

Assunto: Contribuição da Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro à Consulta Pública sobre a Incorporação de dolutegravir no Sistema Único de Saúde

Recomendação da CONITEC sobre a incorporação do dolutegravir como terceira linha de tratamento do HIV/AIDS:

Recomendar a não incorporação de dolutegravir sódico para Infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana).

Discussão contida no relatório da CONITEC: O dolutegravir é uma tecnologia que se mostrou não inferior em relação à 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.

Relatório de recomendação publicado em 16/07/2015, aberto em consulta pública pelo site: <http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>

Considerações sobre o Dolutegravir:

A terapia antirretroviral tem evoluído consideravelmente nos últimos anos, com esquemas terapêuticos alcançando eficácia maior de 90% na supressão plasmática do HIV. Pontos fortes na melhora da terapia antirretroviral são a menor toxicidade dos medicamentos, tornando-os mais toleráveis e facilitando a adesão, o menor número possível de doses diárias (medicamentos com uma única tomada ao dia e em dose fixa combinada), melhor atividade antirretroviral dos medicamentos (potência em reduzir a carga viral e durabilidade da ação) e menor interação com outros medicamentos. A classe dos inibidores de integrase (INI) trouxe importante contribuição a esse cenário.

Em fevereiro de 2014 o dolutegravir – DTG foi registrado no Brasil. Este mostra atividade antirretroviral robusta, além de expressiva e rápida queda de viremia. Com apenas dez dias de uso de 50 mg de dolutegravir/dia (monoterapia), houve inibição da replicação viral que persistiu mesmo após quatro dias de sua interrupção (Lalezari, 2009).

Os estudos pivotais do dolutegravir o compararam à antirretrovirais “standard of care” tanto na terapia inicial quanto em pacientes já previamente tratados, com resultados muito favoráveis ao dolutegravir (Walmsley, 2013; Raffi, 2013; Clotet, 2014; Cahn, 2013).

O estudo SINGLE demonstrou que dolutegravir +ABC/3TC foi superior ao comparador, Efavirenz/emtricitabina/tenofovir. Trata-se de estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo, com 833 pacientes. Na semana 48, 88% no braço DTG vs 81% no braço EFV estavam com carga viral indetectável ($p=0.003$).

Na semana 96, 80% vs 72% continuavam em supressão viral ($p=0.006$) e 71% vs 63% mantinham carga viral abaixo de 50 cópias/ml na semana 144 ($p=0.010$).

O tempo para atingir supressão viral foi mais curto no braço DTG + ABC/3TC que no comparador EFZ+TDF+FTC (28 dias vs 84 dias respectivamente; $p<0.001$).

Não foram encontradas mutações de resistência a INI ou ITRN até as semanas 48, 96, e 144 nos esquemas com DTG, indicando uma alta barreira genética.

No estudo SPRING-2, dolutegravir foi comparado ao raltegravir em pacientes naïve. Este ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo incluiu 822 pacientes e demonstrou que dolutegravir foi não-inferior ao raltegravir, com eficácia de 88% vs 85% na semana 48 e 81% vs 76% na semana 96. Não foram encontradas mutações de resistência a INI ou ITRN até as semanas 48 e 96 nos esquemas com DTG, enquanto surgiram mutações tanto para INI como para ITRN no braço com RAL, sugerindo maior barreira genética do dolutegravir em relação ao raltegravir.

O FLAMINGO foi um estudo randomizado, aberto, comparando dolutegravir ao darunavir/r e incluiu 484 pacientes virgens de TARV. O dolutegravir foi superior ao darunavir/r, demonstrando eficácia de 90% vs 83% de voluntários com carga viral indetectável na semana 48 ($p=0.025$) e 80% vs 68% indetectáveis na semana 96 ($p=0.002$). Na semana oito, 87% vs 31% tinham carga viral do HIV-1 <50 cópias/mL, respectivamente. Igualmente não foram encontradas mutações de resistência em ambos os braços, sugerindo barreira genética semelhante entre dolutegravir e darunavir/r.

O estudo SAILING estudou 715 pacientes experimentados em TARV, virgens de INI, que foram randomizados para receber dolutegravir ou raltegravir. O dolutegravir foi **estatisticamente superior** na semana 48, com eficácia de 71% vs 64% ($p=0.03$). Neste estudo se demonstrou menos mutações de resistência com esquemas contendo DTG vs RAL (1% vs 5%) até 48 semanas. Ressalto que pela primeira vez um antirretroviral se mostrou estatisticamente superior ao comparador.

Vale destacar o estudo VIKING-3, estudo multicêntrico aberto de braço único, com pacientes em falha virológica com resistência documentada a raltegravir ou elvitegravir que incluiu 183 pacientes. A eficácia do dolutegravir para tratamento desses pacientes de alta complexidade foi demonstrada pela redução de 1,4 log cópias/mL do RNA viral no oitavo dia após o período de monoterapia funcional e pela proporção de sucesso virológico na semana 24 de 64% e na semana 48 de 56%.

Os estudos clínicos mostraram bom perfil de segurança e tolerabilidade sustentados em longo prazo do dolutegravir, com poucas interrupções: DTG + ABC/3TC foi, geralmente, mais bem tolerado que EFZ/TDF/FTC, com menos interrupções de tratamento (4% vs 14% interromperam o medicamento por evento adverso (EA) até a semana 144 (SINGLE). Esquemas com DTG demonstraram tolerabilidade similar ao RAL, 2% vs 2% interromperam o tratamento por EA na semana 48 (SPRING-2); Esquemas com DTG foram, geralmente, bem tolerados com menos diarreia associada

em comparação ao braço DRV/r nas semanas 48 e 96, com 3% vs 6% de interrupções por EA na semana 96 (FLAMINGO) e tolerabilidade semelhante do DTG comparado a RAL na semana 48, com 1% vs 3% de interrupções por EA (SAILING).

O alto nível de evidência científica da eficácia e segurança do dolutegravir na terapia antirretroviral combinada levou a sua inclusão como opção preferencial de terapia inicial nos principais guias internacionais de tratamento do HIV, como o IAS, DHHS (ambos dos EUA) e EACS (europeu).

Dolutegravir alia potência antirretroviral sem precedentes, com eficácia superior ou não-inferior em estudos *cabeça a cabeça* aos principais “tratamentos padrão” da terapia antirretroviral, com redução rápida e sustentada da carga viral, elevada barreira à resistência, comparável aos inibidores de protease com booster de ritonavir, alta segurança e tolerabilidade com poucas interações medicamentosas, características semelhantes aos demais inibidores da integrase e comodidade posológica e sem interferência de alimentos.

Não deveria ser apenas preço a nortear a decisão de incorporação de um antirretroviral pelo SUS, já que é de se esperar que um novo medicamento entre no mercado por um preço superior ao que já esteja sendo utilizado a tempo suficiente para que o investimento de pesquisa seja recuperado, entretanto, neste caso não parece ser o problema. O relatório da CONITEC baseado na oferta de custo inicial, do dolutegravir comparado ao raltegravir, antes do início do processo de negociação com o Ministério da Saúde, cita 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 raltegravir é R\$ 920,16 e com o dolutegravir seria R\$ 840,00, já descontados todos os impostos.

Inúmeros pacientes estão aguardando o dolutegravir como única chance de elaborar um esquema de resgate eficaz e muitos já morreram na fila de espera. Está nas leis Brasileiras que: “Todos os portadores do HIV e doentes de aids têm o direito de receber gratuitamente, do Sistema Único de Saúde (SUS), toda a medicação necessária para o tratamento, cabendo ao Ministério da Saúde padronizar os medicamentos a serem utilizados em cada estágio evolutivo da infecção e da doença, para orientar a compra dos remédios pelo SUS. A padronização de terapias deverá ser revista e republicada anualmente, ou sempre que se fizer necessário, para se adequar ao conhecimento atualizado e à disponibilidade de novos medicamentos no mercado.” Lembro que o Estado de São Paulo já compra dolutegravir para seus pacientes e, deste modo, brasileiros que deveriam ter os mesmos direitos em todo o país, constitucionalmente, não o têm.

Tendo em vista os argumentos acima, a incorporação do dolutegravir no SUS se mostra de alta relevância e premência para as pessoas vivendo com HIV, com potencial

impacto positivo na quantidade e qualidade de vida de milhares de usuários do SUS. A própria CONITEC publicou relatório informando o impacto orçamentário positivo potencial da incorporação do dolutegravir pelo SUS.

Referências:

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.ias2009.org/pag/Abstracts.aspx?AID=2120>>. Acesso em: 1 abr. 2014.

Walmsley S, et al. *N Engl J Med* 2013; 369:1807-18

Walmsley S, et al. Poster presented at: 21st CROI 2014. Poster 543

Pappa K, et al. Presented at: 54th ICAAC 2014. H-647a

Raffi F et al. *Lancet* 2013; 381:735–43

Raffi F, et al. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:927-35

Clotet B, et al. *Lancet* 2014; 383: 2222-31

Molina JM, et al. Presentation at HIV Drug Therapy Glasgow; Nov 2014

Cahn P, et al. *Lancet* 2013;382(9893):700-708

Castagna, Antonella, et al. "Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir-and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study." *Journal of Infectious Diseases* 210.3 (2014): 354-362.

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.

<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

Acessado de http://aidsinfo.nih.gov/guidelines_em_18/07/2015

Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1889146>

Acessado em 18/07/2015

The EACS Treatment Guidelines: Version 7.1- November 2014

<http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf>

Acessado em 18/07/2015

Participaram da elaboração deste documento:

Participaram da Redação Final do Documento os seguintes infectologistas:

Diretoria da SIERJ:

Alberto Chebabo - Presidente da SIERJ
Médico Infectologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ
Infectologista do Laboratório Diagnósticos da América – DASA

Tânia R.C.Vergara- Vice Presidente da SIERJ
Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias - UFRJ
Doutoranda em Medicina - UNIFESP
Pesquisadora Associada do Laboratório de Retrovirologia da UNIFESP

Karla R. O. de O. Ronchini – Secretária Geral da SIERJ
Médica Infectologista da CCIH do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – UNIRIO
Professora Dra. DIP da Universidade Federal Fluminense
Farmacêutica Bioquímica
Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias - UFRJ
Doutora em Ciências (Imunologia) – USP
Lia Adler Cherman – Primeira Secretária SIERJ
Médica Infectologista Coordenadora da Clínica de AIDS – PAM 13 de Maio
Médica Referência em Genotipagem – RENAGENO – Ministério da Saúde

Mauro Sergio Treitsman – Tesoureiro SIERJ
Médico Infectologista de Serviço de Infectologia de Rede Hospitalar Privada
Membro da Câmara Técnica de Doenças Infecciosas do CREMERJ

Valéria R. Gomes – Segunda Tesoureira SIERJ
Professora da Disciplina de DIP da Faculdade de Ciências Médicas / HUPE-UERJ
Médica Infectologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ

Alberto Lemos – Coordenador de Informática Médica SIERJ
Coordenador da Residência Médica do Instituto Nacional de Infectologia da FIOCRUZ.
Consultor de infecção em transplantes Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ
Mestre em doenças infecciosas UFRJ

Colaboradores:

Márcio F. Fernandes
Médico Infectologista do Hospital Escola São Francisco de Assis- UFRJ
Médico Referência em Genotipagem- RENAGENO- Ministério da Saúde

Ricardo Sobhie Diaz
Professor Adjunto e Livre Docente da Disciplina de Infectologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo
Diretor do Laboratório de Retrovirologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo
Consultor Externo do Programa Nacional de DST/AIDS na área de Laboratório
Membro do Consenso para o Tratamento Antirretroviral de Adultos e Adolescentes do Ministério da Saúde do Brasil.
Foi membro eleito do Conselho Governamental da International AIDS Society como representante da América Latina e Caribe por dois mandatos consecutivos (2006-1010, 2010-2014).

Docente da Disciplina de Infectologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.