

CONTRIBUIÇÃO PARA CONSULTA PÚBLICA N. 22/15 DA CONITEC

Solicitação de incorporação do dolutegravir sódico para a infecção pelo HIV (vírus de imunodeficiência humana)

ENVIADA POR: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS – ABIA, na qualidade de coordenadora do GRUPO DE TRABALHO SOBRE PROPRIEDADE INTELECTUAL DA REDE BRASILEIRA PELA INTEGRAÇÃO DOS POVOS (GTPI/Rebrip).

RESUMO DA CONTRIBUIÇÃO: Apresenta evidências sobre a importância da incorporação do dolutegravir sódico para o tratamento do HIV em maiores de 12 anos, tanto como opção para terceira linha de tratamento, como possível opção para primeira linha.

1. CONSULTA PÚBLICA CONITEC

A CONITEC avaliou solicitação de incorporação do medicamento dolutegravir sódico (DTG) para tratamento de terceira linha da infecção pelo HIV no Sistema Único de Saúde (SUS), apresentada pela empresa farmacêutica GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA. O relatório de recomendação da CONITEC concluiu pela não incorporação do DTG e foi aberto para a presente consulta pública.

A CONITEC utilizou como referência o estudo Sailing - estudo de fase III, duplo cego, multicêntrico de não inferioridade - para avaliar a segurança e eficácia do medicamento. O DTG se mostrou não inferior ao raltegravir (RAL) com relação à eficácia. Segundo o relatório da CONITEC, faltam evidências sobre a segurança de longo prazo do DTG e não há indicação em bula para uso em crianças menores de 12 anos, apesar do potencial uso em adultos.

No que se refere à avaliação econômica, a CONITEC apontou que como se trata de um estudo de não inferioridade, seria mais adequado um estudo de custo-minimização, ao invés de custo-efetividade. Dessa forma, os estudos econômicos de custo-efetividade e impacto orçamentário apresentados pelo demandante não puderam ser considerados no relatório. Ainda assim, a CONITEC apontou que 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 RAL é R\$ 920,16 e com o DTG seria R\$ 840,00, já descontados todos os impostos.

2. O TRATAMENTO ARV

No início dos anos 1990, o tratamento da aids foi revolucionado com os potentes antirretrovirais. As combinações de medicamentos multirresistentes diminuíram substancialmente a progressão da doença, infecções oportunistas, hospitalizações e mortes. O aumento no tempo de sobrevivência das pessoas vivendo com HIV da década de 1980 em comparação com a década seguinte está relacionado principalmente ao tipo de tratamento antirretroviral utilizado.

A melhora da terapia antirretroviral está relacionada a: menor toxicidade dos medicamentos, menor número de doses diárias, melhor atividade antirretroviral e menor interação com outros medicamentos. Esses fatores aumentam a tolerabilidade do tratamento e ajudam na promoção da adesão.

Recentemente, surgiu uma nova classe terapêutica: os inibidores de integrase. Os inibidores de integrase, atualmente o dolutegravir (DTG), raltegravir (RAL) e elvitegravir (EVG), bloqueiam a replicação do HIV ao evitar que o DNA com o vírus se integre ao material genético das células de imunidade humanas (células T). Estudos mostram que regimes de tratamento usando medicamentos da classe dos inibidores de integrase têm sido geralmente efetivos e bem tolerados. Esses agentes são recomendados principalmente para paciente com perfil lipídico anormal ou com fatores de risco para doenças coronarianas, por terem menor efeito sobre o colesterol e os triglicerídeos¹.

A escolha dos medicamentos que farão parte do regime de tratamento depende das necessidades específicas de cada pessoa. Alguns fatores que devem ser levados em consideração são os possíveis efeitos colaterais de cada medicamento, a interação com outros medicamentos, possível resistência ao medicamento e questões de saúde de cada indivíduo. Existem diferentes regimes de tratamento que são recomendados, mas a escolha do melhor regime depende da situação de cada pessoa. Assim, é importante que mais de um medicamento dentro da mesma classe terapêutica esteja disponível para composição do melhor regime de tratamento baseado nas necessidades de cada pessoa.

3. DOLUTEGRAVIR

O DTG é um novo medicamento da classe de inibidores de integrase, utilizado para o controle virológico, é bem tolerado, tem alta eficácia virológica, pode ser administrado uma vez por dia, tem demonstrado alta barreira ao desenvolvimento de resistência e maior eficácia em comparação com a combinação de primeira linha (TDF + FTC + EFV). Atualmente está sendo estudado em formulações pediátricas^{1,2}.

Em comparação com outros medicamentos da mesma classe terapêutica, os estudos sugerem que o DTG apresenta menos interações medicamentosas, é menos propenso a desenvolver resistência, tem um regime de administração mais conveniente, porque é administrado uma vez por dia, e pode ser utilizado em pacientes que estão recebendo terapia de primeira linha. Se os pacientes apresentarem alto risco de desenvolvimento de reações adversas, comorbidades ou baixa adesão, o DTG pode ser uma boa opção de tratamento, em função dessas características mencionadas¹. O DTG foi recentemente apontado em revisão dos estudos disponíveis como um potencial “divisor de águas” no tratamento do HIV¹⁶, por apresentar baixa dose única diária, não precisar de booster, possuir alta barreira à resistência, boa eficácia, toxicidade mínima, potencial de co-formulação e baixo custo de produção, estimado em US\$ 30 por paciente/ano¹⁷.

4. ESTUDOS PRIMEIRA LINHA

Quatro estudos apontam o DTG como uma opção para o tratamento de primeira linha (pacientes virgens de tratamento), são eles: Spring-1, Single, Spring-2 e Flamingo.

- Spring-1: estudo multicêntrico de fase II parcialmente cego, que compara o uso do DTG (nas doses de 10, 25 e 50 mg) com EFV 600 mg/dia, em combinação com dois inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo (TDF + FTC ou ABC + 3TC). Os resultados são que 82% dos pacientes que receberam DTG apresentaram carga viral menor que 50 cópias/mL até a semana 96. Após a semana 84 houve mais não respondedores entre os que receberam doses menores de DTG. Nenhum dos pacientes que receberam 50 mg de DTG apresentaram carga viral maior que 400 cópias/mL ou mutações de resistência^{3,4}.

- Single: estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo envolvendo 833 pacientes virgens de tratamento. A supressão viral (<50 cópias/mL) foi maior entre os pacientes randomizados para receberem ABC + 3TC + DTG (88%) em comparação com TDF + FTC + EFV (81%), até a semana 48. O tempo médio de supressão virológica foi menor (28 vs 84 dias) e houve maior alteração na contagem de células CD4 (267 vs 208 células/ μ L) até a semana 48 com o regime de DTG do que com o EFV. Não foram encontradas mutações de resistência até as semanas 48, 96, e 144 nos esquemas com DTG. Os eventos adversos foram similares nos dois esquemas, contudo aqueles que levaram à descontinuidade do tratamento foram menos comuns com DTG (2% vs 10%)⁵.

- Spring-2: estudo randomizado, duplo-cego, com 827 pacientes virgens de tratamento, comparando DTG 50 mg (1 vez por dia) vs RAL 400 mg (duas vezes por dia), em combinação com dois inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo (TDF + FTC ou ABC + 3TC). DTG foi não inferior ao RAL na supressão viral (<50 cópias/mL) até a semana 48 (88% vs 85%). As taxas de resposta foram comparáveis nos regimes com DTG (82%) e RAL (75%) nos pacientes com carga viral >100.000 cópias/mL. Não houve diferença na descontinuação do tratamento por eventos adversos. Não foram encontradas mutações de resistência nos pacientes com falha virológica fazendo uso de DTG ⁶.

- Flamingo: estudo aberto, randomizado com 484 pacientes virgens de tratamento recebendo DTG 50 mg ou DRV/r 800/100 mg/dia, em combinação com TDF +FTC ou ABC + 3TC. A supressão viral (<50 cópias/mL) foi de 90% no grupo DTG e 83% no grupo DRV/r, na semana 48. Na semana 96, a supressão viral foi de 80% para DTG vs 68% para DRV/r. Não foram detectadas mutações de resistência em nenhum dos regimes ⁷.

5. ESTUDOS TERCEIRA LINHA

Dois estudos analisaram o DTG como tratamento para pacientes previamente tratados, são eles: Viking e Sailing.

- Viking: estudos de fase II e III com pacientes com falha de tratamento com RAL ou EVG e evidência de resistência à inibidores de integrase. Os pacientes foram divididos em duas coortes: DTG 50 mg (1 vez por dia) e DTG 50 mg (2 vezes por dia). A redução inicial da carga viral foi significativamente maior com DTG duas vezes por dia, que foi sustentada quando a terapia de fundo foi otimizada com pelo menos outro agente ativo^{8,9}. **Baseado nesse estudo, o US Food and Drug Administration (FDA) aprovou o tratamento com DTG para pacientes com resistência a EVG ou RAL, na dose de 50 mg duas vezes por dia nesse contexto¹⁸.**

- Sailing: estudo randomizado, duplo cego, de não inferioridade, com 715 pacientes com carga viral >400 cópias/mL, com resistência a dois ou mais classes de ARV. Os

pacientes foram randomizado em dois grupos: DTG 50 mg (1 vez por dia) ou RAL 400 mg (2 vezes por dia), em combinação com outros ARV. DTG (71%) mostrou-se não inferior ao RAL (64%) na supressão viral (<50 cópias/mL) na semana 48. Menos pacientes em uso de DTG apresentaram falha virológica significativa (4% vs 17%). Não houve diferença significativa nos eventos adversos entre os dois grupos ⁰.

As evidências apresentadas nesses estudos comparando o DTG com o RAL em pessoas com resistência a outros inibidores de integrase demonstram a importância de ter o DTG disponível como opção de tratamento no SUS, independentemente da já disponibilização do raltegravir, uma vez que foi comprovada no estudo Viking a importância do DTG em contextos de falha terapêutica em países utilizando RAL.

6. RECOMENDAÇÕES SOBRE O DOLUTEGRAVIR EM OUTROS PAÍSES

Apesar de não terem sido encontradas avaliações no NICE (National Institute for Health and Care Excellence) do Reino Unido e na Austrália, o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) recomenda o uso do DTG para pacientes com aids experimentados. O DTG foi aprovado pelo US FDA em agosto de 2013 e pelo EMA (European Medicines Agency) em janeiro de 2014 ². No Brasil, a aprovação pela Anvisa ocorreu em fevereiro de 2014.

Além disso, as evidências científicas com relação à eficácia e segurança do DTG na terapia antirretroviral combinada fez com que o medicamento fosse incluído como opção preferencial nos guias internacionais de tratamento do HIV: IAS (International AIDS Society), DHHS (Department of Health and Human Services) e EACS (European AIDS Clinical Society) ^{11,12,13,14,15}.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

No relatório da CONITEC, constam os estudos de avaliação econômica e impacto orçamentário. Como o desenho do estudo que compara DTG com RAL é de não-inferioridade, não poderia ser feita uma avaliação de custo-efetividade, seria mais adequado um estudo de custo-minimização, pois não há benefício superior comprovado em estudo clínico para contrabalancear os custos. Dessa forma, os estudos econômicos de custo-efetividade e impacto orçamentário apresentados pelo demandante não puderam ser considerados no relatório.

Para análise do impacto orçamentário pela Conitec, foram propostos dois cenários: no primeiro ano metade dos pacientes utilizam RAL e metade utilizam DTG. Nos anos

subsequentes, houve um aumento na porcentagem dos pacientes que utilizam DTG de 10%. No quinto e último ano 90% dos pacientes utilizam DTG e 10% utilizam RAL. Já que o custo mensal do tratamento com RAL é R\$ 920,16 e com DTG é R\$ 840,00, com a substituição do segundo pelo primeiro, o impacto orçamentário ao longo de cinco anos geraria uma economia de R\$ 20.957.447,00 ao SUS.

8. CONSIDERAÇÕES SOBRE O PARECER DA CONITEC

Existem diferentes estudos clínicos realizados com o DTG. A Conitec parece ter considerado apenas o estudo Sailing em seu relatório de recomendação. Os estudos disponíveis até o momento demonstram que o DTG apresenta eficácia superior ou não-inferior em relação aos principais tratamentos padrão da terapia antirretroviral, com redução rápida e sustentada da carga viral, alta barreira à resistência, alta segurança e tolerabilidade, poucas interações medicamentosas e sem interações com alimentos, além da comodidade posológica.

Muitos pacientes estão aguardando o DTG como única possibilidade de resgate eficaz. Sendo assim, a incorporação desse medicamento no SUS tem grande relevância e urgência para as pessoas vivendo com HIV com potencial impacto positivo na quantidade e qualidade de vida de inúmeros usuários do SUS.

A revisão dos medicamentos padronizados, adquiridos e disponibilizados no SUS deve acontecer periodicamente ou sempre que se fizer necessária sua atualização. Como exemplo disso, o estado de São Paulo já compra DTG para os pacientes que são elegíveis ao tratamento. A incorporação do medicamento deve ser acompanhada da alteração do protocolo clínico e das diretrizes terapêuticas para o tratamento da aids. Dessa forma, a utilização do medicamento pode ser realizada racionalmente: de forma adequada às condições clínicas, em doses de acordo com as necessidades de cada paciente, pelo período de tempo adequado e ao menor custo para si e para a comunidade.

Não é só o preço que norteia a decisão sobre a incorporação de medicamentos no SUS, contudo mesmo o custo do tratamento não parece ser o problema nesse caso já que, no relatório da Conitec, há impacto orçamentário positivo potencial nos cálculos feitos com o preço ofertado pela empresa farmacêutica. Além disso, a Conitec analisou o preço ofertado pela empresa, que ainda pode ser reduzido mediante negociação de preços com o Ministério da Saúde. **É importante que o governo brasileiro utilize os laboratórios públicos para estimar o custo de produção a fim de que possam haver negociações com a empresa farmacêutica, use medidas previstas em lei para iniciar antecipadamente o desenvolvimento de uma versão genérica e utilize mecanismos**

voltados para a redução de preços, como a licença compulsória, para que o DTG possa ser incorporado sem colocar em risco a sustentabilidade do SUS.

9. REFERÊNCIAS

1. Up to Date. Clinical trials of HIV antiretroviral therapy: integrase inhibitors. 2013.
2. Médecines Sans Frontières. Untangling the web of price reductions: a pricing guide for the purchase of ARVs for developing countries. 17th Edition. Geneva: Médecines sans frontière, 2014. Disponível em: <http://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_UTW_17th_Edition_4_b.pdf>. Acesso em: 04 ago 2015.
3. Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. AIDS 2013; 27:1771.
4. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. Lancet Infect Dis 2012; 12:111.
5. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2013; 369:1807.
6. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet 2013; 381:735.
7. Feinberg et al. Once-daily dolutegravir is superior to darunavir/ritonavir in antiretroviral naïve adults: 48 week results from FLAMINGO. ICAAC 2013; Denver, CO. Abstract H1464a.
8. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. J Infect Dis 2013; 207:740.
9. Nichols G, et al. Phase 3 assessment of dolutegravir (DTG) 50mg twice daily in HIV-1-infected subjects with raltegravir (RAL) and/or elvitegravir (EVG) resistance in VIKING-3: week 24 results of all 183 patients enrolled. 7th IAS, Kuala Lumpur, 2013, Abstract TULBPE19
10. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013; 382:700.
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common drug review. CDEC final recommendation. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0387_Triumeq_Apr-21-15.pdf>. Acesso em: 04 ago 2015.

12. Lalezari J, et al. Potent antiviral activity of S/GSK1349572, a next generation integrase inhibitor (INI), in INI-naïve HIV-1-infected patients. In: IAS, 5th, Cape Town. Disponível em: <http://www.hivandhepatitis.com/2009icr/ias/posters/gsk_TUAB105_Integrase.pdf>. Acesso em: 04 ago 2015.

13. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1889146>>. Acesso em: 04 ago 2015.

14. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>>. Acesso em: 04 ago 2015.

15. The EACS Treatment Guidelines: Version 7.1 - November 2014. Disponível em: <<http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf>>. Acesso em: 04 ago 2015.

16. Barnhart M and, James D Shelton JD. ARVs: The next generation. Going boldly together to new frontiers of HIV treatment. Glob Health Sci Pract. 27 January, 2015. Disponível em <<http://www.ghspjournal.org/content/3/1/1>>. Acesso em: 04 ago 2015.

17. HIV i-BASE/TREATMENT ACTION GROUP. 2015 PIPELINE REPORT HIV, HEPATITIS C VIRUS (HCV), AND TUBERCULOSIS (TB) DRUGS, DIAGNOSTICS, VACCINES, PREVENTIVE TECHNOLOGIES, RESEARCH TOWARD A CURE, AND IMMUNE-BASED AND GENE THERAPIES IN DEVELOPMENT. Disponível em: <<http://www.pipelinereport.org/sites/g/files/g575521/f/201507/2015%20Pipeline%20Report%20Full.pdf>>. Acesso em: 04 ago 2015.

18. FDA. Press release. FDA approves new drug to treat HIV infection. 12 August 2013. Disponível em: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm364744.htm?source=govdelivery>>. Acesso em: 04 ago 2015.