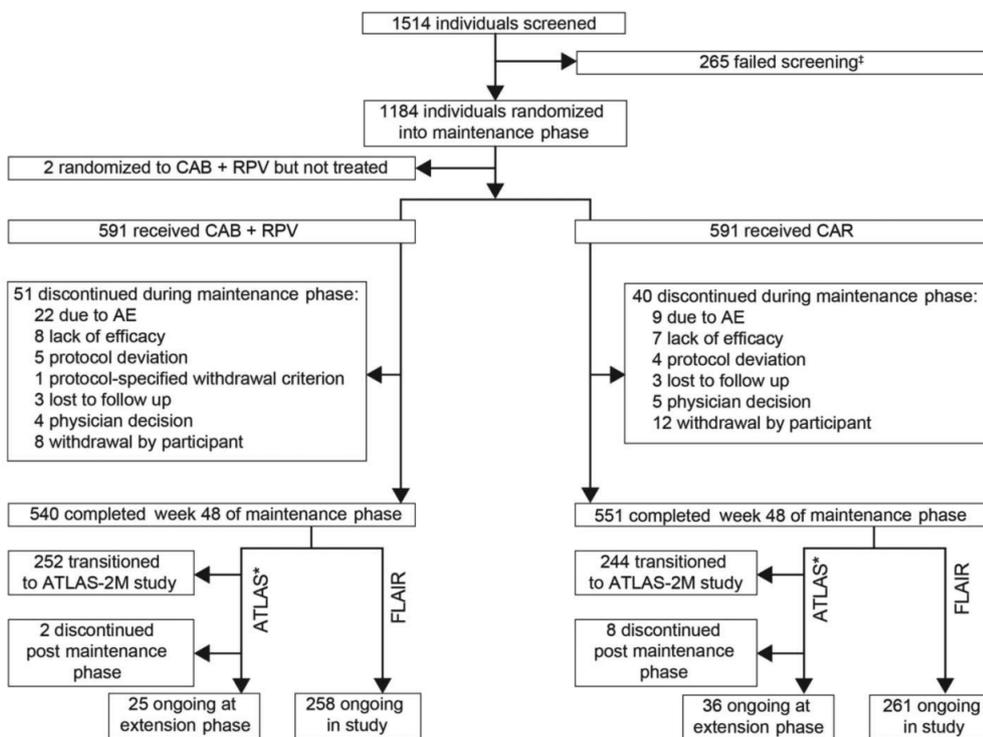
- população por intenção de tratar modificada/exposta (ITT-E): incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose de qualquer um dos tratamentos em estudo.
- população por protocolo (PP): incluiu todos os participantes da população ITT-E com exceção daqueles que apresentavam desvios importantes ao protocolo.
- população de segurança: incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose de qualquer um dos tratamentos em estudo, tendo os participantes sido avaliados de acordo com o tratamento recebido.

Relativamente ao endpoint primário de eficácia dos estudos, a comparação entre tratamentos foi efetuada com base na população ITT-E para a diferença ajustada entre os grupos de tratamento na proporção de doentes com ARN VIH-1  $\geq$  50 cópias/ml de acordo com o algoritmo Snapshot e IC95% correspondente. Os IC foram calculados com base numa análise estratificada de Cochrane Mantel-Haenszel (CMH) com ajuste para os fatores de estratificação de cada estudo. A análise à comparação entre os grupos para o endpoint primário do estudo foi ainda realizada para a população PP, e os resultados comparados com os obtidos para a população ITT-E para análise da consistência dos resultados.

A análise ao *endpoint* de eficácia secundário principal também foi realizada utilizando o teste de CMH estratificado de acordo com os fatores de cada estudo. Neste caso, foi considerada uma margem de não-inferioridade de -10% para o limite inferior do IC 95% para a diferença entre as proporções nos dois grupos de tratamento.

### Resultados

Os estudos ATLAS e FLAIR avaliaram um total de 1.514 doentes (ATLAS= 705 e FLAIR= 809), tendo sido aleatorizados 1.184 doentes, dos quais dois não receberam tratamento (um doente por não adesão com o tratamento em estudo e outro doente por violação do protocolo).



AE: Eventos Adversos; CAB: cabotegravir; CAR: TARV oral habitual; ITT-E: população *intention to treat exposed*.

\*Os doentes que completassem a participação no estudo, à Semana 52 tinham como opções continuar no estudo, entrando na fase de extensão, transitar para o estudo ATLAS-2M ou abandonar o estudo, sendo que esta última opção não está capturada na figura.

Fonte: Adaptado de Rizzardini *et al.*, (2020) (73).

Figura 3 - Fluxograma do estudo (fonte: referência 11).

**Características basais dos doentes**

As características demográficas e clínicas dos doentes incluídos nos dois estudos foram semelhantes entre os dois braços. No geral, a idade mediana foi semelhante entre os grupos CAB+RPV LA e CAR (38 anos) e a população compreendia mais doentes do sexo masculino (73% vs. 72%, respetivamente), sendo estes maioritariamente de raça caucasiana (73% vs. 69%, respetivamente).

**Tabela 4 - Características basais (fonte: referência 14).**

Ensaio	ATLAS		FLAIR		Dados Agrupados	
	CAB+RPV LA N =308	CAR N =308	CAB+RPV LA N =283	CAR N =283	CAB+RPV LA N = 591	CAR N =591
Idade mediana, anos (intervalo)	40 (21 a 74)	43 (18 a 82)	34 (19 a 68)	34 (18 a 68)	38 (19 a 74)	38 (18 a 82)
Idade ≥ 50 anos, n (%)	66 (21)	96 (31)	33 (12)	29 (10)	99 (17)	125 (21)
Sexo feminino, n (%)	99 (32)	104 (34)	63 (22)	64 (23)	162 (27)	168 (28)
Raça, n (%)						
Caucasiana	214 (69)	207 (67)	216 (76)	201 (71)	430 (73)	408 (69)
Não-caucasiana	62 (20)	77 (25)	47 (17)	56 (20)	161 (27)	183 (31)
IMC mediano, kg/m <sup>2</sup> (intervalo)	25,5 (15,3 a 50,9)	25,5 (17,8 a 57,7)	24,1 (17,3 a 44,9)	24,0 (12,6 a 47,4)	24,9 (15,3 a 50,9)	24,8 (12,6 a 57,7)
Mediana da contagem de linfócitos CD4 células/mm <sup>3</sup> (intervalo)	654 (185 a 1.903)	653 (150 a 2.543)	624 (473 a 839)	625 (472 a 799)	645 (487 a 824)	641 (480 a 821)
Coinfeção VIH-1/VHC, n (%)	23 (7)	31 (10)	19 (7)	9 (3)	42 (7)	40 (7)
Tempo mediano desde a 1ª TARV, meses (intervalo)	52,0 (7 a 222)	52,0 (7 a 257)	NA	NA	NR	NR
CAR*, n (%)						
IP + NRTI	51 (17)	54 (18)	NA	0	NA	54 (9)
NNRTI + NRTI	155 (50)	155 (50)		0		155 (26)
INI + NRTI	102 (33)	99 (32)		283 (100)		382 (65)

CAB: cabotegravir; CAR: TARV oral habitual; NA: não aplicável; NRTI: análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa; NNRTI: análogos não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa; IMC: índice de massa corporal; IP: inibidores da protease; INI: inibidores da integrase; ITT-E: população *intention to treat exposed*; LA: longa duração; TARV: terapêutica antirretrovírica; VIH-1: Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1; VHC: Vírus da Hepatite C.

\*Antes da aleatorização. Os doentes no grupo CAR permaneceram nestes regimes durante a fase de manutenção do estudo.

Fonte: Adaptado do CSR ATLAS study Week 48 – primary endpoint (67), CSR FLAIR study Week 48 – primary endpoint (70) e Rizzardini et al., 2020 (73).

**Eficácia****Supressão virológica VIH-1**

Relativamente ao *endpoint* primário de eficácia, nos estudos ATLAS e FLAIR a proporção de indivíduos com ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml à semana 48 foi de 1,6% e 2,1% no grupo CAB+RPV LA e de 1,0% e 2,5% no grupo CAR, respetivamente. A diferença ajustada entre os grupos de tratamento nos dois estudos foi de 0,6% (IC95%: -1,2% a 2,5%) e de -0,4% (IC95%: -2,8% a 2,1%), respetivamente. Ambos os limites superiores do IC 95% ficaram abaixo da margem de não-inferioridade de 6%. Os resultados para a população PP foram concordantes com os resultados para a população ITT-E em ambos os estudos, demonstrando a consistência dos mesmos.

Na análise agrupada, as proporções de indivíduos com ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml à Semana 48 nos grupos CAB+RPV LA e CAR foram, respetivamente de 1,9% e de 1,7%. A diferença ajustada entre os grupos de tratamento

foi de 0,2% (IC95%: -1,4% a 1,7%), cumprindo o critério de não inferioridade definido (limite superior do IC95% de 4%).

A proporção de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (algoritmo *Snapshot*), à Semana 48 na população ITT-E, mostrou que o tratamento com CAB+RPV LA foi não-inferior ao tratamento com CAR no estudo ATLAS (diferença ajustada: -3,0 %; IC95%: -6,7 a 0,7) e FLAIR (diferença ajustada: 0,4%; IC95%: -3,7 a 4,5). Em ambos os estudos, o limite inferior do IC95% para a diferença ajustada entre os tratamentos foi superior à margem de não-inferioridade pré-definida de -10%. Os resultados obtidos para a população PP foram consistentes com os apresentados para a população ITT-E (diferença ajustada no estudo ATLAS: -2,0%; IC95%: -5,6 a 1,5; e estudo FLAIR: 0,3%; IC95%: -3,8 a 4,4).

Na análise agrupada, a taxa de supressão virológica (proporção de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml de acordo com o algoritmo *Snapshot*), à Semana 48 na população ITT-E, nos grupos CAB+RPV LA e CAR foi, respetivamente de 93,1% e de 94,4%. A diferença ajustada entre os grupos de tratamento foi de -1,37% (IC95%: -4,12 a 1,39), tendo sido cumprido o critério de não-inferioridade para a análise agrupada para este *endpoint* secundário de eficácia (limite inferior do IC95% de -10%). Os resultados foram globalmente consistentes entre os subgrupos, mas verificou-se uma proporção superior de doentes afro-americanos ou com descendência africana com ARN VIH-1 <50 cópias/ml no grupo CAB+RPV LA, verificando-se uma diferença não ajustada de 6,9% (IC95%: 0,1 a 13,9).

Tabela 5 – Resultados agregados de eficácia (fonte: referência 11).

TABLE 2. Pooled Efficacy Outcomes at Week 48: ITT-E Population				
Outcome	LA, n = 591, n (%)	CAR†, n = 591, n (%)	Difference, % (95% CI)§	Adjusted Difference, % (95% CI)
HIV-1 RNA <50 copies/mL at week 48* (key secondary endpoint)	550 (93.1)	558 (94.4)	-1.35 (-4.11 to 1.41)	-1.37 (-4.12 to 1.39)
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at week 48* (primary endpoint)	11 (1.9)	10 (1.7)	0.17 (-1.34 to 1.68)	0.16 (-1.35 to 1.67)
Data in window not below threshold	3 (0.5)	3 (0.5)		
Discontinued for lack of efficacy	7 (1.2)	5 (0.8)		
Discontinued for other reason while not below threshold	1 (0.2)	2 (0.3)		
Change in background therapy	0	0		
No virologic data	30 (5.1)	23 (3.9)		
Discontinued study because of AE or death†	19 (3.2)	7 (1.2)		
Discontinued study for other reasons	11 (1.9)	16 (2.7)		
On study but missing data in window	0	0		

\*Per FDA Snapshot algorithm; 4% and -10% noninferiority margins prespecified for primary and key secondary endpoints, respectively.  
†One death occurred in the CAR arm because of a methamphetamine overdose (ATLAS). This was determined to be unrelated to study treatment.  
‡In ATLAS, CAR = standard 3-drug oral ART regimen; in FLAIR, CAR = ABC/DTG/3TC (a non-abacavir-based backbone was administered for participants positive for HLA-B\*5701, and an alternative backbone was chosen for those intolerant to or who developed toxicity to any component of the backbone regimen).  
§Difference = proportion on LA minus proportion on CAR.  
||Based on Cochran-Mantel-Haenszel stratified analysis, adjusted for 10 strata.  
3TC, lamivudine; ABC, abacavir; CAR, current antiretroviral therapy; DTG, dolutegravir.

## Vocabria (Cabotegravir) e Rekambys (Rilpivirina)

Na análise às 96 e às 124 semanas do estudo FLAIR, os resultados a longo prazo permaneceram consistentes com os resultados da avaliação à Semana 48, quer na população ITT-E, quer na população PP. À Semana 96 a proporção de indivíduos com ARN VIH-1 plasmático  $\geq 50$  cópias/ml nos grupos CAB+RPV LA e CAR foi de 3,2% em ambos os grupos, com uma diferença de tratamento ajustada de 0,0% (IC 95%: -2,9 a 2,9). À Semana 124 a proporção de doentes com ARN VIH-1  $\geq 50$  cópias/ml no grupo CAB+RPV LA foi de 4,9%.

### Contagem de linfócitos T-Cd4

A mediana da contagem de linfócitos CD4 às 48 semanas foi semelhante entre os grupos de tratamento (estudo ATLAS: 637 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. 684 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR; estudo FLAIR: 624 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. 625 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR), tendo a variação face à *baseline* sido positiva em todos os grupos de tratamento embora maior em número nos grupos CAR (ATLAS: +4 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. +14 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR; FLAIR: +46 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. +80 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR).

### Aparecimento de mutações de resistência antirretrovírica

Foram detetadas mutações de resistência à transcriptase reversa (RT) nos 3 doentes com FVC à semana 48, do estudo ATLAS, no grupo de tratamento com CAB+RPV. A mutação E138 estava presente em todos aquando da suspeita de falência virológica (SFV), com uma redução da suscetibilidade à RPV nos três doentes. No primeiro doente não se verificaram mutações adicionais com impacto na suscetibilidade ao tratamento. No segundo doente, para além da mutação na RT com diminuição da suscetibilidade ao tratamento com NNRTI, verificou-se a ocorrência das mutações L74I e da N155H posição da integrase (IN), com redução da suscetibilidade aos INI.

O terceiro doente apresentava também a V108I, mutação aos NNRTI, o que pode ter contribuído para a redução da suscetibilidade à RPV. No grupo CAR, dos quatro doentes que apresentaram FVC, um doente apresentava mutações de resistência aos NNRTI, a M230M/I, aquando da SFV (Quadro 12). Estas mutações não levaram à redução da suscetibilidade aos fármacos dirigidos à RT. Um outro doente apresentava mutações de resistência aquando da SFV aos NNRTI e aos NRTI, a G190S e a M184V, respetivamente. Neste doente não foi possível avaliar a suscetibilidade do vírus aos tratamentos. Por último, um doente apresentava uma mutação de resistência aos NRTI (M184I) aquando da SFV, com redução da suscetibilidade ao FTC. Os restantes doentes não apresentavam mutações de resistência aquando da SFV, bem como redução da suscetibilidade aos fármacos testados.

No estudo FLAIR às 48 semanas, dos quatro doentes com FVC no grupo CAB+RPV, num doente foram detetadas mutações de resistência à RPV emergentes do tratamento, nomeadamente as E138E/A/K/T, com redução da suscetibilidade a este fármaco. Adicionalmente, foram também detetadas mutações de resistência aos INI,

## Vocabria (Cabotegravir) e Rekambys (Rilpivirina)

especificamente a Q184R que levou a uma redução da suscetibilidade ao CAB. Num outro doente foram detetadas mutações de resistência à RPV, nomeadamente a K101E identificada aquando da SFV, que levou à redução da suscetibilidade ao tratamento. Adicionalmente, neste doente foi ainda detetada uma mutação de resistência aos INI, a G104R, com redução da suscetibilidade ao tratamento com CAB. No terceiro doente com SFV às 48 semanas foram detetadas mutações de resistência à RPV, nomeadamente a E138K, e mutações de resistência aos INI, a Q148R, com redução da suscetibilidade ao tratamento com CAB. Importa referir que um doente em terapêutica de introdução oral diária com CAB+RPV interrompeu o tratamento à Semana 4 (como resultado de um teste de gravidez positivo), e que não chegou a realizar tratamento injetável. Este doente não apresentava dados genotípicos e fenotípicos disponíveis.

No grupo CAR, dos três doentes com FVC nenhum desenvolveu mutações de resistência emergentes do tratamento aos NRTI ou aos INI.

Quanto aos resultados a longo prazo do estudo FLAIR importa referir que, desde a Semana 48 até à Semana 108, se verificou uma FVC adicional na fase de manutenção (Semana 64) no grupo de tratamento com CAR e outra FVC adicional na fase de extensão (Semana 108), no grupo de tratamento com CAB+RPV. O doente no grupo CAR com FVC à Semana 64 não desenvolveu mutações de resistência aos NRTI e aos INI. Já o doente no grupo CAB+RPV com FVC à Semana 108 desenvolveu mutações de resistência aos NNRTI (V106V/A, V108V/I, E138G e a M230L) com redução da suscetibilidade ao tratamento com RPV, EFV e ETV. Adicionalmente, este doente desenvolveu ainda mutações de resistência aos INI (N155H e R263K) com redução da suscetibilidade ao tratamento com CAB, DTG e RAL.

**Tabela 6 – Mutações de resistência nos ensaios ATLAS e FLAIR (fonte: referência 11).**

<b>TABLE 3. Subtypes and Mutations in ATLAS and FLAIR*</b>							
<b>Study</b>	<b>Sex at Birth, Country, HIV-1 Subtype (Day 1/SVF)</b>	<b>Baseline RAMs†</b>		<b>Viral Load at SVF/CFV (Copies/mL)</b>	<b>SVF Timepoint RAMs</b>		<b>Drug Sensitivity at SVF (Fold Change)§</b>
		<b>NNRTI</b>	<b>INSTI‡</b>		<b>NNRTI</b>	<b>INSTI‡</b>	
ATLAS	W, Russia, A1/A	E138E/A	None	79,166/25,745	E138A	None	RPV (2.4) CAB (0.8) DTG (0.9)
	W, France, AG/AG	V108V/I, E138K	None	695/258	V108I, E138K	None	RPV (3.7) CAB (1.2) DTG (1.0)
	M, Russia, A/A1	None	None	544/1841	E138E/K	N155H	RPV (6.5) CAB (2.7) DTG (1.2)
FLAIR	W, Russia, A1/A1	None	None	373/456	E138E/A/K/T	Q148R	RPV (7.1) CAB (5.2) DTG (1.0)
	M, Russia, A1/A1¶	None	None	287/299	K101E	G140R	RPV (2.6) CAB (6.>7) DTG (2.2)
	W, Russia, A1/A	None	None	488/440	E138K	Q148R	RPV (1.0) CAB (9.4) DTG (1.1)

\*In the CAR arm, there were 7 CVFs. In ATLAS, there were 4 CVFs in the CAR arm, 3 of whom had reverse transcriptase mutations (M184I; M184V + G190S; and M230M/I) detected in HIV-1 RNA samples from 1 participant each, and 1 had no mutations. In FLAIR, there were 3 CVFs in the CAR arm, all without treatment-emergent resistance mutations or phenotypic changes.

†Baseline genotype sequences were derived from peripheral blood mononuclear cell HIV-1 DNA in ATLAS and plasma HIV-1 RNA in FLAIR.

‡L74I was present in 5 out of 6 participants at baseline and at SVF timepoint. It is not considered an INSTI RAM by IAS-USA guidelines and has no impact on CAB activity.<sup>28</sup>

§Monogram biological cut-offs: RPV = 2.0, CAB = 2.5; Monogram clinical cut-off: DTG = 4.0.

||FLAIR had 1 participant who had oral CAB + RPV dosing interrupted because of a false-positive pregnancy test and, upon re-initiation of oral therapy, had SVF that was confirmed.

¶INSTI genotype and INSTI phenotype could not be generated at SVF timepoint (week 28). Therefore, week 24 plasma was sent for virology analyses, shown here.

CAB, cabotegravir; CAR, current antiretroviral therapy; DTG, dolutegravir; RAM, resistance-associated mutation; RPV, rilpivirine; SVF, suspected virologic failure.

### Aparecimento de infecções oportunistas

Foi avaliada a progressão da doença, definida nos estudos através do desenvolvimento de doenças relacionadas com o VIH, desenvolvimento de doenças definidoras de SIDA e morte ao longo das 48 semanas. De acordo com os resultados, a taxa de progressão da doença verificada nos ensaios foi semelhante entre CAB+RPV LA vs. CAR em ambos os estudos (ATLAS: 3% vs. 3%; FLAIR: 3% vs. 4%, respetivamente). No estudo ATLAS verificou-se a progressão da doença num doente, que morreu no grupo de tratamento com CAR (overdose com metanfetaminas), não tendo sido registadas mortes no estudo FLAIR.

### Taxa de adesão

Os doentes apresentaram elevadas taxas de adesão à TARV injetável durante as 48 semanas. Do total de injeções administradas, 98% ocorreram dentro da janela de  $\pm 7$  dias para a administração da terapêutica.

### Qualidade de vida

As medidas incluídas nos ensaios avaliaram a satisfação com o tratamento, a aceitabilidade do tratamento, o estado de saúde e qualidade de vida, a tolerabilidade/aceitabilidade da injeção e a preferência dos doentes por um tratamento oral ou injetável de longa duração. Relativamente à satisfação com o tratamento, o regime CAB+RPV LA esteve associado a uma maior variação positiva da satisfação face à *baseline* em comparação com o regime oral, medido através do questionário HIVTSQ, especificamente nos resultados para a versão *status* ( $p < 0,001$  às semanas 24 e 44 na análise agrupada dos estudos). Os resultados comparativos obtidos para a versão modificada, disponíveis apenas no estudo FLAIR, reportam também uma maior variação positiva na satisfação com o tratamento à Semana 48 face à *baseline* ( $p < 0,001$ ) para o regime CAB+RPV LA face à terapêutica oral.

A aceitabilidade do tratamento injetável de longa duração foi avaliada através do questionário ACCEPT. O tratamento com CAB+RPV LA esteve associado a uma melhoria significativa na “Aceitação global do tratamento” em comparação com o tratamento com CAR às 8, 24 e 48 semanas ( $p < 0,001$  em todas as avaliações na análise agrupada dos estudos). Em termos de aceitabilidade e tolerabilidade do tratamento injetável verificou-se que a maioria dos participantes na Semana 48 (90% no estudo ATLAS e 86% no estudo FLAIR) consideraram as reações no local da injeção “muito” ou “totalmente aceitáveis”. Adicionalmente, a maioria dos participantes à Semana 48 (86% no estudo ATLAS e 84% no estudo FLAIR) considerou que o nível de dor experimentado era também “muito” ou “totalmente aceitável”. Importa referir que a aceitabilidade do tratamento aumentou significativamente ao longo do tempo em tratamento. Quanto à preferência reportada pelos doentes às 48 semanas entre o tratamento injetável de longa duração e o tratamento oral, o tratamento com CAB+RPV LA foi preferido face ao tratamento oral por 98% dos participantes no grupo CAB+RPV LA que responderam ao questionário. Na análise

à população ITT-E a proporção de doentes que preferiu o tratamento injetável manteve-se elevada (88%). Na avaliação utilizando o instrumento HAT-QoL, não se verificaram diferenças significativas entre os tratamentos na variação da “Satisfação com a vida” entre as semanas 24 e 48 e a avaliação na *baseline*. No entanto, em comparação com o tratamento oral, os doentes em tratamento com CAB+RPV LA apresentaram uma melhoria significativa desde a *baseline* no domínio “Preocupação com a divulgação” à semana 24 no estudo ATLAS (diferença média ajustada: 5,3 pontos; IC95%: 1,4 a 9,1). Nos dados a longo prazo do estudo FLAIR, verificou-se uma melhoria significativa no domínio "Satisfação com a vida" às 96 semanas para o grupo CAB+RPV LA em relação ao tratamento oral (diferença média ajustada: 2,9 pontos; IC95%: 0,3 a 5,4). Os resultados do SF-12 não mostraram diferenças significativas entre os grupos de tratamento. Numa análise *post hoc* os resultados obtidos por este questionário foram convertidos em valores de utilidades pelo SF-6D. De acordo com os resultados desta análise *post hoc*, a diferença nas pontuações do SF-6D entre os grupos de tratamento foi favorável na avaliação às 24 (diferença média ajustada: 0,02; IC95%: 0,00 a 0,04) e às 48 semanas (diferença média ajustada: 0,02; IC95%: 0,00 a 0,03).

Tabela 7 – Instrumentos de “patient reported outcomes” (fonte: referência 9).

Table 1 The PRO instruments conducted in ATLAS and FLAIR

PRO instrument	Assessment	Timepoints measured	Pooled analysis
HIVTSQs/c <sup>a</sup>	Patient satisfaction with HIV treatment	Status version: maintenance baseline, week 4, week 24, week 44 Change version: week 48	✓
ACCEPT	Patient acceptance of treatment	Maintenance baseline, week 8, week 24, week 48	✓
PIN questionnaire	Perception of pain and injection site reactions	Week 5, week 41, week 48	✓
SF-12	General health status and degree of mental health distress	Maintenance baseline, week 24, week 48	✗
Preference of HIV treatment (single question)	Patient preference for CAB +RPV LA vs. their current oral therapy	Week 48	✗
Reason for switch (single question)	Patient reasoning for switching to LA therapy from oral therapy for ATLAS study only	Week 52	✗
HAT-QoL <sup>b</sup>	Overall function and wellbeing. Only 3 out of 9 dimensions were assessed	Maintenance baseline, week 24, week 48	✗
Numeric Rating Scale <sup>c</sup>	Intensity of post-injection pain	Week 4, week 5, week 40, week 41	✗

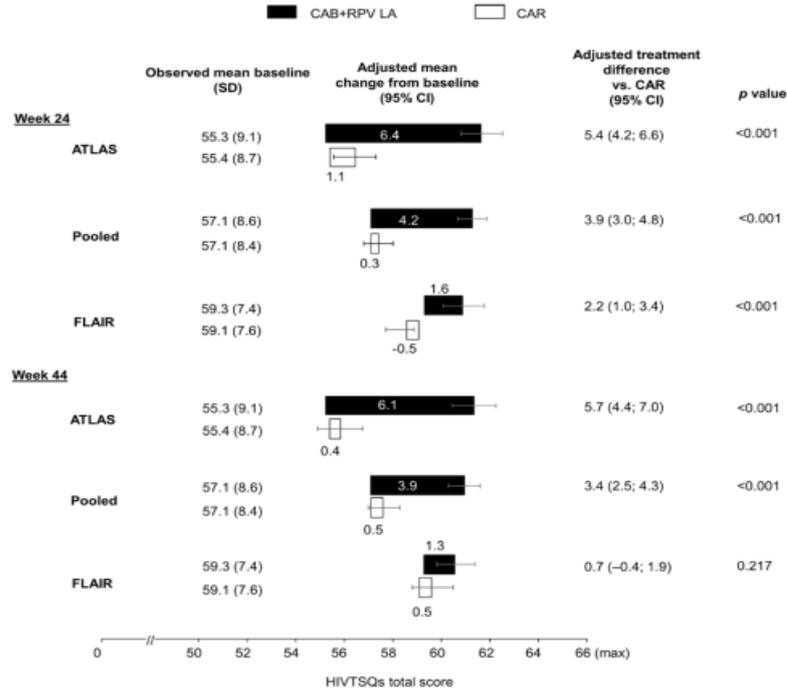
ACCEPT Chronic Treatment Acceptance questionnaire, CAB cabotegravir, HAT-QoL HIV/AIDS-targeted quality of life, HIVTSQs/c HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (status version)/(change version), LA long-acting, PIN Perception of Injection questionnaire, PRO patient-reported outcome, RPV rilpivirine, SF-12 12-Item Short Form Health Survey

<sup>a</sup>HIVTSQc only administered to participants receiving LA therapy

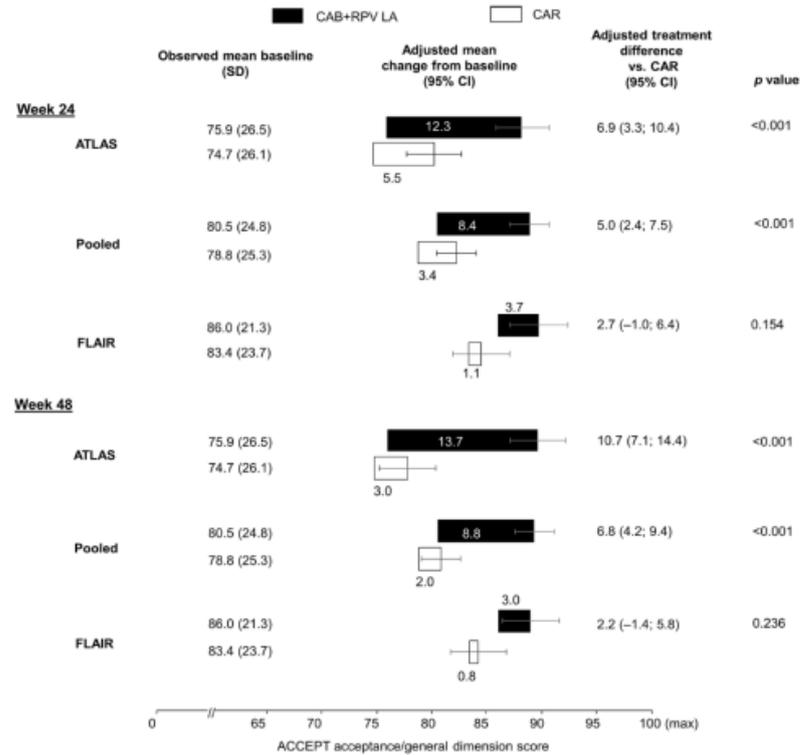
<sup>b</sup>No meaningful differences between arms were reported with the three dimensions included in the phase 3 studies. Results are not discussed here

<sup>c</sup>Consistent with the PIN, numerical reduction in post-injection pain was reported in the Numeric Rating Scale over time. No significance testing was preplanned for this measure. Results are not discussed here

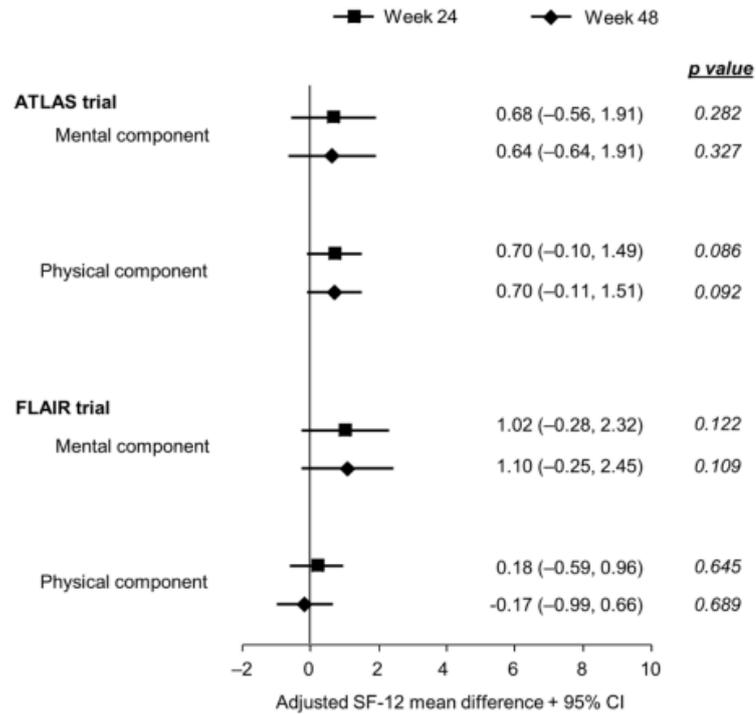
**Fig. 2** Change from maintenance baseline HIVTSQs total score through week 44. Adjusted mean change from maintenance baseline is estimated from an ANCOVA model. Covariates are: ATLAS: baseline score, sex at birth, age (< 50 vs. ≥ 50 years), race, and third agent class, FLAIR: maintenance baseline score (day 1), sex at birth, age (< 50 vs. ≥ 50 years), race, and induction baseline (week -20) HIV-1 RNA (< 10<sup>5</sup> vs. ≥ 10<sup>5</sup> c/mL) Pooled: maintenance baseline score, sex at birth, age (< 50 vs. ≥ 50 years), and race. CAB cabotegravir, CAR current antiretroviral treatment (oral), CI confidence interval, HIVTSQs HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (status version), LA long-acting, RPV rilpivirine, SD standard deviation



**Fig. 3** Change from maintenance baseline General Acceptance domain scores through week 48. Adjusted mean change from maintenance baseline is estimated from an ANCOVA model. Covariates are: ATLAS: treatment, baseline score, sex at birth, age (< 50 vs. ≥ 50 years), race, and third agent class, FLAIR: maintenance baseline score (day 1), sex at birth, age (< 50 vs. ≥ 50 years), race, and induction baseline (week -20) HIV-1 RNA (< 10<sup>5</sup> vs. ≥ 10<sup>5</sup> c/mL) Pooled: maintenance baseline score, sex at birth, age (< 50 vs. ≥ 50 years), and race. ACCEPT Chronic Treatment Acceptance questionnaire, CAB cabotegravir, CAR current antiretroviral treatment (oral), CI confidence interval, LA long-acting, RPV rilpivirine, SD standard deviation



**Fig. 5** The SF-12 component scores adjusted treatment difference through 48 weeks. Adjusted mean is the estimated mean change from maintenance baseline score by visit in each treatment calculated from an ANCOVA model including the covariates, which are: ATLAS: baseline score, sex at birth, age, race (white, non-white), and third agent class (integrase inhibitors, protease inhibitors, NNRTI), FLAIR: maintenance baseline (day 1) score, induction baseline (week -20) HIV-1 RNA (< 100,000 vs. 100,000 c/mL), sex at birth, age (< 50 vs. ≥ 50 years), and race (white vs. non-white). *CI* confidence interval, *SF-12* 12-Item Short Form Health Survey



### Resultados de segurança (ATLAS e FLAIR)

No âmbito da segurança na avaliação às 48 semanas, verificou-se para a taxa global de EA uma maior proporção de EA no grupo de tratamento com CAB+RPV LA face à manutenção do tratamento com CAR (95% vs. 75%, respetivamente).

### Eventos adversos totais

Quando se excluem as reações no local da injeção a proporção de EA em ambos os grupos foi de 86% e de 75%, respetivamente. Os EA mais comuns (excluindo as reações no local da injeção), que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes em cada grupo, foram a nasofaringite (18% vs. 15%), as cefaleias (12% vs. 6%) e infeções do trato respiratório superior (12% vs. 9%).

### Eventos adversos grau 3-4

Relativamente aos EA de grau ≥ 3 na análise agrupada às 48 semanas, as proporções nos grupos de tratamento com CAB+RPV LA e CAR foram respetivamente de 11% e 6%. A análise deste *endpoint* excluindo as reações no local da injeção revela uma proporção de 8% e 6% nos grupos CAB+RPV LA e CAR, respetivamente.

## Vocabria (Cabotegravir) e Rekambys (Rilpivirina)

A incidência de reações no local da injeção apresentou uma tendência decrescente desde a semana 4 até à Semana 96 em ambos os estudos.

Verificou-se apenas um participante com EA de grau 5, nomeadamente uma morte que ocorreu durante a fase de manutenção (por *overdose* com metanfetaminas) no grupo de tratamento com CAR, tendo sido classificada como não relacionada com o tratamento. Quanto à gravidade, foi notificado, pelo menos, um EA grave para 4% dos doentes em cada grupo de tratamento. Apenas um doente em cada grupo de tratamento desenvolveu EA graves relacionados com o tratamento.

### Eventos adversos relacionados com o tratamento

No que diz respeito a EA relacionados com o tratamento estes foram notificados por 83% dos doentes no grupo CAB+RPV LA e 6% dos doentes no grupo CAR. Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

No que diz respeito à descontinuação do tratamento às 48 semanas por ocorrência de EA, as incidências foram comparáveis em ambos os grupos de tratamento CAB+RPV LA (4%) e CAR (2%) nos dois estudos. Na análise a longo prazo do estudo FLAIR (Semana 96), verificou-se uma maior proporção de EA que levaram à descontinuação do estudo no grupo CAB+RPV LA (5%) vs. CAR (1%), tendo as proporções sido reduzidas em ambos os grupos.

Quanto à mortalidade relacionada com os EA, verificou-se apenas uma morte no grupo CAR no estudo ATLAS, não se tendo registados mais EA fatais em nenhum dos estudos até às 96 semanas.

Tabela 8 - Eventos adversos dos estudos ATLAS e FLAIR (fonte: referência 11).

**TABLE 4. Pooled Adverse Events Through Week 48**

Event category, n (%)	LA (n = 591)	CAR (n = 591)
<b>Any AE</b>	<b>561 (95%)</b>	<b>444 (75%)</b>
Excluding ISRs	506 (86%)	444 (75%)
<b>Any grade <math>\geq 3</math> AE*</b>	<b>63 (11%)</b>	<b>35 (6%)</b>
Excluding ISRs	44 (7%)	35 (6%)
<b>Any AEs leading to withdrawal†</b>	<b>22 (4%)</b>	<b>9 (2%)</b>
<b>Any SAE</b>	<b>24 (4%)</b>	<b>25 (4%)</b>
<b>SAEs related to study treatment (excluding ISRs)‡</b>	<b>1 (&lt;1%)</b>	<b>1 (&lt;1%)</b>
<b>Any drug-related AE</b>	<b>490 (83%)</b>	<b>35 (6%)</b>
Excluding ISRs	165 (28%)	35 (6%)
<b>Any grade <math>\geq 3</math> drug-related AE*</b>	<b>28 (5%)</b>	<b>1 (&lt;1%)</b>
Excluding ISRs	8 (1%)	1 (<1%)
<b>Any injection site pain§</b>	<b>458 (79%)</b>	<b>N/A</b>
Grade $\geq 3$ severity§	21 (4%)	N/A
Leading to withdrawal§	6 (1%)	N/A
<b>Common AEs (<math>\geq 5\%</math> in either arm) excluding ISRs</b>		
Nasopharyngitis	108 (18%)	88 (15%)
Headache	71 (12%)	38 (6%)
Upper respiratory tract infection	66 (11%)	52 (9%)
Diarrhea	52 (9%)	38 (6%)
Pyrexia	43 (7%)	13 (2%)
Back pain	40 (7%)	23 (4%)
Influenza	41 (7%)	34 (6%)
Vitamin D deficiency	31 (5%)	24 (4%)
Nausea	30 (5%)	16 (3%)
<b>AEs of special interest</b>		
Anxiety	27 (5%)	20 (3%)
Depression	16 (3%)	14 (2%)
Suicidal ideation/behavior	4 (<1%)	5 (<1%)

\*There was only 1 (<1%) participant with a grade 5 AE (death) in the CAR arm during the maintenance phase, which was due to a methamphetamine overdose that was determined to be unrelated to study treatment.

†AEs leading to withdrawal in >1 participant in the LA arm were injection site pain (n = 6); hepatitis (hepatitis A, n = 4; acute hepatitis B and C, n = 3 and n = 1, respectively); headache (n = 2); and diarrhea (n = 2). No single AE leading to withdrawal was reported in >1 participant in the CAR arm.

‡Serious AEs related to study treatment: LA arm, right knee mono-arthritis; CAR arm, suicidal ideation.

§Percentages based on number of participants who received at least 1 injection (n = 581).

CAR, current antiretroviral therapy; SAE, serious AE.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### Mortalidade (crítica, 9)

Não foi submetida evidência comparativa relativa a este *outcome*. No estudo ATLAS verificou-se uma morte no grupo de tratamento com CAR (overdose com metanfetaminas), não tendo sido registadas mortes no estudo FLAIR.

### Supressão virológica (crítica, 9)

Relativamente ao *endpoint* primário de eficácia, nos estudos ATLAS e FLAIR a proporção de indivíduos com ARN VIH-1  $\geq$  50 cópias/ml à semana 48 foi de 1,6% e 2,1% no grupo CAB+RPV LA e de 1,0% e 2,5% no grupo CAR, respetivamente. A diferença ajustada entre os grupos de tratamento nos dois estudos foi de 0,6% (IC95%: -1,2% a 2,5%) e de -0,4% (IC95%: -2,8% a 2,1%), respetivamente. Ambos os limites superiores do IC 95% ficaram abaixo da margem de não-inferioridade de 6%. Os resultados para a população PP foram concordantes com os resultados para a população ITT-E em ambos os estudos

### Qualidade de vida (crítica, 8)

Na avaliação utilizando o instrumento HAT-QoL, não se verificaram diferenças significativas entre os tratamentos na variação da “Satisfação com a vida” entre as semanas 24 e 48 e a avaliação na *baseline*.

### Taxa de adesão (crítica, 8)

Na análise combinada, não foi realizada comparação estatística formal neste *outcome*. Os doentes apresentaram elevadas taxas de adesão à TARV injetável durante as 48 semanas. Do total de injeções administradas, 98% ocorreram dentro da janela de  $\pm 7$  dias para a administração da terapêutica.

### Aparecimento de infeções oportunistas (crítica, 8)

Foi avaliada a progressão da doença, definida nos estudos através do desenvolvimento de doenças relacionadas com o VIH, desenvolvimento de doenças definidoras de SIDA e morte ao longo das 48 semanas. A taxa de progressão da doença verificada nos ensaios foi semelhante entre CAB+RPV LA vs. CAR em ambos os estudos (ATLAS: 3% vs. 3%; FLAIR: 3% vs. 4%, respetivamente). No estudo ATLAS verificou-se a progressão da doença num doente, que morreu no grupo de tratamento com CAR (overdose com metanfetaminas), não tendo sido registadas mortes no estudo FLAIR.

### Contagem de linfócitos T-Cd4 (importante, 6)

A mediana da contagem de linfócitos CD4 às 48 semanas foi semelhante entre os grupos de tratamento (estudo ATLAS: 637 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. 684 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR; estudo FLAIR: 624 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. 625 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR), tendo a variação face à *baseline* sido positiva em todos os grupos de tratamento embora maior em número nos grupos CAR (ATLAS: +4 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. +14 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR; FLAIR: +46 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. +80 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR).

### Aparecimento de mutações de resistência antirretrovírica (importante, 6)

Foram detetadas mutações de resistência à transcriptase reversa (RT) nos 3 doentes com FVC à semana 48, do estudo ATLAS, no grupo de tratamento com CAB+RPV. No estudo FLAIR às 48 semanas, dos quatro doentes com FVC no grupo CAB+RPV, foram detetadas mutações de resistência em 3 dos doentes, sendo o genótipo do quarto doente desconhecido por falta de adesão. No grupo CAR, dos três doentes com FVC nenhum desenvolveu mutações de resistência emergentes do tratamento aos NRTI ou aos INI.

### Interrupção do tratamento por eventos adversos graves (crítica, 8)

No que diz respeito à descontinuação do tratamento às 48 semanas por ocorrência de EA, as incidências foram comparáveis em ambos os grupos de tratamento CAB+RPV LA (4%) e CAR (2%) nos dois estudos. Na análise a longo prazo do estudo FLAIR (Semana 96), verificou-se uma maior proporção de EA que levaram à descontinuação do estudo no grupo CAB+RPV LA (5%) vs. CAR (1%), tendo as proporções sido reduzidas em ambos os grupos.

### Taxa de eventos adversos graves (crítica, 7)

Relativamente aos EA de grau  $\geq 3$  na análise agrupada às 48 semanas, as proporções nos grupos de tratamento com CAB+RPV LA e CAR foram respetivamente de 11% e 6%. A análise deste *endpoint* excluindo as reações no local da injeção revela uma proporção de 8% e 6% nos grupos CAB+RPV LA e CAR, respetivamente.

A incidência de reações no local da injeção apresentou uma tendência decrescente desde a semana 4 até à Semana 96 em ambos os estudos.

Verificou-se apenas um participante com EA de grau 5, nomeadamente uma morte que ocorreu durante a fase de manutenção (por *overdose* com metanfetaminas) no grupo de tratamento com CAR, tendo sido classificada como não relacionada com o tratamento. Quanto à gravidade, foi notificado, pelo menos, um EA grave para 4% dos doentes em cada grupo de tratamento. Apenas um doente em cada grupo de tratamento desenvolveu EA graves relacionados com o tratamento.

### **Taxa de eventos adversos (importante, 6)**

Verificou-se para a taxa global de EA uma maior proporção de EA no grupo de tratamento com CAB+RPV LA face à manutenção do tratamento com CAR (95% vs. 75%, respetivamente).

Quando se excluem as reações no local da injeção a proporção de EA em ambos os grupos foi de 86% e de 75%, respetivamente. Os EA mais comuns (excluindo as reações no local da injeção), que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes em cada grupo, foram a nasofaringite (18% vs. 15%), as cefaleias (12% vs. 6%) e infeções do trato respiratório superior (12% vs. 9%).

## 7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés dos ensaios analisados.

Tabela 9 - Avaliação do risco de viés dos ensaios ATLAS e FLAIR.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
<b>ATLAS</b>	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
<b>FLAIR</b>	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim

Nota: “sim” significa baixo risco de viés.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional do cabotegravir na indicação “em associação com rilpivirina injetável, para o tratamento da infeção por VIH-1 em adultos virológicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) em regime antirretroviral estável, sem evidência presente ou passada de resistência viral a, e sem falência virológica prévia com, agentes das classes NNRTI e INI”.

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à análise agregada dos ensaios ATLAS e FLAIR, que avaliaram a não-inferioridade do cabotegravir em associação com rilpivirina injetável *versus* TARV oral convencional (sendo que os doentes aleatorizados se encontravam na *baseline* sob TRAV com NITR + IIN [65%], NITR + IP [9%] ou NNITR + NITR [26%], não sendo possível a comparação individual com cada tipo de TARV).

A análise agregada dos estudos ATLAS e FLAIR foi indicativa de não-inferioridade do cabotegravir em associação com rilpivirina injetável *versus* TARV oral convencional relativamente ao *outcome* primário, proporção de indivíduos com ARN VIH-1  $\geq$  50 cópias/ml à semana 48. Não se verificaram diferenças em outros dois *outcomes* classificados como críticos, qualidade de vida e progressão da doença/infeções oportunistas. Relativamente a segurança, o cabotegravir em associação com rilpivirina injetável apresentou um ligeiro aumento de eventos adversos e de descontinuação por eventos adversos.

Concluiu-se que não existe prova de superioridade do cabotegravir em relação aos comparadores definidos na matriz inicial de avaliação. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art.º 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Relativamente ao *endpoint* primário de eficácia, nos estudos ATLAS e FLAIR a proporção de indivíduos com ARN VIH-1  $\geq$  50 cópias/ml à semana 48 foi de 1,6% e 2,1% no grupo CAB+RPV LA e de 1,0% e 2,5% no grupo CAR, respetivamente. A diferença ajustada entre os grupos de tratamento nos dois estudos foi de 0,6% (IC95%: -1,2% a 2,5%) e de -0,4% (IC95%: -2,8% a 2,1%), respetivamente. Ambos os limites superiores do IC 95% ficaram abaixo da margem de não-inferioridade de 6%. Os resultados para a população PP foram concordantes com os resultados para a população ITT-E em ambos os estudos.
- Na avaliação de qualidade de vida utilizando o instrumento HAT-QoL, não se verificaram diferenças significativas entre os tratamentos na variação da “satisfação com a vida” entre as semanas 24 e 48 e a avaliação na *baseline*.

- Os doentes apresentaram elevadas taxas de adesão à TARV injetável durante as 48 semanas. Do total de injeções administradas, 98% ocorreram dentro da janela de  $\pm 7$  dias para a administração da terapêutica.
- Foi avaliada a progressão da doença, definida nos estudos através do desenvolvimento de doenças relacionadas com o VIH, desenvolvimento de doenças definidoras de SIDA e morte ao longo das 48 semanas. A taxa de progressão da doença verificada nos ensaios foi semelhante entre CAB+RPV LA vs. CAR em ambos os estudos (ATLAS: 3% vs. 3%; FLAIR: 3% vs. 4%, respetivamente).
- A mediana da contagem de linfócitos CD4 às 48 semanas foi semelhante entre os grupos de tratamento (estudo ATLAS: 637 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. 684 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR; estudo FLAIR: 624 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. 625 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR), tendo a variação face à *baseline* sido positiva em todos os grupos de tratamento embora maior em número nos grupos CAR (ATLAS: +4 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. +14 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR; FLAIR: +46 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. +80 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR).
- Foram detetadas mutações de resistência à transcriptase reversa (RT) nos 3 doentes com FVC à semana 48, do estudo ATLAS, no grupo de tratamento com CAB+RPV. No estudo FLAIR às 48 semanas, dos quatro doentes com FVC no grupo CAB+RPV, foram detetadas mutações de resistência em 3 dos doentes, sendo o genótipo do quarto doente desconhecido por falta de adesão. No grupo CAR, dos três doentes com FVC nenhum desenvolveu mutações de resistência emergentes do tratamento aos NRTI ou aos INI.
- No que diz respeito à descontinuação do tratamento às 48 semanas por ocorrência de EA, as incidências foram comparáveis em ambos os grupos de tratamento CAB+RPV LA (4%) e CAR (2%) nos dois estudos. Na análise a longo prazo do estudo FLAIR (Semana 96), verificou-se uma maior proporção de EA que levaram à descontinuação do estudo no grupo CAB+RPV LA (5%) vs. CAR (1%), tendo as proporções sido reduzidas em ambos os grupos.
- Relativamente aos EA de grau  $\geq 3$  na análise agrupada às 48 semanas, as proporções nos grupos de tratamento com CAB+RPV LA e CAR foram respetivamente de 11% e 6%. A análise deste *endpoint* excluindo as reações no local da injeção revela uma proporção de 8% e 6% nos grupos CAB+RPV LA e CAR, respetivamente.
- Verificou-se apenas um participante com EA de grau 5, nomeadamente uma morte que ocorreu durante a fase de manutenção (por *overdose* com metanfetaminas) no grupo de tratamento com CAR, tendo sido classificada como não relacionada com o tratamento.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional do cabotegravir na indicação “em associação com rilpivirina injetável, para o tratamento da infeção por VIH-1 em adultos virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) em regime antirretroviral estável, sem evidência presente ou passada de resistência viral a, e sem falência virológica prévia com, agentes das classes NNRTI e INI”.

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à análise agregada dos ensaios ATLAS e FLAIR, que avaliaram a não-inferioridade do cabotegravir em associação com rilpivirina injetável *versus* TARV oral convencional (sendo que os doentes aleatorizados se encontravam na *baseline* sob TRAV com NITR + IIN [65%], NITR + IP [9%] ou NNITR + NITR [26%], não sendo possível a comparação individual com cada tipo de TARV).

A análise agregada dos estudos ATLAS e FLAIR foi indicativa de não-inferioridade do cabotegravir em associação com rilpivirina injetável *versus* TARV oral convencional relativamente ao *outcome* primário, proporção de indivíduos com ARN VIH-1  $\geq$  50 cópias/ml à semana 48. Não se verificaram diferenças em outros dois *outcomes* classificados como críticos, qualidade de vida e progressão da doença/infeções oportunistas. Relativamente a segurança, o cabotegravir em associação com rilpivirina injetável apresentou um ligeiro aumento de eventos adversos e de descontinuação por eventos adversos.

Concluiu-se que não existe prova de superioridade do cabotegravir em relação aos comparadores definidos na matriz inicial de avaliação. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art.º 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Relativamente ao *endpoint* primário de eficácia, nos estudos ATLAS e FLAIR a proporção de indivíduos com ARN VIH-1  $\geq$  50 cópias/ml à semana 48 foi de 1,6% e 2,1% no grupo CAB+RPV LA e de 1,0% e 2,5% no grupo CAR, respetivamente. A diferença ajustada entre os grupos de tratamento nos dois estudos foi de 0,6% (IC95%: -1,2% a 2,5%) e de -0,4% (IC95%: -2,8% a 2,1%), respetivamente. Ambos os limites superiores do IC 95% ficaram abaixo da margem de não-inferioridade de 6%. Os resultados para a população PP foram concordantes com os resultados para a população ITT-E em ambos os estudos.
- Na avaliação de qualidade de vida utilizando o instrumento HAT-QoL, não se verificaram diferenças significativas entre os tratamentos na variação da “satisfação com a vida” entre as semanas 24 e 48 e a avaliação na *baseline*.

- Os doentes apresentaram elevadas taxas de adesão à TARV injetável durante as 48 semanas. Do total de injeções administradas, 98% ocorreram dentro da janela de  $\pm 7$  dias para a administração da terapêutica.
- Foi avaliada a progressão da doença, definida nos estudos através do desenvolvimento de doenças relacionadas com o VIH, desenvolvimento de doenças definidoras de SIDA e morte ao longo das 48 semanas. A taxa de progressão da doença verificada nos ensaios foi semelhante entre CAB+RPV LA vs. CAR em ambos os estudos (ATLAS: 3% vs. 3%; FLAIR: 3% vs. 4%, respetivamente).
- A mediana da contagem de linfócitos CD4 às 48 semanas foi semelhante entre os grupos de tratamento (estudo ATLAS: 637 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. 684 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR; estudo FLAIR: 624 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. 625 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR), tendo a variação face à *baseline* sido positiva em todos os grupos de tratamento embora maior em número nos grupos CAR (ATLAS: +4 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. +14 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR; FLAIR: +46 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAB+RPV LA vs. +80 células/mm<sup>3</sup> no grupo CAR).
- Foram detetadas mutações de resistência à transcriptase reversa (RT) nos 3 doentes com FVC à semana 48, do estudo ATLAS, no grupo de tratamento com CAB+RPV. No estudo FLAIR às 48 semanas, dos quatro doentes com FVC no grupo CAB+RPV, foram detetadas mutações de resistência em 3 dos doentes, sendo o genótipo do quarto doente desconhecido por falta de adesão. No grupo CAR, dos três doentes com FVC nenhum desenvolveu mutações de resistência emergentes do tratamento aos NRTI ou aos INI.
- No que diz respeito à descontinuação do tratamento às 48 semanas por ocorrência de EA, as incidências foram comparáveis em ambos os grupos de tratamento CAB+RPV LA (4%) e CAR (2%) nos dois estudos. Na análise a longo prazo do estudo FLAIR (Semana 96), verificou-se uma maior proporção de EA que levaram à descontinuação do estudo no grupo CAB+RPV LA (5%) vs. CAR (1%), tendo as proporções sido reduzidas em ambos os grupos.
- Relativamente aos EA de grau  $\geq 3$  na análise agrupada às 48 semanas, as proporções nos grupos de tratamento com CAB+RPV LA e CAR foram respetivamente de 11% e 6%. A análise deste *endpoint* excluindo as reações no local da injeção revela uma proporção de 8% e 6% nos grupos CAB+RPV LA e CAR, respetivamente.
- Verificou-se apenas um participante com EA de grau 5, nomeadamente uma morte que ocorreu durante a fase de manutenção (por *overdose* com metanfetaminas) no grupo de tratamento com CAR, tendo sido classificada como não relacionada com o tratamento.

## 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 Vocabria (Cabotegravir) e Rekambys (Rilpivirina) 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. Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet | UNAIDS. Accessed July 11, 2020. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
2. Direção-Geral da Saúde, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infecção VIH e SIDA em Portugal - 2020. <http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/7243/1/DGS-INSA-RelatVIHSIDA-2020.pdf>
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Accessed June 6, 2020. <https://aidsinfo.nih.gov/e-news>.
4. EACS Guidelines 2019. Accessed June 6, 2020. [https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0\\_final\\_2\\_2.pdf](https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf)
5. DGS. Abordagem terapêutica inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1) no Adolescente e no Adulto. Published December 29, 2017. Accessed July 11, 2020. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0292017-de-29122017-pdf.aspx>
6. INFEÇÃO VIH E SIDA Desafios e Estratégias- 2018 MINISTÉRIO DA SAÚDE | DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE
7. CNFT. Medicamentos antirretrovíricos para o tratamento da infecção por VIH: Infarmed; 20/02/2015. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/DownloadFile.aspx?id=427>.
8. CNFT. Formulário Nacional de Medicamentos: Infarmed; 21/03/2018. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/>
9. Murray\_2020\_PRO\_ATLAS\_FLAIR
10. Rizzardini\_2020
11. CSR\_ATLAS\_1M\_48W
12. CSR\_FLAIR\_48W
13. CSR\_FLAIR\_96W
14. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de cabotegravir (Vocabria®) em combinação com rilpivirina (Rekambys®), no tratamento da infeção pelo VIH-1 em adultos virologicamente suprimidos. ViiVHIV Healthcare, Unipessoal Lda. 16 de novembro de 2021
15. RCM dos fármacos citados no RAFT