

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DOVATO (LAMIVUDINA + DOLUTEGRAVIR)

Tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH1) em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina.

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

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 14/07/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Lamivudina + Dolutegravir

Nome do medicamento: Dovato

Apresentação: Frasco – 30 unidades, comprimidos revestidos por película, 300 mg + 50 mg, nº registo 5779111.

Titular da AIM:

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento **Dovato (Lamivudina + Dolutegravir)** foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Não foi considerado para financiamento o seguinte grupo de doentes: doentes naive, com contagem de linfócitos T CD4 inferior a 200 células/ml.

Concluiu-se equivalência terapêutica face às alternativas comparadoras, ou seja, regimes terapêuticos triplos contendo dois Nucleósidos(t) Inibidores da Transcriptase Reversa (N(t)ITR) e um Inibidor da Integrase (INI) ou Não Nucleósido Inibidor da Transcriptase Reversa (NNITR) ou Inibidor da Protease (IP).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, foi realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica face ao respetivo comparador selecionado, traduzida numa redução do custo de tratamento em conformidade com previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual

1. Epidemiologia e caracterização da doença

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

Após a publicação, em 2015, de dois grandes ensaios clínicos aleatorizados, o ensaio START e o ensaio TEMPRANO, em ambos os ensaios tendo sido demonstrado uma redução de cerca de 50% na morbidade e mortalidade entre doentes com infeção crónica por VIH com uma contagem de linfócitos T CD4+ >500 células/ μ l, aleatorizados para iniciarem logo a TARV ou para diferimento da mesma levou a que passasse a ser consensual, nas diversas recomendações terapêuticas existentes, que a TARV deve ser disponibilizada a todas as pessoas infetadas por VIH, independentemente do valor da contagem de linfócitos T CD4+.

No final de 2017, contavam-se no mundo cerca de 36,9 milhões de pessoas infetadas pelo VIH, das quais 35,1 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 1,8 milhões e morreram cerca de 1 milhão de pessoas por SIDA.

Em Portugal, de acordo com o Relatório do Programa Nacional para a Infeção VIH, SIDA e tuberculose, DGS, Lisboa, 2017/maio estimava-se em 44.000 o número de doentes com infeção VIH, vivos. Até 15 de abril de 2018, foram notificados cumulativamente, em Portugal, 57.574 casos de infeção por VIH em que o diagnóstico ocorreu até final de 2017. Destes, 22.028 atingiram o estadio SIDA até final desse ano e para 14.500 foi notificado óbito ocorrido no mesmo período. A incidência de casos nos últimos anos variou entre 8

a 10/100.000 habitantes (800 a 1000 novos doentes/ano). Em 2017 foram diagnosticados 886 novos casos de infeção por VIH (8,6 casos por 100.000 habitantes). Os novos diagnósticos ocorreram maioritariamente em homens (71,4%), correspondendo a uma razão homem/mulher de 2,5.

A idade à data do diagnóstico situava-se entre 15 e 29 anos para 23,5% dos casos, entre 30 e 49 anos para 47,1% dos casos e foi igual ou superior a 50 anos em 28,9% dos casos. A transmissão por contacto heterossexual mantém-se como a mais frequente (60,6%), seguida pela transmissão por relações sexuais entre homens (36,9%). A transmissão associada ao consumo de drogas por via injetável é indicada em apenas 1,5% dos casos.

No que se refere ao estadio clínico na primeira avaliação, 68,0% dos casos encontravam-se assintomáticos e 16,0% apresentavam uma doença indicadora de SIDA.

A análise dos valores das contagens de células TCD4+, disponibilizados na notificação de 83,7% dos casos, mostra que 53,2% dos casos tinham valores inferiores a 350 células/mm³, sinónimo de diagnóstico tardio, dos quais 32,7% apresentavam valores inferiores a 200 células/mm³, traduzindo doença avançada.

Nos últimos anos, com a introdução da TARV, foi possível transformar a história natural desta infeção de uma doença rapidamente fatal, para uma doença crónica com sobrevida e longevidade semelhantes à do indivíduo não infetado. Em Portugal, de acordo com dados do registo nacional SI.VIDA encontram-se em seguimento hospitalar 34.391 doentes 31.304 sob tratamento (91%).

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 nos últimos 10 anos (2008-2017). 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. 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 existe também 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

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

A lamivudina é um análogo de nucleósido com atividade contra o VIH e vírus hepatite B (VHB). A lamivudina é metabolizada intracelularmente com formação da fração ativa, lamivudina 5'-trifosfato. O seu principal mecanismo de ação é como terminador de cadeia resultante da transcrição reversa vírica. A forma trifosfatada tem uma atividade inibidora seletiva da replicação in vitro do VIH-1 e do VIH-2. Não foram observados efeitos

antagonistas in vitro com lamivudina e outros antirretrovíricos (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina e zidovudina). A inclusão de dois N(t)ITR num regime TARc juntamente com um NNITR, um IP/r ou um ITI continua a ser recomendada. Estas combinações de N(t)ITR parecem ter vantagens relacionadas com perfis de toxicidade, bem como a existência de várias coformulações (FTC/TDF, FTC/TAF e ABC/3TC) permitem a simplificação de posologias, com potenciais melhorias a nível da adesão dos doentes.

Estas combinações parecem ter eficácia virológica comparável, devendo então a escolha ser feita tendo em conta a tolerabilidade, a conveniência, a toxicidade a curto e longo prazo, a experiência clínica na associação de outros fármacos ao regime, o perfil de mutações de resistências, as alternativas possíveis no caso de insucesso terapêutico.

A biterapia como estratégia inicial de tratamento em doentes naive não é ainda recomendada pela falta de evidência em estudos de média/longa duração, sendo, contudo, aceite em algumas guidelines internacionais esta estratégia como alternativa em situações pontuais (por exemplo doentes com contra-indicação simultânea ao uso de abacavir e tenofovir). A Norma Portuguesa “Abordagem terapêutica inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1) no Adolescente e no Adulto” não contempla esta opção.

De modo geral, as indicações para mudança de TARc em doentes com CV suprimida estão relacionadas com questões de simplificação ou por questões de intolerância a qualquer elemento do regime terapêutico ou para evitar interações medicamentosas.

As diferentes abordagens terapêuticas na mudança da TARc para simplificação do regime terapêutico passam pela redução do número de comprimidos e/ou do número de doses ou pela redução das classes terapêuticas. Já na mudança da TARc por intolerância a qualquer elemento do regime terapêutico ou para evitar interações medicamentosas, a abordagem passa por uma substituição de classes terapêuticas.

Estratégias de biterapia não foram mais associadas a recidiva virológica, em ensaios clínicos, que as estratégias de terapêuticas triplas. É, no entanto, necessário que o doente cumpra com os seguintes critérios: Ausência de coinfeção por VHB; CV <50 cópias VIH/mL durante pelo menos 12 meses; Ausência de mutações de resistência ou falência virológica prévia aos novos ARVs. Dolutegravir em associação com rilpivirina é uma das opções que tem sido usada com sucesso.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação de Lamivudina + Dolutegravir.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparadores
1	Adultos e adolescentes com idade acima dos 12 anos com pelo menos 40 Kg de peso corporal, infetados com o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) sem evidência atual ou passada de resistência viral à classe dos inibidores da integrase e à lamivudina	Lamivudina + Dolutegravir	Terapêutica tripla com 2 NITR e 1 NNITR ou 1 inibidor da integrase ou 1 Inibidor da protease potenciado

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Classificaram-se estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2 – Medidas de Avaliação

Medidas de Avaliação	Pontuação	Classificação da Importância das Medidas
Supressão virológica VIH-1 RNA <50 cópias/mL	9	Crítica
Contagem de linfócitos T-CD4	6	Importante

Aparecimento de mutações primárias	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Aparecimento de infeções oportunistas	8	Crítica
Mortalidade	9	Crítica
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos graves	8	Crítica
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	7	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

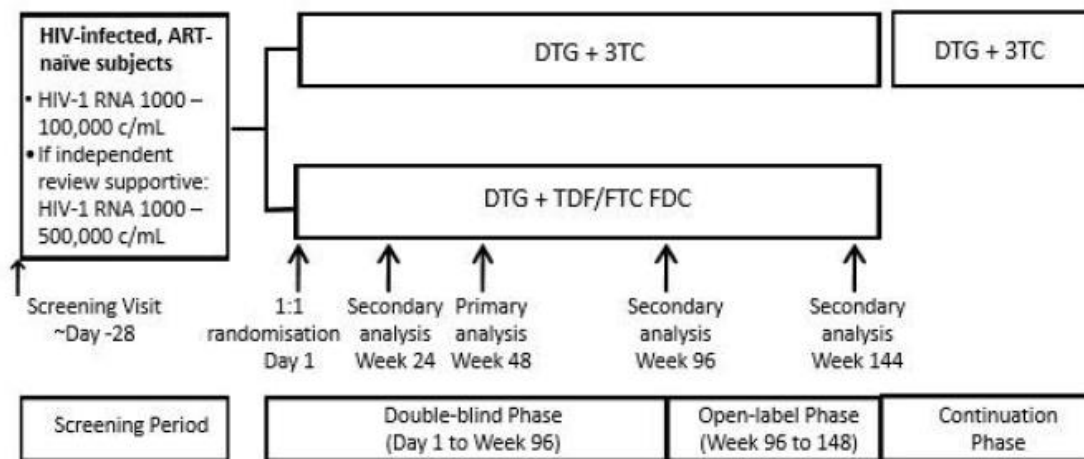
Estudos 204861 (GEMINI-1)² e 205543 (GEMINI-2)³

Desenho do estudo

Os estudos 204861 (GEMINI-1)² e 205543 (GEMINI-2)³ foram dois estudos randomizados, com um desenho idêntico, de fase 3, em dupla ocultação, realizado em 192 centros de 21 países (11 países europeus, Portugal participou com 36 doentes), que incluiu 1441 doentes adultos com infeção VIH-1, e um VIH-1 RNA com 500.000 cópias por mililitro ou menos, não previamente tratados, que foram aleatorizados na relação de 1:1, para receberem uma vez por dia um regime com dolutegravir 50 mg mais lamivudina 300 mg (n=719), ou um regime com dolutegravir 50 mg mais tenofovir disoproxil fumarato 300 mg e emtricitabina 200 mg, e avaliou a proporção de doentes com VIH-1 RNA inferior a 50 cópias por mililitro. O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido de -10%.

O estudo incluiu um período de screening de até 35 dias, um período randomizado em dupla ocultação de 96 semanas, e um período randomizado, aberto, da semana 96 à semana 148. O desenho dos estudos está representado na Figura 1.

Figura 1: desenho dos estudos GEMINI



Fonte: Extraído de referências 2 e 3

Critérios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos os doentes tinham de ter pelo menos 18 anos, terem um diagnóstico de infeção VIH-1 naíves para tratamento (definido como 10 ou menos dias de tratamento com anti-retrovirais), que apresentavam entre 1000 e 100.000 cópias por mililitro (uma emenda ao protocolo aumentou o limite superior para 500.000 cópias após 5 de novembro de 2016).

Foram excluídos doentes com mutações de resistência viral major a inibidores nucleósido da transcriptase reversa, inibidores não nucleósido da transcriptase reversa, ou inibidores da protéase.

Foram ainda excluídos os doentes com infeção pelo VIH de estadio 3 de acordo com o Centers for Disease Control and Prevention, com sarcoma de Kaposi cutâneo com contagem de CD4 inferior a 200 células por microlitro, com compromisso hepático grave ou doença hepática instável, infeção pelo vírus da hepatite B, necessidade de terapêutica

para a hepatite C nas primeiras 48 semanas, presença de sífilis não tratada, ou certas neoplasias presentes. Foram também excluídos os doentes com alterações laboratoriais de grau 4 ou depuração de creatinina inferior a 50 mililitros por minuto.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Trata-se de dois estudos randomizados, de fase 3, em dupla ocultação, que aleatorizaram doentes na relação de 1:1, para receberem uma vez por dia um regime com dolutegravir mais lamivudina (n=719), ou um regime com dolutegravir mais tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da randomização.

A randomização foi estratificada por VIH-1 RNA (≤ 100.000 vs > 100.000 cópias por mL), e contagem de células CD4+ (≤ 200 vs > 200 células por microlitro).

Participantes, investigadores, e pessoal do centro de investigação, não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado até à semana 96. Algum pessoal ligado ao promotor teve acesso aos dados desocultados na semana 24.

Procedimentos

Nos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2 agrupados, os doentes receberam, por via oral, uma vez por dia, um regime com dolutegravir 50 mg mais lamivudina 300 mg (n=719), ou um regime com dolutegravir 50 mg mais tenofovir disoproxil fumarato 300 mg e emtricitabina 200 mg.

Os estudos incluíram um período de screening de até 35 dias, um período randomizado em dupla ocultação de 96 semanas, e um período randomizado, aberto, da semana 96 à semana 148. As visitas tiveram lugar no basal, e semanas 4, 8, 12, 16, 24, 36, e 48. Os doentes que apresentavam 50 ou mais cópias por mililitro nas semanas 24 ou 48, tiveram visitas nas semanas 28 e 52 para confirmar os testes virais. Subsequentemente, foram realizadas visitas a cada 12 semanas até à semana 148. Este relatório inclui os dados até à semana 48.

Descontinuavam o estudo os doentes que cumprissem um dos seguintes critérios: um valor de VIH-1 RNA confirmado com diminuição em relação ao basal inferior a um log₁₀ cópias por mililitro, a menos que o VIH-1 RNA fosse inferior a 200 cópias por mililitro na semana 12; um VIH-1 RNA plasmático confirmado de 200 cópias por mililitro ou superior na semana 24; ou um rebound confirmado, definido como VIH-1 RNA igual ou superior a 200 cópias por mililitro após um VIH-1 RNA confirmado inferior a 200 cópias por mililitro. Estes participantes na altura de saída do estudo colhiam uma amostra de sangue para testes de resistência genotípica e fenotípica.

Foi avaliada a qualidade de vida utilizando o EQ-5D-5L aplicado no basal, e semanas 4, 24 e 48.

Os procedimentos efetuados durante os estudos encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: procedimentos dos estudos GEMINI

Procedures	Screening Visit ^a	Double-blind Randomized Phase													Open-label Randomized Phase						Continuation Phase ^c Every 12 weeks after Week 148	Withdrawal	Follow-up ^d
		Week																					
		Baseline / Day 1	4	8	12	16	24	28 ^b	36	48	52 ^b	60	72	84	96	100 ^b	108	120	132	144			
Clinical and Other Assessments																							
Written informed consent	X																						
Inclusion/Exclusion criteria ^e	X	X																					
Demography	X																						
Prior ART history	X																						
Medical history ^f	X																						
Current medical conditions	X																						
Cardiovascular risk assessment, including vital signs ^g	X													X						X			
HIV risk factors and mode of transmission		X																					
CDC HIV-1 classification	X	X																					
HIV associated conditions			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Columbia Suicidality Severity Rating Scale		X ^h	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X		X	X	X	X		X	

Procedures	Screening Visit ^a	Double-blind Randomized Phase														Open-label Randomized Phase						Continuation Phase ^c	Withdrawal	Follow-up ^d						
		Baseline / Day 1	Week														Every 12 weeks after Week 148													
			4	8	12	16	24	28 ^b	36	48	52 ^b	60	72	84	96	100 ^b		108	120	132	144	148								
HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, and HBV DNA ^g	X																													
HCV antibody	X																													
RPR	X																													
Renal and bone marker analytes (blood/urine) ^t	X					X			X					X							X							X		
Whole blood for virology/telomere length ^u	X ^u																									X ^u		X ^u		
Whole blood for telomere length ^v														X							X									
Study Treatment																														
IVRS/IWRS ^w	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dispense study treatment		X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X					X			
Study treatment accountability (pill counts)			X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X					X	X			
anti-HBc = antibody to hepatitis B core antigen, anti-HBs = hepatitis B surface antibody, ART = antiretroviral therapy, CDC = Centers for Disease Control and Prevention, DNA = deoxyribonucleic acid, ECG = electrocardiograph, HBsAg = hepatitis B surface antigen, HCV = hepatitis C virus, HIV-1 = human immunodeficiency virus type 1, INR = international normalized ratio, IVRS = interactive voice recognition system, IWRS = interactive web recognition system, PT = prothrombin time, RNA = ribonucleic acid, RPR = rapid plasma reagin																														

Outcomes

A variável de resultado primária foi a proporção de doentes com VIH-1 RNA com menos de 50 cópias por mililitro na semana 48.

As variáveis de resultado secundárias incluíram a proporção de doentes com VIH-1 RNA com menos de 50 cópias por mililitro na semana 24; o tempo até atingir um VIH-1 RNA com menos de 50 cópias por mililitro; a variação entre o basal e as semanas 24, 48, 96, e 144 na contagem dos valores absolutos de células CD4+; a progressão da doença (complicações associadas ao VIH, SIDA, ou morte); e a incidência de mutações conferindo resistência genotípica e fenotípica ao dolutegravir mais lamivudina ou tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina nos doentes com critérios para descontinuação do estudo (ver 6.11.).

Análise estatística

Foram feitos dois estudos (GEMINI-1 e GEMINI-2). Para cada estudo estimou-se que seriam necessários 347 doentes por cada braço de tratamento, para demonstrar com um poder de 90%, com um alfa unicaudal de 2,5%, uma margem de não inferioridade de 10% para a resposta virológica, assumindo uma verdadeira resposta para o regime de dois fármacos de 87%, e de 89% para o regime de três fármacos. Não havia nenhuma margem de não inferioridade para a análise agrupada.

As análises de eficácia foram realizadas na população intention-to-treat exposed (ITTe), que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, analisados de acordo com o tratamento randomizado (independentemente do tratamento recebido). As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo, analisado de acordo com o tratamento recebido. A população per-protocolo foi usada para análises de sensibilidade.

A análise de eficácia primária utilizou o teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por VIH-1 RNA (≤ 100.000 vs > 100.000 cópias por mL), e contagem de células CD4+ (≤ 200 vs > 200 células por microlitro).

Estavam planeadas 4 análises para avaliar os objetivos secundários dos estudos, nas semanas 24, 48, 96, e 144. A análise primária na semana 48 foi conduzida para avaliar os objetivos primário e secundários dos estudos. Não foi feito qualquer ajustamento para multiplicidade resultante da avaliação repetida do objetivo primário, por as avaliações nas semanas 24, 96, e 144 serem análises secundárias.

Os doentes sem critérios para descontinuação do estudo (ver 6.11.) e que permaneciam no estudo foram censurados.

A variação, entre o basal e a semana 48, na contagem de células CD4+ foi analisada com ANCOVA.

Os dados em falta foram imputados utilizando o modelo normal multivariado com uma abordagem Monte Carlo cadeia de Markov para imputar as observações em falta. O modelo estatístico foi ajustado para o tratamento, contagem de células CD4+ basal, e estratos de randomização (VIH-1 RNA ≤ 100.000 vs > 100.000 cópias por mL e contagem de células CD4+ ≤ 200 vs > 200 células por microlitro).

Resultados

Fluxo de doentes

Entre 21 de Julho de 2016 e 31 de março de 2017 foram incluídos nos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2 1441 doentes, 791 doentes alocados ao grupo dolutegravir mais lamivudina (DTG+3TC), e 722 doentes alocados ao grupo dolutegravir mais tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina (DTG + TDF/FTC). Destes, 714 doentes foram incluídos no estudo GEMINI-1 (DTG+3TC: 356; DTG + TDF/FTC: 358), e 727 doentes foram incluídos no estudo GEMINI-2 (DTG+3TC: 360; DTG + TDF/FTC: 359).

Na análise agrupada dos 2 estudos, 66/719 doentes (9,3%) no grupo DTG+3TC, e 52/722 doentes (7,2%) no grupo DTG + TDF/FTC descontinuaram o tratamento, a maioria por eventos adversos, perda para follow up, ou critério para saída.

O fluxo de doentes nos estudos GEMINI-1, GEMINI-2, e na análise agrupada dos dois estudos encontra-se nas Tabelas 5 e 6, e Figura 2.

Tabela 5: Fluxo de doentes do estudo GEMINI-1

Number of subjects, n (%)	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC
	(N=356)	(N=358)
Ongoing	296 (83)	315 (88)
Premature Withdrawal	60 (17)	43 (12)
Primary Reason^a/Subreason^b for Study Withdrawal		
Adverse Event ^c	12 (3)	7 (2)
Lack of Efficacy	4 (1)	2 (<1)
Virologic Failure	4 (1)	2 (<1)
Protocol Deviation	6 (2)	6 (2)
Pregnancy	2 (<1)	2 (<1) ^d
Non-Compliance with Protocol Procedures	2 (<1)	2 (<1)
Non-Compliance with Study Treatment	1 (<1)	1 (<1)
No Subreasons	2 (<1)	0
Prohibited Art	0	1 (<1)
Subject Reached Protocol-Defined Stopping Criteria	2 (<1)	7 (2)
Met Renal Toxicity Withdrawal Criteria	0	5 (1)
Met Liver Chemistry Stopping Criteria	2 (<1)	2 (<1)
Lost to Follow-Up	13 (4)	7 (2)
Physician Decision	9 (3)	4 (1)
Withdrawal by Subject	14 (4)	10 (3)
No Subreasons	5 (1)	4 (1)
Subject Was Incarcerated	1 (<1)	1 (<1)
Subject Homeless	0	1 (<1)
Subject Relocated	8 (2)	1 (<1)
Burden or lack of access to travel	0	3 (<1)
Outcome of AEs Which Led to Study Withdrawal		
Non-fatal	11 (3)	7 (2)
Fatal	1 (<1)	0

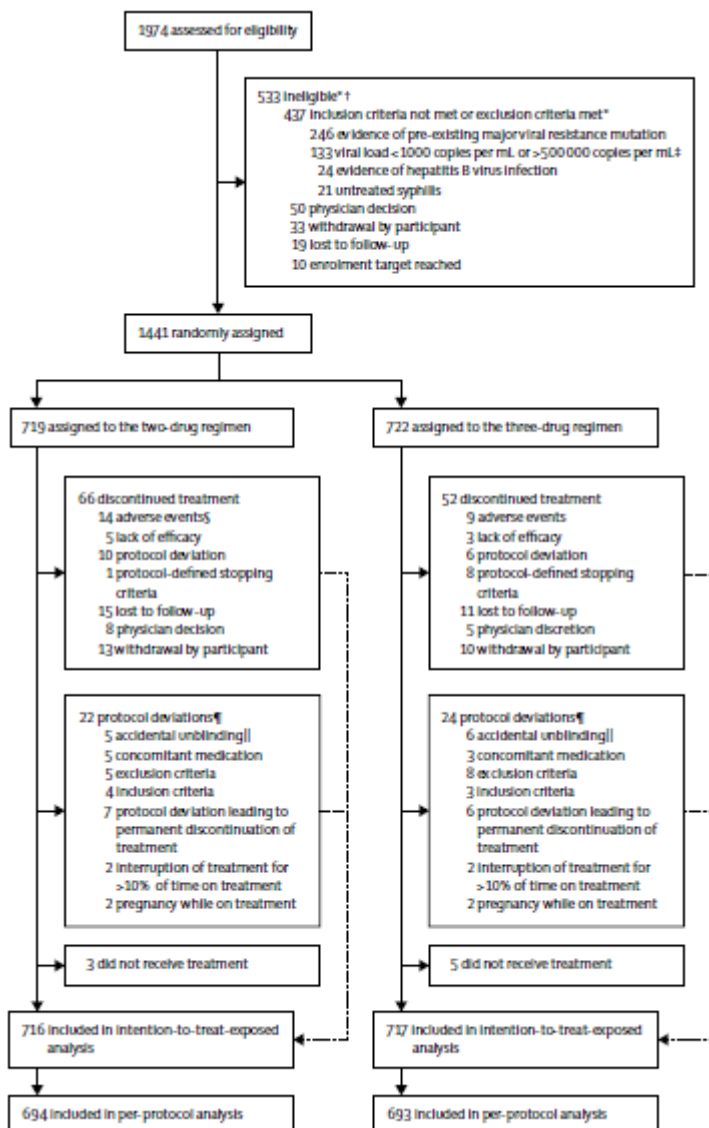
Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 6: Fluxo de doentes do estudo GEMINI-2

Number of subjects, n (%)	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC
	(N=360)	(N=359)
Ongoing	316 (88)	322 (90)
Premature Withdrawal	44 (12)	37 (10)
Primary Reason^a/Subreason^b for Study Withdrawal		
Adverse Event ^c	10 (3)	9 (3)
Lack of Efficacy	6 (2)	2 (<1)
Virologic Failure	6 (2)	2 (<1)
Protocol Deviation	5 (1)	3 (<1)
Pregnancy	1 (<1)	0
Non-Compliance with Protocol Procedures	2 (<1)	3 (<1)
Non-Compliance with Study Treatment	2 (<1)	0
Prohibited Medication Use	1 (<1)	0
Subject Reached Protocol-Defined Stopping Criteria	0	2 (<1)
Met Liver Chemistry Stopping Criteria	0	1 (<1)
Met Renal Toxicity Withdrawal Criteria	0	1 (<1)
Lost to Follow-Up	9 (3)	7 (2)
Physician Decision	3 (<1)	3 (<1)
Withdrawal by Subject	11 (3)	11 (3)
No Subreasons	4 (1)	6 (2)
Subject Was Incarcerated	1 (<1)	1 (<1)
Subject Relocated	5 (1)	4 (1)
Burden Or Lack Of Access To Travel	1 (<1)	1 (<1)
Outcome of AEs Which Led to Study Withdrawal		
Non-fatal	8 (2)	9 (3)
Fatal	2 (<1)	0

Fonte: Extraído de referência 3

Figura 2: Fluxo de doentes dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2 agrupados



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais de doentes

No estudo GEMINI-1, os participantes tinham entre 18 e 69 anos (idade mediana 32 anos) no grupo DTG+3TC, e entre 18 e 66 anos (mediana 33,0 anos) no grupo DTG+TDF/FTC, e a maioria era de raça de branca (67%), e do sexo masculino (84%).

Tabela 7: Características demográficas da população do estudo GEMINI-1

	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC
	(N=356)	(N=358)
Age (y), median (range)^a	32.0 (18, 69)	33.0 (18, 66)
Age group (y), n (%)		
≤18 ^b	3 (<1)	4 (1)
19 - 64	351 (99)	352 (98)
≥65	2 (<1)	2 (<1)
Age group (y), n (%)		
<35	211 (59)	205 (57)
35-<50	116 (33)	107 (30)
≥50	29 (8)	46 (13)
Sex, n (%)		
Female	59 (17)	52 (15)
Male	297 (83)	306 (85)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	120 (34)	111 (31)
Not Hispanic or Latino	236 (66)	247 (69)
Race, n (%)		
American Indian or Alaska Native	28 (8)	28 (8)
Asian		
Central/South Asian Heritage	0	4 (1)
East Asian Heritage	33 (9)	36 (10)
South East Asian Heritage	4 (1)	2 (<1)
Black or African American	44 (12)	36 (10)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (<1)	0
White		
Arabic/North African Heritage	5 (1)	6 (2)
White/Caucasian/European Heritage	238 (67)	242 (68)
Heritage Multiple	2 (<1)	4 (1)

Fonte: Extraído de referência 2

Basalmente, no estudo GEMINI-1, tinham VIH-1 RNA entre 1.000 e 10.000 cópias por mililitro, 21% dos doentes no grupo DTG+3TC, e 26% dos doentes no grupo DTG+TDF/FTC, e tinham entre 50.000 e 100.000 cópias por mililitro, 16% dos doentes no grupo DTG+3TC, e 13% dos doentes no grupo DTG+TDF/FTC. Os outros estratos de contagem de cópias estavam equilibrados entre grupos de tratamento. As características basais dos participantes encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: Características basais da população do estudo GEMINI-1

	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC
	(N=356)	(N=358)
Baseline HIV-1 RNA (log₁₀ c/mL)		
Median	4.434	4.424
Min., Max.	2.44, 6.27	2.11, 5.94
Baseline HIV-1 RNA (c/mL), n (%)		
<1000	6 (2)	3 (<1)
1000 to <10,000	76 (21)	93 (26)
10,000 to <50,000	142 (40)	140 (39)
50,000 to <100,000	58 (16)	46 (13)
100,000 to <500,000	70 (20)	69 (19)
≥500,000 ^a	4 (1)	7 (2)
Baseline CD4+ (cells/mm³)		
Median	427.0	435.5
Min., Max.	19, 1399	19, 1305
Baseline CD4+ (cells/mm³), n (%)		
<50	5 (1)	4 (1)
50 to <200	26 (7)	25 (7)
200 to <350	92 (26)	79 (22)
350 to <500	99 (28)	120 (34)
≥500	134 (38)	130 (36)
Hepatitis B & C Test Results, n (%)		
B only ^b	0	0
C only	26 (7)	28 (8)
B and C	0	0
Neither	329 (92)	330 (92)
Missing	1 (<1)	0
CDC Category, n (%)		
HIV infection stage 0	1 (<1)	0
HIV infection stage 1	128 (36)	126 (35)
HIV infection stage 2	194 (54)	204 (57)
HIV infection stage 3	33 (9)	28 (8)
HIV Risk Factors^c, n (%)		
Homosexual contact	244 (70)	253 (72)
Heterosexual contact	101 (29)	101 (29)
Injectable drug use	13 (4)	10 (3)
Transfusion	1 (<1)	1 (<1)
Hemophilia-associated injections	0	0
Occupational exposure	2 (<1)	0
Vertical/Perinatal transmission	0	0
Other	13 (4)	13 (4)

Fonte: Extraído de referência 2

No estudo GEMINI-2, os participantes tinham entre 18 e 72 anos (idade mediana 33 anos) no grupo DTG+3TC, e entre 18 e 72 anos (mediana 33 anos) no grupo DTG+TDF/FTC, e a maioria era de raça de branca (69%), e do sexo masculino (86%). As características basais dos participantes encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: Características demográficas da população do estudo GEMINI-2

	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC
	(N=360)	(N=359)
Age (y), median (range)^a	32.0 (18, 72)	33.0 (18, 70)
Age group (y), n (%)		
≤18 ^b	4 (1)	3 (<1)
19 - 64	354 (98)	355 (99)
≥65	2 (<1)	1 (<1)
Age group (y), n (%)		
<35	209 (58)	203 (57)
35-<50	115 (32)	122 (34)
≥50	36 (10)	34 (9)
Sex, n (%)		
Female	54 (15)	46 (13)
Male	306 (85)	313 (87)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	95 (26)	121 (34)
Not Hispanic or Latino	265 (74)	238 (66)
Race, n (%)		
American Indian or Alaska Native	21 (6)	29 (8)
Asian		
Central/South Asian Heritage	0	3 (<1)
East Asian Heritage	28 (8)	26 (7)
South East Asian Heritage	6 (2)	1 (<1)
Black or African American	51 (14)	35 (10)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (<1)
White		
Arabic/North African Heritage	3 (<1)	3 (<1)
White/Caucasian/European	237 (66)	249 (69)
Heritage Multiple	14 (4)	12 (3)

Fonte: Extraído de referência 3

Basalmente, no estudo GEMINI-2, tinham VIH-1 RNA entre 1.000 e 10.000 cópias por mililitro, 25% dos doentes no grupo DTG+3TC, e 21% dos doentes no grupo DTG+TDF/FTC, e tinham entre 100.000 e 500.000 cópias por mililitro, 16% dos doentes no grupo DTG+3TC, e 19% dos doentes no grupo DTG+TDF/FTC. Os outros estratos de contagem de cópias estavam equilibrados entre grupos de tratamento. As características basais dos participantes encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10: Características basais da população do estudo GEMINI-2

	DTG + 3TC (N=360)	DTG + TDF/FTC (N=359)
Baseline HIV-1 RNA (log₁₀ c/mL)		
Median	4.403	4.516
Min., Max.	1.59, 6.13	2.33, 6.37
Baseline HIV-1 RNA (c/mL), n (%)		
<1000	7 (2)	6 (2)
1000 to <10,000	89 (25)	74 (21)
10,000 to <50,000	140 (39)	141 (39)
50,000 to <100,000	58 (16)	61 (17)
100,000 to <500,000	57 (16)	69 (19)
≥500,000 ^a	9 (3)	8 (2)
Baseline CD4+ (cells/mm³)		
Median	427.5	442.0
Min., Max.	19, 1364	19, 1497
Baseline CD4+ (cells/mm³), n (%)		
<50	3 (<1)	5 (1)
50 to <200	29 (8)	20 (6)
200 to <350	87 (24)	87 (24)
350 to <500	105 (29)	108 (30)
≥500	136 (38)	139 (39)
Hepatitis B & C Test Results, n (%)		
B only ^b	0	0
C only	13 (4)	21 (6)
B and C	0	0
Neither	347 (96)	338 (94)
CDC Category, n (%)		
HIV infection stage 0	0	1 (<1)
HIV infection stage 1	129 (36)	138 (38)
HIV infection stage 2	197 (55)	188 (52)
HIV infection stage 3	34 (9)	32 (9)
HIV Risk Factors^c, n (%)		
Homosexual contact	229 (66)	250 (73)
Heterosexual contact	111 (32)	101 (29)
Injectable drug use	8 (2)	7 (2)
Transfusion	1 (<1)	1 (<1)
Hemophilia-associated injections	0	0
Occupational exposure	1 (<1)	1 (<1)
Vertical/Perinatal transmission	0	0
Other	12 (3)	8 (2)

Fonte: Extraído de referência 3

Medicação concomitante

A medicação concomitante mais frequentemente utilizada (>5%) nos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2, foi semelhante nos dois grupos de tratamento. Estes dados são apresentados nas Tabelas 11 e 12.

Tabela 11: Medicação concomitante mais frequentemente (>5%) utilizada durante o estudo GEMINI-1

	DTG + 3TC (N=356)	DTG + TDF/FTC (N=358)
Subjects Taking Any Concomitant Medication, n (%)	316 (89)	327 (91)
Paracetamol	89 (25)	93 (26)
Ibuprofen	57 (16)	74 (21)
Amoxicillin	66 (19)	52 (15)
Influenza Vaccine	54 (15)	54 (15)
Pneumococcal Vaccine	48 (13)	55 (15)
Hepatitis B Vaccine	39 (11)	46 (13)
Hepatitis A Vaccine	36 (10)	45 (13)
Azithromycin	43 (12)	36 (10)
Clavulanic Acid	38 (11)	27 (8)
Trimethoprim	25 (7)	28 (8)
Sulfamethoxazole	25 (7)	28 (8)
Influenza Virus Vaccine Inactivated	25 (7)	36 (10)
Colecalciferol	29 (8)	28 (8)
Ceftriaxone	27 (8)	23 (6)
Vitamin NOS	15 (4)	27 (8)
Doxycycline	18 (5)	25 (7)
Tetanus Toxoid	16 (4)	21 (6)
Diphtheria Toxoid	16 (4)	18 (5)
Benzathine Benzylpenicillin	15 (4)	18 (5)
Ciprofloxacin	19 (5)	13 (4)
Omeprazole	19 (5)	17 (5)
Vitamin D NOS	13 (4)	19 (5)
Acetylsalicylic acid	13 (4)	17 (5)
Loratadine	17 (5)	17 (5)
Diclofenac	16 (4)	20 (6)
Acyclovir	9 (3)	17 (5)
Naproxen	17 (5)	15 (4)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 12: Medicação concomitante mais frequentemente (>5%) utilizada durante o estudo GEMINI-2

	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC
	(N=360)	(N=359)
Subjects Taking Any Concomitant Medication, n (%)	318 (88)	321 (89)
Paracetamol	116 (32)	129 (36)
Ibuprofen	82 (23)	81 (23)
Amoxicillin	73 (20)	76 (21)
Pneumococcal Vaccine	58 (16)	71 (20)
Influenza Vaccine	68 (19)	65 (18)
Azithromycin	55 (15)	60 (17)
Hepatitis A Vaccine	61 (17)	49 (14)
Influenza Virus Vaccine Inactivated	44 (12)	42 (12)
Ceftriaxone	30 (8)	41 (11)
Clavulanic Acid	36 (10)	35 (10)
Colecalciferol	36 (10)	32 (9)
Doxycycline	34 (9)	30 (8)
Omeprazole	30 (8)	28 (8)
Ciprofloxacin	18 (5)	27 (8)
Diclofenac	16 (4)	25 (7)
Tetanus Toxoid	24 (7)	23 (6)
Vitamins Nos	23 (6)	23 (6)
Benzathine Benzylpenicillin	20 (6)	21 (6)
Diphtheria Toxoid	18 (5)	21 (6)
Metronidazole	13 (4)	21 (6)
Sulfamethoxazole	34 (9)	20 (6)
Trimethoprim	35 (10)	20 (6)
Naproxen	13 (4)	19 (5)
Ascorbic Acid	19 (5)	13 (4)

Fonte: Extraído de referência 3

Exposição ao tratamento

Até à data de cutoff de 22 de maio de 2018, no estudo GEMINI-1, o tempo de exposição ao tratamento foi de 59,2 semanas no grupo DTG+3TC, e foi de 59,6 semanas no grupo DTG+TDF/FTC.

Até à data de cutoff de 22 de maio de 2018, no estudo GEMINI-2, o tempo de exposição ao tratamento foi de 58,8 semanas no grupo DTG+3TC, e foi de 58,6 semanas no grupo DTG+TDF/FTC.

Eficácia

Proporção de doentes com VIH-1 RNA <50 c/mL na semana 48

No estudo 204861 (GEMINI-1), na população ITT-E, na semana 48, apresentavam um VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 cópias por mililitro, 320/356 doentes (90%; IC95% 86,8 a 93,0) no grupo DTG+3TC, e 332/358 doentes (93%; IC95% 90,0 a 95,4) no grupo DTG+TDF/FTC (diferença entre grupos: -2,8; IC95% -7,0 a 1,3; diferença ajustada entre grupos: -2,6; IC95% -6,7 a 1,5), ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% da diferença entre grupos não indica a existência de superioridade.

No estudo 205543 (GEMINI-2), na população ITT-E, na semana 48, apresentavam um VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 cópias por mililitro, 335/360 doentes (93%; IC95% 90,4 a 95,7) no grupo DTG+3TC, e 337/359 doentes (94%; IC95% 91,4 a 96,4) no grupo DTG+TDF/FTC (diferença entre grupos: -0,8; IC95% -4,4 a 2,8; diferença ajustada entre grupos: -0,7; IC95% -4,3 a 2,9), ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% da diferença entre grupos não indica a existência de superioridade.

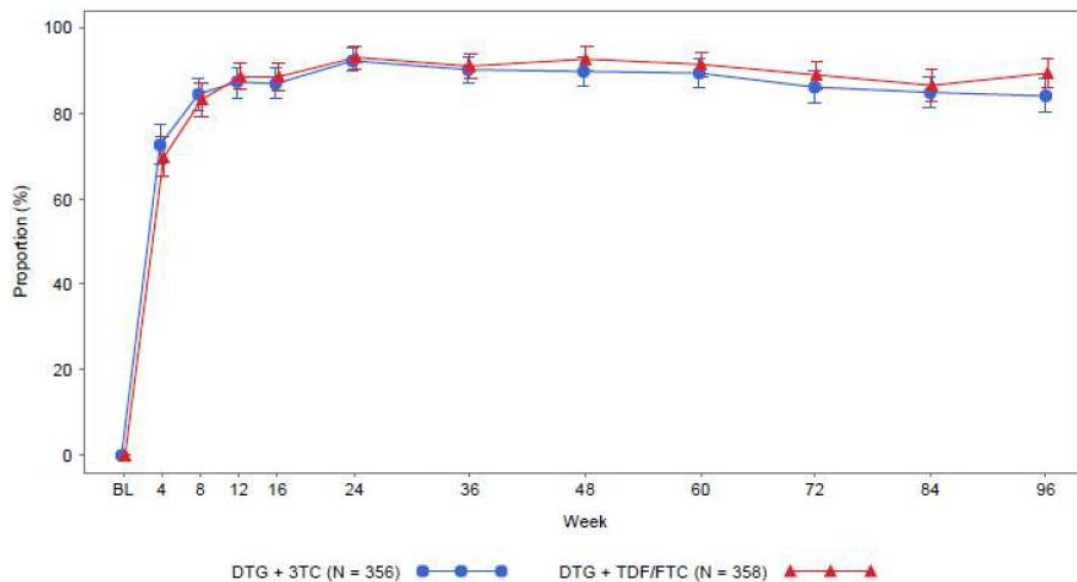
Proporção de doentes com VIH-1 RNA <50 c/mL na semana 24

No estudo 204861 (GEMINI-1), na população ITT-E, na semana 24, apresentavam um VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 cópias por mililitro, 329/356 doentes (92%; IC95% 89,7 a 95,2) no grupo DTG+3TC, e 333/358 doentes (93%; IC95% 90,4 a 95,7) no grupo DTG+TDF/FTC (diferença entre grupos: -0,6; IC95% -4,4 a 3,2; diferença ajustada entre grupos: -0,4; IC95% -4,2 a 3,4).

No estudo 205543 (GEMINI-2), na população ITT-E, na semana 24, apresentavam um VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 cópias por mililitro, 338/360 doentes (94%; IC95% 91,4 a 96,4) no grupo DTG+3TC, e 337/359 doentes (94%; IC95% 91,4 a 96,4) no grupo DTG+TDF/FTC (diferença entre grupos: -0,0; IC95% -3,5 a 3,5; diferença ajustada entre grupos: 0,1; IC95% -3,4 a 3,6).

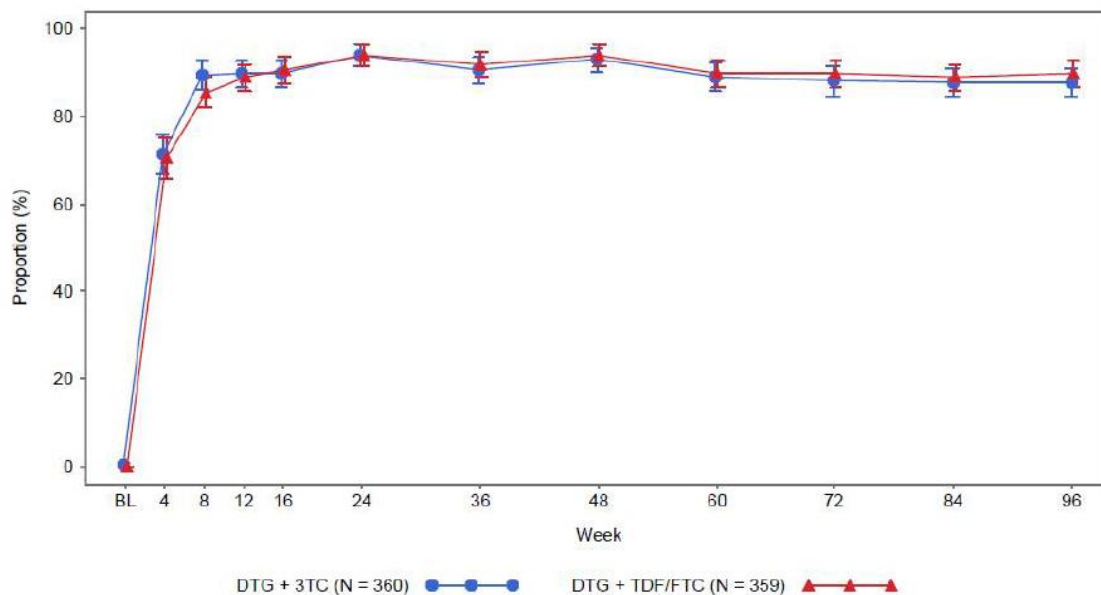
A proporção de doentes com VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 cópias por mililitro, em cada visita, está representada nas Figuras 3 (GEMINI-1) e 4 (GEMINI-2).

Figura 3: proporção de doentes com VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 c/mL em cada visita (GEMINI-1)



Fonte: Extraído de referência 2

Figura 4: proporção de doentes com VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 c/mL em cada visita (GEMINI-2)



Fonte: Extraído de referência 3

Tempo até à supressão virológica (VIH-1 RNA < 50 c/mL)

No estudo 204861 (GEMINI-1), na população ITT-E, apresentaram um VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 cópias por mililitro, 350/356 doentes (98%) no grupo DTG+3TC, e 352/358 doentes (98%) no grupo DTG+TDF/FTC (hazard ratio 1,01; IC95% 0,87 a 1,17; $p=0,558$).

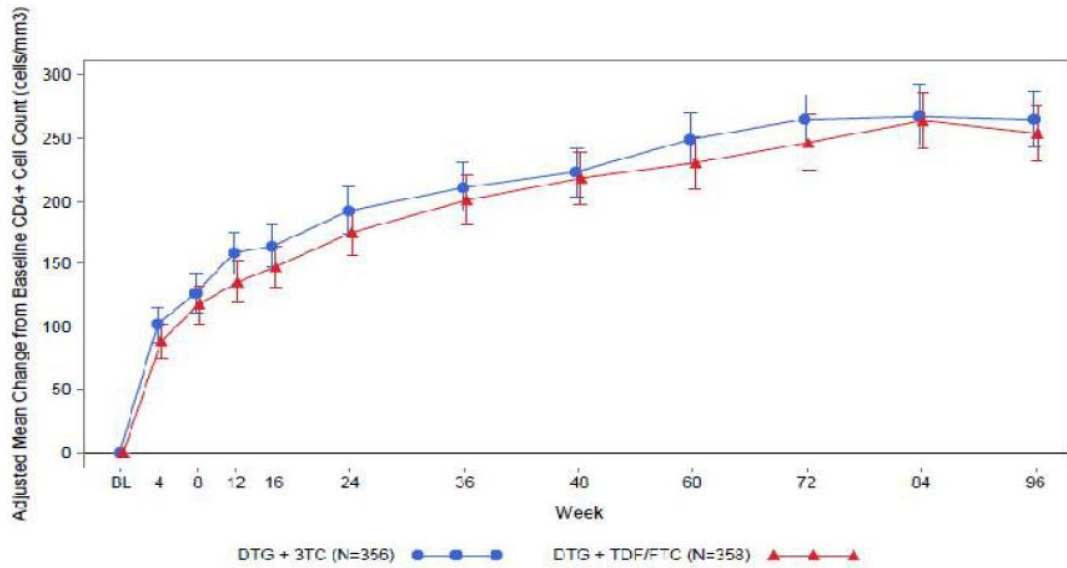
No estudo 205543 (GEMINI-2), na população ITT-E, apresentaram um VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 cópias por mililitro, 359/360 doentes (99%) no grupo DTG+3TC, e 358/359 doentes (99%) no grupo DTG+TDF/FTC (hazard ratio 1,02; IC95% 0,88 a 1,18; $p=0,825$).

Varição na contagem dos valores absolutos de células CD4+ em cada visita

No estudo 204861 (GEMINI-1), na população ITT-E, a contagem de células CD4+ aumentou em cada visita nos dois grupos de tratamento. Estes dados podem ser observados na Figura 5.

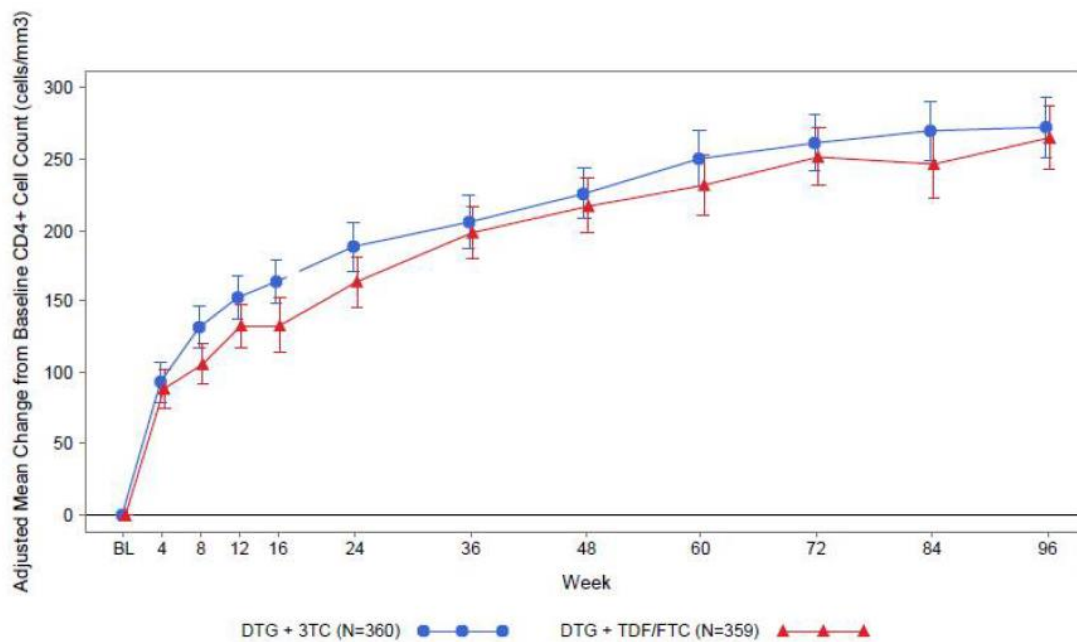
No estudo 205543 (GEMINI-2), na população ITT-E, a contagem de células CD4+ aumentou em cada visita nos dois grupos de tratamento. Estes dados podem ser observados na Figura 6.

Figura 5: Variação na contagem de células CD4+ em cada visita (GEMINI-1)



Fonte: Extraído de referência 2

Figura 6: Variação na contagem de células CD4+ em cada visita (GEMINI-2)



Fonte: Extraído de referência 3

No estudo 204861 (GEMINI-1), na população ITT-E, a variação na contagem de células CD4+, entre o basal e a semana 48, foi de $222,2 \pm 10,3$ no grupo DTG+3TC, e de $217,7 \pm 10,2$ no grupo DTG+TDF/FTC (diferença entre grupos 4,5; IC95% -24,0 a 33,08; $p = 0,756$).

No estudo 205543 (GEMINI-2), na população ITT-E, a variação na contagem de células CD4+, entre o basal e a semana 48, foi de 225,9±9,4 no grupo DTG+3TC, e de 216,9±9,5 no grupo DTG+TDF/FTC (diferença entre grupos 8,9; IC95% -17,3 a 35,2; p= 0,504).

Progressão da doença VIH

No estudo 204861 (GEMINI-1), na população ITT-E, até à semana 96, tinham progredido para estadio 3 do CDC ou morrido, 5/356 doentes (1%) no grupo DTG+3TC (1 doente morreu), e 2/358 doentes (<1%) no grupo DTG+TDF/FTC (0 doentes morreram).

No estudo 205543 (GEMINI-2), na população ITT-E, até à semana 96, tinham progredido para estadio 3 do CDC ou morrido, 4/360 doentes (1%) no grupo DTG+3TC (2 doentes morreram), e 1/359 doentes (<1%) no grupo DTG+TDF/FTC (0 doentes morreram).

Estes dados podem ser observados nas Tabelas 13 e 14.

Tabela 13: Progressão da doença para estadio 3 CDC ou morte (GEMINI-1)

Did subject experience disease progression ^a to CDC Stage 3 or death?	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC
	(N=356) n (%)	(N=358) n (%)
n	356	358
Yes	5 (1)	2 (<1)
No	351 (99)	356 (>99)
Progression		
n	5	2
from CDC Stage 1 to CDC Stage 3	0	0
from CDC Stage 2 to CDC Stage 3	2 (<1)	2 (<1)
from CDC Stage 3 to new CDC Stage 3 event ^b	2 (<1)	0
from CDC Stage 1, 2, or 3 to Death ^c	1 (<1)	0

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 14: Progressão da doença para estadio 3 CDC ou morte (GEMINI-2)

Did subject experience disease progression ^a to CDC Stage 3 or death?	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC
	(N=360) n (%)	(N=359) n (%)
n	360	359
Yes	4 (1)	1 (<1)
No	356 (99)	358 (>99)
Progression		
n	4	1
from CDC Stage 1 to CDC Stage 3	0	0
from CDC Stage 2 to CDC Stage 3	2 (<1)	1 (<1)
from CDC Stage 3 to new CDC Stage 3 event ^b	1 (<1)	0
from CDC Stage 1, 2, or 3 to Death ^c	2 (<1)	0

Fonte: Extraído de referência 3

Análises de subgrupos

No estudo GEMINI-1, a proporção de doentes com VIH-1 RNA inferior a 50 cópias por mililitro, na semana 48, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos de tratamento em função do VIH-1 RNA basal (>100.000: diferença entre grupos -3,0; IC95% -12,8 a 6,9), contagem de células CD4+ basal (CD4+ ≤200: diferença entre grupos -9,0; IC95% -26,8 a 8,8), idade, sexo (sexo masculino: diferença entre grupos -2,2; IC95% -6,7 a 2,2), raça (raça branca: diferença entre grupos -3,4; IC95% -8,3 a 1,4), ou subtipo VIH (subtipo A: 7,1; IC95% -2,6 a 16,8).

No estudo GEMINI-2, a proporção de doentes com VIH-1 RNA inferior a 50 cópias por mililitro, na semana 48, também não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos de tratamento em função do VIH-1 RNA basal (>100.000: diferença entre grupos 7,4; IC95% -0,6 a 15,3), idade, sexo (sexo masculino: diferença entre grupos -1,1; IC95% -4,7 a 2,5), raça (raça branca: diferença entre grupos 0,2; IC95% -3,2 a 3,7), ou subtipo VIH (subtipo A: -2,4; IC95% -7,2 a 2,3). Contudo, uma contagem de células CD4+ no baseline inferior a 200 esteve associada a uma maior resposta virológica no grupo DTG+TDF/FTC (CD4+ ≤200: diferença entre grupos -18,0; IC95% -34,1 a -1,9), e os dados agrupados dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2 deram resultados similares.

Qualidade de vida (EQ-5D)

Nos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2, não se observaram diferenças clinicamente significativas na qualidade de vida, utilizando o EQ-5D, até à semana 96, entre o grupo DTG+3TC e o grupo controlo (Tabela 15).

Tabela 15: Qualidade de vida até à 96 semanas avaliada pelo EQ-5D (GEMINI-1)

	Treatment	N	n	Mean Score (SD)
Utility Scores				
Baseline	DTG + 3TC	356	356	0.9525 (0.07145)
	DTG + TDF/FTC	358	349	0.9354 (0.11330)
Week 4	DTG + 3TC	356	348	0.9633 (0.08017)
	DTG + TDF/FTC	358	352	0.9489 (0.08676)
Week 24	DTG + 3TC	356	351	0.9625 (0.08012)
	DTG + TDF/FTC	358	352	0.9579 (0.08557)
Week 48	DTG + 3TC	356	351	0.9617 (0.07781)
	DTG + TDF/FTC	358	352	0.9553 (0.07791)
Week 96	DTG + 3TC	356	351	0.9564 (0.09073)
	DTG + TDF/FTC	358	349	0.9514 (0.08679)
Thermometer Scores				
Baseline	DTG + 3TC	356	356	87.4 (11.61)
	DTG + TDF/FTC	358	355	84.6 (13.93)
Week 4	DTG + 3TC	356	349	89.1 (11.03)
	DTG + TDF/FTC	358	348	86.5 (11.98)
Week 24	DTG + 3TC	356	352	90.3 (11.42)
	DTG + TDF/FTC	358	350	88.7 (10.78)
Week 48	DTG + 3TC	356	352	90.8 (10.09)
	DTG + TDF/FTC	358	350	88.4 (10.30)
Week 96	DTG + 3TC	356	352	90.6 (10.66)
	DTG + TDF/FTC	358	350	88.0 (11.30)

Fonte: Extraído de referência 2

Na análise agrupada dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2, observaram-se eventos adversos em 543/716 doentes (76%) no grupo DTG+3TC, e em 579/717 doentes (81%) no grupo DTG+TDF/FTC (risco relativo 0,939; IC95% 0,889 a 0,992; p nominal= 0,0243).

Na análise agrupada dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2, observaram-se eventos adversos graves em 50/716 doentes (7%) no grupo DTG+3TC, e em 55/717 doentes (8%) no grupo DTG+TDF/FTC (risco relativo 0,910; IC95% 0,629 a 1,316; p nominal= 0,618).

Na análise agrupada dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2, descontinuaram tratamento por eventos adversos 15/716 doentes (2%) no grupo DTG+3TC, e em 16/717 doentes (2%) no grupo DTG+TDF/FTC (risco relativo 0,939; IC95% 0,468 a 1,884; p nominal= 0,859).

O número de eventos adversos, por graus de severidade, observados no estudo GEMINI-1 encontram-se na Tabela 16.

Tabela 16: Nº de eventos adversos por grau de severidade (GEMINI-1)

	DTG + 3TC N=356 n (%)	DTG + TDF/FTC N=358 n (%)
Any AE	299 (84)	309 (86)
Grade 1	41 (12)	40 (11)
Grade 2	226 (63)	239 (67)
Grade 3	28 (8)	27 (8)
Grade 4	3 (<1)	3 (<1)
Grade 5	1 (<1)	0

Fonte: Extraído de referência 2

Os eventos adversos mais frequentes (>5%) observados até às 96 semanas no estudo GEMINI-1 encontram-se na Tabela 17. A nasofaringite (11% vs 15%), náuseas (4% vs 9%), e artralgia (1% vs 5%) foram mais frequentes no grupo DTG+TDF/FTC.

Tabela 17: eventos adversos mais frequentes observados até às 96 semanas (GEMINI-1)

	DTG + 3TC N=356 n (%)	DTG + TDF/FTC N=358 n (%)
Any AE	299 (84)	309 (86)
Diarrhoea	45 (13)	49 (14)
Nasopharyngitis	40 (11)	53 (15)
Headache	46 (13)	46 (13)
Upper respiratory tract infection	30 (8)	30 (8)
Syphilis	28 (8)	31 (9)
Insomnia	21 (6)	34 (9)
Pharyngitis	30 (8)	24 (7)
Nausea	13 (4)	32 (9)
Back pain	20 (6)	22 (6)
Bronchitis	27 (8)	15 (4)
Influenza	21 (6)	16 (4)
Cough	13 (4)	19 (5)
Arthralgia	5 (1)	18 (5)

Fonte: Extraído de referência 2

O número de eventos adversos, por graus de severidade, observados no estudo GEMINI-2 encontram-se na Tabela 18.

Tabela 18: Nº de eventos adversos por grau de severidade (GEMINI-2)

	DTG + 3TC N=360 n (%)	DTG + TDF/FTC N=359 n (%)
Any AE	292 (81)	299 (83)
Grade 1	63 (18)	67 (19)
Grade 2	195 (54)	191 (53)
Grade 3	27 (8)	37 (10)
Grade 4	5 (1)	4 (1)
Grade 5	2 (<1)	0

Fonte: Extraído de referência 3

Os eventos adversos mais frequentes (>5%) observados até às 96 semanas no estudo GEMINI-2 encontram-se na Tabela 19. A nasofaringite (9% vs 17%), foi mais frequente no grupo DTG+TDF/FTC.

Tabela 19: eventos adversos mais frequentes observados até às 96 semanas (GEMINI-2)

	DTG + 3TC N=360 n (%)	DTG + TDF/FTC N=359 n (%)
Any AE	292 (81)	300 (84)
Nasopharyngitis	31 (9)	61 (17)
Diarrhoea	44 (12)	44 (12)
Headache	33 (9)	41 (11)
Upper respiratory tract infection	40 (11)	26 (7)
Nausea	16 (4)	26 (7)
Syphilis	21 (6)	21 (6)
Pharyngitis	17 (5)	24 (7)
Back pain	21 (6)	17 (5)
Arthralgia	15 (4)	20 (6)
Insomnia	13 (4)	22 (6)
Influenza	14 (4)	20 (6)
Vitamin D deficiency	19 (5)	10 (3)

Fonte: Extraído de referência 3

Resistência virológica

No estudo GEMINI-1, 5 doentes no grupo DTG+3TC, e 4 doentes no grupo DTG+TDF/FTC, desenvolveram resistência virológica. Um resumo dos dados de resistência virológica é apresentado nas Tabelas 20 e 21.

Tabela 20: Dados de resistência virológica no grupo DTG+3TC (estudo GEMINI-1)

DTG + 3TC Arm																
Subject	HIV Sub-type	CVW Visit	BL PSSf / GSS	VW* PSSf / GSS	Virologic Failure	HIV-RNA (c/mL)			IN GT IN RC (%)		DTG FC		NRTI GT PR/RT RC (%)		3TC FC	
						BL	SVW/ CVW	WD	BL	VW	BL	VW	BL	VW	BL	VW
204861.101148	BF	W16	2/2	2/2	Rebound	124492	6648/56435	95	None NR	None NR	0.67	0.72	None 206	None 156	1.13	1.12
204861.102004*	B	W24	2/2	2/2	Rebound	50263	348/206	96	None 193	None NR	0.76	0.7	None 111	None NR	0.98	0.69
204861.117064	F	W24	2/2	2/2	Rebound	368439	212/376	362	G193G/E 74	None 74	0.88	0.86	None 127	None NR	1.02	1.43
204861.121004*	B	W48	2/2	2/2	Rebound	37701	43908/38457	ND	None NR	None 78	0.8	0.79	None 1.8	None NR	0.9	1.74
204861.123178	B	W72	2/2	2/2	Rebound	112812	61076/87794	671	None 74	None 97	0.84	0.9	None 55	None 104	0.84	0.73

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 21: Dados de resistência virológica no grupo DTG+TDF/FTC (estudo GEMINI-1)

DTG + TDF/FTC ARM																		
Subject	HIV Subtype	CVW Visit	BL PSSf / GSS	VW* PSSf / GSS	Virologic Failure	HIV-RNA (c/mL)			IN GT RC (%)		DTG FC		NRTI GT PR/RT RC (%)		TDF FC		FTC FC	
						BL	SVW/ CVW	WD	BL	VW	BL	VW	BL	VW	BL	VW	BL	VW
204861.120059*	B	W12	3/3	3/3	Rebound	136753	393/276	-	None NR	none	0.95	1.03	None 40	None 2.9	0.98	0.99	0.86	1.10
204861.108040	B	W24	3/3	2/3	Rebound	10930	1136/809	264	None 63	None NR	0.72	NR	None 24	None 15	1	0.81	0.92	0.95
204861.123026	B	W48	3/2.25	3/3	Rebound	1568	8384/3653	3011	G193E 69	G193G/E 47	1.05	1.05	K70K/E 59	None 60	0.76	0.77	1.14	1.28
204861.123083	B	W72	3/3	1/3	Rebound	668811	254/232	121	None 83	None NR	1.13	None NR	None 16	None NR	0.71	NR	0.68	NR

Comparação entre um regime duplo de tratamento (dolutegravir mais lamivudina) e regimes triplos de tratamento em doentes com infeção HIV-1 naïves para tratamento

Revisão sistemática e meta-análise em rede

Desenho de estudo

A empresa submeteu uma revisão sistemática⁶ que teve por objetivo identificar estudos sobre eficácia e segurança dos tratamentos usados no tratamento de doentes com infeção VIH-1 não previamente tratados, e comparar o regime DTG+3TC com os regimes triplos habitualmente utilizados. Os tratamentos de interesse que foram pesquisados encontram-se na Tabela 22.

Tabela 22: Regimes terapêuticos incluídos na pesquisa

DTG+3TC	dolutegravir + lamivudina
DTG+TDF/FTC	dolutegravir+ tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina
DTG+ABC/3TC	dolutegravir+abacavir/lamivudina
RAL+TDF/FTC	raltegravir+tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina
RAL+ABC/3TC	raltegravir+abacavir/lamivudina
BIC+TAF/FTC	bictegravir+tenofovir alafenamida/emtricitabina
DTG+TAF/FTC	dolutegravir+ tenofovir alafenamida/emtricitabina
EFV+TDF/FTC	efavirenz+ tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina
DRVr+TDF/FTC	darunavir potenciado por ritonavir+tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina
DRVr+ABC/3TC	darunavir potenciado por ritonavir+abacavir/lamivudina
DRVr+TAF/FTC	darunavir potenciado por ritonavir+ tenofovir alafenamida/emtricitabina
RPV+TDF/FTC	Rilpivirina+ tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina
EVGc+TAF/FTC	Elvitegravir cobicistat+ tenofovir alafenamida/emtricitabina
EVGc+TDF/FTC	Elvitegravir cobicistat+ tenofovir disoproxil fumarato /emtricitabina

Fonte: Extraído de referência 4

A pesquisa foi realizada em 2013 e foi atualizada em 4 de Dezembro de 2018, tendo sido pesquisadas as seguintes bases de dados: PubMed/Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, NIH clinical trial (NCT) registry database (clinicaltrials.gov), e EMA EPAR scientific discussions.

CrITÉrios de inclusão e exclusão

A pesquisa incluiu estudos prospetivos, intervencionais (randomizados), que incluíssem doentes com pelo menos 13 anos, com infeção VIH-1, não previamente tratados, e que incluíssem os tratamentos de interesse. Podiam ser incluídos estudos em que toda a população não tivesse recebido previamente tratamento, ou em que toda a população fosse nive para tratamento ou em que apenas uma parte fosse nive para tratamento e existissem dados de análises de subgrupos.

Foram excluídos estudos de fase 1 ou 2, e que incluíssem menos de 50 doentes.

Outcomes

Os outcomes selecionados foram supressão virológica, variação na contagem de células CD4+, eventos adversos, eventos adversos graves, e eventos adversos relacionados com o tratamento.

Análise estatística

Para cada outcome, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%, e foi usada a distribuição posterior para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede.

Para as comparações foi utilizado o modelo fixed-effect, e foram utilizadas técnicas Bayesianas. Para a análise primária foi modelada a proporção de doentes que tiveram uma resposta ACR (20%, 50%, e 70%), seguindo um modelo de endpoint binário num modelo de regressão logística.

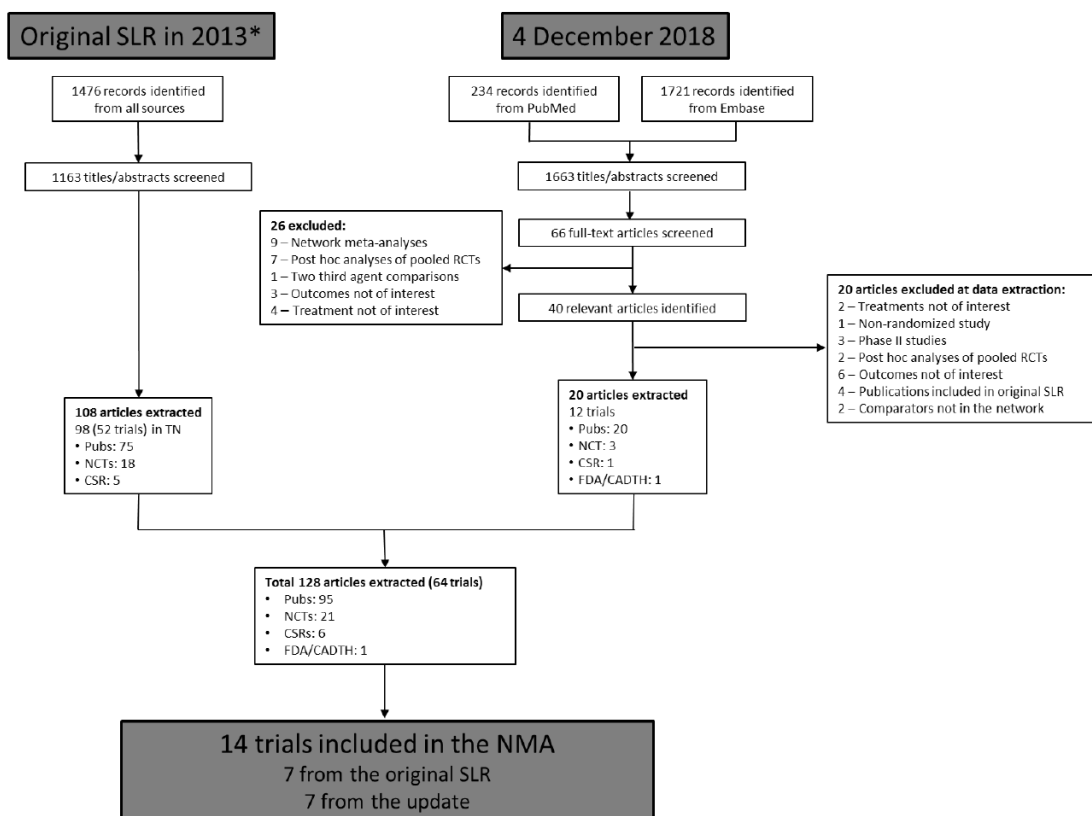
Para avaliar a heterogeneidade e inconsistência entre estudos foi usada a técnica de node-splitting, que avalia a concordância entre as fontes de evidência direta e indireta. Foi aplicada meta-regressão para avaliar o impacto de co-variáveis na heterogeneidade.

Resultados

Foram identificadas 1476 citações na pesquisa de 2013, e 1955 na pesquisa de 4 de dezembro de 2018. Após passarem pelo processo de seleção foram incluídos 14 estudos na meta-análise em rede.

Estes dados podem ser observados na Figura 7.

Figura 7: Resultados da revisão sistemática

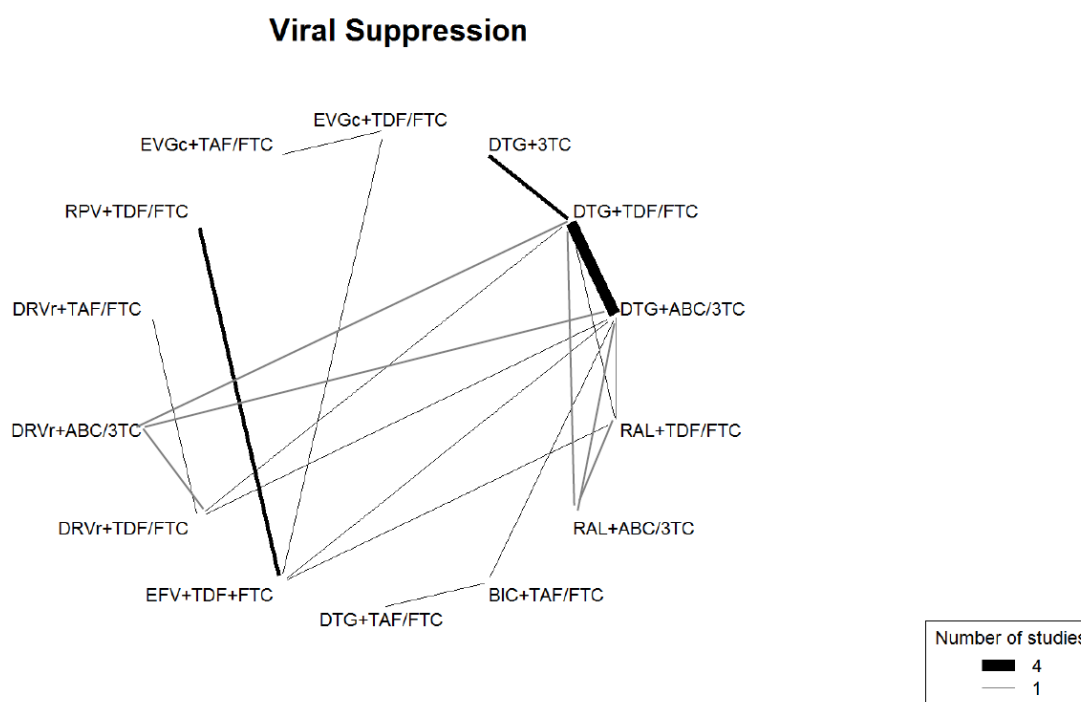


Fonte: Extraído de referência 4

Supressão virológica

A rede de evidência incluiu 14 estudos, e encontra-se na Figura 8.

Figura 8: DTG+3TC vs comparadores (rede de evidência para a meta-análise em rede) para supressão virológica na semana 48



Fonte: Extraído de referência 4

Características basais dos doentes

Não foram realizados testes estatísticos para comparar as características basais dos doentes entre estudos. A idade média dos participantes variou entre 31 e 38 anos. A percentagem de indivíduos do sexo masculino variou entre 77% e 93%. A percentagem de doentes com mais de 100.000 cópias por mililitro no basal variou entre 13% e 55%. A percentagem de doentes com menos de 200 células CD4+ por mililitro no basal variou entre 8% e 48%.

Supressão virológica às 48 semanas

Os dados utilizados na análise da supressão virológica às 48 semanas encontram-se na Tabela 23.

Tabela 23: Dados utilizados na análise do outcome supressão virológica às 48 semanas

Data set: Viral Suppression												
Study ID	Treatment				Intervention 1		Intervention 2		Intervention 3		Intervention 4	
	1	2	3	4	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
GEMIMI_1	1	2	.	.	0.899	0.016	0.927	0.014
GEMINI_2	1	2	.	.	0.931	0.013	0.939	0.013
SPRING_2	2	3	4	5	0.893	0.020	0.858	0.027	0.846	0.023	0.866	0.027
GS_1490	6	7	.	.	0.894	0.017	0.929	0.014
GS_1489	3	6	.	.	0.930	0.014	0.924	0.015
SINGLE	3	8	.	.	0.879	0.016	0.807	0.019
FLAMINGO	2	3	9	10	0.896	0.024	0.899	0.034	0.815	0.031	0.850	0.040
AMBER	9	11	.	.	0.884	0.017	0.914	0.015
ECHO	8	12	.	.	0.828	0.020	0.829	0.020
STAR	8	12	.	.	0.811	0.020	0.860	0.018
GS_2920104	13	14	.	.	0.924	0.010	0.904	0.010
GS_2360102	8	14	.	.	0.841	0.019	0.879	0.017
STARTMRK	8	4	.	.	0.816	0.023	0.858	0.021

Note: 1= DTG+3TC 2= DTG+TDF/FTC 3= DTG+ABC/3TC 4= RAL+TDF/FTC 5= RAL+ABC/3TC
6= BIC+TAF/FTC 7= DTG+TAF/FTC 8= EFV+TDF+FTC 9= DRVr+TDF/FTC 10= DRVr+ABC/3TC
11= DRVr+TAF/FTC 12= RPV+TDF/FTC 13= EVGc+TAF/FTC 14= EVGc+TDF/FTC

Foi usado o método de node-splitting para verificar a existência de consistência entre as comparações diretas e indiretas nas ansas fechadas (closed loops) da rede de evidência do outcome supressão virológica às 48 semanas. Quatro comparações puderam ser verificadas, não se tendo observado inconsistência em nenhuma delas. Estes dados podem ser observados na Tabela 24.

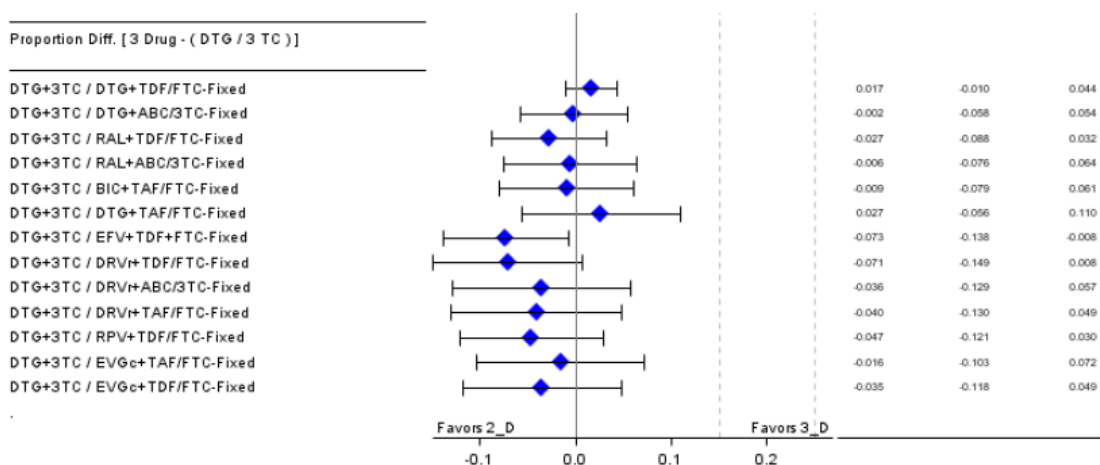
Tabela 24: Avaliação da consistência pelo método *node-splitting*

NODE	Direct	Indirect	P-value
	Mean CrI (2.5%, 97.5%)	Mean CrI (2.5%, 97.5%)	
DTG+TDF/FTC vs RAL+TDF/FTC	-0.047 (-0.11, 0.012)	-0.027 (-0.14, 0.085)	0.76
DTG+ABC/3TC vs RAL+TDF/FTC	-0.012 (-0.082, 0.057)	-0.030 (-0.11, 0.048)	0.74
DTG+ABC/3TC vs EFV+TDF+FTC	-0.072 (-0.12, -0.022)	-0.064 (-0.15, 0.025)	0.89
RAL+TDF/FTC vs EFV+TDF+FTC	-0.042 (-0.10, 0.020)	-0.051 (-0.13, 0.030)	0.87

Em relação ao outcome supressão virológica, a associação DTG+3TC mostrou ser comparável com todos os comparadores: DTG+3TC vs DTF+TDF/FTC (diferença: -0,017 (ICr95% -0,04 a 0,01), DTG+3TC vs DTG+ABC/3TC (diferença: 0,003; ICr95% -0,05 a 0,06), DTG+3TC vs RAL+ TDF/FTC (diferença: 0,028; ICr95% -0,03 a 0,09), DTG+3TC vs RAL+ABC/3TC (diferença: 0,006; ICr95% -0,06 a 0,08), DTG+3TC vs BIC+TAF/FTC (diferença: 0,009; ICr95% -0,06 a 0,08), DTG+3TC vs DTG+TAF/FTC (diferença: -0,027; ICr95% -0,11 a 0,06), DTG+3TC vs EFV+TDF/FTC (diferença: 0,073; ICr95% 0,01 a 0,14), DTG+3TC vs DRVr+TDF/FTC (diferença: 0,071; ICr95% -0,01 a 0,15), DTG+3TC vs DRVr+ABC/3TC (diferença: 0,036; ICr95% -0,06 a 0,13), DTG+3TC vs DRVr+TAF/FTC (diferença: 0,040; ICr95% -0,05 a 0,13), DTG+3TC vs RPV+TDF/FTC (diferença: 0,046; ICr95% -0,03 a 0,12), DTG+3TC vs EVGc+TAF/FTC (diferença: 0,015; ICr95% -0,07 a 0,10), DTG+3TC vs EVGc+TDF/FTC (diferença: 0,035; ICr95% -0,05 a 0,12).

Estes resultados encontram-se na Figura 9 e Tabela 25.

Figura 9: Supressão virológica às 48 semanas



Fonte: Extraído de referência 4

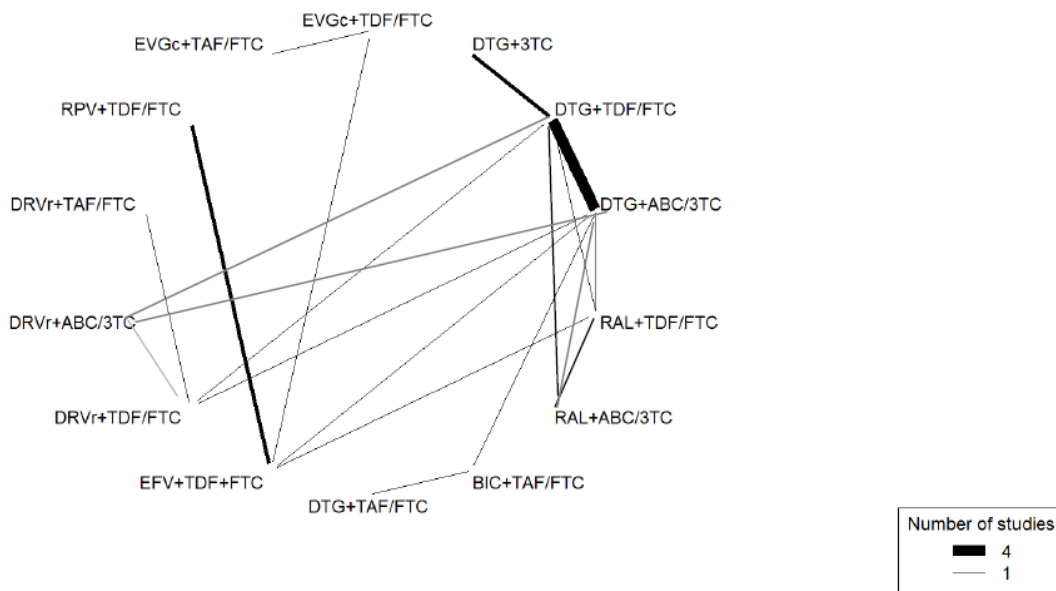
Tabela 25: Diferença de proporção de doentes com supressão virológica às 48 semanas

	DTG_3TC	DTG_TDF_FT C	DTG_ABC_3 TC	RAL_TDF_FT C	RAL_ABC_3T C	BIC_TAF_FT C	DTG_TAF_FT C	EFV_TDF_FT C	DRVr_TDF_F TC	DRVr_ABC_3T C	DRVr_TAF_FT C	RPV_TDF_FT C	EVGc_TAF_FT C	EVGc_TDF_F TC
DTG_3TC	-	0.017 (-0.01 0.04)	-0.002 (-0.06 0.05)	-0.028 (-0.09 0.03)	-0.006 (-0.08 0.06)	-0.009 (-0.08 0.06)	0.027 (-0.06 0.11)	-0.073 (-0.14 -0.01)	-0.071 (-0.15 0.01)	-0.036 (-0.13 0.06)	-0.040 (-0.13 0.05)	-0.046 (-0.12 0.03)	-0.015 (-0.10 0.07)	-0.035 (-0.12 0.05)
DTG_TDF_FT C	-0.017 (-0.04 0.01)	-	-0.019 (-0.07 0.03)	-0.044 (-0.10 0.01)	-0.022 (-0.09 0.04)	-0.025 (-0.09 0.04)	0.010 (-0.07 0.09)	-0.090 (-0.15 -0.03)	-0.087 (-0.16 -0.01)	-0.053 (-0.14 0.04)	-0.057 (-0.14 0.03)	-0.063 (-0.13 0.01)	-0.032 (-0.12 0.05)	-0.051 (-0.13 0.03)
DTG_ABC_3 TC	0.002 (-0.05 0.06)	0.019 (-0.03 0.07)	-	-0.025 (-0.08 0.02)	-0.003 (-0.07 0.06)	-0.006 (-0.05 0.03)	0.029 (-0.03 0.09)	-0.071 (-0.11 -0.03)	-0.068 (-0.15 0.01)	-0.034 (-0.13 0.06)	-0.038 (-0.13 0.05)	-0.044 (-0.10 0.01)	-0.013 (-0.09 0.06)	-0.033 (-0.10 0.03)
RAL_TDF_FT C	0.028 (-0.03 0.09)	0.044 (-0.01 0.10)	0.025 (-0.02 0.08)	-	0.022 (-0.04 0.09)	0.019 (-0.05 0.08)	0.054 (-0.02 0.13)	-0.046 (-0.09 0.00)	-0.043 (-0.13 0.04)	-0.009 (-0.11 0.09)	-0.013 (-0.11 0.08)	-0.019 (-0.08 0.04)	0.012 (-0.06 0.09)	-0.007 (-0.08 0.06)
RAL_ABC_3T C	0.006 (-0.06 0.08)	0.022 (-0.04 0.09)	0.003 (-0.06 0.07)	-0.022 (-0.09 0.04)	-	-0.003 (-0.08 0.08)	0.032 (-0.06 0.12)	-0.067 (-0.14 0.00)	-0.065 (-0.16 0.03)	-0.031 (-0.14 0.08)	-0.035 (-0.14 0.07)	-0.041 (-0.12 0.04)	-0.010 (-0.10 0.08)	-0.029 (-0.12 0.06)
BIC_TAF_FT C	0.009 (-0.06 0.08)	0.025 (-0.04 0.09)	0.006 (-0.03 0.05)	-0.019 (-0.08 0.05)	0.003 (-0.08 0.08)	-	0.036 (-0.01 0.08)	-0.064 (-0.12 -0.00)	-0.062 (-0.15 0.03)	-0.028 (-0.13 0.07)	-0.032 (-0.13 0.07)	-0.038 (-0.11 0.03)	-0.007 (-0.09 0.08)	-0.026 (-0.11 0.05)
DTG_TAF_FT C	-0.027 (-0.11 0.06)	-0.010 (-0.09 0.07)	-0.029 (-0.09 0.03)	-0.054 (-0.13 0.02)	-0.032 (-0.12 0.06)	-0.036 (-0.08 0.01)	-	-0.100 (-0.17 -0.03)	-0.097 (-0.20 0.00)	-0.063 (-0.17 0.05)	-0.067 (-0.18 0.04)	-0.073 (-0.16 0.01)	-0.042 (-0.14 0.05)	-0.062 (-0.15 0.03)
EFV_TDF_FT C	0.073 (0.01 0.14)	0.090 (0.03 0.15)	0.071 (0.03 0.11)	0.046 (-0.00 0.09)	0.067 (-0.00 0.14)	0.064 (0.00 0.12)	0.100 (0.03 0.17)	-	0.002 (-0.08 0.09)	0.037 (-0.06 0.14)	0.033 (-0.07 0.13)	0.027 (-0.01 0.06)	0.058 (-0.00 0.12)	0.038 (-0.01 0.09)
DRVr_TDF_F TC	0.071 (-0.01 0.15)	0.087 (0.01 0.16)	0.068 (-0.01 0.15)	0.043 (-0.04 0.13)	0.065 (-0.03 0.16)	0.062 (-0.03 0.15)	0.097 (-0.00 0.20)	-0.002 (-0.09 0.08)	-	0.034 (-0.07 0.13)	0.030 (-0.01 0.07)	0.024 (-0.07 0.12)	0.055 (-0.05 0.16)	0.036 (-0.06 0.14)
DRVr_ABC_3 TC	0.036 (-0.06 0.13)	0.053 (-0.04 0.14)	0.034 (-0.06 0.13)	0.009 (-0.09 0.11)	0.031 (-0.08 0.14)	0.028 (-0.07 0.13)	0.063 (-0.05 0.17)	-0.037 (-0.14 0.06)	-0.034 (-0.13 0.07)	-	-0.004 (-0.11 0.10)	-0.010 (-0.12 0.10)	0.021 (-0.09 0.14)	0.001 (-0.11 0.12)
DRVr_TAF_F TC	0.040 (-0.05 0.13)	0.057 (-0.03 0.14)	0.038 (-0.05 0.13)	0.013 (-0.08 0.11)	0.035 (-0.07 0.14)	0.032 (-0.07 0.13)	0.067 (-0.04 0.18)	-0.033 (-0.13 0.07)	-0.030 (-0.07 0.01)	0.004 (-0.10 0.11)	-	-0.006 (-0.11 0.10)	0.025 (-0.09 0.14)	0.005 (-0.10 0.12)
RPV_TDF_FT C	0.046 (-0.03 0.12)	0.063 (-0.01 0.13)	0.044 (-0.01 0.10)	0.019 (-0.04 0.08)	0.041 (-0.04 0.12)	0.038 (-0.03 0.11)	0.073 (-0.01 0.16)	-0.027 (-0.06 0.01)	-0.024 (-0.12 0.07)	0.010 (-0.10 0.12)	0.006 (-0.10 0.11)	-	0.031 (-0.04 0.10)	0.012 (-0.05 0.08)
EVGc_TAF_F TC	0.015 (-0.07 0.10)	0.032 (-0.05 0.12)	0.013 (-0.06 0.09)	-0.012 (-0.09 0.06)	0.010 (-0.08 0.10)	0.007 (-0.08 0.09)	0.042 (-0.05 0.14)	-0.058 (-0.12 0.00)	-0.055 (-0.16 0.05)	-0.021 (-0.14 0.09)	-0.025 (-0.14 0.09)	-0.031 (-0.10 0.04)	-	-0.020 (-0.05 0.01)
EVGc_TDF_F TC	0.035 (-0.05 0.12)	0.051 (-0.03 0.13)	0.033 (-0.03 0.10)	0.007 (-0.06 0.08)	0.029 (-0.06 0.12)	0.026 (-0.05 0.11)	0.062 (-0.03 0.15)	-0.038 (-0.09 0.01)	-0.036 (-0.14 0.06)	-0.001 (-0.12 0.11)	-0.005 (-0.12 0.10)	-0.012 (-0.08 0.05)	0.020 (-0.01 0.05)	-

Variação na contagem de células CD4+ entre o basal e as 48 semanas

A rede de evidência incluiu 14 estudos, e encontra-se na Figura 10.

Figura 10: DTG+3TC vs comparadores para variação na contagem de células



Os dados utilizados na análise da variação na contagem de células CD4+ entre o basal e a semana 48 encontram-se na Tabela 26.

Tabela 26: Dados utilizados na análise do outcome variação na contagem de CD4+

Study ID	Treatment				Intervention 1		Intervention 2		Intervention 3		Intervention 4	
	1	2	3	4	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
GEMINI_1	1	2	.	.	222.2	10.31	217.7	10.22
GEMINI_2	1	2	.	.	225.9	9.42	216.9	9.48
SPRING_2	2	3	4	5	240.0	11.87	275.3	16.36	283.8	12.45	258.2	16.38
GS_1490	6	7	.	.	180.0	9.31	201.0	9.23
GS_1489	3	6	.	.	229.0	10.64	233.0	10.45
SINGLE	3	8	.	.	267.1	9.05	208.2	9.31
FLAMINGO	2	3	9	10	255.1	14.69	255.1	25.49	240.3	15.21	200.3	26.90
AMBER	9	11	.	.	172.0	10.46	190.5	10.47
ECHO	8	12	.	.	181.6	8.46	195.5	8.16
STAR	8	12	.	.	191.0	7.29	200.0	8.01
GS_2920104	13	14	.	.	230.0	6.27	211.0	6.10
GS_2360102	8	14	.	.	206.0	8.18	239.0	8.96
STARTMRK	8	4	.	.	163.3	7.7	189.1	7.8

Note: 1= DTG+3TC 2= DTG+TDF/FTC 3= DTG+ABC/3TC 4= RAL+TDF/FTC 5= RAL+ABC/3TC 6= BIC+TAF/FTC
7= DTG+TAF/FTC 8= EFV+TDF+FTC 9= DRVr+TDF/FTC 10= DRVr+ABC/3TC 11= DRVr+TAF/FTC
12= RPV+TDF/FTC 13=EVGc+TAF/FTC 14= EVGc+TDF/FTC

Fonte: Extraído de referência 4

Foi usado o método de node-splitting para verificar a existência de consistência entre as comparações diretas e indiretas nas ansas fechadas (closed loops) da rede de evidência do outcome variação na contagem de células CD4+ às 48 semanas. Quatro comparações puderam ser verificadas, não se tendo observado inconsistência em nenhuma delas.

Estes dados podem ser observados na Tabela 27.

Tabela 27: Avaliação da consistência pelo método node-splitting

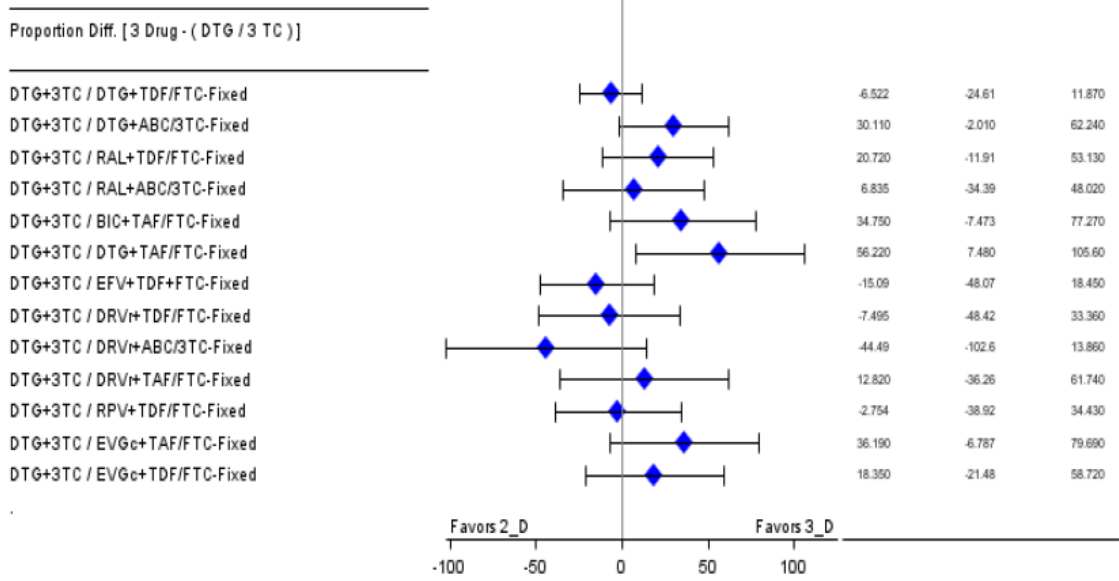
	Direct	Indirect	
NODE	Mean CrI (2.5%, 97.5%)	Mean CrI (2.5%, 97.5%)	P-value
DTG+TDF/FTC vs RAL+TDF/FTC	44 (10, 78)	-33 (-98, 34)	0.055
DTG+ABC/3TC vs RAL+TDF/FTC	8.2 (-32, 49)	-33 (-66., 0.58)	0.12
DTG+ABC/3TC vs EFV+TDF+FTC	-59 (-84, -34.)	-9.8 (-53, 33)	0.054
RAL+TDF/FTC vs EFV+TDF+FTC	-26 (-47, -4.2)	-75. (-120, -30)	0.055

Fonte: Extraído de referência 4

Em relação ao outcome variação na contagem de células CD4+, a associação DTG+3TC mostrou ser comparável com todos os comparadores: DTG+3TC vs DTF+TDF/FTC (diferença: 6,498; ICr95% -11,9 a 24,6), DTG+3TC vs DTG+ABC/3TC (diferença: -30,1; ICr95% -62,2 a 2,0), DTG+3TC vs RAL+ TDF/FTC (diferença: -20,7; ICr95% -53,1 a 11,9), DTG+3TC vs RAL+ABC/3TC (diferença: -6,841; ICr95% -48,0 a 34,4), DTG+3TC vs BIC+TAF/FTC (diferença: -34,72; ICr95% -77,3 a 7,5), DTG+3TC vs DTG+TAF/FTC (diferença: -56,33; ICr95% -106 a -7,5), DTG+3TC vs EFV+TDF/FTC (diferença: 15,01; ICr95% -18,4 a 48,1), DTG+3TC vs DRVr+TDF/FTC (diferença: 7,46; ICr95% -33,4 a 48,4), DTG+3TC vs DRVr+ABC/3TC (diferença: 44,38; ICr95% -13,9 a 102,6), DTG+3TC vs DRVr+TAF/FTC (diferença: -12,76; ICr95% -61,7 a 36,3), DTG+3TC vs RPV+TDF/FTC (diferença: 2,595; ICr95% -34,4 a 38,9), DTG+3TC vs EVGc+TAF/FTC (diferença: -36,32; ICr95% -79,7 a 6,8), DTG+3TC vs EVGc+TDF/FTC (diferença: -18,5; ICr95% -58,7 a 21,5).

Estes resultados encontram-se na Figura 11 e Tabela 28.

Figura 11: Variação na contagem de células CD4+ às 48 semanas



Fonte: Extraído de referência 4

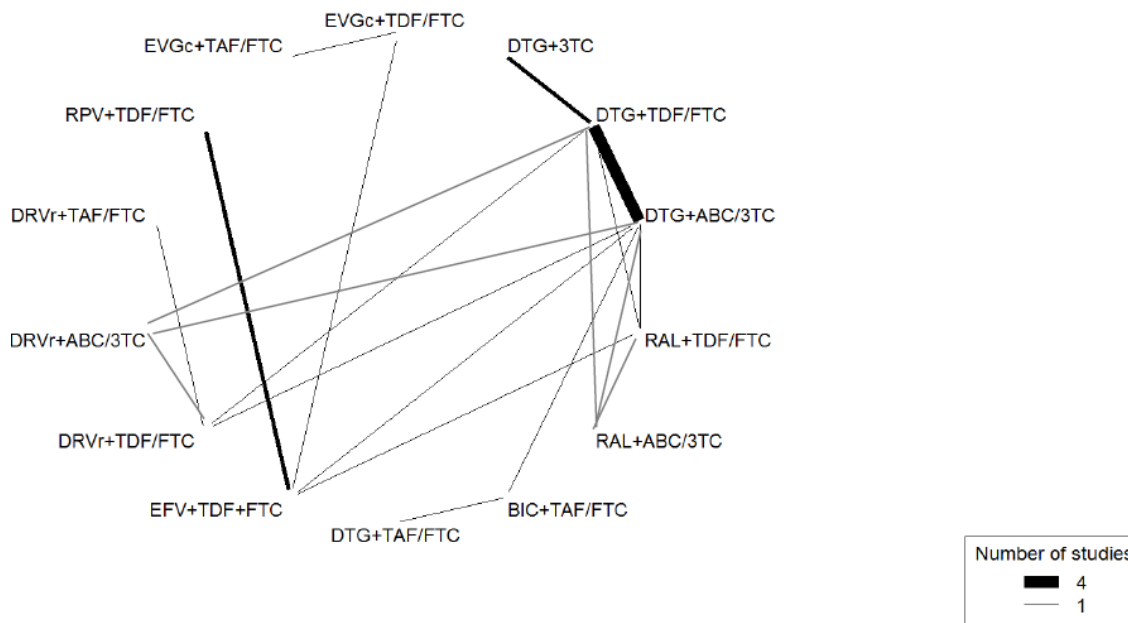
Tabela 28: Diferença de proporção de doentes com supressão virológica às 48 semanas

	DTG_3TC_	DTG_TDF_F TC	DTG_ABC_3 TC	RAL_TDF_F TC	RAL_ABC_3 TC	BIC_TAF_F TC	DTG_TAF_F TC	EFV_TDF_F TC	DRVr_TDF_F TC	DRVr_ABC_3 TC	DRVr_TAF_F TC	RPV_TDF_F TC	EVGc_TAF_F TC	EVGc_TDF_F TC
DTG_3TC	-	-6.498 (-24.6 11.9)	30.100 (-2.0 62.2)	20.700 (-11.9 53.1)	6.841 (-34.4 48.0)	34.720 (-7.5 77.3)	56.330 (7.5 105.6)	-15.010 (-48.1 18.5)	-7.460 (-48.4 33.4)	-44.380 (-103 13.9)	12.760 (-36.3 61.7)	-2.595 (-38.9 34.4)	36.320 (-6.8 79.7)	18.500 (-21.5 58.7)
DTG_TDF_FT C	6.498 (-11.9 24.6)	-	36.600 (8.6 64.6)	27.200 (-1.2 55.4)	13.340 (-24.3 51.2)	41.220 (1.7 80.7)	62.820 (16.5 109.5)	-8.511 (-38.2 21.1)	-0.962 (-38.7 36.5)	-37.880 (-94.0 18.4)	19.260 (-27.5 65.6)	3.903 (-29.5 37.4)	42.810 (2.2 83.2)	25.000 (-12.2 62.2)
DTG_ABC_3 TC	-30.100 (-62.2 2.0)	-36.600 (-64.6 -8.6)	-	-9.400 (-34.1 15.2)	-23.260 (-62.3 16.1)	4.622 (-24.0 33.5)	26.230 (-11.8 64.4)	-45.110 (-66.7 -23.4)	-37.560 (-81.0 5.2)	-74.480 (-134 -15.2)	-17.340 (-68.7 33.6)	-32.690 (-59.4 -6.1)	6.216 (-29.4 41.7)	-11.600 (-43.0 19.9)
RAL_TDF_FT C	-20.700 (-53.1 11.9)	-27.200 (-55.4 1.2)	9.400 (-15.2 34.1)	-	-13.860 (-51.7 24.0)	14.020 (-23.6 51.2)	35.630 (-9.7 80.6)	-35.710 (-54.9 -16.4)	-28.160 (-73.0 16.3)	-65.080 (-126 -4.3)	-7.941 (-60.9 44.4)	-23.290 (-47.8 1.3)	15.620 (-18.9 50.0)	-2.197 (-32.4 28.1)
RAL_ABC_3T C	-6.841 (-48.0 34.4)	-13.340 (-51.2 24.3)	23.260 (-16.1 62.3)	13.860 (-24.0 51.7)	-	27.880 (-20.3 76.0)	49.480 (-4.9 103.6)	-21.850 (-61.7 17.6)	-14.300 (-66.3 37.5)	-51.220 (-118 15.1)	5.916 (-53.2 64.6)	-9.437 (-52.2 33.0)	29.470 (-19.2 78.4)	11.660 (-34.3 57.8)
BIC_TAF_FT C	-34.720 (-77.3 7.5)	-41.220 (-80.7 -1.7)	-4.622 (-33.5 24.0)	-14.020 (-51.2 23.6)	-27.880 (-76.0 20.3)	-	21.610 (-4.2 47.3)	-49.730 (-85.5 -13.8)	-42.180 (-94.3 9.0)	-79.100 (-145 -13.8)	-21.960 (-80.7 35.8)	-37.320 (-76.2 1.6)	1.594 (-43.9 47.2)	-16.220 (-58.6 26.3)
DTG_TAF_FT C	-56.330 (-106 -7.5)	-62.820 (-110 -16.5)	-26.230 (-64.4 11.8)	-35.630 (-80.6 9.7)	-49.480 (-104 4.9)	-21.610 (-47.3 4.2)	-	-71.340 (-115 -27.7)	-63.790 (-121 -7.3)	-100.700 (-171 -31.1)	-43.570 (-107 19.6)	-58.920 (-105 -12.5)	-20.010 (-72.0 32.3)	-37.830 (-86.9 11.6)
EFV_TDF_FT C	15.010 (-18.4 48.1)	8.511 (-21.1 38.2)	45.110 (23.4 66.7)	35.710 (16.4 54.9)	21.850 (-17.6 61.7)	49.730 (13.8 85.5)	71.340 (27.7 115.0)	-	7.549 (-37.6 52.1)	-29.370 (-90.9 31.7)	27.770 (-25.4 80.4)	12.410 (-3.1 27.9)	51.320 (22.4 80.2)	33.510 (10.0 56.8)
DRVr_TDF_F TC	7.460 (-33.4 48.4)	0.962 (-36.5 38.7)	37.560 (-5.2 81.0)	28.160 (-16.3 73.0)	14.300 (-37.5 66.3)	42.180 (-9.0 94.4)	63.790 (7.3 121.2)	-7.549 (-52.1 37.6)	-	-36.920 (-95.9 21.8)	20.220 (-8.4 49.0)	4.865 (-42.2 52.6)	43.780 (-9.0 97.1)	25.960 (-23.9 76.6)
DRVr_ABC_3 TC	44.380 (-13.9 102.6)	37.880 (-18.4 94.0)	74.480 (15.2 134.3)	65.080 (4.3 126.3)	51.220 (-15.1 117.8)	79.100 (13.8 145.4)	100.700 (31.1 171.3)	29.370 (-31.7 90.9)	36.920 (-21.8 95.9)	-	57.140 (-8.1 122.4)	41.790 (-21. 105.2)	80.700 (13.7 148.3)	62.880 (-2.1 128.7)
DRVr_TAF_F TC	-12.760 (-61.7 36.3)	-19.260 (-65.6 27.5)	17.340 (-33.6 68.7)	7.941 (-44.4 60.9)	-5.916 (-64.6 53.2)	21.960 (-35.8 80.7)	43.570 (-19.5 107.3)	-27.770 (-80.4 25.4)	-20.220 (-49.0 8.4)	-57.140 (-122 8.1)	-	-15.350 (-69.9 40.2)	23.560 (-36.1 83.8)	5.744 (-51.7 63.7)
RPV_TDF_FT C	2.595 (-34.4 38.9)	-3.903 (-37.4 29.5)	32.690 (6.1 59.4)	23.290 (-1.3 47.8)	9.437 (-33.0 52.2)	37.320 (-1.6 76.2)	58.920 (12.5 105.3)	-12.410 (-27.9 3.1)	-4.865 (-52.6 42.2)	-41.790 (-105 21.0)	15.350 (-40.2 69.9)	-	38.910 (6.1 71.7)	21.100 (-7.1 49.2)
EVGc_TAF_F TC	-36.320 (-79.7 6.8)	-42.810 (-83.1 -2.2)	-6.216 (-41.7 29.4)	-15.620 (-50.0 18.9)	-29.470 (-78.4 19.2)	-1.594 (-47.2 43.9)	20.010 (-32.3 72.0)	-51.320 (-80.2 -22.4)	-43.780 (-97.1 9.1)	-80.700 (-148 -13.7)	-23.560 (-83.8 36.1)	-38.910 (-71.7 -6.1)	-	-17.810 (-34.9 -0.8)
EVGc_TDF_F TC	-18.500 (-58.7 21.5)	-25.000 (-62.2 12.2)	11.600 (-19.9 43.0)	2.197 (-28.0 32.4)	-11.660 (-57.8 34.3)	16.220 (-26.3 58.6)	37.830 (-11.6 86.9)	-33.510 (-56.8 -10.0)	-25.960 (-76.6 23.9)	-62.880 (-129 2.1)	-5.744 (-63.7 51.7)	-21.100 (-49.2 7.1)	17.810 (0.8 34.9)	-

Eventos adversos até às 48 semanas

A rede de evidência incluiu 14 estudos, e encontra-se na Figura 12.

Figura 12: DTG+3TC vs comparadores para eventos adversos



Os dados utilizados na análise dos eventos adversos até à semana 48 encontram-se na Tabela 29.

Tabela 29: Dados utilizados na análise do outcome eventos adversos

Study ID	Treatment				Intervention 1		Intervention 2		Intervention 3		Intervention 4	
	1	2	3	4	Events	Total	Events	Total	Events	Total	Events	Total
GEMINI_1	1	2	.	.	276	356	295	358
GEMINI_2	1	2	.	.	267	360	284	359
SPRING_2	2	3	4	5	204	242	135	169	203	247	137	164
GS_1490	6	7	.	.	264	320	272	325
GS_1489	3	6	.	.	283	315	265	314
SINGLE	3	8	.	.	384	414	399	419
FLAMINGO	2	3	9	10	137	163	69	79	138	162	67	80
AMBER	9	11	.	.	307	363	312	362
ECHO	8	12	.	.	317	344	303	346
STAR	8	12	.	.	370	392	336	394
GS_2920104	13	14	.	.	795	866	765	867
GS_2360102	8	14	.	.	352	376	348	382
STARTMRK	8	4	.	.	272	282	253	281

Note: 1= DTG+3TC 2= DTG+TDF/FTC 3= DTG+ABC/3TC 4= RAL+TDF/FTC 5= RAL+ABC/3TC 6= BIC+TAF/FTC
7= DTG+TAF/FTC 8= EFV+TDF+FTC 9= DRVr+TDF/FTC 10= DRVr+ABC/3TC 11= DRVr+TAF/FTC
12= RPV+TDF/FTC 13= EVGc+TAF/FTC 14= EVGc+TDF/FTC

Foi usado o método de node-splitting para verificar a existência de consistência entre as comparações diretas e indiretas nas ansas fechadas (closed loops) da rede de evidência do outcome eventos adversos até às 48 semanas. Quatro comparações puderam ser verificadas, não se tendo observado inconsistência em nenhuma delas. Estes dados podem ser observados na Tabela 30.

Tabela 30: Avaliação da consistência pelo método *node-splitting*

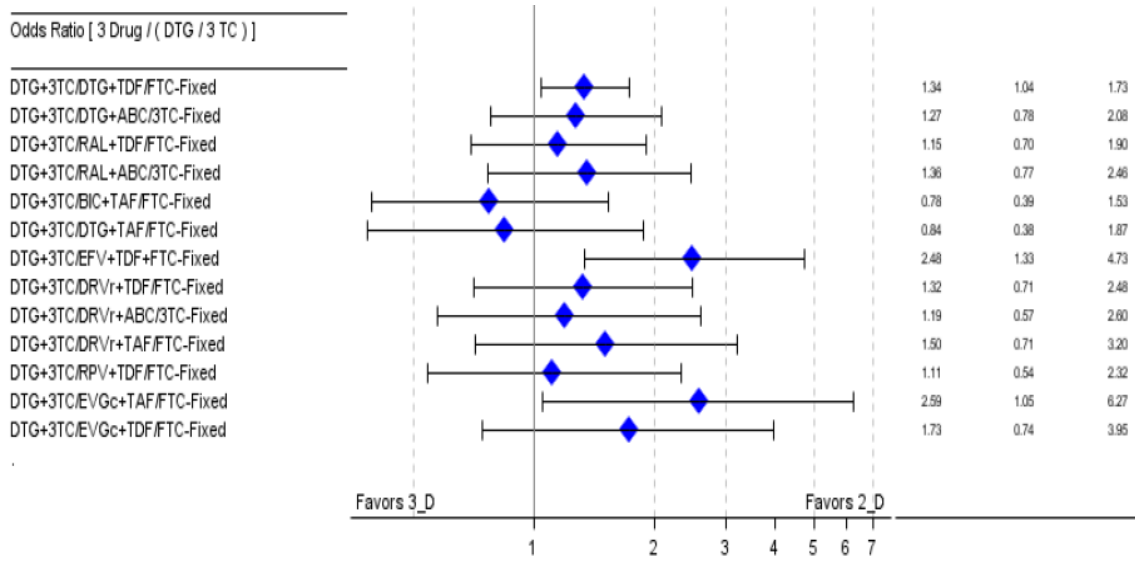
	Direct	Indirect	
NODE	Mean CrI (2.5%, 97.5%)	Mean CrI (2.5%, 97.5%)	P-value
DTG+TDF/FTC vs RAL+TDF/FTC	-0.15 (-0.64, 0.32)	-0.38 (-1.6, 0.86)	0.74
DTG+ABC/3TC vs RAL+TDF/FTC	0.15 (-0.35, 0.65)	-0.68 (-1.7, 0.26)	0.13
DTG+ABC/3TC vs EFV+TDF+FTC	0.45 (-0.12, 1.1)	1.2 (0.31, 2.1)	0.18
RAL+TDF/FTC vs EFV+TDF+FTC	1.1 (0.41, 1.9)	0.40 (-0.36, 1.2)	0.18

Fonte: Extraído de referência 4

Em relação ao outcome eventos adversos, a associação DTG+3TC mostrou ser comparável com todos os comparadores: DTG+3TC vs DTF+TDF/FTC (odds ratio: 0,75; ICr95% 0,6 a 1,0), DTG+3TC vs DTG+ABC/3TC (odds ratio: 0,79; ICr95% 0,5 a 1,3), DTG+3TC vs RAL+ TDF/FTC (odds ratio: 0,87; ICr95% 0,5 a 1,4), DTG+3TC vs RAL+ABC/3TC (odds ratio: 0,74; ICr95% 0,4 a 1,3), DTG+3TC vs BIC+TAF/FTC (odds ratio: 1,29; ICr95% 0,7 a 2,5), DTG+3TC vs DTG+TAF/FTC (odds ratio: 1,19; ICr95% 0,5 a 2,6), DTG+3TC vs EFV+TDF/FTC (odds ratio: 0,40; ICr95% 0,2 a 0,8), DTG+3TC vs DRVr+TDF/FTC (odds ratio: 0,76; ICr95% 0,4 a 1,4), DTG+3TC vs DRVr+ABC/3TC (odds ratio: 0,84; ICr95% 0,4 a 1,7), DTG+3TC vs DRVr+TAF/FTC (odds ratio: 0,67; ICr95% 0,3 a 1,4), DTG+3TC vs RPV+TDF/FTC (odds ratio: 0,90; ICr95% 0,4 a 1,8), DTG+3TC vs EVGc+TAF/FTC (odds ratio: 0,39; ICr95% 0,1 a 1,0), DTG+3TC vs EVGc+TDF/FTC (odds ratio: 0,58; ICr95% 0,3 a 1,4).

Estes resultados encontram-se na Figura 13 e Tabela 31.

Figura 13: Eventos adversos às 48 semanas



Fonte: Extraído de referência 4

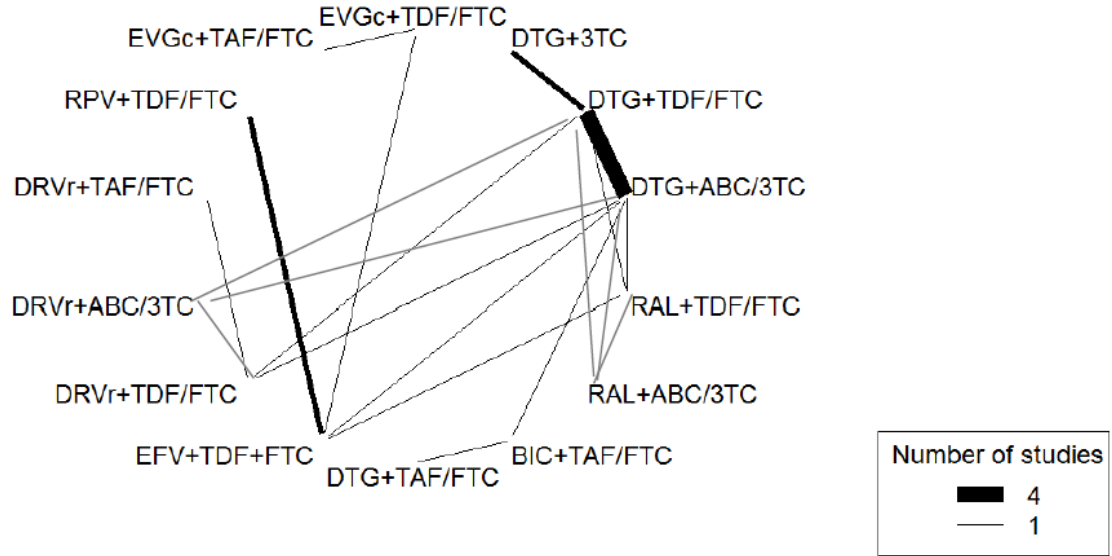
Tabela 31: Risco de eventos adversos às 48 semanas (*odds ratio*)

	DTG_3TC	DTG_TDF_FTC	DTG_ABC_3TC	RAL_TDF_FTC	RAL_ABC_3TC	BIC_TAF_FTC	DTG_TAF_FTC	EFV_TDF_FTC	DRVr_TDF_FTC	DRVr_ABC_3TC	DRVr_TAF_FTC	RPV_TDF_FTC	EVGc_TAF_FTC	EVGc_TDF_FTC
DTG_3TC	-	1.34 (1.0 1.7)	1.27 (0.8 2.1)	1.15 (0.7 1.9)	1.36 (0.8 2.5)	0.78 (0.4 1.5)	0.84 (0.4 1.9)	2.48 (1.3 4.7)	1.32 (0.7 2.5)	1.19 (0.6 2.6)	1.50 (0.7 3.2)	1.11 (0.5 2.3)	2.59 (1.0 6.3)	1.73 (0.7 4.0)
DTG_TDF_FTC	0.75 (0.6 1.0)	-	0.95 (0.6 1.4)	0.86 (0.6 1.3)	1.01 (0.6 1.7)	0.58 (0.3 1.1)	0.63 (0.3 1.3)	1.86 (1.0 3.4)	0.99 (0.6 1.8)	0.89 (0.4 1.9)	1.12 (0.6 2.3)	0.83 (0.4 1.7)	1.94 (0.8 4.5)	1.30 (0.6 2.9)
DTG_ABC_3TC	0.79 (0.5 1.3)	1.05 (0.7 1.6)	-	0.90 (0.6 1.4)	1.07 (0.6 1.8)	0.61 (0.4 1.0)	0.67 (0.4 1.3)	1.95 (1.2 3.2)	1.04 (0.6 1.9)	0.94 (0.5 2.0)	1.19 (0.6 2.5)	0.88 (0.5 1.6)	2.04 (0.9 4.5)	1.36 (0.6 2.8)
RAL_TDF_FTC	0.87 (0.5 1.4)	1.17 (0.8 1.8)	1.11 (0.7 1.7)	-	1.18 (0.7 2.0)	0.68 (0.4 1.3)	0.74 (0.3 1.6)	2.16 (1.3 3.7)	1.15 (0.6 2.3)	1.04 (0.5 2.4)	1.31 (0.6 2.9)	0.97 (0.5 1.8)	2.25 (1.0 5.1)	1.51 (0.7 3.2)
RAL_ABC_3TC	0.74 (0.4 1.3)	0.99 (0.6 1.6)	0.93 (0.5 1.6)	0.85 (0.5 1.4)	-	0.57 (0.3 1.2)	0.62 (0.3 1.4)	1.83 (0.9 3.6)	0.97 (0.5 2.0)	0.88 (0.4 2.1)	1.11 (0.5 2.6)	0.82 (0.4 1.8)	1.90 (0.8 4.7)	1.27 (0.5 3.0)
BIC_TAF_FTC	1.29 (0.7 2.5)	1.72 (0.9 3.2)	1.63 (1.0 2.6)	1.48 (0.8 2.8)	1.75 (0.9 3.6)	-	1.09 (0.7 1.7)	3.20 (1.6 6.4)	1.71 (0.8 3.7)	1.54 (0.7 3.8)	1.94 (0.8 4.7)	1.43 (0.7 3.1)	3.32 (1.3 8.5)	2.22 (0.9 5.4)
DTG_TAF_FTC	1.19 (0.5 2.6)	1.58 (0.7 3.4)	1.50 (0.8 2.8)	1.36 (0.6 2.9)	1.61 (0.7 3.7)	0.92 (0.6 1.4)	-	2.94 (1.3 6.6)	1.56 (0.6 3.8)	1.42 (0.5 3.8)	1.78 (0.7 4.7)	1.32 (0.5 3.2)	3.05 (1.1 8.5)	2.04 (0.8 5.4)
EFV_TDF_FTC	0.40 (0.2 0.8)	0.54 (0.3 1.0)	0.51 (0.3 0.8)	0.46 (0.3 0.8)	0.55 (0.3 1.1)	0.31 (0.2 0.6)	0.34 (0.2 0.8)	-	0.53 (0.2 1.1)	0.48 (0.2 1.2)	0.61 (0.3 1.4)	0.45 (0.3 0.6)	1.04 (0.6 2.0)	0.70 (0.4 1.2)
DRVr_TDF_FTC	0.76 (0.4 1.4)	1.01 (0.6 1.8)	0.96 (0.5 1.8)	0.87 (0.4 1.7)	1.03 (0.5 2.2)	0.59 (0.3 1.3)	0.64 (0.3 1.5)	1.88 (0.9 4.1)	-	0.91 (0.4 1.9)	1.14 (0.8 1.7)	0.84 (0.4 2.0)	1.96 (0.7 5.3)	1.31 (0.5 3.3)
DRVr_ABC_3TC	0.84 (0.4 1.7)	1.12 (0.5 2.2)	1.06 (0.5 2.2)	0.96 (0.4 2.1)	1.14 (0.5 2.6)	0.65 (0.3 1.5)	0.71 (0.3 1.9)	2.08 (0.9 4.9)	1.10 (0.5 2.3)	-	1.26 (0.5 2.9)	0.93 (0.4 2.4)	2.16 (0.7 6.2)	1.44 (0.5 4.0)
DRVr_TAF_FTC	0.67 (0.3 1.4)	0.89 (0.4 1.8)	0.84 (0.4 1.8)	0.76 (0.3 1.7)	0.90 (0.4 2.1)	0.52 (0.2 1.2)	0.56 (0.2 1.5)	1.65 (0.7 4.0)	0.88 (0.6 1.3)	0.80 (0.3 1.9)	-	0.74 (0.3 1.9)	1.72 (0.6 5.0)	1.15 (0.4 3.2)
RPV_TDF_FTC	0.90 (0.4 1.8)	1.20 (0.6 2.4)	1.14 (0.6 2.1)	1.03 (0.5 1.9)	1.22 (0.6 2.6)	0.70 (0.3 1.5)	0.76 (0.3 1.8)	2.23 (1.6 3.2)	1.19 (0.5 2.7)	1.08 (0.4 2.8)	1.35 (0.5 3.4)	-	2.31 (1.1 4.8)	1.55 (0.8 3.0)
EVGc_TAF_FTC	0.39 (0.2 1.0)	0.52 (0.2 1.2)	0.49 (0.2 1.1)	0.44 (0.2 1.0)	0.53 (0.2 1.3)	0.30 (0.1 0.8)	0.33 (0.1 0.9)	0.96 (0.5 1.8)	0.51 (0.2 1.4)	0.46 (0.2 1.4)	0.58 (0.2 1.7)	0.43 (0.2 0.9)	-	0.67 (0.5 0.9)
EVGc_TDF_FTC	0.58 (0.3 1.4)	0.77 (0.3 1.7)	0.73 (0.4 1.5)	0.66 (0.3 1.4)	0.79 (0.3 1.9)	0.45 (0.2 1.1)	0.49 (0.2 1.3)	1.44 (0.8 2.5)	0.76 (0.3 2.0)	0.69 (0.3 2.0)	0.87 (0.3 2.4)	0.65 (0.3 1.2)	1.50 (1.1 2.1)	-

Eventos adversos graves até às 48 semanas

A rede de evidência incluiu 14 estudos, e encontra-se na Figura 14.

Figura 14: DTG+3TC vs comparadores para eventos adversos graves



Os dados utilizados na análise dos eventos adversos graves até à semana 48 encontram-se na Tabela 32.

Tabela 32: Dados utilizados na análise do outcome eventos adversos graves

Study ID	Treatment				Intervention 1		Intervention 2		Intervention 3		Intervention 4	
	1	2	3	4	Events	Total	Events	Total	Events	Total	Events	Total
GEMINI_1	1	2	.	.	21	356	22	358
GEMINI_2	1	2	.	.	29	360	33	359
SPRING_2	2	3	4	5	18	242	11	169	17	247	14	164
GS_1490	6	7	.	.	39	320	23	325
GS_1489	3	6	.	.	25	315	19	314
SINGLE	3	8	.	.	37	414	35	419
FLAMINGO	2	3	9	10	16	163	10	79	7	162	6	80
AMBER	9	11	.	.	21	363	17	362
ECHO	8	12	.	.	31	344	23	346
STAR	8	12	.	.	48	392	36	394
GS_2920104	13	14	.	.	97	866	87	867
GS_2360102	8	14	.	.	50	352	69	348
STARTMRK	8	4	.	.	27	282	28	281

Note: 1= DTG+3TC 2= DTG+TDF/FTC 3= DTG+ABC/3TC 4= RAL+TDF/FTC 5= RAL+ABC/3TC
6= BIC+TAF/FTC 7= DTG+TAF/FTC 8= EFV+TDF+FTC 9= DRVr+TDF/FTC 10= DRVr+ABC/3TC
11= DRVr+TAF/FTC 12= RPV+TDF/FTC 13= EVGc+TAF/FTC 14= EVGc+TDF/FTC

Foi usado o método de node-splitting para verificar a existência de consistência entre as comparações diretas e indiretas nas ansas fechadas (closed loops) da rede de evidência do outcome eventos adversos graves até às 48 semanas. Quatro comparações puderam ser verificadas, não se tendo observado inconsistência em nenhuma delas. Estes dados podem ser observados na Tabela 33.

Tabela 33: Avaliação da consistência pelo método *node-splitting*

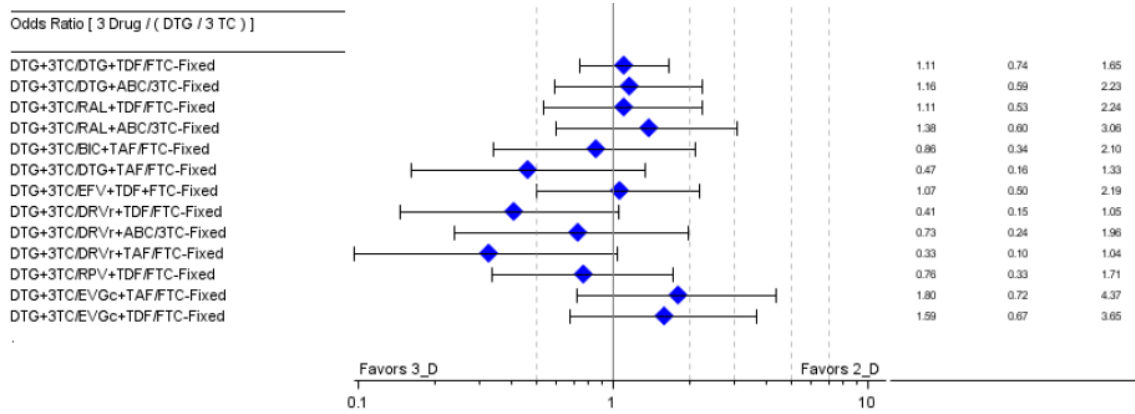
	Direct	Indirect	
NODE	Mean CrI (2.5%, 97.5%)	Mean CrI (2.5%, 97.5%)	P-value
DTG+TDF/FTC vs RAL+TDF/FTC	-0.087 (-0.78, 0.61)	0.25 (-0.91, 1.4)	0.63
DTG+ABC/3TC vs RAL+TDF/FTC	0.066 (-0.71, 0.90)	-0.031 (-0.76, 0.72)	0.86
DTG+ABC/3TC vs EFV+TDF+FTC	-0.073 (-0.57, 0.42)	-0.11 (-1.0, 0.80)	0.95
RAL+TDF/FTC vs EFV+TDF+FTC	-0.048 (-0.61, 0.52)	-0.022 (-0.89, 0.84)	0.95

Fonte: Extraído de referência 4

Em relação ao outcome eventos adversos graves, a associação DTG+3TC mostrou ser comparável com todos os comparadores: DTG+3TC vs DTF+TDF/FTC (odds ratio: 0,90; ICr95% 0,6 a 1,4), DTG+3TC vs DTG+ABC/3TC (odds ratio: 0,87; ICr95% 0,4 a 1,7), DTG+3TC vs RAL+ TDF/FTC (odds ratio: 0,90; ICr95% 0,4 a 1,9), DTG+3TC vs RAL+ABC/3TC (odds ratio: 0,72; ICr95% 0,3 a 1,7), DTG+3TC vs BIC+TAF/FTC (odds ratio: 1,17; ICr95% 0,5 a 2,9), DTG+3TC vs DTG+TAF/FTC (odds ratio: 2,15; ICr95% 0,8 a 6,2), DTG+3TC vs EFV+TDF/FTC (odds ratio: 0,94; ICr95% 0,5 a 2,0), DTG+3TC vs DRVr+TDF/FTC (odds ratio: 2,45; ICr95% 1,0 a 6,9), DTG+3TC vs DRVr+ABC/3TC (odds ratio: 1,38; ICr95% 0,5 a 4,2), DTG+3TC vs DRVr+TAF/FTC (odds ratio: 3,07; ICr95% 1,0 a 10), DTG+3TC vs RPV+TDF/FTC (odds ratio: 1,31; ICr95% 0,6 a 3,0), DTG+3TC vs EVGc+TAF/FTC (odds ratio: 0,56; ICr95% 0,2 a 1,4), DTG+3TC vs EVGc+TDF/FTC (odds ratio: 0,63; ICr95% 0,3 a 1,5).

Estes resultados encontram-se na Figura 15 e Tabela 34.

Figura 15: Eventos adversos graves às 48 semanas



Fonte: Extraído de referência 4

Tabela 34: Risco de eventos adversos graves às 48 semanas (odds ratio)

	DTG_3TC	DTG_TDF_F TC	DTG_ABC_3 TC	RAL_TDF_F TC	RAL_ABC_3 TC	BIC_TAF_F TC	DTG_TAF_F TC	EFV_TDF_F TC	DRVr_TDF_F TC	DRVr_ABC_3 TC	DRVr_TAF_F TC	RPV_TDF_F TC	EVGc_TAF_F TC	EVGc_TDF_F TC
DTG_3TC	-	1.11 (0.7 1.6)	1.16 (0.6 2.2)	1.11 (0.5 2.2)	1.38 (0.6 3.1)	0.86 (0.3 2.1)	0.47 (0.2 1.3)	1.07 (0.5 2.2)	0.41 (0.1 1.1)	0.73 (0.2 2.0)	0.33 (0.1 1.0)	0.76 (0.3 1.7)	1.80 (0.7 4.4)	1.59 (0.7 3.7)
DTG_TDF_FT C	0.90 (0.6 1.4)	-	1.04 (0.6 1.8)	1.00 (0.5 1.8)	1.25 (0.6 2.5)	0.77 (0.3 1.7)	0.42 (0.2 1.1)	0.96 (0.5 1.8)	0.37 (0.1 0.9)	0.66 (0.2 1.6)	0.29 (0.1 0.9)	0.69 (0.3 1.4)	1.63 (0.7 3.6)	1.44 (0.7 3.0)
DTG_ABC_3 TC	0.87 (0.4 1.7)	0.96 (0.6 1.7)	-	0.96 (0.6 1.6)	1.20 (0.6 2.4)	0.74 (0.4 1.4)	0.41 (0.2 0.9)	0.92 (0.6 1.4)	0.35 (0.1 0.9)	0.63 (0.2 1.6)	0.28 (0.1 0.9)	0.66 (0.4 1.2)	1.56 (0.8 3.0)	1.38 (0.8 2.5)
RAL_TDF_FT C	0.90 (0.4 1.9)	1.00 (0.6 1.8)	1.04 (0.6 1.7)	-	1.25 (0.6 2.5)	0.78 (0.3 1.7)	0.42 (0.2 1.1)	0.96 (0.6 1.5)	0.37 (0.1 1.0)	0.66 (0.2 1.8)	0.29 (0.1 1.0)	0.69 (0.4 1.2)	1.63 (0.8 3.3)	1.44 (0.8 2.7)
RAL_ABC_3T C	0.72 (0.3 1.7)	0.80 (0.4 1.7)	0.83 (0.4 1.7)	0.80 (0.4 1.7)	-	0.62 (0.2 1.6)	0.34 (0.1 1.0)	0.77 (0.4 1.7)	0.30 (0.1 0.9)	0.53 (0.2 1.6)	0.24 (0.1 0.8)	0.55 (0.2 1.3)	1.30 (0.5 3.3)	1.15 (0.5 2.7)
BIC_TAF_FT C	1.17 (0.5 2.9)	1.29 (0.6 3.0)	1.34 (0.7 2.5)	1.29 (0.6 2.9)	1.61 (0.6 4.1)	-	0.55 (0.3 0.9)	1.24 (0.6 2.7)	0.48 (0.1 1.5)	0.84 (0.2 2.7)	0.38 (0.1 1.4)	0.89 (0.4 2.0)	2.09 (0.8 5.2)	1.85 (0.8 4.4)
DTG_TAF_FT C	2.15 (0.8 6.2)	2.37 (0.9 6.4)	2.47 (1.1 5.7)	2.36 (0.9 6.2)	2.96 (1.0 8.7)	1.83 (1.1 3.2)	-	2.27 (0.9 5.8)	0.87 (0.2 3.0)	1.55 (0.4 5.6)	0.70 (0.2 2.8)	1.63 (0.6 4.4)	3.85 (1.3 11)	3.40 (1.2 9.4)
EFV_TDF_FT C	0.94 (0.5 2.0)	1.04 (0.6 2.0)	1.09 (0.7 1.7)	1.04 (0.7 1.7)	1.30 (0.6 2.7)	0.81 (0.4 1.7)	0.44 (0.2 1.1)	-	0.39 (0.1 1.0)	0.69 (0.2 1.9)	0.31 (0.1 1.0)	0.72 (0.5 1.0)	1.69 (1.0 2.8)	1.50 (1.0 2.2)
DRVr_TDF_F TC	2.45 (1.0 6.9)	2.70 (1.1 7.1)	2.82 (1.1 7.7)	2.70 (1.0 7.9)	3.37 (1.1 10)	2.11 (0.7 6.8)	1.15 (0.3 4.1)	2.59 (1.0 7.5)	-	1.78 (0.5 5.6)	0.80 (0.4 1.6)	1.87 (0.7 5.8)	4.42 (1.5 14)	3.90 (1.3 12)
DRVr_ABC_3 TC	1.38 (0.5 4.2)	1.52 (0.6 4.4)	1.59 (0.6 4.7)	1.52 (0.5 4.8)	1.90 (0.6 6.4)	1.19 (0.4 4.1)	0.65 (0.2 2.5)	1.46 (0.5 4.6)	0.56 (0.2 1.8)	-	0.45 (0.1 1.8)	1.05 (0.4 3.5)	2.48 (0.8 8.6)	2.19 (0.7 7.4)
DRVr_TAF_F TC	3.07 (1.0 10)	3.39 (1.1 11)	3.55 (1.1 12)	3.40 (1.0 12)	4.23 (1.2 16)	2.64 (0.7 10)	1.44 (0.4 6.0)	3.27 (1.0 11)	1.25 (0.6 2.4)	2.23 (0.6 8.4)	-	2.35 (0.7 8.6)	5.55 (1.5 21)	4.91 (1.4 18)
RPV_TDF_FT C	1.31 (0.6 3.0)	1.45 (0.7 3.0)	1.51 (0.9 2.6)	1.45 (0.8 2.6)	1.81 (0.8 4.1)	1.12 (0.5 2.6)	0.61 (0.2 1.6)	1.39 (1.0 2.0)	0.54 (0.2 1.5)	0.95 (0.3 2.8)	0.43 (0.1 1.5)	-	2.36 (1.3 4.4)	2.08 (1.2 3.6)
EVGc_TAF_F TC	0.56 (0.2 1.4)	0.61 (0.3 1.4)	0.64 (0.3 1.2)	0.61 (0.3 1.2)	0.77 (0.3 1.9)	0.48 (0.2 1.2)	0.26 (0.1 0.7)	0.59 (0.4 1.0)	0.23 (0.1 0.7)	0.40 (0.1 1.3)	0.18 (0.0 0.7)	0.42 (0.2 0.8)	-	0.88 (0.6 1.2)
EVGc_TDF_F TC	0.63 (0.3 1.5)	0.70 (0.3 1.5)	0.73 (0.4 1.3)	0.70 (0.4 1.3)	0.87 (0.4 2.0)	0.54 (0.2 1.3)	0.29 (0.1 0.8)	0.67 (0.4 1.0)	0.26 (0.1 0.7)	0.46 (0.1 1.4)	0.20 (0.1 0.7)	0.48 (0.3 0.8)	1.13 (0.8 1.5)	-

Estudo 204862 (TANGO)²

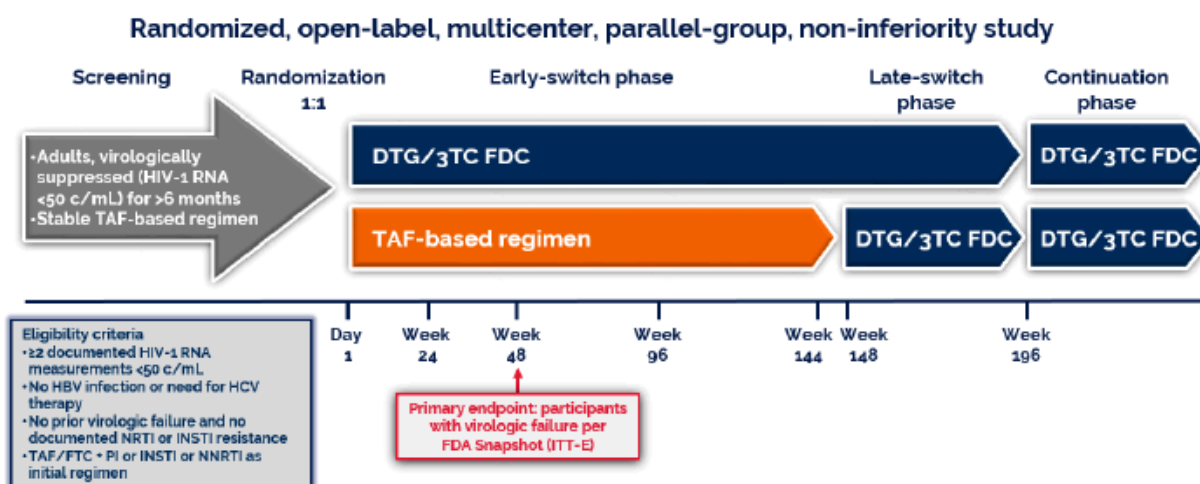
Desenho do estudo

O estudo 204862 (TANGO)² foi um estudo randomizado, de fase 3, aberto, realizado em 134 centros de 10 países (6 países europeus, Portugal não participou), que incluiu 741 doentes adultos com infeção VIH-1, e um VIH-1 RNA com 50 cópias por mililitro ou menos, previamente tratados com um regime tripo com TAF, que foram aleatorizados na relação de 1:1, para receberem uma vez por dia um regime de dose fixa com dolutegravir 50 mg mais lamivudina 300 mg (n=369), ou para continuarem o regime anterior (n= 372), e avaliou a proporção de doentes com VIH-1 RNA superior ou igual a 50 cópias por mililitro (falência virológica) na semana 48. O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido de -4%.

O estudo incluiu um período de screening de até 28 dias, uma fase randomizada early switch entre o dia 1 e a semana 148, uma fase randomizada late switch entre a semana 148 e a semana 200, e uma fase de continuação após a semana 200. O estudo teve início a 18 de janeiro de 2018 e encontra-se ainda a decorrer. Os dados apresentados referem-se à semana 48 (data de corte 20 de maio de 2019).

O desenho do estudo está representado na Figura 16.

Figura 16: desenho do estudo 204862



Critérios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos os doentes tinham de ter pelo menos 18 anos, terem um diagnóstico de infeção VIH-1, terem evidência documentada de pelo menos duas determinações plasmáticas de VIH-1 RNA inferiores a 50 cópias por mililitro no últimos 12 meses, apresentarem um VIH-1 RNA inferiores a 50 cópias por mililitro no screening, e estarem sob terapêutica anti-retroviral ininterrupta há pelo menos 6 meses. Em relação aos regimes prévios, apenas foram incluídos doentes tratados nos últimos 6 meses com um regime triplo com TAF ou doentes que mudaram de um regime com TDF para TAF sem alteração dos outros fármacos, e que receberam TAF pelo menos nos últimos 3 meses. Podiam ser incluídos os doentes que mudaram de um IP potenciado com ritonavir, para o mesmo IP potenciado com cobicistat.

Foram excluídos doentes com mutações de resistência viral major a inibidores nucleósido da transcriptase reversa, inibidores não nucleósido da transcriptase reversa, ou inibidores da protéase.

Foram ainda excluídos os doentes com infeção pelo VIH de estadio 3 de acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (exceto com sarcoma de Kaposi cutâneo), com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) ou doença hepática instável, infeção pelo vírus da hepatite B, necessidade de terapêutica para a hepatite C nas primeiras 48 semanas, presença de sífilis não tratada, ou certas neoplasias presentes. Foram também excluídos os doentes com alterações laboratoriais de grau 4 ou depuração de creatinina inferior a 50 mililitros por minuto.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Trata-se de um estudo randomizado, de fase 3, aberto, que aleatorizou doentes na relação de 1:1, para receberem uma vez por dia um regime de dose fixa com dolutegravir 50 mg mais lamivudina 300 mg (n=369), ou para continuarem o regime anterior (n= 372), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da randomização.

Procedimentos

No estudo 204862, os doentes receberam, por via oral, uma vez por dia, um regime com dolutegravir 50 mg mais lamivudina 300 mg (n=719), ou continuaram o regime anterior (n= 372),

O estudo incluiu um período de screening de até 28 dias, uma fase randomizada early switch entre o dia 1 e a semana 148, uma fase randomizada late switch entre a semana 148 e a semana 200, e uma fase de continuação após a semana 200. O estudo teve início a 18 de janeiro de 2018 e encontra-se ainda a decorrer. Os dados apresentados referem-se à semana 48 (data de corte 20 de maio de 2019).

As visitas tiveram lugar no basal, e semanas 4, 8, 12, 24, 36, e 48. Este relatório inclui os dados até à semana 48.

Foi avaliada a qualidade de vida utilizando o EQ-5D-5L aplicado no basal, e semanas 4, 24 e 48.

Os procedimentos efetuados durante os estudos encontram-se na Tabela 35.



SAÚDE

Procedures	Screening Visit ^a	Open-label Randomised Early Switch Phase															Switch Visit	Withdrawal	Follow-up ^d				
		Baseline / Day 1	Week																				
			4	8	12	24	36	48	60	72	84	96	108 (optional) ^b	120	132 (optional) ^b	144				148 ^c			
HIV associated conditions			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Columbia Suicidality Severity Rating Scale		X ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Symptom Directed Physical Exam ⁱ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
12-lead ECG ^j	X																						
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serious adverse events	X ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Willingness to Switch ^l		X ^l																					
EQ-5D-5 ^m		X	X			X		X				X					X				X		
Laboratory Assessments																							
Quantitative plasma HIV-1 RNA ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
Lymphocyte subset (CD4+ at all visits and CD8+ at Baseline, and Weeks 24, 48, 96, 144 and 196 only)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
Plasma for storage ^o	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
Clinical chemistry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Haematology	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
PT/INR	X																						
Fasting lipids and glucose ^p		X				X		X				X					X				X ^q		

Procedures	Screening Visit ^a	Open-label Randomised Early Switch Phase															Switch Visit	Withdrawal	Follow-up ^d	
		Baseline / Day 1	Week																	
			4	8	12	24	36	48	60	72	84	96	108 (optional) ^b	120	132 (optional) ^b	144				148 ^c
Pharmacokinetic^{ee}																				
Intensive PK sample collection at selected sites for subset of ~30 subjects (Fasting) ^{ee}		X ^{ff}																		
Dispense PK Diary Card to intensive PK sub-set	X																			
Sparse PK sample collection ^{ee}		X ^{gg}	X	X	X	X	X													
Dispense PK Diary Card to Sparse PK subjects	X	X	X	X	X	X														
anti-HBc = antibody to hepatitis B core antigen, anti-HBs = hepatitis B surface antibody, ART = antiretroviral therapy, CDC = Centres for Disease Control and Prevention, DNA = deoxyribonucleic acid, HbA1c = Glycated haemoglobin, HBsAg = hepatitis B surface antigen, HCV = hepatitis C virus, HIV-1 = human immunodeficiency virus type 1, IVRS = interactive voice recognition system, IWRS = interactive web recognition system, PBMC = peripheral blood mononuclear cell, RNA = ribonucleic acid, RPR = rapid plasma reagin																				

Fonte: Extraído de referência 5

A variável de resultado primária foi a proporção de doentes com VIH-1 RNA com mais de 50 cópias por mililitro (falência virológica) na semana 48.

As variáveis de resultado secundárias incluíram a proporção de doentes com VIH-1 RNA com menos de 50 cópias por mililitro na semana 48; proporção de doentes com falência virológica nas semanas 24, 96, e 144; a variação entre o basal e as semanas 24, 48, 96, e 144 na contagem dos valores absolutos de células CD4+; e a progressão da doença (complicações associadas ao VIH, SIDA, ou morte) avaliada nas semanas 24, 48, 96, e 144.

Análise estatística

Estimou-se que seriam necessários 275 doentes por cada braço de tratamento, para demonstrar com um poder de 92%, com um alfa unicaudal de 2,5%, com uma margem de não inferioridade de 4% para a falência virológica, assumindo falência virológica de 2% em cada braço de tratamento. Observou-se um excesso de recrutamento na fase final do estudo, tendo sido randomizados 743 doentes. Este número dava um poder de 97,3% para detetar não inferioridade.

As análises de eficácia foram realizadas na população intention-to-treat exposed (ITTe), que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, analisados de acordo com o tratamento randomizado (independentemente do tratamento recebido). As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo, analisado de acordo com o tratamento recebido. A população per-protocolo foi usada para análises de sensibilidade.

A análise de eficácia primária utilizou o teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado para a classe do terceiro agente no basal (IP, INSTI, ou NNRTI).

Estava planeada uma análise interina na semana 24. A análise primária na semana 48 foi conduzida para avaliar o objetivo primário do estudo.

Os doentes sem critérios para descontinuação do estudo e que permaneciam no estudo foram censurados.

A variação, entre o basal e a semana 48, na contagem de células CD4+ foi analisada com ANCOVA.

Resultados

Fluxo de doentes

Entre 18 de Janeiro de 2018 e 20 de maio de 2019 foram incluídos 743 doentes, 369 doentes alocados ao grupo dolutegravir mais lamivudina (DTG+3TC), e 372 doentes alocados ao grupo controlo.

Globalmente, 27/369 doentes (7%) no grupo DTG+3TC, e 29/372 doentes (8%) no grupo controlo descontinuaram o tratamento.

O fluxo de doentes encontra-se na Tabela 36.

Tabela 36: Fluxo de doentes do estudo 204862 (TANGO)

Number of subjects, n (%)	DTG/3TC FDC	TBR
	(N=369)	(N=372)
Ongoing	342 (93)	343 (92)
Premature Withdrawal	27 (7)	29 (8)
Primary Reason^a/Sub-reason^b for Study Withdrawal		
Adverse Event	13 (4)	2 (<1)
Lack of Efficacy	0	3 (<1)
Insufficient Viral Load Response ^c	0	1 (<1)
Virologic Failure ^d	0	2 (<1)
Protocol Deviation	3 (<1)	2 (<1)
No sub-reasons ^e	0	1 (<1)
Non-Compliance with Protocol Procedures ^f	1 (<1)	0
Non-Compliance with Study Treatment ^{f,g}	2 (<1)	0
Pregnancy	1 (<1)	0
Prohibited Medication Use	0	1 (<1)
Lost to Follow-Up	3 (<1)	5 (1)
Physician Decision	1 (<1)	1 (<1)
Withdrawal by Subject	7 (2)	16 (4)
Burden of Travel or Lack of Access to Travel	1 (<1)	4 (1)
Change in Study Design ^h	0	4 (1)
No Sub-reasons	6 (2)	6 (2)
Subject Relocated	1 (<1)	2 (<1)
Outcome of AEs that Led to Study Withdrawal		
Non-fatal	12 (3)	2 (<1)
Fatal ⁱ	1 (<1)	0

Fonte: Extraído de referência 5

Características basais de doentes

No estudo 204862, os participantes tinham entre 18 e 74 anos (idade mediana 40 anos no grupo DTG/3TC, e 39 anos no grupo controlo), e a maioria era de raça de

branca (79% no grupo DTG/3TC e 77% no grupo controlo), e do sexo masculino (93% no grupo DTG/3TC e 91% no grupo controlo).

As características demográficas da população incluída no estudo 204862 encontram-se na Tabela 37.

Tabela 37: Características demográficas da população do estudo 204862

	DTG/3TC FDC	TBR
	(N=369)	(N=372)
Age (y), median (range)^a	40.0 (20-74)	39.0 (18-73)
Age group (y), n (%)^a		
<35	130 (35)	119 (32)
35-50	160 (43)	161 (43)
≥50	79 (21)	92 (25)
Age group (y), n (%)^a		
<50	290 (79)	280 (75)
≥50	79 (21)	92 (25)
Sex, n (%)		
Female	25 (7)	33 (9)
Male	344 (93)	339 (91)
Ethnicity, n (%)^b		
Hispanic/Latino	70 (19)	66 (18)
Not Hispanic/Latino	299 (81)	306 (82)
Race, n (%)^c		
American Indian or Alaska Native	7 (2)	8 (2)
Asian		
Central/South Asian Heritage	3 (<1)	4 (1)
East Asian Heritage	1 (<1)	1 (<1)
Japanese Heritage	5 (1)	6 (2)
South East Asian Heritage	4 (1)	2 (<1)
Black/African American	51 (14)	58 (16)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1)	3 (<1)
White		
Arabic/North African Heritage	5 (1)	2 (<1)
Mixed White Race	0	1 (<1)
White/Caucasian/European Heritage	291 (79)	286 (77)
Multiple		
Asian and White	0	1 (<1)
Black or African American and White	1 (<1)	0

Fonte: Extraído de referência 5

Basalmente, tinham VIH-1 RNA inferior a 50 cópias por mililitro, 2% dos doentes no grupo DTG+3TC, e 2% dos doentes no grupo controlo. Tinham uma contagem de células CD4+ inferior a 200 por mililitro, 2% dos doentes no grupo DTG+3TC, e 2% dos doentes no grupo controlo. Tinham uma contagem de células CD4+ superior ou igual a 350 por mililitro, 91% dos doentes no grupo DTG+3TC, e 92% dos doentes

no grupo controlo. As características basais dos participantes encontram-se na Tabela 38.

Tabela 38: Características basais dos doentes (população ITT-E)

	DTG/3TC FDC (N=369)	TBR (N=372)
Baseline HIV-1 RNA, n (%)		
<50 c/mL	362 (98)	363 (98)
≥50 c/mL	7 (2)	9 (2)
Baseline CD4+ cell count (cells/mm³)		
n	369	372
Mean (SD)	702.0 (289.23)	726.0 (273.52)
Median (range)	682.0 (133-1904)	720.0 (119-1810)
Baseline CD4+ cell count (cells/mm³), n (%)		
<500	98 (27)	74 (20)
≥500	271 (73)	298 (80)
Baseline CD4+ cell count (cells/mm³), n (%)		
<200	7 (2)	7 (2)
200 - <350	28 (8)	23 (6)
≥350	334 (91)	342 (92)
Baseline CD4+/CD8+ cell count ratio (cells/mm³)		
n	366	371
Mean (SD)	1.028 (0.5101)	1.046 (0.4668)
Median (range)	0.950 (0.16-3.76)	0.960 (0.15-3.07)
Baseline Third Agent, n (%)^a		
NNRTI	51 (14)	48 (13)
INSTI	289 (78)	296 (80)
PI	29 (8)	28 (8)
Hepatitis B & C Test Results, n (%)		
B only	0	1 (<1) ^b
C only	16 (4)	14 (4)
Neither	353 (96)	357 (96)
CDC Category, n (%)		
HIV infection stage 1	255 (69)	259 (70)
HIV infection stage 2	94 (25)	94 (25)
HIV infection stage 3	20 (5)	19 (5)

	DTG/3TC FDC (N=369)	TBR (N=372)
HIV Risk Factors^c, n (%)		
Homosexual contact	301 (83)	297 (82)
Heterosexual contact	65 (18)	68 (19)
Injectable drug use	2 (<1)	4 (1)
Transfusion	1 (<1)	0
Hemophilia-associated injections	0	0
Occupational exposure	3 (<1)	0
Vertical/Perinatal transmission	0	0
Other	2 (<1)	1 (<1)

Fonte: Extraído de referência 5

A medicação antiretroviral que os doentes recebiam à data do screening era semelhante nos dois grupos de tratamento e encontra-se na Tabela 39.

Tabela 39: medicação anti-retro-viral recebida à data do screening

Base Component n (%)	DTG/3TC FDC	TBR
	(N=369)	(N=372)
Any Medication	369 (100)	372 (100)
FTC+TAF+EVG+COBI	243 (66)	249 (67)
FTC+TAF+RPV	41 (11)	44 (12)
FTC+TAF, DTG	36 (10)	41 (11)
FTC+TAF+DRV+COBI	15 (4)	18 (5)
FTC+TAF, RAL	9 (2)	6 (2)
FTC+TAF, DRV+COBI	8 (2)	5 (1)
FTC+TAF, NVP	6 (2)	2 (<1)
FTC+TAF, DRV-COBI	1 (<1)	2 (<1)
FTC+TAF, DRV-RTV	1 (<1)	2 (<1)
FTC+TAF, EFV	2 (<1)	1 (<1)
FTC+TAF, ATV-RTV	2 (<1)	0
FTC+TAF, LPV+RTV	2 (<1)	0
FTC+TAF, RPV	2 (<1)	0
FTC+TAF, ATV-COBI	0	1 (<1)
FTC+TDF+RPV ¹	0	1 (<1)
FTC+TDF, DTG ²	1 (<1)	0

Fonte: Extraído de referência 5

A medicação anti-retroviral suspensa ou mudada no screening encontra-se na Tabela 40.

Tabela 40: Medicação anti-retroviral prévia que foi suspensa ou mudada

SAÚDE

Medication Taken n (%)	DTG/3TC FDC (N=369)	TBR (N=372)
Any Medication	219 (59)	244 (66)
NRTI		
Any Medication	218 (59)	244 (66)
Emtricitabine	216 (59)	244 (66)
Tenofovir disoproxil fumarate	216 (59)	243 (65)
Tenofovir alafenamide	6 (2)	8 (2)
Lamivudine	2 (<1)	2 (<1)
Abacavir	2 (<1)	1 (<1)
Zidovudine	0	1 (<1)
INSTI		
Any Medication	123 (33)	155 (42)
Elvitegravir+Cobicistat	122 (33)	151 (41)
Dolutegravir	1 (<1)	4 (1)
NNRTI		
Any Medication	45 (12)	43 (12)
Rilpivirine	38 (10)	40 (11)
Efavirenz	8 (2)	2 (<1)
Nevirapine	1 (<1)	1 (<1)
PI		
Any Medication	17 (5)	18 (5)
Darunavir-Ritonavir	9 (2)	8 (2)
Darunavir-Cobicistat	4 (1)	4 (1)
Darunavir+Cobicistat	1 (<1)	3 (<1)
Darunavir ¹	0	1 (<1)
Atazanavir ²	1 (<1)	0
Atazanavir-Cobicistat	0	1 (<1)
Atazanavir-Ritonavir	0	1 (<1)
Lopinavir+Ritonavir	1 (<1)	2 (<1)
Ritonavir ^{1,2}	1 (<1)	1 (<1)
Fosamprenavir ²	1 (<1)	0
Indinavir	1 (<1)	0

Fonte: Extraído de referência 5

Exposição ao tratamento

Até à data de cutoff de 20 de maio de 2019, o tempo mediano de exposição ao tratamento foi, nos dois grupos de tratamento, de 337 dias.

Proporção de doentes com VIH-1 RNA ≥ 50 c/mL na semana 48

Na população ITT-E, na semana 48, apresentavam um VIH-1 RNA plasmático superior ou igual a 50 cópias por mililitro, 1/369 doentes (0,3%; IC95% 0,0 a 0,8) no grupo DTG+3TC, e 2/372 doentes (0,5%; IC95% 0,0 a 1,3) no grupo controlo (diferença entre grupos: -0,3; IC95% -1,2 a 0,6; diferença ajustada entre grupos: -0,3; IC95% -1,2 a 0,7), ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% da diferença entre grupos não indica a existência de superioridade.

Proporção de doentes com VIH-1 RNA < 50 c/mL na semana 48

Na população ITT-E, na semana 48, apresentavam um VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 cópias por mililitro, 344/369 doentes (93,2%; IC95% 90,7 a 95,8) no grupo DTG+3TC, e 346/372 doentes (93,0%; IC95% 90,4 a 95,6) no grupo controlo (diferença entre grupos: 0,2; IC95% -3,4 a 3,9; diferença ajustada entre grupos: 0,2; IC95% -3,4 a 3,9).

Variação na contagem de células CD4+ na semana 48

No estudo 204862, na população ITT-E, a variação na contagem de células CD4+, entre o basal e a semana 48, foi de $29,2 \pm 179,5$ (mediana 22,5) no grupo DTG+3TC, e de $-2,4 \pm 179,7$ (mediana 11) no grupo controlo.

Progressão da doença VIH

No estudo 204862, na população ITT-E, até à semana 48, tinham progredido para estadio 3 do CDC ou morrido, 2/369 doentes (<1%) no grupo DTG+3TC (1 doente morreu), e 0/372 doentes (0%) no grupo controlo (0 doentes morreram).

Análises de subgrupos

No estudo 204862, a proporção de doentes com VIH-1 RNA inferior a 50 cópias por mililitro, na semana 48, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos de tratamento em função do terceiro agente no baseline (NNRTI: diferença entre grupos 8,6; IC95% -2,2 a 19,3), contagem de células CD4+ basal (CD4+ <200: diferença entre grupos -14,3; IC95% -40,2 a 11,6), idade, sexo (sexo masculino: diferença entre grupos -0,2; IC95% -3,8 a 3,4), raça (raça branca: diferença entre grupos -0,2; IC95% -4,0 a 3,6), ou classificação VIH CDC (estadio 3: -4,7; IC95% -21,3 a 11,8).

Qualidade de vida (EQ-5D)

No estudo TANGO, não se observaram diferenças na qualidade de vida, utilizando o EQ-5D, até à semana 48, entre o grupo DTG+3TC e o grupo controlo (Tabela 41).

Tabela 41: Qualidade de vida até à 48 semanas (EQ-5D)

	Treatment	Mean (SD) Score at Visit	N	n	Adjusted Mean (SE) ^a Change from Baseline	Difference vs TBR ^b	95% CI for Treatment Difference	P-Value
Utility Score								
Baseline	DTG/3TC FDC	0.9497 (0.09500)	369	369	NA	NA	NA	NA
	TBR	0.9483 (0.08755)	372	372	NA			
Week 4	DTG/3TC FDC	0.9551 (0.09482)	369	360	0.0049 (0.00390)	-0.0020	(-0.0122, 0.0081)	0.693
	TBR	0.9560 (0.08627)	372	364	0.0070 (0.00339)			
Week 24	DTG/3TC FDC	0.9525 (0.09691)	369	364	0.0029 (0.00383)	-0.0017	(-0.0119, 0.0085)	0.741
	TBR	0.9542 (0.08611)	372	370	0.0046 (0.00352)			
Week 48	DTG/3TC FDC	0.9533 (0.09165)	369	364	0.0037 (0.00407)	0.0015	(-0.0094, 0.0123)	0.792
	TBR	0.9519 (0.08857)	372	370	0.0023 (0.00373)			
Thermometer Score								
Baseline	DTG/3TC FDC	87.5 (11.32)	369	369	NA	NA	NA	NA
	TBR	87.5 (12.21)	372	371	NA			
Week 4	DTG/3TC FDC	88.7 (11.28)	369	360	1.0 (0.45)	-0.5	(-1.8, 0.7)	0.420
	TBR	89.0 (11.84)	372	364 ^c	1.6 (0.45)			
Week 24	DTG/3TC FDC	88.7 (11.08)	369	364	1.2 (0.49)	-0.1	(-1.4, 1.2)	0.879
	TBR	88.8 (11.37)	372	370 ^c	1.3 (0.44)			
Week 48	DTG/3TC FDC	88.7 (11.39)	369	364	1.1 (0.52)	-0.5	(-1.9, 0.8)	0.414
	TBR	89.2 (10.71)	372	370 ^c	1.7 (0.43)			

Fonte: Extraído de referência 5

Observaram-se eventos adversos em 295/369 doentes (80%) no grupo DTG+3TC, e em 292/371 doentes (79%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos em 21/369 doentes (6%) no grupo DTG+3TC, e em 16/371 doentes (4%) no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 9/369 doentes (2%) no grupo DTG+3TC, e em 1/371 doentes (<1%) no grupo controlo.

O número de eventos adversos, por graus de severidade, observados no estudo 204862 encontram-se na Tabela 42.

Tabela 42: Nº de eventos adversos por grau de severidade (TANGO)

	DTG/3TC FDC N=369 n (%)	TBR N=371 n (%)
Any event	295 (80)	292 (79)
Grade 1	102 (28)	94 (25)
Grade 2	170 (46)	177 (48)
Grade 3	19 (5)	15 (4)
Grade 4	3 (<1)	6 (2)
Grade 5	1 (<1) ^a	0

Fonte: Extraído de referência 5

Os eventos adversos mais frequentes ($\geq 2\%$) observados até às 48 semanas no estudo TANGO encontram-se na Tabela 43.

Tabela 43: eventos adversos mais frequentes observados até às 48 semanas (TANGO)

Preferred Term	DTG/3TC FDC N=369 n (%)	TBR N=371 n (%)
Any Grade 2-5 event	193 (52)	198 (53)
Nasopharyngitis	20 (5)	14 (4)
Upper respiratory tract infection	12 (3)	21 (6)
Syphilis	18 (5)	7 (2)
Back pain	8 (2)	13 (4)
Headache	12 (3)	8 (2)
Bronchitis	5 (1)	12 (3)
Diarrhoea	7 (2)	10 (3)
Pharyngitis	11 (3)	4 (1)
Vitamin D deficiency	9 (2)	6 (2)
Anal chlamydia infection	6 (2)	8 (2)
Gastroenteritis	3 (<1)	9 (2)
Proctitis gonococcal	8 (2)	2 (<1)

Fonte: Extraído de referência 5

6. Avaliação da evidência por outcome

O benefício adicional do regime DTG+3TC foi analisado para cada outcome.

Supressão virológica (VIH-1 RNA <50c/mL)

Globalmente, não se observaram diferenças entre grupos em relação à supressão virológica, tanto em doentes naïves como em doentes em tratamento. Na análise agrupada dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2, na população naïve, e na comparação DTG+3TC vs DTG+TDF/FTC, uma contagem de células CD4+ no baseline inferior a 200 células por mililitro esteve associada a uma maior resposta virológica no grupo DTG+TDF/FTC do que no grupo DTG+3TC (CD4+ \leq 200: diferença entre grupos -18,0; IC95% -34,1 a -1,9),

Contagem de células CD4+

Não se observaram diferenças entre grupos na variação da contagem de células CD4+ até às 96 semanas nos doentes naïves, e até às 48 semanas em doentes previamente tratados.

Qualidade de vida

Não se observaram diferenças entre grupos na qualidade de vida até às 96 semanas nos doentes naïves, e até às 48 semanas em doentes previamente tratados.

Infeções oportunistas

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome infeções oportunistas.

Mortalidade

Observou-se apenas um pequeno número de mortes (4 mortes).

Em relação à incidência de eventos adversos, o regime DTG+3TC mg mostrou ser comparável em relação a todos os comparadores.

Eventos adversos graves

Em relação à incidência de eventos adversos graves, o regime DTG+3TC mg mostrou ser comparável em relação a todos os comparadores.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Em relação à descontinuação do tratamento por eventos adversos graves, o regime DTG+3TC mg mostrou ser comparável em relação a todos os comparadores.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito (Tabelas 44 a 46).

Em doentes naïves, e na comparação DTG+3TC vs DTG+TDF/FTC a qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os outcomes. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Na população experimentada, e na comparação DTG+3TC vs comparadores (regime triplo incluindo TAF), a qualidade da evidência foi classificada como baixa para o outcome qualidade de vida, e como moderada para todos os outcomes. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada.

Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Concluiu-se confiança moderada na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Em doentes naïves, na comparação DTG+3TC vs todos os comparadores definidos na Tabela 22, a qualidade da evidência foi classificada como baixa para todos os outcomes. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.

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

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional de lamivudina mais dolutegravir, na indicação “para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH1) em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de lamivudina mais dolutegravir numa única população (doentes adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg, com infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH1), sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina), em que a intervenção era lamivudina mais dolutegravir, e os comparadores regimes triplos com 2 NITR e 1 NNTR ou 1 inibidor da integrase ou 1 inibidor da protease potenciado.

Notou-se que, para a população naive, a empresa submeteu dois estudos randomizados, em dupla ocultação, comparando DTG+3TC vs DTG+TDF/FTC (estudos GEMINI-1 e GEMINI-2), e uma revisão sistemática comparando DTG+3TC com um conjunto de 13 regimes terapêuticos triplos que se encontram descritos na Tabela XXX. Na população experimentada, a empresa submeteu um estudo randomizado (estudo TANGO), aberto que comparou DTG+3TC com regimes triplos contendo TAF. Considerou-se todos os estudos relevantes para a presente avaliação.

Os estudos 204861 (GEMINI-1) e 205543 (GEMINI-2)² foram dois estudos randomizados, com um desenho idêntico, de fase 3, em dupla ocultação, que incluíram 1441 doentes adultos com infeção VIH-1, e um VIH-1 RNA com 500.000 cópias por mililitro ou menos, não previamente tratados, que foram aleatorizados

na relação de 1:1, para receberem uma vez por dia um regime com dolutegravir 50 mg mais lamivudina 300 mg (n=719), ou um regime com dolutegravir 50 mg mais tenofovir disoproxil fumarato 300 mg e emtricitabina 200 mg e avaliou a proporção de doentes com VIH-1 RNA inferior a 50 cópias por mililitro. O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido de -10%. Os resultados dos estudos mostram a existência de não inferioridade.

No estudo 204861 (GEMINI-1), na população ITT-E, na semana 48, apresentavam um VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 cópias por mililitro 320/356 doentes (90%; IC95% 86,8 a 93,0) no grupo DTG+3TC, e 332/358 doentes (93%; IC95% 90,0 a 95,4) no grupo DTG+TDF/FTC (diferença entre grupos: -2,8; IC95% -7,0 a 1,3; diferença ajustada entre grupos: -2,6; IC95% -6,7 a 1,5), ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% da diferença entre grupos não indica a existência de superioridade.

No estudo 205543 (GEMINI-2), na população ITT-E, na semana 48, apresentavam um VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 cópias por mililitro, 335/360 doentes (93%; IC95% 90,4 a 95,7) no grupo DTG+3TC, e 337/359 doentes (94%; IC95% 91,4 a 96,4) no grupo DTG+TDF/FTC (diferença entre grupos: -0,8; IC95% -4,4 a 2,8; diferença ajustada entre grupos: -0,7; IC95% -4,3 a 2,9), ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% da diferença entre grupos também não indica a existência de superioridade.

Ainda na população naive, a empresa submete uma revisão sistemática e meta-análise em rede comparando dolutegravir + lamivudina com 13 regimes terapêuticos triplos: 1. dolutegravir+tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 2. dolutegravir+ abacavir/lamivudina; 3. raltegravir+tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 4. raltegravir+abacavir/lamivudina; 5. bictegravir+tenofovir alafenamida/emtricitabina; 6. dolutegravir+ tenofovir alafenamida/emtricitabina; 7. efavirenz+ tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 8. darunavir potenciado por ritonavir+tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 9. darunavir potenciado por ritonavir+abacavir/lamivudina; 10. darunavir potenciado por ritonavir+ tenofovir alafenamida/emtricitabina; 11. Rilpivirina+ tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 12. Elvitegravir cobicistat+ tenofovir alafenamida/emtricitabina; 13- Elvitegravir cobicistat+ tenofovir disoproxil

fumarato /emtricitabina. Globalmente, observa-se comparabilidade entre o regime duplo e os regimes triplos em relação à remissão virológica, variação da contagem de células CD4+, eventos adversos, e eventos adversos graves.

Em relação à população experimentada, o estudo 204862 (TANGO) foi um estudo randomizado, de fase 3, aberto, que incluiu 741 doentes adultos com infeção VIH-1, e um VIH-1 RNA com 50 cópias por mililitro ou menos, previamente tratados com um regime triplo com TAF, que foram aleatorizados na relação de 1:1, para receberem uma vez por dia um regime de dose fixa com dolutegravir 50 mg mais lamivudina 300 mg (n=369), ou para continuarem o regime anterior (n= 372), e avaliou a proporção de doentes com VIH-1 RNA superior ou igual a 50 cópias por mililitro (falência virológica) na semana 48. O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido de -4%. O estudo demonstrou não inferioridade do regime duplo em comparação com o regime triplo, em relação à falência virológica. Na verdade, na população ITT-E, na semana 48, apresentavam um VIH-1 RNA plasmático superior ou igual a 50 cópias por mililitro, 1/369 doentes (0,3%; IC95% 0,0 a 0,8) no grupo DTG+3TC, e 2/372 doentes (0,5%; IC95% 0,0 a 1,3) no grupo controlo (diferença entre grupos: -0,3; IC95% -1,2 a 0,6; diferença ajustada entre grupos: -0,3; IC95% -1,2 a 0,7), ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% da diferença entre grupos não indica a existência de superioridade.

O estudo TANGO sugeriu também que na população experimentada o regime duplo parece ser não inferior ao regime triplo em relação à supressão virológica. Efetivamente, na população ITT-E, na semana 48, apresentavam um VIH-1 RNA plasmático inferior a 50 cópias por mililitro, 344/369 doentes (93,2%; IC95% 90,7 a 95,8) no grupo DTG+3TC, e 346/372 doentes (93,0%; IC95% 90,4 a 95,6) no grupo controlo (diferença entre grupos: 0,2; IC95% -3,4 a 3,9; diferença ajustada entre grupos: 0,2; IC95% -3,4 a 3,9). No entanto, trata-se de um endpoint secundário, não tendo o estudo sido desenhado para ter poder estatístico para avaliar este outcome.

Contudo, a evidência submetida levantou algumas preocupações.

Na população naive, com contagem de células CD4+ inferiores a 200 células por mililitro, o regime DTG+3TC pare ser menos eficaz que o regime triplo. Embora se trate de uma análise de subgrupos, a conclusão é reforçada pelo facto de este

resultado se observar no estudo GEMINI-2 e no resultado agregado dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2.

No conjunto da evidência submetida (estudos GEMINI-1, GEMINI-2, e TANGO) foi pequeno o número de mortes observadas (4 mortes).

Existe também alguma incerteza sobre a comparabilidade das populações incluídas nos estudos da meta-análise em rede. Nalguns casos as características basais parecem divergir de forma significativa, não sendo apresentadas de forma comparativa, e não havendo qualquer avaliação sobre quais as características que são modificadores do efeito do tratamento. Este facto diminui a confiança nas estimativas de efeito do tratamento.

9. Valor terapêutico acrescentado

Analizou-se o benefício adicional de lamivudina mais dolutegravir, na indicação “para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH1) em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina”.

Concluiu-se que DTG+3TC é comparável a 12 regimes terapêuticos triplos: 1. dolutegravir+tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 2. dolutegravir+ abacavir/lamivudina; 3. raltegravir+tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 4. raltegravir+abacavir/lamivudina; 5. bictegravir+tenofovir alafenamida/emtricitabina; 6. dolutegravir+ tenofovir alafenamida/emtricitabina; 7. darunavir potenciado por ritonavir+tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 8. darunavir potenciado por ritonavir+abacavir/lamivudina; 9. darunavir potenciado por ritonavir+ tenofovir alafenamida/emtricitabina; 10. Rilpivirina+ tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 11. Elvitegravir cobicistat+ tenofovir alafenamida/emtricitabina; 12. Elvitegravir cobicistat+ tenofovir disoproxil fumarato /emtricitabina.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Dois estudos randomizados, com um desenho idêntico, de fase 3, em dupla ocultação, que incluiu 1441 doentes adultos com infeção VIH-1, e um VIH-1 RNA com 500.000 cópias por mililitro ou menos, não previamente tratados, que foram aleatorizados na relação de 1:1, para receberem uma vez por dia um regime com dolutegravir 50 mg mais lamivudina 300 mg (n=719), ou um regime com dolutegravir 50 mg mais tenofovir disoproxil fumarato 300 mg e emtricitabina 200 mg, mostrou que DTG+3TC é não inferior a DTG+TDF/FTC em relação à remissão virológica.
- Uma revisão sistemática e meta-análise em rede que comparou DTG+3TC com 13 regimes terapêuticos triplos, sugeriu comparabilidade em relação à remissão virológica.
- Um estudo randomizado, de fase 3, aberto, que incluiu 741 doentes adultos com infeção VIH-1, e um VIH-1 RNA com 50 cópias por mililitro ou menos, previamente tratados com um regime triplo com TAF, que foram aleatorizados na relação de 1:1, para receberem uma vez por dia um regime de dose fixa com dolutegravir 50 mg mais lamivudina 300 mg (n=369), ou para continuarem o regime anterior (n= 372), mostrou não inferioridade em relação a falência virológica.

Na população naive, com contagem de células CD4+ inferiores a 200 células por mililitro, o regime DTG+3TC parece ser menos eficaz que o regime triplo.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas considerada na avaliação Farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Dovato é inferior ao custo da terapêutica alternativa

11. Conclusões

Analisou-se o benefício adicional de lamivudina mais dolutegravir, na indicação “para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH1) em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina”.

Concluiu-se que DTG+3TC é comparável a 12 regimes terapêuticos triplos: 1. dolutegravir+tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 2. dolutegravir+abacavir/lamivudina; 3. raltegravir+tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 4. raltegravir+abacavir/lamivudina; 5. bictegravir+tenofovir alafenamida/emtricitabina; 6. dolutegravir+ tenofovir alafenamida/emtricitabina; 7. darunavir potenciado por ritonavir+tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 8. darunavir potenciado por ritonavir+abacavir/lamivudina; 9. darunavir potenciado por ritonavir+ tenofovir alafenamida/emtricitabina; 10. Rilpivirina+ tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; 11. Elvitegravir cobicistat+ tenofovir alafenamida/emtricitabina; 12. Elvitegravir cobicistat+ tenofovir disoproxil fumarato /emtricitabina.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Dois estudos randomizados, com um desenho idêntico, de fase 3, em dupla ocultação, que incluiu 1441 doentes adultos com infeção VIH-1, e um VIH-1 RNA com 500.000 cópias por mililitro ou menos, não previamente tratados, que foram aleatorizados na relação de 1:1, para receberem uma vez por dia um regime com dolutegravir 50 mg mais lamivudina 300 mg (n=719), ou um regime com dolutegravir 50 mg mais tenofovir disoproxil fumarato 300 mg e emtricitabina 200 mg, mostrou que DTG+3TC é não inferior a DTG+TDF/FTC em relação à remissão virológica.

- Uma revisão sistemática e meta-análise em rede que comparou DTG+3TC com 13 regimes terapêuticos triplos, sugeriu comparabilidade em relação à remissão virológica.
- Um estudo randomizado, de fase 3, aberto, que incluiu 741 doentes adultos com infeção VIH-1, e um VIH-1 RNA com 50 cópias por mililitro ou menos, previamente tratados com um regime triplo com TAF, que foram aleatorizados na relação de 1:1, para receberem uma vez por dia um regime de dose fixa com dolutegravir 50 mg mais lamivudina 300 mg (n=369), ou para continuarem o regime anterior (n= 372), mostrou não inferioridade em relação a falência virológica.

Na população naive, com contagem de células CD4+ inferiores a 200 células por mililitro, o regime DTG+3TC parece ser menos eficaz que o regime triplo.

Na avaliação económica, foi realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica face ao respetivo comparador selecionado, traduzida numa redução do custo de tratamento em conformidade com previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual

12. Referências bibliográficas

1. Alves CL, Rocha P. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Lamivudina + dolutegravir. INFARMED IP. 4 de Novembro de 2019);
2. Clinical Study Report. Study 204861. A phase III, randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment naïve adults – Week 96. 23 September 2019 / Cahn P et al. Dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicenter, double-blind, randomized, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet 2019; 393(10167): 143-155;

3. Clinical Study Report. Study 205543. A phase III, randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment naïve adults – Week 96. 23 September 2019 / Cahn P et al. Dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicenter, double-blind, randomized, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet 2019; 393(10167): 143-155;
4. Final Study Report. Study 209425. Network meta-analysis of efficacy and safety/tolerability of DTG+3TC versus 3-drug antiretroviral regimens in treatment naïve human immunodeficiency virus type 1 positive patients. 10 January 2019;
5. Clinical Study Report. Study 204862. A phase phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed – Week 48. 23 September 2019.

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo outcomes	Outros					
Supressão virológica VIH-1 RNA <50 cópias/mL	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	moderada	crítico	2
Contagem de linfócitos T-CD4	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	moderada	importante	2
Aparecimento de mutações primárias	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	moderada	importante	2
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	moderada	crítica	2
Aparecimento de infeções oportunistas	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítica	0
Mortalidade	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	moderada	crítico	2
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	moderada	importante	2
Eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	moderada	crítico	2
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	moderada	crítico	2

* 17% dos doentes no grupo DTG+3TC e 12% no grupo DTG+TDF/FTC descontinuaram precocemente o tratamento

Tabela 44: Tabela perfil de evidência por *outcome* (doentes com infeção HIV-1 previamente não tratados. Comparação DTG+3TC vs DTG + TDF/FTC)

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo outcomes	Outros					
Supressão virológica VIH-1 RNA <50 cópias/mL	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Não	Não	baixa	crítico	14
Contagem de linfócitos T-CD4	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	baixa	importante	14
Aparecimento de mutações primárias	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		importante	14
Qualidade de vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítica	14
Aparecimento de infeções oportunistas	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítica	14
Mortalidade	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	14
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	baixa	importante	14
Eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	baixa	crítico	14
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	14

* Comparabilidade entre as populações incluídas nos estudos não foi demonstrada

Tabela 45: Tabela perfil de evidência por outcome (doentes com infeção HIV-1 previamente não tratados. Comparação DTG+3TC vs regimes triplos da Tab. 22)

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo outcomes	Outros					
Supressão virológica VIH-1 RNA <50 cópias/mL	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Não	Não	moderada	crítico	14
Contagem de linfócitos T-CD4	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Não	Não	moderada	importante	14
Aparecimento de mutações primárias	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Não	Não	moderada	importante	14
Qualidade de vida	Sim	Não**	Não	Não	Sim*	Não	Não	baixa	crítica	14
Aparecimento de infeções oportunistas	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítica	14
Mortalidade	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Não	Não		crítico	14
Eventos adversos	Sim	Não**	Não	Não	Sim*	Não	Não	moderada	importante	14
Eventos adversos graves	Sim	Não**	Não	Não	Sim*	Não	Não	moderada	crítico	14
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	Sim	Não**	Não	Não	Sim*	Não	Não	moderada	crítico	14

* Análise interina às 24 semanas, mas análises não foram ajustadas para multiplicidade

** Estudo aberto

Tabela 46: Tabela perfil de evidência por outcome (doentes com infeção HIV-1 previamente tratados. Comparação DTG+3TC vs regimes triplos com TAF)

