

Dolutegravir como terceira linha de  
tratamento do HIV/AIDS

Julho/2015



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foram publicados o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	A DOENÇA.....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	6
3.	A TECNOLOGIA .....	10
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	13
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA .....	13
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	17
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	20
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	21
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	21
8.	REFERÊNCIAS .....	22



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Dolutegravir (Tivicay®)

**Indicação:** Terceira linha de tratamento para HIV/AIDS

**Demandante:** GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

**Contexto:** HIV é a sigla em inglês do vírus da imunodeficiência humana. O HIV é um retrovírus que infecta e se replica nos linfócitos e macrófagos humanos, resultando no enfraquecimento do sistema imunológico e por fim no aumento da susceptibilidade do doente a uma série de infecções oportunistas. O Brasil tem programa específico para o tratamento de pacientes infectados pelo HIV/AIDS. Estudos mostram que aproximadamente 80% dos pacientes alcançam o controle da doença (carga viral plasmática inferior a 50 cópias/ml) após um ano de tratamento e terão os níveis de linfócitos-T CD4+ em recuperação, mas os outros 20% terão falha virológica caracterizada e provável falha terapêutica, necessitando de chamada “terapia de resgate” com terceira linha de tratamento. O Programa Nacional de HIV/ AIDS já dispõe de terapia de resgate da mesma classe terapêutica do dolutegravir: inibidores de integrase; neste caso o raltegravir.

**Pergunta:** O uso do dolutegravir é eficaz e seguro, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, para o tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS, multiexperimentados e virgens de tratamento com inibidores da integrase, quando comparado a raltegravir?

**Evidências científicas:** Um único estudo foi identificado para o cenário proposto para a incorporação do dolutegravir. Os resultados do estudo SAILING (Cahn et al., 2013), um estudo de não inferioridade, mostram que o dolutegravir é não inferior ao raltegravir em eficácia e segurança.

**Avaliação econômica:** Para o estudo de custo-efetividade/utilidade apresentado os dados de eficácia foram retirados do estudo SAILING, a partir da diferença de eficácia encontrada, porém dentro da margem de não inferioridade adotada para o estudo (15%); e os custos dos tratamentos das complicações supostamente evitadas foram retirados de fontes recomendadas pelo Ministério da Saúde (SIGTAP e BPS). A razão incremental de custo-efetividade foi de R\$29.197,54/QALY. No entanto, o modelo matemático escolhido pelo demandante (custo-efetividade) não é indicado para avaliar o dolutegravir cujo único estudo existente comprova que ele é não inferior ao raltegravir, portanto não há benefícios adicionais



comprovados seja em eficácia ou segurança que permita a população do modelo de custo efetividade. O modelo apropriado neste caso é a custo-minimização.

**Impacto Orçamentário:** O impacto orçamentário ao longo de 5 anos é de economia ao SUS de R\$20.957.447,00, tendo em vista que o custo de tratamento mensal com o raltegravir é R\$ 920,16 e com o dolutegravir seria R\$ 840,00, já descontados todos os impostos.

**Experiência Internacional:** Não foram encontradas avaliações no NICE do Reino Unido e na Austrália. O CADTH recomenda o uso do Dolutegravir para pacientes experimentados.

**Discussão:** O dolutegravir é uma tecnologia que se mostrou não inferior em relação a eficácia quando comparado ao raltegravir. A escolha equivocada do estudo de custo-efetividade prejudicou a análise da tecnologia. No entanto, a segurança do medicamento, de uso contínuo, em longos períodos ainda não é conhecida. O medicamento, embora não tenha indicação em bula para crianças menores de 12 anos, tem potencial para ser alternativa ao raltegravir em adultos.

**Recomendação da CONITEC:** A CONITEC, após apreciação do tema, considerando a falta de evidência disponível do dolutegravir em relação à segurança de longo prazo e ao seu uso em crianças menores de 12 anos, além da escolha equivocada do estudo de custo-efetividade e da maior experiência de uso em vida real com o raltegravir, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação dolutegravir sódico para a Infecção pelo HIV (vírus de imunodeficiência humana). A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.



## **2. A DOENÇA**

### **2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença**

HIV é a sigla em inglês do vírus da imunodeficiência humana(1). O HIV é um retrovírus que infecta e se replica nos linfócitos e macrófagos humanos, resultando no enfraquecimento do sistema imunológico e por fim na susceptibilidade a uma série de infecções oportunistas(1,2).

A infecção pelo HIV tipo 1 (HIV-1) pode ter ampla apresentação clínica, desde a fase aguda até a fase avançada da doença, e entre os indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença esteja em torno de dez anos. A infecção aguda é definida como o período que vai das primeiras semanas da infecção do HIV, até o aparecimento dos anticorpos anti-HIV (soro conversão). Nesta fase, um conjunto de manifestações clínicas, comuns em infecções virais agudas, podem se apresentar o que se denomina de Síndrome Retroviral Aguda (SRA). A SRA é autolimitada e a maior parte dos e sintomas desaparece em três a quatro semanas. Posteriormente, um equilíbrio entre o amadurecimento e morte do HIV, caracteriza a fase assintomática que pode durar muitos anos(3).

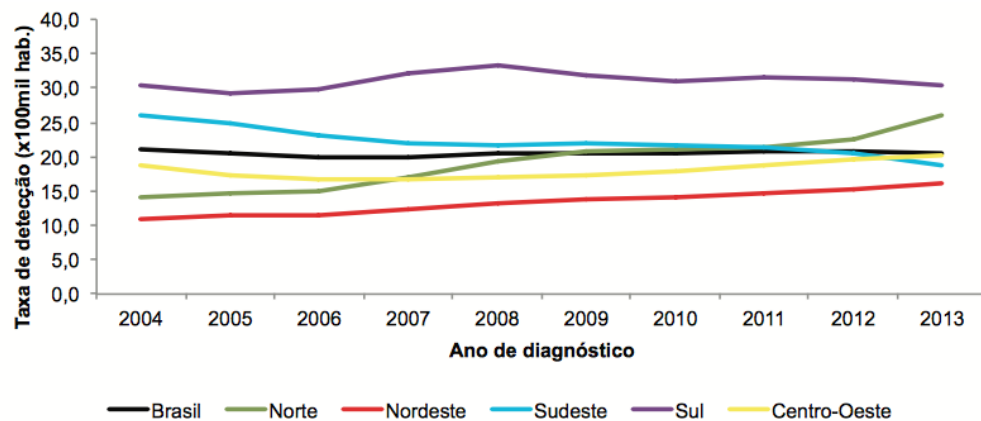
Ter o HIV não é a mesma coisa que ter a AIDS. Há muitos soropositivos (HIV) que vivem anos sem apresentar sintomas e sem desenvolver a doença (AIDS). Dado o diagnóstico de infecção pelo HIV do tipo 1 e a redução dos linfócitos-T CD4 e glóbulos brancos do sistema imunológico, o portador se torna vulnerável a infecções comuns, e o aparecimento de infecções oportunistas ou neoplasias é o fato definidor da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)(1).

Por seu caráter pandêmico e sua gravidade, a AIDS representa um dos grandes problemas de saúde pública. Estima-se que há aproximadamente 35 milhões de pessoas infectadas pelo HIV(4). Nos Estados Unidos da América (EUA), houve uma estimativa de 47989 diagnósticos de infecção por HIV em 2012(5). No final de 2013, o Reino Unido (UK) estimou 107.800 pessoas vivendo com HIV e estima-se que um quarto destas pessoas não sabe que estão infectadas(6). No Brasil, o boletim epidemiológico AIDS e DST de 2014, estimou, aproximadamente, 734 mil pessoas vivendo com HIV/aids no Brasil no ano de 2014, correspondendo a uma prevalência de 0,4%. A distribuição proporcional dos casos de aids no





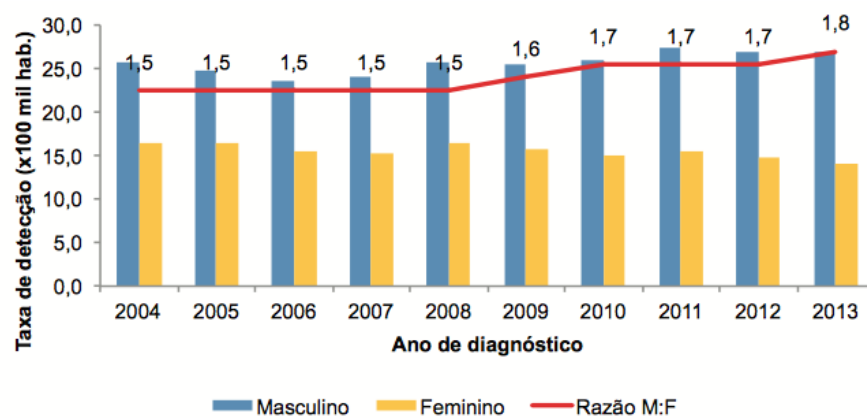
Brasil segundo região mostra uma concentração dos casos nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo a 54,4% e 20% do total de casos identificados até junho de 2014, as regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte correspondem a 14,3%, 5,8% e 5,4%, respectivamente. As mudanças na taxa de incidência juntamente com a crescente mortalidade por AIDS fizeram com que a prevalência global do HIV se estabilizasse(7).



Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.  
Nota: (1) Casos notificados no Sinan e Siscel/Siclom até 30/06/2014 e no SIM de 2000 até 2013.

Figura 1. Taxa de detecção de aids (por 100 mil habitantes) segundo região de residência por ano de diagnóstico. Brasil, 2004 a 2013.

No entanto, a região Sudeste é a única que apresenta tendência de queda significativa nos últimos 10 anos(7), ver figura 1. As taxas de detecção de Aids em homens nos últimos 10 anos tem mostrado tendência de crescimento, figura 2.



Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.  
Nota: (1) Casos notificados no Sinan e Siscel/Siclom até 30/06/2014 e no SIM de 2000 até 2013.



Figura 2. Taxa de detecção de aids (por 100 mil habitantes) segundo sexo e razão de sexo por ano de diagnóstico. Brasil, 2004 a 2013.

A maior concentração dos casos de aids no Brasil está entre os indivíduos com idade entre 25 a 39 anos em ambos os sexos; entre os homens, essa faixa etária corresponde a 54,0% e entre as mulheres 50,3% do total de casos desde 1980 a junho de 2014(7).

## **2.2. Tratamento recomendado**

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o controle da infecção pelo HIV do adulto descreve toda a terapêutica de tratamento para a assistência da pessoa infectada pelo HIV.

Na terapia antirretroviral (TARV) o ponto relevante é a adesão ao tratamento, que envolve a sua tomada na dose e na frequência prescritas. Há fatores que poderiam facilitar a adesão, como o conhecimento e compreensão sobre a enfermidade e o tratamento, o acolhimento e escuta ativa do paciente pela equipe multidisciplinar, o vínculo com os profissionais de saúde, equipe e o serviço de saúde, a capacitação adequada da equipe multidisciplinar, o acesso facilitado ao tratamento, parcerias com organizações da sociedade civil (O.S.), o apoio social e no contexto da tecnologia avaliada o esquema terapêutico simplificado de uma única dose diária que pode ser combinada com outras medicações(3). Outro ponto que deve ser considerado é a nutrição do paciente, pois uma alimentação saudável fornece os nutrientes necessários ao funcionamento do organismo, preserva o sistema imunológico, e melhora a tolerância aos TARVs e favorece a sua absorção, além de prevenir os efeitos colaterais(3,8).

As classes de antirretrovirais usadas no esquema TARV incluem inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos (ITRNs), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs), inibidores da protease (IPs) e Inibidores da integrase (IINs).

A instituição da terapia antirretroviral (TARV) tem por objetivo diminuir a morbidade e mortalidade, melhorando a qualidade e a expectativa de vida, pois até o momento não é possível erradicar a infecção pelo HIV. O melhor momento para início da TARV tem sido alvo de intensa discussão, sendo que atualmente preconiza-se o início precoce. (3). O monitoramento da quantidade de cópias do vírus no sangue da pessoa – carga viral e do nível



de linfócitos-T CD4+ entre outros fatores são avaliados pelo médico para a tomada de decisão de início da TARV(3,6,8).

O PCDT do MS para o controle da infecção pelo HIV do adulto recomenda para a primeira linha de tratamento a combinação de três antirretrovirais, sendo dois ITRN/ITRNN associados a um ITRNN, que baseado em probabilidade de toxicidade, como regra o esquema inicial deve conter: Tenofovir(TDF)+Lamivudina(3TC)+Efarivenz(EFV). No entanto, em caso de contraindicação ou intolerância, existem alternativas que podem ser utilizadas, como zidovudina(AZT), abacavir(ABC) e didanosina(ddI) entre os ITRNs e o nevirapina como alternativa entre os ITRNNs(3).

Ainda, caso não se consiga o controle da carga viral e o restabelecimento dos níveis dos linfócitos-T CD4+, uma segunda linha de tratamento deve ser iniciada.

Na segunda linha de tratamento, o PCDT do MS recomenda o uso de dois ITRNs + um inibidor de protease (IP), sendo o esquema dos ITRNs associado preferencialmente ao Lopinavir com booster de ritonavir (LPV/r), isto com base na maior experiência, no maior número de ensaios clínicos (eficácia e segurança) e na conveniência de uso desta medicação. Mesmo assim, outras opções como atazanavir (ATV) e o Fosamprenavir (FPV) podem ser utilizados em caso de contraindicações(3).

Mesmo com os avanços na TARV, estudos mostram que aproximadamente 80% dos pacientes alcançam a carga viral plasmática inferior a 50 cópias/ml após um ano de tratamento e terão os níveis de linfócitos-T CD4+ em recuperação, mas os outros 20% terão falha terapêutica, necessitando de chamada “terapia de resgate” com terceira linha de tratamento. O manejo de pacientes com ampla exposição à TARV, também chamados de multiexperimentados, é complexo e exige interação de profissionais experientes no manejo da resistência viral. Na figura 3, abaixo, encontra-se o algoritmo recomendado pelo PCDT do MS para o controle da infecção pelo HIV do adulto para terapia de resgate com a terceira linha de medicamentos, que inclui a adição de novas classes de antirretrovirais como o danuravir, tipranavir (segunda geração de IP), raltegravir, etravirina, maraviroque (antagonistas de co-receptores CCR5) e enfuvirtida.

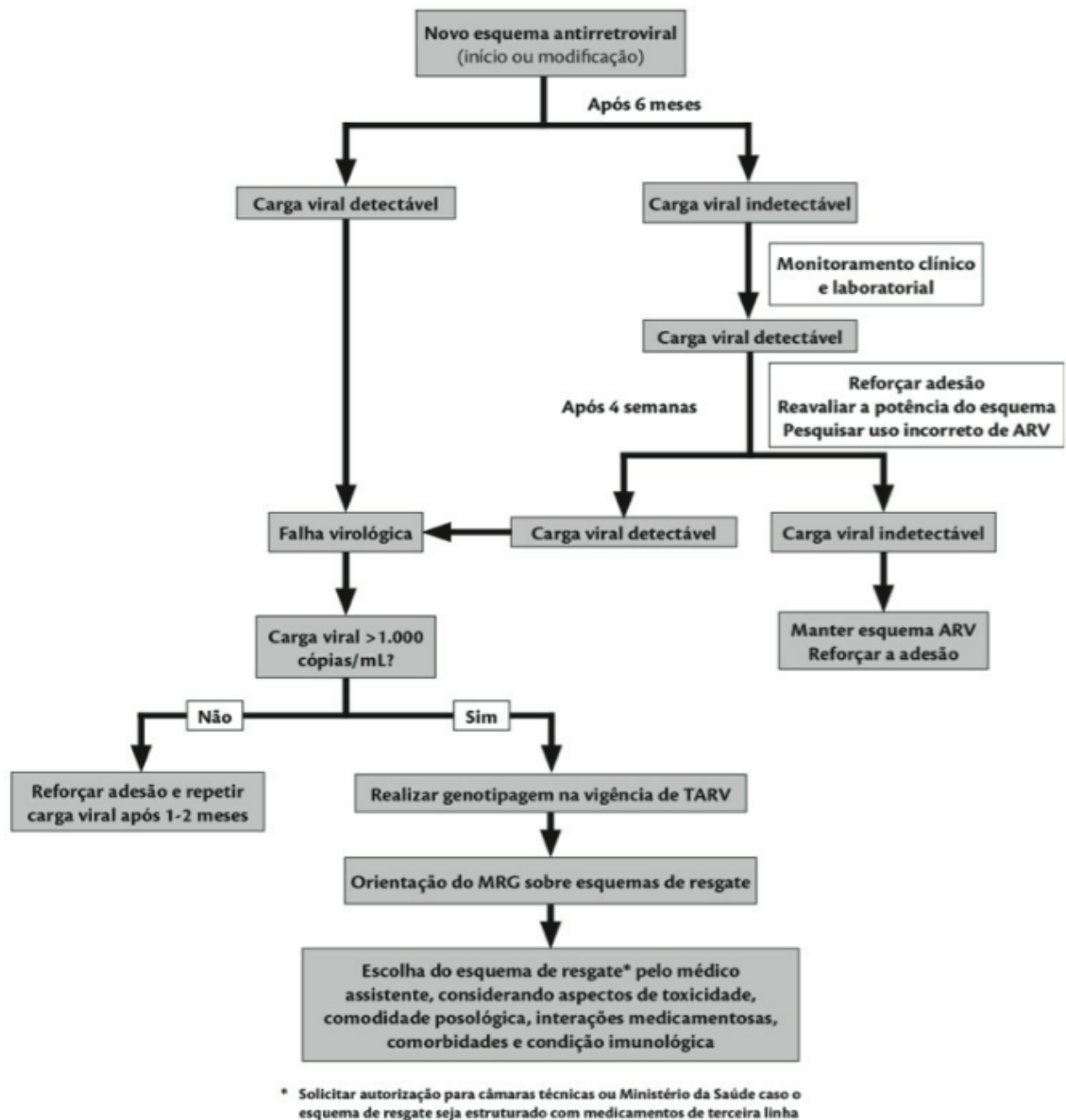


Figura 3. Algoritmo para manejo de falha virológica(3)

A indicação de medicamentos de terceira linha (darunavir, tipranavir, raltegravir, etravirina, enfuvirtida e maraviroque) deve ser considerada para pacientes em falha virológica e que apresentem resistência a, pelo menos, um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP), detectada em genotipagem realizada há menos de 12 meses. Ressalta-se que, mesmo não tendo sido detectadas mutações para ITRNN, caso tenha havido falha prévia com medicamento dessa classe deve-se considerar que há resistência, no mínimo, para EFV e NVP.

Medicamentos de terceira linha estão recomendados para pacientes que preencham todos os seguintes critérios:



1. Falha virológica confirmada
2. Teste de genotipagem realizado no máximo há 12 meses
3. Resistência a pelo menos um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP).

A tecnologia avaliada neste documento refere-se ao dolutegravir como mais uma opção de tratamento nesta terceira linha de medicamentos, como alternativa ao uso do raltegravir em pacientes mutiexperimentados na TARV.

Relevante ser pontuado que o raltegravir está indicado nos casos em que somente o uso do darunavir/ritonavir (DRV/r) ou tipranavir/ritonavir (TPV/r) não permitam estruturar um esquema com potência para suprimir a replicação viral(3).



### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** dolutegravir sódico

**Nome comercial:** Tivicay®

O dolutegravir inibe a integrase do HIV por ligação ao sítio ativo da integrase e bloqueio da etapa de transferência do filamento na integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) do retrovírus, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV. Os estudos bioquímicos de transferência de fita utilizando a HIV-1 integrase purificada e substrato de DNA pré-processado resultaram em valores IC50 de 2,7 nM e 12,6 nM. *In vitro*, o dolutegravir dissocia-se lentamente do sítio ativo do complexo integrase-DNA de tipo selvagem ( $t_{1/2} = 71$  horas).

**Fabricante:** GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

**Indicação aprovada na Anvisa:** Tivicay® é indicado para o tratamento da infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) em combinação com outros agentes antirretrovirais em adultos e crianças acima de 12 anos

**Indicação proposta pelo demandante:** o uso do dolutegravir (Tivicay®) como parte do tratamento antirretroviral de pessoas vivendo com HIV/AIDS, experimentados e sem uso prévio de inibidores da integrase (virgens de INI).

**Posologia e Forma de Administração:** A dose recomendada de Tivicay® (dolutegravir) é de 50 mg uma vez ao dia. A dose recomendada de Tivicay® para os pacientes nunca tratados com inibidores da integrase, de 12 até menos de 18 anos e com peso mínimo de 40 kg, também é de 50 mg uma vez ao dia. Apresentação em comprimidos de 50mg.

**Patente:** SIM

**Preço proposto para incorporação:**

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço proposto para a incorporação sem PIS/COFINS*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ***
Comprimido contendo 50mg Frasco com 30 comprimidos	R\$31,82 (por comprimido) (R\$954,55/mês)	R\$ 28,00 (por comprimido) (R\$840,00/mês)	R\$56,76 (por comprimido) (R\$1702,88/mês)

\*Preço apresentado pelo demandante. O preço proposto para incorporação de Tivicay® (dolutegravir) desonerado dos impostos PIS (2,1%) e COFINS (9,9%), uma vez que a compra deste medicamento será centralizada e direta.

\*\* Preço proposto para a incorporação sem PIS/COFINS, igual condição com o raltegravir.

\*\*\* PMVG = Preço Fábrica (PF) menos o Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) aprovado pela CMED (ICMS 18%)



### **Contraindicações:**

É contraindicada a administração de dolutegravir em combinação com a dofetilida.

É contraindicada a administração de Tivicay® a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dolutegravir ou a algum dos excipientes\*\*\*.

\*\*\* D-manitol, celulose microcristalina, povidona K29/32, amidoglicolato de sódio, água purificada, estearilfumarato de sódio, Opadry® II Amarelo (álcool polivinílico parte-hidrolisado, dióxido de titânio, macrogol/PEG, talco, óxido de ferro amarelo).

### **Precauções:**

Crianças: Não há dados suficientes sobre a segurança e a eficácia para recomendação de uma dose de Tivicay® a crianças com menos de 12 anos ou menos de 40 kg.

#### Gravidez e amamentação

Não existem estudos satisfatórios e bem controlados sobre o uso de Tivicay em gestantes. Conforme orientação de bula: “Se você está grávida, ou planejando ficar grávida, por favor, informe seu médico antes de usar este medicamento. Tivicay só deve ser usado durante a gravidez se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto. É recomendado que, quando possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos, para evitar a transmissão do vírus. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, seu médico deverá seguir os guias locais para amamentação e tratamento. Não se sabe se os componentes de Tivicay são encontrados no leite materno, portanto, mulheres que estejam usando Tivicay não devem amamentar”.

Idosos: Ainda segundo a bula “Os dados disponíveis sobre o uso de Tivicay® em pacientes a partir de 65 anos são limitados. No entanto, não existem evidências de que os pacientes idosos necessitem de uma dose diferente da administrada a adultos mais jovens (ver Populações Especiais de Pacientes, em Características Farmacológicas)”.

### **Reações Adversas**

#### Alterações bioquímicas laboratoriais

Ainda segundo a bula: “O nível sérico de creatinina aumentou na primeira semana de tratamento nos estudos com Tivicay® e manteve-se estável durante 48 semanas. Nos pacientes virgens de tratamento, observou-se variação média de 9,96 mol/L em relação ao nível inicial (variação: -53 mol/L a 54,8 mol/L) depois de 48 semanas de tratamento. Os



aumentos de creatinina foram comparáveis aos observados na terapia de base com ITRNs e semelhantes em pacientes previamente tratados. Essas alterações não são consideradas clinicamente importantes, já que não refletem uma alteração da taxa de filtração glomerular (ver Efeitos sobre a Função Renal, em Características Farmacológicas).

Observaram-se pequenos aumentos do nível de bilirrubina total (sem icterícia clínica) nos braços do programa que usaram Tivicay® (dolutegravir) e raltegravir (mas não efavirenz). Essas alterações não são consideradas clinicamente importantes porque é provável que reflitam a competição entre o Tivicay® (dolutegravir) e a bilirrubina não conjugada por uma via comum de depuração (clearance) (UGT1A1) (ver Metabolismo, em Características Farmacológicas).”





## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

**Data da solicitação:** 07/11/2014

Esta seção resume os resultados de eficácia dos estudos apresentados pelo demandante.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Dolutegravir, como medicamento de terceira linha para o tratamento de pacientes com HIV, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

**TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

<b>População</b>	Pessoas vivendo com HIV/AIDS previamente tratados com antirretrovirais e virgens do uso de inibidores de integrase
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Dolutegravir
<b>Comparação</b>	Raltegravir
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia e Segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado (ECR)

**Pergunta:** O uso de dolutegravir é eficaz e seguro em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, para o tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS, multiexperimentados e virgens de tratamento com inibidores da integrase, quando comparado a raltegravir?

### 4.1. Evidência Clínica

- **Estudo: (SAILING Study)(9).** Cahn et al., 2013. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study.

SAILING é um estudo fase III, duplo cego, multicêntrico de não inferioridade conduzido para avaliar a segurança e eficácia, que randomizou 724 pacientes vivendo com HIV-1/AIDS,



experimentado e virgens de tratamento com inibidores da integrase em dois grupos, 357 para o grupo dolutegravir (Tivicay®) e 362 pacientes para o grupo raltegravir.

O objetivo do estudo foi demonstrar a atividade antirretroviral do dolutegravir (50 mg ao dia) em comparação com raltegravir (400 mg duas vezes ao dia), ambos em combinação com terapia de base otimizada que consistia em um ou dois antirretrovirais plenamente ativos. Segundo a escala de Jadad, este estudo foi avaliado com nota máxima na escala, 5 pontos, considerado um estudo de alta qualidade. O estudo também apresentou baixo risco de viés quanto à randomização, mas no processo de cegamento dos avaliadores, os dados foram abertos na semana 24 e a empresa financiadora do estudo teve acesso aos dados até o final do estudo.

O desfecho primário utilizado para mensurar a atividade retroviral foi a proporção de pacientes com níveis plasmáticos de RNA de HIV-1 menor do que 50 células por mililitro na semana 48. Também foram observados a proporção de pacientes com carga viral detectável e evidência de resistência genotípica ou fenotípica a inibidores da integrase na semana 24 e 48; a proporção de pacientes com níveis plasmáticos de RNA de HIV-1 <400 c/mL; os valores absolutos e variações na contagem de células CD4+ durante o tempo; e a incidência de progressão da doença (condições associadas ao HIV, AIDS e morte), como desfechos secundários. Para análise da segurança, os eventos adversos foram monitorados e as observações encerraram na semana 48 do seguimento do estudo.

### **Resultados:**

A linha de base dos dois grupos mostram-se similares em relação à demografia, características da doença, história de tratamento, certificando que o processo de randomização pode ter funcionado adequadamente no estudo.

Abaixo na Figura 4, é possível observar que a proporção de pacientes que atingiram os níveis plasmáticos de RNA de HIV-1 menor que 50 cel/ml foi ligeiramente maior no grupo que usou dolutegravir, e se mantém em todo o seguimento do estudo. No entanto um estudo de não inferioridade não tem poder estatístico para demonstrar superioridade. Caso haja algum indicativo num estudo de não inferioridade, que o medicamento em teste seria superior ao controle, as boas práticas de pesquisa clínica recomendam que se desenhe um novo estudo, com tamanho de amostra adequado, que terá como hipótese a superioridade (e não mais a não inferioridade) entre os dois medicamentos. Somente desta forma, uma tendência de superioridade de um tratamento sobre o comparador, que eventualmente se apresente num



estudo de não inferioridade poderá ser comprovada ou descartada cientificamente. Finalmente estudos de não inferioridade, como é este o caso, admitem margens de Não Inferioridade entre os dois tratamentos em teste. O habitual é se aceitar margens de diferença entre 15% a 20%, o que equivale a dizer que diferenças nos resultados que estejam entre 7,5 e 10% para mais ou para menos, ainda garantem que a hipótese de Não Inferioridade entre os dois tratamentos se mantenha válida. No caso em questão, a diferença de 71% para 64% está dentro da margem de não inferioridade (veja figura 4)

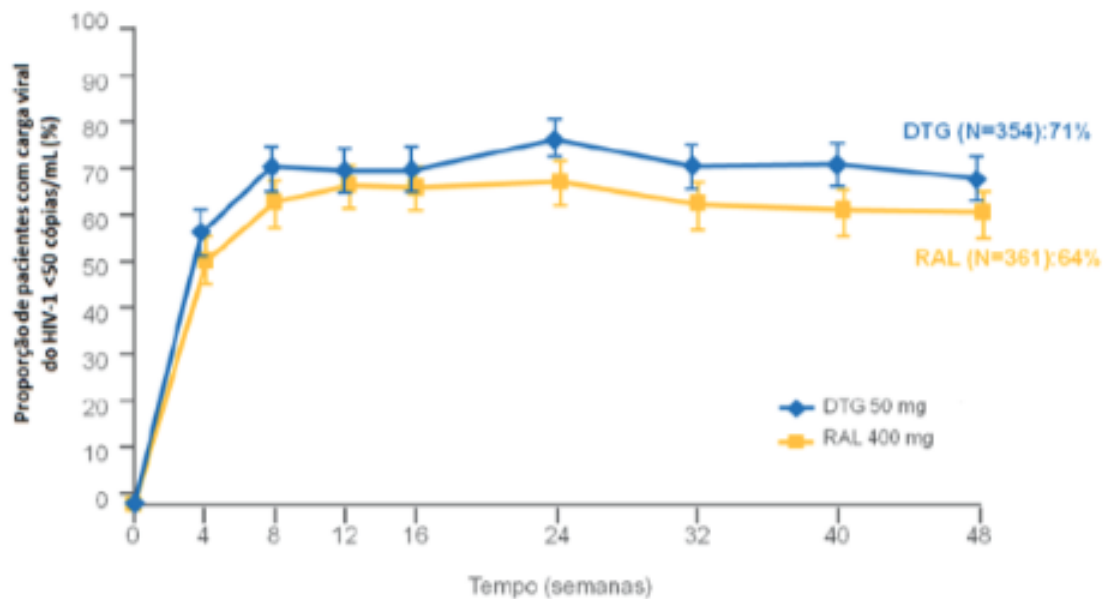


Figura 4. Proporção de pacientes que atingiram níveis plasmáticos de RNA de HIV-1 menor do que 50 células por mililitro (adaptado de Cahn et al., 2013)(9).

Os dados de segurança compõem os desfechos secundários do estudo. Como o tamanho da amostra só é calculado para comprovar o desfecho primário (eficácia) dificilmente se poderia afirmar que o tamanho da amostra deste estudo teria poder estatístico para comprovar que eventuais diferenças encontradas na frequência de eventos adversos seriam significativas. Ainda a quebra do cegamento na metade final do estudo pode ter contribuído para reduzir a credibilidade na diferença eventualmente encontrada.



Tabela 2. Eventos adversos clínicos até a semana 48.

	<b>Dolutegravir</b> n=357	<b>Raltegravir</b> n=362
<b>Eventos adversos sérios</b>	33(9%)	42(12%)
<b>Eventos adversos sérios relacionado a droga</b>	2(1%)	4(1%)
<b>Eventos Adversos Grau II a IV relacionado as drogas</b>	28(8%)	32(9%)
<b>Morte</b>	0	3(1%)
<b>Eventos adversos &gt; 5% dos pacientes em cada grupo</b>		
Diarreia	71(20%)	64(18%)
Infeção do trato respiratório superior	28(11%)	29(8%)
Dor de cabeça	33(9%)	31(9%)
Náusea	29(8%)	29(8%)
Tosse	33(9%)	24(7%)
Influenza	24(7%)	26(7%)
Nasofaringe	23(6%)	18(5%)
Infeção do trato urinário	26(7%)	18(5%)
Vomito	20(6%)	20(6%)
Fadiga	15(4%)	24(7%)
Rash	19(5%)	18(5%)
Artralgia	10(3%)	18(5%)
Dor abdominal	17(5%)	5(1%)

### **Discussão**

O ensaio clínico apresentado demonstrou que o medicamento teste (dolutegravir) NÃO É INFERIOR ao comparador raltegravir. Embora sua alta qualidade metodológica, não é viável se assumir eficácia superior a partir de um estudo de não inferioridade.

Ainda, o sigilo foi quebrado na semana 24, perdendo-se o cegamento do avaliador, o que pode ter refletido no registro de eventos adversos dependentes da subjetividade do paciente e do avaliador.

Já os ensaios de não inferioridade, como o SAILING, destinam-se a mostrar que o efeito de um novo tratamento não é pior do que outra intervenção (controle) ativa, considerando uma margem específica de não inferioridade. A questão envolvida neste tipo de estudo seria, “Por que seria razoável fazer um estudo de um tratamento que é, possivelmente, menos eficaz do que uma terapia já existente?”.



Um novo tratamento que não é “muito pior” do que, ou 'não inferior ao' tratamento atual pode ser atraente se ele causar menos efeitos colaterais, ou levar a melhoria da qualidade de vida(10), ambos não demonstrados no estudo apresentado acima, ou se o seu regime de dosagem é mais fácil de ser tolerado(11) e poderia aumentar a efetividade devido a um possível aumento na aderência do tratamento, que é um dos pontos relevantes indicado pelo fabricante do dolutegravir devido sua dose de um único comprimido; ou finalmente que fosse economicamente mais vantajoso.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 1).

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi encontrado ou incluído neste relatório pela CONITEC.

No entanto, a experiência já conquistada com o uso do raltegravir em períodos mais longos, dos efeitos adversos, tornam os dados de um ensaio clínico de efeitos adversos do dolutegravir pouco consistentes, e dados adicionais advindos de mais estudos (aumentando o número de pacientes com uso do dolutegravir), principalmente com uso em períodos mais longos de uso contínuo são necessários.

#### **4.2. Avaliação Econômica**

O demandante construiu um modelo matemático de custo-efetividade, no qual uma coorte de pacientes portadores de HIV/AIDS com baixa contagem de linfócitos CD4+, resistência a ITRN e ITRNN, risco de infecções oportunistas e doença cardiovascular foram submetidos a um tratamento antirretroviral (TARV) associado a uma terapia de base otimizada, em ciclos mensais, podendo desenvolver resistência e/ou intolerância à TARV. Foram incluídos treze estados de saúde, os quais seis são estados de HIV mutuamente exclusivos. Cada um desses estados pode ter presença ou ausência de doença cardiovascular, contabilizando doze estados de saúde mais a morte.

As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:



**QUADRO 1: CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE**

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Estudo de custo-efetividade	Na verdade é um estudo de custo-utilidade e não é apropriado pois não há benefício superior comprovado em estudo clínico que se possa contrabalançar com os custos
2. Tecnologia/intervenção	Dolutegravir	adequado
3. Comparador	Raltegravir	adequado
4. Desenho do estudo	Custo-efetividade	Inadequado Recomendado: Custo minimização.
5. População-alvo	pacientes vivendo com HIV-1/AIDS, experimentado e virgens de tratamento com inibidores da integrase ( raltegravir)	O estudo tentou simular os pacientes que é a população alvo da incorporação
6. Desfecho	níveis plasmáticos de RNA de HIV-1 menor do que 50 células por mililitro	É desfecho considerado relevante na eficácia no tratamento do HIV
7. Horizonte temporal adequado	Lifetime (toda a vida)	Recomendado: número de anos estimado até a próxima falha
8. Duração de cada ciclo	1 mês	Não apresentou justificativa
9. Taxa de desconto	5%	Recomendado
10. Perspectiva	Ministério da Saúde do Brasil como pagador e prestador de serviços médicos, tratamentos e atenção à saúde das pessoas vivendo com HIV no Brasil	Recomendado
11. Modelo	Modelo de microsimulação	Modelo compatível com as características da doença



<b>12. Tipos de custos</b>	<b>Custos diretos</b>	<b>Recomendado, dado a perspectiva</b>
<b>13. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose</b>	<b>18.250mg/ano de dolutegravir</b>	<b>Adequado</b>
<b>14. Busca por evidência</b>	<b>1 ECR de não inferioridade</b>	<b>Há somente 1 ensaio clínico randomizado de Não Inferioridade.</b>
<b>15. Origem dos dados econômicos</b>	<b>SIGTAP, Compras.net e BPS</b>	<b>Recomendado</b>
<b>16. Origem dos dados de efetividade</b>	<b>ECR (SAILING)</b>	<b>Inadequado. Não há benefício adicional comprovado.</b>
<b>17. Razão de custo-efetividade incremental</b>	<b>RCEI= R\$29.197,54/QALY</b>	<b>Não se aplica</b>
<b>18. Análise de sensibilidade</b>	<b>Análise univariada</b>	
<b>19. Resultado das análises de sensibilidade</b>	<b>Quatro variáveis que mais impactaram a RCEI foram: custo de terapias subsequentes, taxa de supressão, custo do dolutegravir e custo do raltegravir</b>	

No entanto, a premissa sustentada pelo demandante de que o dolutegravir teria demonstrado superioridade ao raltegravir em eficácia e segurança, não se comprova. Conforme discutido anteriormente assumir superioridade do medicamento teste sobre o controle não é apropriado, visto o desenho do estudo ter sido de NÃO INFERIORIDADE. Desta forma o estudo econômico indicado para apreciar as consequências econômicas de uma futura incorporação será o de custo-minimização. Outro ponto, estranho, na construção da análise econômica desenvolvido pelo demandante foi o estudo de custo-efetividade demonstrar uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$29.197,54/QALY, dado a proposta do demandante de ser um medicamento não inferior em eficácia, segurança e de posologia simples, pois como poderíamos ter uma RCEI se não há benefício/malefício incremental e o valor proposto pelo demandante para incorporação também é inferior a tecnologia comparada (raltegravir).



### 4.3. Análise de Impacto Orçamentário

A partir da população brasileira projetada pelo IBGE, considerando a prevalência de pessoas vivendo com HIV/AIDS, a porcentagem destes que estão em uso de terapia antirretroviral e aqueles em uso de raltegravir, estimou-se o número total de pacientes elegíveis para uso de Tivicay® (dolutegravir) no Brasil (Tabela 10), em torno de 6 mil pacientes ano.

Tabela 10. Calculo de pacientes elegíveis para análise de impacto orçamentário

	2015	2016	2017	2018	2019
População projetada IBGE*	204.450.649	206.081.432	207.660.929	209.186.802	210.659.013
Prevalência do HIV no Brasil**	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%
Pacientes em TARV**	44%	44%	44%	44%	44%
% em uso de raltegravir*	1,7%	1,7%	1,7%	1,7%	1,7%
Pacientes elegíveis	<b>6.117</b>	<b>6.166</b>	<b>6.213</b>	<b>6.259</b>	<b>6.303</b>

\* projeção IBGE, \*\* boletim epidemiológico, \*\*\* HALLAL et al., 2010<sup>2</sup>

Para análise de impacto orçamentário, foram considerados dois cenários: 1) atual, onde todos os pacientes elegíveis utilizam raltegravir, 2) proposto, onde no primeiro ano metade dos pacientes utilizam raltegravir e metade utilizam dolutegravir. Nos anos subsequentes (total de cinco anos), há um aumento na porcentagem dos pacientes que utilizam dolutegravir de 10%. No quinto e último ano 90% dos pacientes utilizam dolutegravir e 10% utilizam raltegravir. O impacto orçamentário pode ser visto na tabela 11.

Tabela 11. Impacto orçamentário realizado pelo demandante

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Pacientes elegíveis	6.117	6.166	6.213	6.259	6.303	
<b>Cenário Atual</b>						
Proporção de pacientes em raltegravir	100%	100%	100%	100%	100%	
	R\$ 67.543.425	R\$ 68.084.479	R\$ 68.603.449	R\$ 69.111.377	R\$ 69.597.222	R\$ 342.939.951
<b>Cenário Proposto</b>						
Proporção de pacientes em raltegravir	50%	40%	30%	20%	10%	
	R\$ 33.771.712	R\$ 27.233.791	R\$ 20.581.035	R\$ 13.822.275	R\$ 6.959.722	R\$ 102.368.536
Proporção de pacientes em dolutegravir	50%	60%	70%	80%	90%	
	R\$ 30.829.680	R\$ 37.291.968	R\$ 43.838.928	R\$ 50.472.576	R\$ 57.180.816	R\$ 219.613.968
<b>Impacto Orçamentário (Cenário atual versus Proposto)</b>	<b>-R\$ 2.942.032</b>	<b>-R\$ 3.558.719</b>	<b>-R\$ 4.183.486</b>	<b>-R\$ 4.816.526</b>	<b>-R\$ 5.456.684</b>	<b>-R\$ 20.957.447</b>





## 5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Não foram encontradas avaliações no NICE do Reino Unido e na Austrália. O CADTH recomenda o uso do Dolutegravir para pacientes com HIV/AIDS experimentados.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do dolutegravir é advinda de um único ensaio clínico. O estudo embora sendo de alta qualidade metodológica foi desenhado para comprovar NÃO INFERIORIDADE e não SUPERIORIDADE.

O pressuposto de benefício adicional indevidamente atribuído ao dolutegravir na eficácia em se atingir o número <50 cel/ml no maior número de pacientes e na redução dos eventos adversos, ensejou a construção de um modelo de custo-efetividade, que porém não se sustenta, visto que não há comprovação de tais benefícios adicionais.

Neste sentido, os resultados apresentados pelo estudo SAILING (Cahn et al., 2013), de NÃO INFERIORIDADE, demonstram que o dolutegravir não é inferior em eficácia e segurança quando comparado ao raltegravir, ambos os medicamentos da mesma classe terapêutica. Assim, o estudo econômico apropriado neste caso é a custo-minimização. Apesar do pressuposto biológico, é relevante de ser considerado que os efeitos adversos do uso em períodos mais longos ainda não é conhecido.

Os estudos econômicos de custo-efetividade e impacto orçamentário apresentados pelo demandante, pelo motivo exposto acima não refletem a realidade e não puderam ser considerados neste relatório.

## 7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 37ª reunião do plenário do dia 02/07/2015 apreciaram a proposta de incorporação do dolutegravir sódico para a Infecção pelo HIV.

Considerando a falta de evidência disponível do dolutegravir em relação à segurança de longo prazo e ao seu uso em crianças menores de 12 anos, além da escolha equivocada do estudo de custo-efetividade e da maior experiência de uso em vida real com o raltegravir, a CONITEC deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação dolutegravir sódico para a Infecção pelo HIV (vírus de imunodeficiência humana). A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.



## 8. REFERÊNCIAS

1. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais [Internet]. 2015 [cited 2015 Feb 5]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pagina/o-que-e-hiv>
2. BMJ Best Practice. Infecção por HIV. 2015.
3. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2013.
4. World Health Organization. HIV/AIDS: [Internet]. 2015 [cited 2015 Feb 5]. Available from: <http://www.who.int>
5. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnoses of HIV infection in the United States and Dependent area [Internet]. 2012 [cited 2015 Feb 5]. Available from: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
6. HIV and AIDS. National Health Service/UK. 2015.
7. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico HIV-AIDS. 2014.
8. BMJ Best Practice. Infecção por HIV - opções de tratamento. 2015.
9. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* [Internet]. 2013 Aug 24 [cited 2015 Jun 3];382(9893):700–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830355>
10. Hahn S. Understanding noninferiority trials. *Korean J Pediatr* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 May 13];55(11):403–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3510268&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Snapinn SM. Noninferiority trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* [Internet]. 2000 Jan [cited 2015 Jun 4];1(1):19–21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=59590&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Feb 26];12:106. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3113981&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>