

Biktarvy[®] (bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida) no tratamento de HIV-1 em pacientes virologicamente suprimidos e com doença renal crônica

Cliente: Gilead Sciences

Versão: 15 de abril de 2021

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

BIKTARVY® (BICTEGRAVIR/ENTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA) NO TRATAMENTO DE HIV-1 EM PACIENTES VIROLOGICAMENTE SUPRIMIDOS E COM DOENÇA RENAL CRÔNICA.

Elaborado por Sense Company em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Biktarvy®, conforme solicitação da Gilead Sciences, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Abril de 2021.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

TÍTULO: Biktarvy® (bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida) no tratamento de HIV-1 em pacientes virologicamente suprimidos e com doença renal crônica.

ÓRGÃO FINANCIADOR:

AUTORES: Leticia Dias¹, Gabriel Marasco², Laura Murta³ e Roberta Arinelli⁴.

REVISORES:

¹ Farmacêutica, epidemiologista na Sense Company.

² Biomédico, analista de projetos na Sense Company.

³ Biomédica, gerente de projetos na Sense Company.

⁴ Médica, diretora médica na Sense Company.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo

Título/pergunta: Biktarvy® (bictegravir[BIC]/entricitabina [FTC]/tenofovir alafenamida [TAF]) em *switch* é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica, frente aos regimes disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) contendo darunavir (DRV)?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) é um comprimido de dose fixa contendo um inibidor de integrase (INI) (BIC) e dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) (FTC e TAF), e é indicado para o tratamento de adultos e pediátricos (com ≥ 6 anos e com peso corporal ≥ 25 kg) com infecção pelo HIV-1 sem evidências, presentes ou passadas, de resistência à classe dos INI, FTC ou tenofovir (TFV). Dadas as limitações dos tratamentos atualmente disponíveis no SUS para pacientes com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica, é necessário que o SUS contemple alternativas terapêuticas capazes de oferecer um melhor perfil de toxicidade e de complexidade do tratamento, de forma a facilitar a adesão terapêutica, garantido a supressão virológica de pacientes com doença renal crônica que já estão sendo tratados com DRV. O DRV é um inibidor de protease (IP) que apesar de possuir um perfil de segurança renal melhor que fármacos da mesma classe, apresenta importante interação medicamentosa e pode ser usado em associação a um fármaco contraindicado a pacientes com insuficiência renal.

População-alvo: Pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica

Tecnologia: Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) em *switch*.

Comparadores: Regimes de tratamento contendo DRV.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida até março de 2021 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *Centre for Reviews and Dissemination*. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foi incluído um ensaio clínico randomizado que avaliou BIC/FTC/TAF frente a um regime de IP com booster. Os pacientes randomizados para o grupo IP deveriam permanecer em seu regime de tratamento original. Com base nos dados de baseline, foi possível inferir que 53% dos pacientes nesse grupo foram tratados com regimes contendo DRV, sendo 8% com booster de cobicistate (COBI) e 46% com booster de ritonavir. Os resultados deste estudo indicaram que BIC/FTC/TAF foi não inferior aos regimes com IP para o desfecho supressão virológica (≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1) em 48 semanas (diferença entre os grupos de -0,0% [IC 95,002%: -2,5 a 2,5]; p-valor=1,00). De forma similar, BIC/FTC/TAF apresentou não inferioridade para os desfechos proporção de pacientes com < 50 cópias/mL de RNA HIV-1 e proporção de pacientes com < 20 cópias/mL de RNA HIV-1. Ainda, a variação média na contagem de células CD4 a partir do *baseline* até a semana 48 não diferiu significativamente entre os grupos, apesar de mostrar-se numericamente maior com o uso de BIC/FTC/TAF. Em termos de segurança, ambos os regimes de tratamento foram bem tolerados, sendo os eventos adversos principalmente de gravidade leve a moderada.

Qualidade da evidência principal:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Proporção de pacientes com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1	<input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input checked="" type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Proporção de pacientes com < 50 cópias/mL de RNA HIV-1	<input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input checked="" type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Proporção de pacientes com < 20 cópias/mL de RNA HIV-1	<input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input checked="" type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Varição da contagem de células CD4	<input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input checked="" type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Segurança	<input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input checked="" type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa

Síntese de informações econômicas: A análise econômica conduzida baseou-se em um modelo de custo-minimização para avaliar os custos relacionados ao tratamento em um horizonte temporal de um ano. O resultado da análise mostra que comparado a determinados esquemas terapêuticos Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) possui um custo incremental, entretanto contra o esquema abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) + DRV/r, existe uma economia de recursos. Ainda, a análise de impacto orçamentário conduzida mostrou que não existirá custo incremental para a incorporação de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) ao SUS com o preço proposto para incorporação.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	9
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE FIGURAS	14
1 CONTEXTO	15
1.1 Objetivo do parecer	15
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	15
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	18
2.1 Visão geral da doença	18
2.2 Epidemiologia.....	19
2.3 Manifestações clínicas.....	20
2.4 Diagnóstico.....	21
2.5 Impacto da doença.....	22
2.6 Tratamento.....	23
Ministério da Saúde (2018).....	23
2.7 Necessidades médicas não atendidas.....	31
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	34
3.1 Posologia e modo de administração	34
3.2 Mecanismo de ação	34
3.3 Preço proposto para incorporação	35
3.4 Posicionamento do medicamento no mercado atual.....	35
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	36
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	37
5.1 Questão do Estudo	37
5.1.1 Intervenção	37
5.1.2 População	38
5.1.3 Comparação	38
5.2 Estratégia de Busca	38
5.2.1 Fontes de dados	38
5.2.2 Vocabulário controlado.....	39
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	43

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

5.4	Critérios de qualidade	44
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	44
5.4.2	Qualidade da evidência	44
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	45
5.5.1	Seleção dos artigos.....	45
5.5.2	Descrição dos estudos selecionados	46
5.5.3	Análise da qualidade da evidência	50
5.5.4	Resumo das características dos estudos incluídos.....	51
5.6	Outras evidências científicas	53
5.7	Resultados da busca realizada (estudos econômicos)	69
5.7.1	Seleção dos artigos.....	69
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	70
6.1	Objetivo	70
6.2	População alvo	70
6.3	Horizonte de tempo	70
6.4	Perspectiva	70
6.5	Comparadores	70
6.6	Desconto	71
6.7	Desfechos	71
6.8	Modelo econômico	71
6.9	Dados de eficácia.....	72
6.9.1	Incidência de eventos adversos	72
6.9.2	Acompanhamento do paciente.....	72
6.10	Padrão do uso de recursos e custos.....	73
6.10.1	Custo dos tratamentos ativos	73
6.10.2	Custo do manejo dos eventos adversos.....	75
6.10.3	Custo de acompanhamento dos pacientes.....	75
6.11	Resultados	76
7	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	78
7.1	População elegível.....	78
7.2	Participação de mercado (<i>market-share</i>).....	79
7.3	Tratamentos ponderados de darunavir	80

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

7.4	Análise de impacto orçamentário	80
7.4.1	Custo dos tratamentos ativos	81
8	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE (ATS)	82
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	83
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO BIKTARVY® E BULA DO MEDICAMENTO	94
	ANEXO 2. PREÇO CMED – BIKTARVY®	95
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	96
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	97
	ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD <i>CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	98
	ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS	99
	ANEXO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	100
	ANEXO 8. MICROCUSTEIO	102
	ANEXO 9. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	109

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antirretroviral
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BIC	Bictegravir
BIC/FTC/TAF	Bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida
COBI	Cobicistate
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DALY	Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade
DP	Desvio padrão
DOR	Doravirina
DRV	Darunavir
DRV/c	Darunavir/cobicistate
DRV/r	Darunavir com <i>booster</i> ritonavir
DTG	Dolutegravir
DTG/ABC/3TC	Dolutegravir/abacavir/lamivudina
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EFV	Efavirenz
EFV/TDF/FTC	Efavirenz/fumarato de tenofovir desoproxila/entricitabina
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EVG	Elvitegravir
ETR	Etravirina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTC	Entricitabina
HBV	Vírus da hepatite B

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

HCV	Hepatite C
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
HIV-SI	<i>HIV-Symptom Index</i>
IB	Imunoblot
IBR	Imunoblot rápido
IC	Intervalo de confiança
IIFT	Inibidor da integrase para transferência de fita
INI	Inibidor de integrase
IP	Inibidor de protease
ITRN	Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRN/ITRNT	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
LT-CD4+	Linfócitos T CD4 positivos
MVC	Maraviroque
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
PVHIV	Pessoa vivendo com HIV
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
r	Ritonavir
RAL	Raltegravir
RB	Regime de <i>baseline</i>
RPV/TAF/FTC	Rilpivirina/tenofovir alafenamida/entricitabina
RPV/TDF/FTC	Rilpivirina/fumarato de tenofovir desopoxila/entricitabina
SF-36	<i>Short Form-36</i>
SRA	Síndrome Retroviral Aguda
SUS	Sistema Único de Saúde

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

TAF	Tenofovir alafenamida
TARV	Terapia com antirretrovirais
TDF	Fumarato de tenofovir desopoxila
TFV	Tenofovir
TPV	Tipranavir
TR	Transcriptase reversa
UNAIDS	<i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
WB	Western blot
WPAI	<i>Work Productivity and Activity Impairment—General Health</i>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Manifestações clínicas características das fases de infecção pelo HIV. Adaptado de Ministério da Saúde, 2018. (3)	21
Tabela 2. Recomendações de TARV inicial alternativa para adultos. Ministério da Saúde, 2018. (3)	24
Tabela 3. Esquema de falha de tratamento para terapia de segunda linha de pacientes adultos. Ministério da Saúde, 2018. (3)	24
Tabela 4. Esquemas de tratamento inicial em crianças e adolescentes. Ministério da Saúde, 2018. (4)	25
Tabela 5. Ajuste de dose em pacientes com disfunção renal. Adaptado do Ministério da Saúde, 2018. (3)	27
Tabela 6. Nefrotoxicidade associada ao uso de antirretrovirais. <i>European AIDS Clinical Society</i> , 2019. (34)	29
Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO.	37
Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca.	40
Tabela 9. Estratégias de busca.	42
Tabela 10. Estudos incluídos para análise.....	46
Tabela 11. Resultados virológicos na semana 48. Daar, 2018. (54).....	47
Tabela 12. Resumo dos eventos adversos. Daar, 2018. (54)	49
Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência.....	50
Tabela 14. Resumo dos estudos incluídos para análise.....	51
Tabela 15. Desfechos virológicos na semana 48. Molina, 2018. (56)	55
Tabela 16. Eventos adversos na semana 48. Molina, 2018. (56)	57
Tabela 17. Desfechos virológicos na semana 48. Kityo, 2019. (60)	62
Tabela 18. Eventos adversos na semana 48. Kityo, 2019. (60)	64
Tabela 19. Eventos adversos na semana 48. Maggiolo, 2019. (62)	68
Tabela 20. Eventos adversos incluídos na análise.....	72
Tabela 21. Acompanhamento dos pacientes infectados com HIV em TARV.....	72
Tabela 22. Custos dos medicamentos por comprimido considerados na análise.	74
Tabela 23. Custos dos tratamentos mensais utilizados na análise.	74
Tabela 24. Custos do manejo dos eventos adversos.	75
Tabela 25. Custos do acompanhamento dos pacientes.....	75

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Tabela 26. Resultados da análise de custo-minimização.	76
Tabela 27. População elegível do Impacto Orçamentário.	79
Tabela 28. <i>Market-share</i> utilizado na análise de impacto orçamentário.	79
Tabela 29. Custo ponderado de tratamento utilizando DRV.	80
Tabela 30. Resultado da análise de impacto orçamentário (em reais).....	80
Tabela 31. Recomendações por agências de avaliação de ATS. (74,75).....	82

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Troca de esquemas após falha, por faixa etária. Ministério da Saúde, 2018. (4)	26
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança com base na estratégia de busca.	45
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança com base na estratégia de busca.	69
Figura 4. Resultados da análise de sensibilidade univariada.	81
Figura 5. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 Development Group, 2019. (53).....	97

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Biktarvy® (bictegravir [BIC]/entricitabina [FTC]/tenofovir alafenamida [TAF]) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1):

Como *switch* em pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1, sem evidências, presentes ou passadas, de resistência à classe dos inibidores da integrase, entricitabina ou tenofovir, virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-minimização de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) como *switch* após darunavir (DRV) em pacientes com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O HIV é um vírus pertencente à família Retroviridae capaz de infectar todas as células CD4+. Como resultado desta infecção há destruição deste tipo de célula ou elas se tornam incapazes de executar suas funções, o que afeta o sistema imune dos pacientes. (1)

Pacientes não tratados evoluem para imunodeficiência, o que resulta em infecções, cânceres e outras doenças oportunistas que um sistema imune saudável estaria capacitado a combater. O estágio mais avançado da infecção por HIV é a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS/SIDA), que se caracteriza por ser fatal em caso de ausência de tratamento. (1)

O uso de terapia com antirretrovirais (TARV) aumentou a sobrevivência dos indivíduos infectados pelo HIV, porém, essa redução nas taxas de mortalidade foi acompanhada por um aumento de outras doenças relacionadas, como por exemplo, a doença renal crônica. Assim, a infecção por HIV pode ser associada a diferentes formas de comprometimento renal, incluindo envolvimento diretamente associado com a infecção viral ou resposta imune e também relacionado ao

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

tratamento. A prevalência da doença renal crônica associada ao HIV varia geograficamente e depende da definição utilizada. (2)

De modo geral, recomenda-se que o uso de TARV em pacientes com doença renal crônica seja realizado cuidadosamente, evitando medicamentos nefrotóxicos, ajustando a dose, com redução ou aumento do período de administração. (2)

Atualmente no Brasil, o Ministério da Saúde possui dois Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados em 2018 e que orientam o tratamento da infecção por HIV em adultos e em crianças e adolescentes. (3,4) Especificamente para pacientes com doença renal crônica, o PCDT recomenda a avaliação da função renal por meio da estimativa da taxa de filtração glomerular e exame do sedimento urinário. Para o manejo desse paciente são descritas algumas recomendações, como por exemplo, o monitoramento anual da função renal em pacientes estáveis, com aumento da frequência de controle para três a seis meses em caso de uso de tenofovir (TDF) ou outras drogas nefrotóxicas, estimativa da taxa de filtração glomerular <60 ml/min ou risco aumentado para doença renal. (3,4)

Segundo o PCDT, dentre os medicamentos que não apresentam necessidade de ajuste da dose em pacientes com disfunção renal estão os inibidores de protease (IPs). (3) De uma forma geral, os IPs apresentam como principal limitação a ocorrência de eventos adversos (EAs) em longo prazo como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e doenças cerebrovasculares. (5,6) A exposição a esta classe também está associada a maior risco de doença renal crônica leve. (7) Entretanto, um dos IPs que parece apresentar melhor perfil de segurança renal é o DRV. (8) Entre 2018 e 2019, 4% dos pacientes com HIV tratados no SUS receberam um esquema formado por DRV/r + lamivudina (3TC) + TDF. (9)

Apesar do melhor perfil de segurança renal, DRV tem sua ação limitada pela ocorrência de interações medicamentosas com outros tratamentos (10), o que pode impactar negativamente seu uso em pacientes com comorbidades. Outra limitação é o uso em associação com TDF, um pró-fármaco do tenofovir (TFV), que leva a toxicidade renal e óssea quando em alta concentração plasmática. Assim, pacientes com HIV que utilizam TARV por tempo prolongado no SUS estão susceptíveis a tal toxicidade, demandando uma alternativa terapêutica com melhor perfil de segurança em longo prazo que também possa atender a pacientes que já apresentam algum impacto renal e ósseo. (11,12)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Neste contexto, Biktarvy® (BIC/FTC/TAF), um comprimido de dose fixa que contempla um inibidor de integrase (INI) (BIC) e dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) (FTC e TAF) apresenta-se como uma opção capaz de aumentar a adesão dos pacientes ao simplificar o tratamento em um único comprimido, agregado a um perfil de segurança renal melhor tolerado. O melhor perfil de segurança renal de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) se justifica pela presença de TAF no lugar do TDF. O TAF é um pró-fármaco fosfonoamidato do TFV que apresenta maior estabilidade plasmática que TDF, o que leva a maior entrega de TFV intracelularmente. Com isso, há uma redução de 90% na concentração plasmática de TFV em comparação com o TDF e provavelmente permite o desenvolvimento de formulações de menor concentração e redução de EAs relacionados ao metabolismo renal. (11,12)

A incorporação de novos tratamentos como o Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) ao rol de terapias disponíveis no SUS, configura então uma nova alternativa terapêutica para pacientes com HIV-1 com doença renal crônica e que usam regimes contendo DRV.

Sendo assim, o objetivo deste dossiê é fornecer evidências necessárias que suportem a incorporação de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) após *switch* de regimes contendo DRV em pacientes com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

O HIV é um vírus pertencente à família Retroviridae que infecta todas as células CD4+, inclusive linfócitos T *helper*, macrófagos, células dendríticas e astrócitos. Isto ocorre, pois, a glicoproteína gp120 do vírus HIV se liga ao receptor CD4 da célula hospedeira. Tal infecção acaba por destruir ou impedir a execução das funções destas células, afetando o sistema imune dos pacientes infectados. (1)

O genoma do HIV é constituído por duas fitas simples e idênticas de RNA que se encontram no interior do núcleo da partícula viral. O genoma do provírus do HIV-1 é sintetizado a partir da transcrição reversa do genoma do RNA viral em DNA, pela degradação do RNA e pela integração do DNA fita dupla do HIV-1 ao genoma humano. (13)

O HIV é capaz de entrar no corpo humano através de membranas mucosas intactas, pele ou mucosas lesadas ou eczematosas, ou ainda por inoculação parenteral. Desta forma, a troca de fluidos corporais de indivíduos infectados como sangue, leite materno, sêmen e secreções vaginais podem transmitir o HIV. São fatores de risco para a doença: contato sexual desprotegido, compartilhamento de agulhas contaminadas, seringas e outros dispositivos perfurantes, transfusão de sangue, transplante tissular, procedimentos médicos que envolvem perfuração com dispositivos não esterilizados, possuir outra doença sexualmente transmissível. Profissionais da saúde podem também adquirir HIV por meio de acidentes de trabalho com agulhas contaminadas. (1,13)

O curso da doença, em indivíduos não tratados, possui como principal resultado a imunodeficiência, deixando o paciente mais suscetível a uma vasta gama de infecções, cânceres e outras doenças oportunistas que um sistema imune saudável poderia combater. A AIDS é o estágio avançado da infecção por HIV, que pode levar entre 2 a 15 anos para se desenvolver. Esta síndrome é caracterizada por ser uma condição potencialmente fatal, em caso de ausência de administração de TARV. (1)

O HIV é classificado em dois tipos: HIV-1 e HIV-2. Apesar de compartilharem diversas similaridades, como arranjo dos genes, modo de transmissão, mecanismo de replicação e

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

consequências clínicas. Em comparação com o HIV-1, o HIV-2 progride para o estágio de imunodeficiência mais lentamente, ou seja, pacientes com HIV-2 possuem uma tendência menor a progressão para o estado grave da doença. A distribuição geográfica entre os dois vírus também é diferente, uma vez que a infecção por HIV-1 ocorre globalmente e o HIV-2 é restritamente encontrado na África Ocidental e em comunidades que possuem conexões socioeconômicas com a África Ocidental, como Portugal. A diferença entre a distribuição dos dois vírus se dá devido à alta transmissibilidade do HIV-1. (14)

A infecção por HIV possui relação com muitas enfermidades renais, seja pela patologia da doença ou pelo tratamento contra o vírus. Diferentes tipos de nefropatia têm sido descritas desde 1984, dentre as quais encontram-se a insuficiência renal, a proteinúria, a lesão renal aguda, a doença renal crônica e a toxicidade renal. Apesar de o mecanismo de ação que leva os pacientes com HIV à doença renal não estar bem estabelecido, sabe-se que a doença renal se tornou uma importante causa de mortalidade em pacientes com HIV. (2,15–17)

2.2 Epidemiologia

Segundo estimativas do *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS), o número de pessoas vivendo com HIV em 2018 no mundo foi de 37,9 milhões (variando de 32,7 milhões a 44,0 milhões). Deste total, 1,7 milhões eram crianças menores de 15 anos de idade. Segundo a análise, a América Latina ocupa o quinto lugar entre as oito regiões avaliadas pelo UNAIDS, onde 1,9 milhões de pessoas vivem com o HIV no mesmo período. Ao todo, 1,7 milhões (de 1,4 milhões a 2,3 milhões) de indivíduos foram recém-infectados pelo vírus em 2018 no mundo. (18)

Em relação a AIDS, foram registradas 770.000 mortes relacionadas à síndrome em 2018 no mundo, sendo o leste e sul da África as regiões com maior volume de mortes (310.000 casos). A América Latina registrou 35.000 mortes relacionadas à AIDS no mesmo ano. (18)

No Brasil, o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde registrou um total de 300.496 casos de infecção por HIV de 2007 até junho de 2019. A região do país que notificou o maior número de casos foi a Sudeste, registrando um total de 136.902 (45,6%) casos, seguida da região Sul (60.470 indivíduos [20,1%]), Nordeste (55.050 [18,3%]), Norte (26.055 indivíduos [8,7%]) e

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Centro-Oeste (21.979 [7,3%]). Entre 1980 a junho de 2019 foram registrados 966.058 casos de AIDS, e entre 2014 e 2019, foram registrados, em média, 39 mil novos casos por ano. (19)

Ainda, é possível observar uma queda no número anual de casos de AIDS desde 2013, quando 42.934 casos foram registrados, enquanto o ano de 2018 atingiu 37.161 ocorrências. A distribuição de registros de AIDS foi mais concentrada nas regiões Sudeste e Sul, sendo 51,3% e 19,9% do total dos casos, respectivamente. As proporções de casos nas regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste foram de 16,1%, 6,6% e 6,1% do total, respectivamente. (19)

2.3 Manifestações clínicas

O curso da infecção pelo vírus do HIV, ou seja, desde a fase aguda até a avançada, apresenta diversas manifestações clínicas. O tempo estimado entre infecção e surgimento dos sintomas é estimado em aproximadamente 10 anos. (3)

A fase aguda da infecção por HIV se dá nas primeiras semanas após o contato com o vírus, sendo caracterizada pela replicação intensiva desse micro-organismo dentro dos tecidos linfoides. O conjunto de manifestações clínicas características da infecção aguda do HIV é denominado de Síndrome Retroviral Aguda (SRA) e suas principais características estão descritas na Tabela 1. (3)

A SRA é caracterizada por ser autolimitada, tendo duração de três a quatro semanas. A progressão rápida da doença pode estar associada à persistência e intensidade de algumas manifestações clínicas. Linfadenopatia, letargia e astenia são manifestações consideradas prolongadas, uma vez que podem persistir por vários meses. (3)

As demais fases da evolução da doença são a latência e a AIDS. Os principais sintomas destas fases estão descritos na tabela abaixo. Destaca-se ainda que a AIDS é definida pelo aparecimento de neoplasias específicas (como sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino) e infecções oportunistas. (3,20)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Tabela 1. Manifestações clínicas características das fases de infecção pelo HIV. Adaptado de Ministério da Saúde, 2018. (3)

Fase da infecção	Manifestações clínicas
Fase aguda/Síndrome Retroviral Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas comuns: febre alta, sudorese, linfadenomegalia (principalmente cadeias cervicais anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar), esplenomegalia, letargia, astenia, anorexia e depressão; • Sintomas digestivos: náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso e úlceras orais; • Sintomas neurológicos: cefaleia e cefaleia. Sintomas raros incluem meningite asséptica, neurite periférica sensitiva ou motora, paralisia do nervo facial e Síndrome de Guillan-Barré.
Latência clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatia pode persistir após fase aguda; • Presença de plaquetopenia, anemia (normocrônica e normocítica) e leucopenias leves; • Recorrência de infecções, geralmente bacterianas. Com a progressão, observa-se resposta tardia à antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas; • Progressão da infecção: maior frequência de febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga, diarreia crônica, alterações neurológicas, infecções bacterianas, lesões orais, herpes zoster; • Com a progressão da infecção também há diminuição na contagem de LT-CD4+ (entre 200 e 300 células/mm³); • Manifestação de preditores para evolução para AIDS: leucoplasia oral pilosa, diarreia crônica febre de origem indeterminada, candidíase oral;
AIDS	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestação de infecções oportunistas: pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. • Aparecimento de neoplasias como sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin e câncer de colo uterino, em mulheres jovens (contagem de LT-CD4+: < 200 células/mm³); • Pode causar danos a órgãos como miocardiopatia, nefropatia e neuropatia.

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; HIV: vírus da imunodeficiência humana; LT-CD4+: linfócitos T CD4 positivos.

2.4 Diagnóstico

Segundo o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças do Ministério da Saúde de 2018, o diagnóstico de HIV pode ser realizado por imunoenaios, testes rápidos, testes complementares (western blot – WB, imunoblot – IB e imunoblot rápido – IBR) e testes moleculares. Tais testes podem ser realizados com amostras de sangue e/ou fluido oral.

(21)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

2.5 Impacto da doença

A infecção por HIV afeta negativamente pacientes, sociedade e sistemas de saúde em diversos âmbitos, impactando negativamente na produtividade, na perda de qualidade de vida e na economia. (22–27)

Apesar da redução da mortalidade do HIV, provocada pelo impacto do uso de TARV, sua infecção é a 12ª e 13ª causa global de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY, do inglês *Disability-Adjusted Life Years*) em mulheres e homens, respectivamente, no ano de 2017. (27) Em estudo que avaliou a carga de diversas doenças no Brasil entre 1990 e 2016, a infecção por HIV/AIDS saiu da 18ª posição no ano de 1990 para a 12ª posição em 2016 no ranking das principais causas de anos de vida perdidos, com uma variação média ajustada pela idade de 11,4 anos de vida perdidos (intervalo de confiança [IC 95%]: 8,9 a 14,1). (22)

O HIV também impacta negativamente na qualidade de vida de seus portadores. A maioria dos pacientes com HIV/AIDS enfrenta depressão, ansiedade, estigma da doença, abuso de substâncias, pobreza, e crenças populares que afetam não só o aspecto físico da qualidade de vida relacionada à saúde desses pacientes, mas também o mental e o social. (23,24) De fato, muitos pacientes que vivem com HIV/AIDS acham desafiador cuidar de tarefas diárias, participar de atividades físicas moderadas ou vigorosas ou ter energia ou vitalidade suficientes para se envolverem em atividades sociais enquanto lidam com sua doença. (23)

Os custos diretos associados a infecção por HIV envolvem, principalmente, a TARV, os custos de hospitalização, custos ambulatoriais e de consultas primárias, e de diagnóstico. Os custos anuais estimados em 2010 na Espanha para o tratamento por paciente foi de EUR 11.638 (desvio padrão [DP]: EUR 3.756). Na Alemanha, o custo aproximado anual no mesmo ano foi de EUR 32.110 (DP: EUR 6.960). Adicionalmente, no Reino Unido o custo estimado para o tratamento de indivíduos com HIV por paciente-ano foi de GBP 25.340 (DP: GBP 14.549). (25)

De acordo com dados extraídos do *Global Burden of Disease* de 2016, elaborado pelo *Institute for Health Metrics and Evaluation*, o custo total direcionado a HIV/AIDS em 2016 no Brasil foi de USD 2.532,5 milhões (IC 95%: 1.544,6 a 4.250,3), com a cotação do dólar de 2018. Desse total, 61,7% (IC 95%: 44,9% a 71,0%) correspondem a gastos com cuidados de saúde e tratamento de HIV/AIDS. Adicionalmente, os custos totais registrados do governo para HIV/AIDS foram de USD

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

2.163,6 milhões (IC 95%: 1.490,5 a 2.868,7), de acordo com a cotação do dólar americano de 2018. (26)

Especificamente para pacientes com doença renal e HIV, observa-se uma elevada mortalidade. (2) Em estudo conduzido em 1.283 pacientes com HIV em Porto Rico, 25,2% dos pacientes foram a óbito durante o seguimento (entre 1998 e 2006), sendo a mortalidade mais alta em pacientes com doença renal (15,9 mortes por 100 anos de seguimento) quando comparado a pacientes sem doença renal (5,7 mortes por 100 anos de seguimento). Ainda, na análise bivariada, pacientes com doença renal tiveram maior chance de morte que aqueles sem (*odds ratio* [OR]: 5,2 [IC 95%: 2,18 a 12,48]). (28)

2.6 Tratamento

Ministério da Saúde (2018)

O Ministério da Saúde disponibiliza dois PCDT para populações distintas de PVHIV: um para o manejo da infecção pelo HIV em adultos e o outro para o manejo em crianças e adolescentes. (3,4)

Em relação ao tratamento da infecção por HIV em adultos, a terapia inicial, necessariamente, inclui uma associação de três antirretrovirais (ARVs): dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN/ITRNt) - 3TC e TDF – em combinação com um INI–DTG. Adultos em situação de coinfeção de tuberculose e HIV, mulheres vivendo com HIV com a possibilidade de engravidar ou gestantes não se aplicam a esse esquema. (3) Em novembro de 2019, uso de DTG 50 mg em dose dobrada em associação em uso concomitante com rifampicina foi recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em substituição ao raltegravir, para o tratamento de pacientes com coinfectados com HIV e tuberculose (HIV-TB). Ainda, o uso de DTG em pacientes gestantes vivendo com HIV foi recomendado pela CONITEC. (29,30)

Adicionalmente, caso o paciente apresente intolerância ou contraindicação ao uso de DTG, este deve ser substituído por efavirenz (EFV). As demais recomendações para casos de intolerância ou contraindicações estão descritas na Tabela 2. (3)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Tabela 2. Recomendações de TARV inicial alternativa para adultos. Ministério da Saúde, 2018.

(3)

Situação	Conduta
Intolerância ou contraindicação ao DTG	Substituir o DTG ¹ por EFV
Contraindicação ao TDF²	<ul style="list-style-type: none"> Se teste HLA-B*5701 negativo, substituir TDF por ABC³ Se teste HLA-B*5701 positivo ou intolerância ao ABC, substituir o TDF por AZT
Intolerância ao EFV na coinfeção TB-HIV	Substituir o EFV por RAL

¹Realizar exame de genotipagem pré-substituição pelo EFV, de forma a ajustar o esquema terapêutico posteriormente, se houver necessidade (não postergar a troca pela indisponibilidade imediata do resultado do exame). ²Em pacientes com infecção crônica ativa pelo HBV, deve-se substituir o TDF por outro fármaco ativo contra o HBV. ³O ABC deve ser usado com precaução em pessoas com RCV alto (escore de Framingham >20%). A associação ABC + 3TC + EFV também deve ser usada com precaução quando CV >100.000 cópias/mL. 3CT: lamivudina; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; TDF: fumarato de tenofovir desoproxila; EFV: efavirenz; RAL: raltegravir; DTG: dolutegravir; HBV: vírus da hepatite B; RCV: risco cardiovascular CV: carga viral; TARV: terapia antirretroviral.

Para pacientes adultos que falharam com a terapia proposta inicialmente, a segunda linha de tratamento da infecção por HIV depende do esquema administrado em primeira linha. As principais classes envolvidas no esquema de resgate após falha de primeira linha são os ITRN, inibidor de protease/ritonavir (IP/r) e INI. Os esquemas de tratamento propostos estão representados na Tabela 3.

Tabela 3. Esquema de falha de tratamento para terapia de segunda linha de pacientes adultos. Ministério da Saúde, 2018. (3)

Falha inicial	Opções de esquema de resgate
2 ITRN + ITRNN	2 ITRN + IP/r
	IP/r + INI
	1 ou 2 ITRN + IP/r + INI
2 ITRN + IP/r	2 ITRN + IP/r
	1-2 ITRN + IP/r + INI

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

2 ITRN + INI	2 ITRN + IP/r
	1 ou 2 ITRN + IP/r + droga ativa de outra classe

ITRN: inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; INI: inibidor de integrase; IP: inibidor de protease; r: ritonavir.

Já o tratamento inicial em crianças e adolescentes é composto por duas opções terapêuticas para cada faixa etária e englobam um ITRN e um terceiro agente ARV (Tabela 4). (4)

Tabela 4. Esquemas de tratamento inicial em crianças e adolescentes. Ministério da Saúde, 2018. (4)

Faixa etária	Início de tratamento			
	Preferencial		Alternativo	
	ITRN	3º ARV	ITRN	3º ARV
14 dias a 3 meses	AZT + 3TC	LPV/r	AZT + 3TC	NVP
3 meses a 2 anos	ABC ¹ + 3TC	LPV/r	AZT + 3TC	NVP
2 anos a 3 anos	ABC ¹ + 3TC	RAL	AZT + 3TC	NVP
3 anos a 12 anos	ABC ¹ + 3TC	RAL	AZT + 3TC TDF ² + 3TC	EFV
Acima de 12 anos	TDF ² + 3TC	DTG	ABC ¹ + 3TC AZT + 3TC	EFV

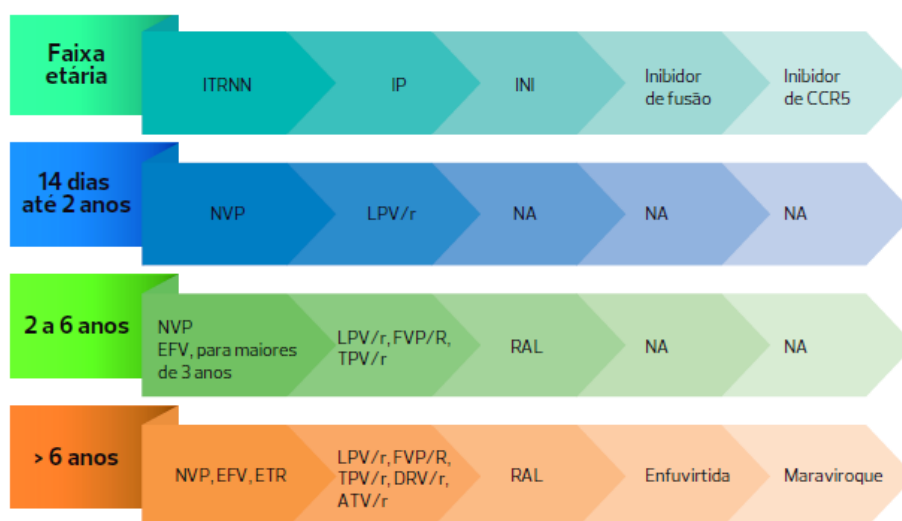
ITRN: inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ARV: antirretroviral; 3CT: lamivudina; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; LPV/r: lopinavir com *booster* de ritonavir; TDF: fumarato de tenofovir disoproxila; RAL: raltegravir; DTG: dolutegravir; NVP: nevirapina; EFV: efavirenz; TARV: terapia antirretroviral. ¹ Indicar ABC após resultado de exame de HLA*B5701. A indisponibilidade do resultado do exame não deve postergar o início da TARV, podendo-se iniciar o tratamento com esquema alternativo. ²Pacientes com ≥35kg.

O tratamento pós falha em pacientes pediátricos obedece aos esquemas determinados na Figura 1. As orientações para a troca de tratamento são:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

- Se o esquema inicial for composto por 2 ITRN + 1 IP é permitido e abordar a primeira falha com a troca por 2 ITRN + 1 INI ou 1 ITRNN, dependendo da faixa etária e genotipagem;
- Se o esquema inicial for composto por 2 ITRN + 1 INI, a troca pode ser para 2 ITRN + 1 IP ou 1 ITRNN, dependendo da faixa etária;
- Em crianças expostas a nevirapina (NVP) no período neonatal, e que receberam esquema inicial com 2 ITRN + 1 IP/r, deve-se realizar a troca para 2 ITRN + 1 INI. Caso não seja possível utilizar INI, pode-se utilizar ITRNN. (4)



ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; IP: inibidor de protease; INI: inibidor de integrase; CCR5: correceptor de quimiocina R5; NVP: nevirapina; LPV/r: lopinavir com *booster* de ritonavir; EFV: efavirenz; ETR: etravirina; FVP/r: fosamprenavir com *booster* de ritonavir; DRV/r: darunavir com *booster* de ritonavir; ATV/r: atazanavir com *booster* de ritonavir; RAL: raltegravir; TPV/r: tipranavir com *booster* de ritonavir; NA: não se aplica.

Figura 1. Troca de esquemas após falha, por faixa etária. Ministério da Saúde, 2018. (4)

Especificamente para pacientes com doença renal crônica, definida como anormalidade na estrutura ou função do rim presente por mais de três meses, com implicações para a saúde, o PCDT recomenda que, na abordagem inicial da infecção pelo HIV, todos os pacientes sejam avaliados quanto à função renal por meio da estimativa da taxa de filtração glomerular e exame do sedimento urinário. (3)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Ainda, o PCDT recomenda que o ajuste de dose dos ARVs seja realizado conforme a Tabela 5.

Tabela 5. Ajuste de dose em pacientes com disfunção renal. Adaptado do Ministério da Saúde, 2018. (3)

	TFGe (mL/min) ^(a)	
	≥50	30-49
ABC	300mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose
3TC	300mg 1x/dia	150mg 1x/24h
TDF ^(c)	300mg 1x/dia	300mg 1x/48h
AZT	300mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose
ABC/3TC	Usar drogas individualmente	
AZT/3TC	Usar drogas individualmente	
TDF/FTC	300/200mg 1x/dia	300/200mg 1x/48h
EFV	600mg 1x/dia	Sem necessidade de ajuste de dose
ETV	200mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose
NVP	200mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose
ATV/r ^(d)	300/100mg 1x/dia	Sem necessidade de ajuste de dose ^(e)
DRV/r	800/100mg 1x/dia 600/100mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(e)
LPV/r	400/100mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(e)
TPV/r	500/200mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(e)
RAL	400mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(e)
DTG	50 mg 1x/dia	Sem necessidade de ajuste de dose
MVC (sem inibidor de CYP3A4) ^(f)	300mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

MVC (com inibidor de CYP3A4)

Se TFG <80mL/min, 150mg 1x/dia

3CT: lamivudina; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; TDF: fumarato de tenofovir desoproxila; EFV: efavirenz; RAL: raltegravir; DTG: dolutegravir; ARV: antirretroviral; /r: *booster* de ritonavir; ETV: elvitegravir; NVP: nevirapina; ETR: etravirina; DRV: darunavir; MCV: maraviroque; TGFe: taxa de filtração glomerular estimada.

(a) Usar a fórmula de Cockcroft-Gault: clearance de creatinina; Homem: clearance de creatinina = $[(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)}] / (\text{creatinina sérica} \times 72)$; Mulher: clearance de creatinina = $[(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)}] / (\text{creatinina sérica} \times 72) \times 0,85$. (c) Após diálise. (d) Associado à nefrotoxicidade; considerar outro ARV em caso de doença renal pré-existente. (e) Dados disponíveis limitados para pessoas com insuficiência renal; a análise farmacocinética sugere não ser necessário ajuste de dose. (f) Usar com cautela se TFG <30mL/min.

Para o uso de TDF, especificamente, o PCDT destaca que pacientes com redução da estimativa da taxa de filtração glomerular em 25% da basal ou abaixo de 60 mL/minuto/1,73m² devem ter esse agente substituído por outra alternativa terapêutica. (3)

Em pacientes pediátricos, a experiência ainda é limitada, sendo observado que a ocorrência de tubulopatia renal proximal, síndrome da Fanconi e comprometimento da taxa de filtração glomerular tem acompanhado o aumento do uso de TDF. (4) O monitoramento do paciente em uso de TDF deve ser realizado com exames de função renal a cada seis meses, sendo a descontinuação do tratamento o manejo dessa intercorrência. (4)

De uma forma geral, as recomendações da OMS inicialmente publicadas em 2016 e atualizadas em 2019 são similares às do PCDT, focando principalmente no uso de múltiplos comprimidos. Quanto ao paciente com doença renal crônica, destaca-se que o TDF não deve ser utilizado em pacientes com estimativa da taxa de filtração glomerular de <50 mL/min. (31,32)

Já os *guidelines do Department of Health & Human Services USA* e da *European AIDS Clinical Society* publicados em 2018 e 2019, respectivamente, dão mais ênfase ao tratamento em combinação e dose fixa e com esquemas de tratamento mais modernos como BIC/TAF/FTC. (33,34) Para pacientes com doença renal, o *guideline* europeu recomenda a substituição de TDF por TAF ou um medicamento não tenofovir para pacientes com estimativa da taxa de filtração glomerular menor ou igual a 60 mL/minuto (Tabela 6). (33) Já o *guideline* americano recomenda que, de modo geral, TDF seja evitado. (34)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Tabela 6. Nefrotoxicidade associada ao uso de antirretrovirais. *European AIDS Clinical Society, 2019.* (33)

Anormalidades renais*	Antirretrovirais	Manejo
<p>Tubulopatia proximal com qualquer combinação de:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proteinúria: fita reagente de urina ≥ 1, ou aumento confirmado de P/C > 15 mg / mmol⁽ⁱ⁾ 2. Declínio progressivo em eTFG e eTFG ≤ 90 mL/min⁽ⁱⁱ⁾ 3. Fosfatúria⁽ⁱⁱⁱ⁾: hipofosfatemia confirmada secundária ao aumento de fosfato na urina 4. Glucosúria em não diabéticos 	TDF**	<p>Substituir o TDF por medicamento sem tenofovir ou TAF *** se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinúria tubular documentada e/ou glicosúria • Declínio progressivo na eTFG e nenhuma outra causa • Hipofosfatemia confirmada de origem renal e nenhuma outra causa • Osteopenia/osteoporose na presença de vazamento aumentado de fosfato na urina
<p>Nefrolitíase:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cristalúria 2. Hematúria^(iv) 3. Leucocitúria 4. Dor no quadril 5. Insuficiência renal aguda 	<p>IDV</p> <p>ATV</p> <p>(DRV)</p>	<p>Considerar parar o IDV/ATV se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pedras renais confirmadas • Dor lombar recorrente +/- hematúria
<p>Nefrite intersticial:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Declínio progressivo em eTFG⁽ⁱⁱ⁾ 2. Proteinúria tubular⁽ⁱⁱⁱ⁾/hematúria 3. Eosinofilúria (se aguda) 4. Leukocyte casts 	<p>IDV</p> <p>ATV</p>	<p>Considerar parar o IDV/ATV se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Declínio progressivo na eTFG e nenhuma outra causa

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Declínio progressivo na estimativa da taxa de filtração glomerular, mas nenhuma das opções acima ^(v)

TDF
PI/r**

Considerar interromper os fármacos antirretrovirais com potencial nefrotoxicidade se:

- Declínio progressivo na eTFG e nenhuma outra causa ^(v)

* O uso de DTG, RPV, COBI e PI/r está associado a um aumento na creatinina sérica/redução da estimativa da taxa de filtração glomerular (10-15 mL/min/1,73m²) devido à inibição dos transportadores tubulares proximais de creatinina sem prejudicar a filtração glomerular real: considere um novo ponto de ajuste após 1-2 meses.

** TAF mostrou menores eventos adversos renais relacionados ao tenofovir devido à menor exposição sistêmica ao tenofovir. Estudos de mudança de TDF para TAF e certos IPs sugerem reversão potencial de toxicidade renal, no entanto, faltam estudos de longo prazo com TAF.

*** Particularmente se a estimativa da taxa de filtração glomerular > 30 mL/min, pois há dados limitados sobre o uso de TAF com eTFG ≤ 30 mL/min, e os resultados de longo prazo são desconhecidos.

TDF: tenofovir desopoxila; eTFG: taxa de filtração glomerular estimada; TAF: tenofovir alafenamida; IDV: indinavir; ATV: atazanavir DRV: darunavir; PI/r: inibidores da protease farmacologicamente potencializados com ritonavir; DRC: doença renal crônica; TRP: tubulopatia renal proximal; P/C: razão proteína/creatinina na urina.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

2.7 Necessidades médicas não atendidas

O HIV leva a doenças renais seja por questões relacionadas a patologia da doença ou pelo uso de TARV. Estima-se que a chance de morte em pacientes com HIV doença renal é cerca de cinco vezes maior que em pacientes com HIV sem este tipo de complicação. Dentre as nefropatias que acometem o paciente com HIV está a doença renal crônica. (2,15–17,28)

Atualmente, o SUS possui esquemas terapêuticos para adultos e crianças e que contemplam a terapia inicial e a terapia de resgate. (3,4) Especificamente para pacientes com algum tipo de disfunção renal, inclusive doença renal crônica, o PCDT recomenda ajuste de dose de acordo com o medicamento utilizado, e contraindicação ao uso de TDF em pacientes com disfunção renal pré-existente, taxa de filtração glomerular <60 mL/minuto ou insuficiência renal. (3,4)

Dentre os ARVs disponíveis no SUS e que não possuem necessidade de ajuste da dose em pacientes com disfunção renal estão os IPs. (3) Esta classe de medicamentos é um dos componentes da TARV altamente ativa, e seu uso também está associado a importantes EAs em longo prazo como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e doenças cerebrovasculares. (5,6) Como o HIV deve ser tratado por toda a vida, a ocorrência de toxicidade em tão longo prazo pode limitar a aplicação desta terapia. Outros EAs que podem ocorrer em um período menor de uso de IPs são febre, náusea, vômito, diarreia, fadiga, cefaleia, dor abdominal e *rash*. (5,6) Ainda, há relato na literatura de que a exposição aos IPs com *booster* de ritonavir leva a chance 1,19 vezes maior de ocorrência de doença renal crônica leve (OR: 1,19 [IC 95%: 1,03 a 1,39]). (7)

Dentre os IPs disponíveis no SUS, DRV apresenta o melhor perfil de segurança renal. (8) Dados do Relatório de Monitoramento Clínico do HIV (2019) estimou que 4% dos pacientes com HIV tratados no SUS em 2018 e 2019 recebiam um esquema formado por DRV/r + 3TC + TDF. (9) Este esquema, apesar de eficaz, apresenta como principal limitação o uso de TDF, que é contraindicado para pacientes com disfunção renal. (3,4)

O TDF é indicado na maioria dos regimes de tratamento inicial no SUS, sendo um pró-fármaco que é convertido a TFV, que é então metabolizado intracelularmente a tenofovir difosfato, este sim o anábólito ativo. Destaca-se que o TFV é transportado ativamente do plasma para as células do túbulo proximal causando nefrotoxicidade. Assim, apesar de apresentar um bom perfil de segurança, há relatos na literatura de aumento de níveis de creatinina e da presença de

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

toxicidade renal (inclusive síndrome de Fanconi) associados ao uso do TDF e justificados pela alta concentração plasmática de TFV. (11,12) Adicionalmente, a administração de TDF também foi relacionada a uma redução na densidade mineral óssea, em comparação com outros ITRN. Uma vez que a utilização de TARV ocorre, em sua maioria, a longo prazo, um medicamento com um perfil de segurança que impacte minimamente na saúde do paciente torna-se prioridade. (12)

Outro aspecto relevante dentro do contexto da terapia do HIV é a promoção de boa adesão ao tratamento, uma vez que a baixa adesão é um dos principais determinantes de falha virológica, que está associada a maior mortalidade. (3,35–37) Em estudo conduzido na Bahia, pacientes com HIV que evoluíram ao óbito apresentavam carga viral significativamente maior e contagem de células CD4 significativamente menor que aqueles indivíduos que sobreviveram (carga viral média: 49.192,4 *versus* 26.389,3; p-valor<0,01; contagem de células CD4 média: 127,6 *versus* 303,3; p-valor<0,01). (37)

Uma das barreiras a adesão à TARV e que favorece a falha virológica é a barreira farmacológica, pela toxicidade do tratamento e pela complexidade do regime terapêutico. (36) Atualmente, a coadministração de agentes ARVs é consolidada como a principal opção de manejo terapêutico para PVHIV. (38) Entretanto, a administração de múltiplos comprimidos pode impactar na adesão por elevar a complexidade da terapia. (36) Uma solução para este problema é a apresentação em regimes de combinação em dose fixa, que apresentam um impacto positivo nos desfechos clínicos de PVHIV (38), tendo como principais vantagens a simplicidade, conveniência e adesão ao tratamento proposto. Outra vantagem dos regimes de comprimido único é a eliminação do risco da não adesão seletiva dos componentes presentes nos esquemas de tratamento. (39) Outra característica negativa do tratamento que impacta na adesão, é a toxicidade. Os diferentes EAs provocam um importante desconforto nos pacientes, resultando em diminuição da adesão ou descontinuação do tratamento. (35,40)

Com base no exposto, é necessário que o SUS contemple alternativas terapêuticas capazes de oferecer um melhor perfil de toxicidade e de complexidade do tratamento, de forma a facilitar a adesão terapêutica, garantido a supressão virológica de pacientes com doença renal crônica que já estão sendo tratados com DRV. O DRV é um IP que apesar de possuir um perfil de segurança renal melhor que fármacos da mesma classe, apresenta importante interação

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

medicamentosa e pode ser usado em associação a um fármaco contraindicado a pacientes com insuficiência renal.

Neste contexto, Biktarvy® (BIC/FTC/TAF), um comprimido de dose fixa que contempla um INI (BIC) dois ITRN (FTC e TAF) apresenta-se como uma opção capaz de aumentar a adesão dos pacientes por simplificar o regime terapêutico em um único comprimido. Além disso, esta combinação possui como ITRN o TAF, um pró-fármaco fosfonoamidata do TFV que realiza a inibição do nucleotídeo da TR. O TAF possui um perfil de segurança renal superior ao TDF, apresentando maior estabilidade plasmática o que leva a maior entrega de TFV intracelularmente. Isto leva a uma redução de 90% na concentração plasmática de TFV em comparação com o TDF e provavelmente permite o desenvolvimento de formulações de menor concentração e redução de EAs relacionados ao metabolismo renal e ósseo. (11,12)

Assim, Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) apresenta-se como uma alternativa terapêutica de *switch* a partir de regimes contendo DRV em pacientes com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica, ao combinar em dose fixa BIC, FTC e TAF. (31)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

No Brasil, o Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2018 para o tratamento de adultos e pediátricos (com ≥ 6 anos e com peso corporal ≥ 25 kg) com infecção pelo HIV-1 sem evidências, presentes ou passadas, de resistência à classe dos INI, FTC ou TFV. (41–43)

Destaca-se que Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) pode ser utilizado para pacientes com clearance de creatinina ≥ 30 ml/min. (43)

Internacionalmente, o Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) possui aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2018 para pacientes adultos e pediátricos (com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com infecção pelo HIV-1 sem histórico de tratamento com TARV prévio ou para substituir a TARV atual em pacientes virológicamente suprimidos em um regime estável, sem histórico de falha ao tratamento e sem substituições associadas à resistência aos componentes individuais de Biktarvy®. (44) Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) também é aprovado na *European Medicines Agency* (EMA) desde 2018 para o tratamento de pacientes adultos infectados com HIV-1 e sem evidência atual ou passada de resistência viral à classe dos inibidores da integrase, FTC ou ao TFV. (45)

3.1 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) é de um comprimido por via oral, por dia. Cada comprimido de Biktarvy® contém 50 mg de BIC, 200 mg de FTC e 25 mg de TAF. (43)

3.2 Mecanismo de ação

BIC é um INI que se liga ao local ativo da integrase e bloqueia a etapa de transferência da cadeia do DNA retroviral no processo de integração, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV. Além de atividade contra HIV-1, o BIC também apresenta atividade contra o HIV-2. (43)

A FTC é um medicamento classificado como ITRN e um análogo nucleosídeo da 2'-deoxicidina. O produto da fosforilação da FTC, a entricitabina trifosfato, inibe a atividade da transcriptase

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

reversa (TR) do HIV-1 ao concorrer pela ligação direta com o nucleotídeo de DNA (trifosfato de desoxicitidina) e ser incorporado ao DNA viral nascente, levando a terminação da cadeia de DNA. (43,46)

O TAF é um ITRN e um pró-fármaco fosfonoamidato do TFV que realiza a inibição do nucleotídeo da TR. Por ser permeável nas células, o TAF é considerado mais eficaz que o TDF, quando é comparada a capacidade de concentrar tenofovir em células mononucleares do sangue periférico e nas células alvo do HIV (o que inclui linfócitos e macrófagos). Após a incorporação celular, o tenofovir é fosforilado, dando origem ao metabólito farmacologicamente ativo, o tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do HIV por incorporação no DNA viral através da TR do HIV, o que resulta na terminação da cadeia de DNA. (43)

3.3 Preço proposto para incorporação

(Em andamento)

3.4 Posicionamento do medicamento no mercado atual

Atualmente, no cenário internacional, o uso de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) é recomendado como um dos regimes de preferência de 2 ITRNs + inibidor da integrase para transferência de fita (IIFT) em primeira linha de tratamento pelos guidelines da *International AIDS Society* de 2018 e da *European AIDS Clinical Society* publicado em 2019. (33,47) Apesar de posicionado nestes documentos internacionais como primeira linha, não há restrições ao uso de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) em linhas posteriores do tratamento, exceto pela presença de evidências, presentes ou passadas, de resistência à classe dos INI, FTC ou TAF, conforme recomendado na bula do produto. (41–43)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Como dito anteriormente, entre 2018 e 2019, 4% dos pacientes com HIV tratados no SUS receberam um esquema formado por DRV/r + 3TC + TDF. (9) Se considerarmos os pacientes virologicamente suprimidos e com doença renal crônica, e os medicamentos atualmente disponíveis no âmbito do SUS, poderiam ser consideradas opções para *switch* a partir de DRV/r + 3TC + TDF os seguintes regimes: DTG ou ATV/r + 3TC/TDF, DTG ou ATV/r + ABC + 3TC ou EFV/3TC/TDF. (3)

Para essas opções, destaca-se que a manutenção de TDF no esquema de tratamento continua sendo potencialmente nefrotóxica independentemente da terceira droga, ainda a substituição de DRV para ATV também pode adicionar potencial nefrotoxicidade (3), e 3TC requer redução de dose para pacientes com *clearance* de creatinina < 50 mL/min. (48)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 7).

Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica.
I – Intervenção	Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) em <i>switch</i> .
C – Comparação	Regimes de tratamento contendo DRV.
O – Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com meta-análises e ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida; HIV-1: vírus da imunodeficiência humana tipo 1; SUS: Sistema Único de Saúde; DRV: darunavir.

Pergunta: Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) em *switch* é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica, frente aos regimes disponíveis no SUS contendo DRV?

5.1.1 Intervenção

Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) em *switch*.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

5.1.2 População

Pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica (estimativa da taxa de filtração glomerular < 90 mL/min/1,73m²).

5.1.3 Comparação

Regimes de tratamento contendo DRV, um IP recomendado no PCDT e que pode ser utilizado por pacientes com disfunção renal, sem ajuste de dose. (3,4)

Foi permitida a inclusão de estudos que avaliassem a classe de IPs, já que para esta classe, o PCDT não sinaliza necessidade de ajuste de dose em pacientes com disfunção renal. (3) Além disso, não foi feita restrição quanto o tipo de *booster* associado ao IP disponível no SUS (ritonavir), uma vez que os medicamentos utilizados para esta função (cobicistate [COBI] e ritonavir), são considerados intercambiáveis, com diferenças pequenas em termos de interação medicamentosa. (49,50)

5.2 Estratégia de Busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e avaliações econômicas que avaliaram a eficácia, segurança e custo-efetividade de BIC/FTC/TAF como alternativa de *switch* a partir de regime contendo DRV no tratamento da infecção por HIV-1 em pacientes virologicamente suprimidos e com doença renal crônica. As buscas eletrônicas foram realizadas até março de 2021 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google[®] e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 8). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 9.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
PUBMED	("HIV-1"[Mesh] OR "Human immunodeficiency virus 1" OR "HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1")	((("bictegravir" [Supplementary Concept] OR "GS-9883") AND ("Emtricitabine"[Mesh] OR "Beta-L-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine" OR "Beta L 2',3' dideoxy 5 fluoro 3' thiacytidine") AND ("GS-7340"[Supplementary Concept] OR "tenofovir alafenamide") OR ("bictarvy" [Supplementary Concept]) OR ("bictegravir emtricitabine tenofovir alafenamide drug combination"))	((("Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	("HIV-1" OR "VIH-1")	("Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide Drug Combination" OR "Combinación Bictegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida" OR "Combinação Bictegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida" OR "Biktarvy")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

"Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD	-	(bictegravir emtricitabine tenofovir alafenamide)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	HIV-1	((Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination) OR (Biktarvy))	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Tabela 9. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

((("HIV"[Mesh] OR "HIV Infections"[Mesh] OR "HIV-1"[Mesh] OR "Human immunodeficiency virus 1" OR "HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1") AND ("bictegravir" [Supplementary Concept] OR "GS-9883") AND ("Emtricitabine"[Mesh] OR "Beta-L-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine" OR "Beta L 2',3' dideoxy 5 fluoro 3' thiacytidine") AND ("GS-7340"[Supplementary Concept] OR "tenofovir alafenamide") OR ("bictarvy" [Supplementary Concept]) OR ("bictegravir emtricitabine tenofovir alafenamide drug combination"))

Resultados: 29 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

((("HIV"[Mesh] OR "HIV Infections"[Mesh] OR "HIV-1"[Mesh] OR "Human immunodeficiency virus 1" OR "HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1") AND ("bictegravir" [Supplementary Concept] OR "GS-9883") AND ("Emtricitabine"[Mesh] OR "Beta-L-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine" OR "Beta L 2',3' dideoxy 5 fluoro 3' thiacytidine") AND ("GS-7340"[Supplementary Concept] OR "tenofovir alafenamide") OR ("bictarvy" [Supplementary Concept]) OR ("bictegravir emtricitabine tenofovir alafenamide drug combination")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 1 título.

LILACS

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("HIV-1" OR "VIH-1") AND ("Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide Drug Combination" OR "Combinación Bictegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida" OR "Combinação Bictegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida" OR "Biktarvy")

Resultado: 0 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 2 – BUSCA ECONÔMICA**

("HIV-1" OR "VIH-1") AND ("Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide Drug Combination" OR "Combinación Bictegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida" OR "Combinação Bictegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida" OR "Biktarvy") AND (tw:(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR

"Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controlle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(bictegravir emtricitabine tenofovir alafenamide)

Resultado: 0 títulos.

COCHRANE (revisões sistemáticas da Cochrane)

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

HIV-1 AND ((Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination) OR (Biktarvy))

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com meta-análises, ECRs e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1 e virologicamente suprimidos e com doença renal crônica, e em uso de BIC/FTC/TAF como *switch* a partir de regime de tratamento contendo DRV;

- Em comparação direta ou indireta com regimes de tratamento contendo DRV;
- Sem restrição de desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de fases I e II, estudos observacionais, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (51), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para avaliação do risco de viés de ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0). (52)

As fichas de avaliação do risco de viés encontram-se no Anexo 4 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (51), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

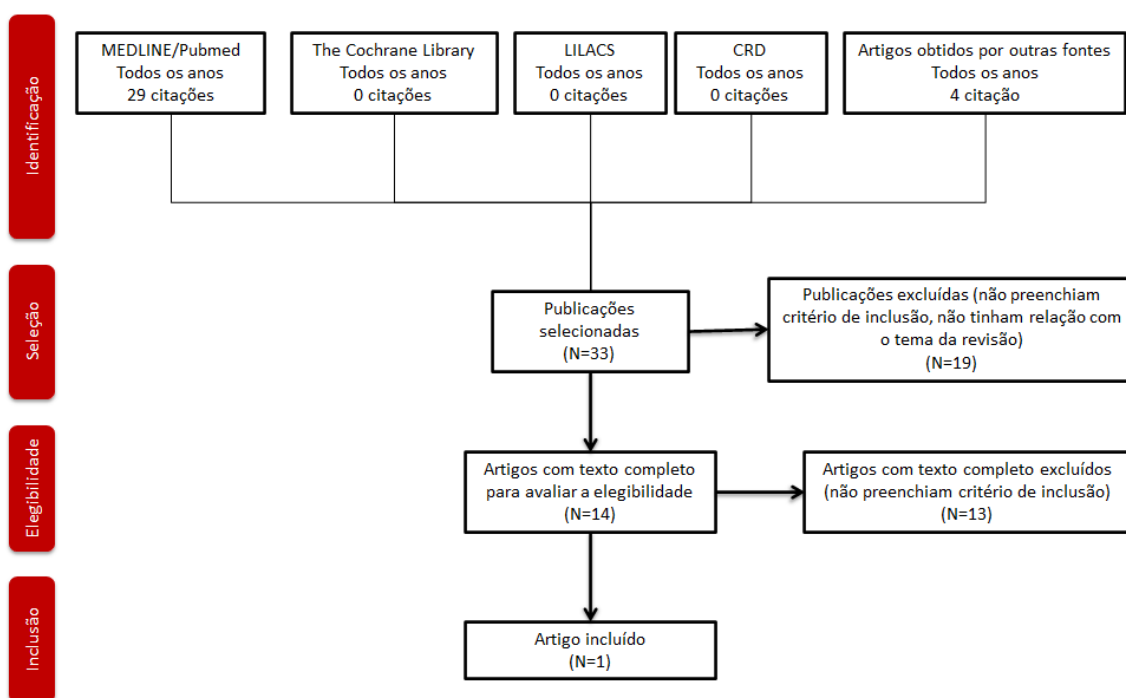
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 33 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 14 estudos para leitura na íntegra. Ao final, um estudo foi incluído nesta revisão (Figura 2; Tabela 10).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto e os principais resultados do estudo encontram-se apresentados na Tabela 14, com sua classificação para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 5).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 6.



CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança com base na estratégia de busca.

Tabela 10. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Daar <i>et al.</i>	<i>The Lancet HIV</i>	2018	(53)

5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Estudo GS-US-380-1878

Daar 2018

Daar *et al.* 2018 (53), desenvolveram um ECR de fase III, aberto e de não inferioridade com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da mudança de tratamento com *booster* de IP para combinação de dose fixa diária de BIC/FTC/TAF em pacientes com infecção virológica por HIV-1.

Foram incluídos pacientes adultos (com idade ≥ 18 anos), virologicamente suprimidos (< 50 cópias de RNA HIV-1/mL) por pelo menos seis meses antes da triagem e que estavam em tratamento com regimes de ATV ou DRV com *booster* de ritonavir ou COBI mais FTC e TDF ou ABC e 3TC. Os pacientes também deveriam ter taxa de filtração glomerular estimada ≥ 50 mL/minuto⁵ e ausência de resistência documentada a FTC, TFV, ABC ou 3TC. Indivíduos com infecção crônica por hepatite B (HBV) ou hepatite C (HCV) foram autorizados a entrar no estudo.

Estes pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para mudar o tratamento para o BIC 50 mg/FTC 200 mg/TAF 25 mg (grupo BIC) ou para permanecer em seu regime de IP com *booster* (grupo IP), por 48 semanas. A randomização foi estratificada pelo uso de TDF ou ABC na triagem.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas (margem de não-inferioridade de 4%). Outros desfechos secundários e terciários de eficácia incluíram proporções de pacientes com < 50 cópias/mL de RNA HIV-1, < 20 cópias/mL de RNA HIV-1 e variação da contagem de células CD4 a partir do *baseline* até semana 48. Os desfechos de segurança foram incidência de EAs e variação a partir do *baseline* até a semana 48 na creatinina sérica, nos parâmetros da função renal e nos parâmetros lipídicos em jejum.

⁵ Destaca-se que esse critério de elegibilidade foi relacionado ao uso de lamivudina, que requer ajuste de dose para pacientes com taxa de filtração glomerular estimada < 50 mL/minuto. (48)

Foram incluídos 578 pacientes: 290 no grupo BIC e 288 no grupo IP. A duração mediana do tratamento para ambos os grupos foi de 46,7 semanas (amplitude interquartil: 44,0 a 48,0). O uso de DRV com *booster* + ABC/3TC como TARV de *baseline* foi observado em 7% e 7% dos pacientes dos grupos BIC e IP, respectivamente. Já o uso de DRV com *booster* + FTC/TDF como TARV de *baseline* foi observado em 48% dos pacientes do grupo BIC e 46% dos pacientes do grupo IP, sendo o regime de *baseline* de maior proporção no estudo.

Na semana 48, a proporção de pacientes com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 foi similar entre os grupos (2% em cada grupo). Considerando que a diferença entre os grupos foi de -0,0% (IC 95,002%: -2,5 a 2,5; p-valor=1,00), a combinação de dose fixa de BIC/FTC/TAF foi considerada não inferior à terapia com *booster* de IP para manutenção da supressão virológica. As diferenças nas proporções de pacientes com < 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas não foram significativas. Adicionalmente, 86% e 85% dos pacientes dos grupos BIC e IP, respectivamente, apresentaram < 20 cópias/mL de RNA HIV-1 (diferença: 1,2% [IC 95%: -4,7 a 7,1]; p-valor=0,73) (Tabela 11).

Tabela 11. Resultados virológicos na semana 48. Daar, 2018. (53)

	Grupo BIC (n=290)	Grupo IP (n=287)	Diferença (IC 95,002%); p-valor
≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1	5 (2%)	5 (2%)	-0,0% (-2,5 a 2,5); 1,00
≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 na semana 48	2 (1%)	2 (1%)	-
Descontinuação do estudo antes da semana 48 por falta de eficácia	1 (<1%)	0	-
Descontinuação do estudo antes da semana 48 por EAs ou morte e com última carga viral disponível com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1	0	0	-
Descontinuação do estudo antes da semana 48 por outros motivos ¹ e com última carga viral disponível com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1	2 (1%)	3 (1%)	-
Sem dados virológicos disponíveis	18 (6%)	27 (9%)	-
Descontinuação do estudo antes da semana 48 por EAs ou morte e com última	3 (1%)	2 (1%)	-

carga viral disponível com <50 cópias/mL de RNA HIV-1			
Descontinuação do estudo antes da semana 48 por outros motivos¹ com última carga viral disponível com <50 cópias/mL de RNA HIV-1	10 (3%)	19 (7%)	-
Dados <i>missing</i>, mas recebendo medicamento do estudo em na janela de 48 semanas	5 (2%)	6 (2%)	-
<50 cópias/mL de RNA HIV-1	267 (92%)	255 (89%)	3,2% (-1,6 a 8,2); 0,20
Dados <i>missing</i> tratados como falha ao tratamento	269/290 (93%)	261/287 (91%)	1,8% (-2,8 a 6,5); 0,45 ²
Dados <i>missing</i> tratados como falha ao exclusão	269/272 (99%)	261/264 (99%)	0,0% (-2,2 a 2,4); 1,00 ²

BIC: bictegravir; IP: inibidor de protease; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; HIV-1: vírus da imunodeficiência humana tipo 1. Os dados são n (%) ou n/N (%), salvo indicação contrária. ¹Outros motivos incluem decisão do investigador, decisão do participante, perda de seguimento, falta de adesão ao tratamento, violação do protocolo, gravidez e o estudo encerrado pelo patrocinador. ² Os dados são: diferença (IC 95%); p-valor.

A variação média na contagem de células CD4 a partir do *baseline* até a semana 48 foi de 25 células/ μ L (DP: 151) no grupo BIC e de 0 células/ μ L (DP: 159) no grupo IP (p-valor=0,06). As variações médias a partir do *baseline* até semana 48 na porcentagem de CD4 foram de 0,5% (DP: 3,56) no grupo do BIC e de 0,5% (DP: 3,53) no grupo IP (p-valor=0,85).

Dois pacientes do grupo BIC e cinco pacientes no grupo IP apresentaram o critério para serem avaliados através de testes de resistências. Um paciente com concentrações plasmáticas indetectáveis de BIC e baixa adesão ao tratamento no momento do teste de resistência e tratamento anterior com regimes com ITRN apresentou uma mutação de substituição (M184V) na TR. Esta mutação já havia sido identificada como pré-existente no *baseline*. Nenhum participante desenvolveu resistência emergente ao tratamento a qualquer componente do regime de BIC.

Os tratamentos foram bem tolerados, e a maioria dos EA foi de gravidade leve ou moderada (Tabela 12). No geral, 233 (80%) dos pacientes do grupo BIC e 226 (79%) dos 287 pacientes do grupo IP apresentaram EAs, sendo a cefaleia o evento mais frequente no grupo BIC.

A incidência de EAs graves foi semelhante entre os grupos (Tabela 12). Os EAs que levaram a descontinuação do tratamento no grupo BIC foram erupção cutânea (n=1) e esquizofrenia (n=1);

o evento de esquizofrenia foi considerado pelo investigador como relacionado ao tratamento. Já no grupo IP, os EAs que levaram à descontinuação foram fratura traumática do acetábulo e lesão renal aguda, ocorridos em um único paciente e não relacionados aos tratamentos do estudo.

Os EAs relacionados ao tratamento foram mais comuns nos pacientes do grupo BIC que no grupo IP. Dois pacientes, um cada grupo, morreram durante o estudo. Nenhuma das mortes foi considerada relacionada ao tratamento (câncer de pulmão com metástase para o cérebro no grupo BIC, e traumatismo craniano no grupo IP).

Tabela 12. Resumo dos eventos adversos. Daar, 2018. (53)

N (%)	Grupo BIC (n=290)	Grupo IP (n=287)
Qualquer EA	233 (80%)	226 (79%)
EA de graus 3 ou 4	13 (4%)	18 (6%)
EA grave	17 (6%)	20 (7%)
EA relacionado ao tratamento	54 (19%)	6 (2%)
EA grave relacionado ao tratamento	1 (<1%)	0
EA que levou a descontinuação do tratamento¹	2 (1%)	1 (<1%)
Morte	1 (<1%)	1 (<1%)
EAs mais comuns - ≥5% dos pacientes de cada grupo		
Cefaleia	35 (12%)	12 (4%)
Diarreia	24 (8%)	18 (6%)
Nasofaringite	21 (7%)	34 (12%)
Infecção do trato respiratório superior	21 (7%)	22 (8%)
Dor nas costas	13 (4%)	17 (6%)
Artralgia	12 (4%)	15 (5%)

BIC: bictegravir; IP: inibidor de protease; EA: evento adverso. ¹ *Rash* cutâneo (n=1) e esquizofrenia (n=1) no grupo BIC; fratura do acetábulo e lesão renal aguda (n=1) no grupo IP. ² As causas de morte incluíram câncer de pulmão com metástase no cérebro (n=1) no grupo BIC e traumatismo craniano (n=1) no grupo IP.

As anormalidades laboratoriais de graus 3 ou 4 foram reportadas por 16% e 29% dos pacientes dos grupos BIC e IP, respectivamente. Não foram reportados casos de tubulopatia proximal ou síndrome de Fanconi no estudo.

A mediana da taxa de filtração glomerular a partir do *baseline* até a semana 48 apresentou redução no grupo BIC (-4,3mL/minuto [amplitude interquartil: -12,6 a 4,8]) e manutenção no grupo IP (0,2 mL/min [amplitude interquartil: -6,6 a 7,6]; p-valor=0,0005). Estas diferenças foram observadas na semana 4 e se mantiveram estáveis até a semana 48. Em 48 semanas, as variações percentuais na proteinúria quantitativa (razão albumina/creatinina na urina) e proteinúria tubular (razões proteína de ligação ao retinol ou β 2-microglobulina/creatinina) permaneceram estáveis ou diminuíram no grupo BIC, enquanto aumentaram no grupo IP.

As mudanças da *baseline* para a semana 48 nas concentrações de colesterol total, colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) foram semelhantes entre os grupos. Diferenças significativas foram observadas para alterações nas concentrações de triglicédeos em jejum e na razão colesterol total/HDL. O início do uso de agente hipolipemiantes durante o estudo não diferiu significativamente entre os grupos (grupo BIC: 3%; grupo IP: 3%; p-valor=0,64).

Os autores concluíram que a mudança de um regime com *booster* de IP para BIC/FTC/TAF manteve a supressão viral sem desenvolvimento de resistência ou efeitos tóxicos não gerenciáveis. Assim, a combinação de dose fixa de BIC/FTC/TAF apresenta-se como um regime eficaz e bem tolerado para o tratamento inicial e contínuo da infecção pelo HIV-1, oferecendo simplificação do regime.

5.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 7.

Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Proporção de pacientes com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Proporção de pacientes com <50 cópias/mL de RNA HIV-1 () Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Proporção de pacientes com <20 cópias/mL de RNA HIV-1 () Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Varição da contagem de células CD4 () Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Segurança () Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

5.5.4 Resumo das características dos estudos incluídos

Tabela 14. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Daar, 2018 (53)	
Países onde estudo foi realizado	Austrália, Bélgica, Canadá, República Dominicana, França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido e EUA.
Desenho	ECR de fase III multicêntrico, randomizado, aberto, com controle ativo e de não-inferioridade.
População	Pacientes adultos virologicamente suprimidos por pelo menos seis meses ou mais antes da triagem e em tratamento com regimes de ATV ou DRV com <i>booster</i> de ritonavir ou COBI mais FTC/TDF ou ABC/3TC
Intervenção e comparadores	BIC/FTC/TAF (n=290) IP (n=288)
Desfechos principais	Proporção de participantes com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 na semana 48; proporções de pacientes com <50 cópias/mL de RNA HIV-1 e com <20 cópias/mL de RNA HIV-1; variação da contagem de células CD4 a partir do baseline até semana 48; segurança.
Resultados	<p>≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • BIC/FTC/TAF: 2%; IP: 2% • Diferença: -0,0% (IC 95,002%: -2,5 a 2,5); p-valor=1,00 <p><50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • BIC/FTC/TAF: 92%; IP: 89%; • Diferença: 3,2% (IC 95%: -1,6 a 8,2); p-valor=0,20 <p><20 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • BIC/FTC/TAF: 86%; IP: 85%; • Diferença: 1,2% (IC95% -4,7 a 7,1); p-valor=0,73 <p>Varição média na contagem de células CD4 a partir do <i>baseline</i> até a semana 48</p> <ul style="list-style-type: none"> • BIC/FTC/TAF: 25 células/μL (DP:151); IP: 0 células/μL (DP: 159); p-valor=0,06

Frequência de EAs

- BIC/FTC/TAF: 80%; IP: 79%

Descontinuação por EA

- BIC/FTC/TAF: 1%; IP: <1%.

Frequência de EA sério

- BIC/FTC/TAF: 6%; IP: 7%

Morte

- BIC/FTC/TAF: <1%; IP: <1%

EAs mais comuns:

- Cefaleia - BIC/FTC/TAF: 12%; IP: 4%
- Diarreia - BIC/FTC/TAF: 8%; IP: 6%

Nasofaringite - BIC/FTC/TAF: 7%; IP: 12%

Limitações

O desenho aberto faz com que as diferenças entre os grupos, principalmente nos EAs, devam ser interpretadas com cautela. Pequena proporção de pacientes com doença avançada, mulheres e coinfectados.

**Nível de
evidência/Grau
de recomendação**

2B/B

BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida; IP: inibidor de protease; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; HIV-1: vírus da imunodeficiência humana tipo 1.

5.6 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção, evidências científicas encontradas durante a busca que incluíram comparadores não contemplados na pergunta PICO ou mídias não recomendadas (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde (51). Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

NCT03502005 - switch EFC/FTC/TDF para BIC/FTC/TAF em adultos virológicamente suprimidos

Lowman 2020

Lowman *et al.*, 2020 (54), publicaram como resumo de congresso o estudo de fase IV de braço único que avaliou o impacto de *switch* de EFV/FTC/TDF para BIC/FTC/TAF na manutenção da supressão virológica, segurança e desfechos reportados pelo paciente em 48 semanas.

Para isso, foram incluídos pacientes adultos virológicamente suprimidos (<50 cópias de RNA HIV-1/mL por ≥ 6 meses), em tratamento com EFV/FTC/TDF por pelo menos seis meses, com taxa de filtração glomerular estimada ≥ 30 mL/minuto, com funções hepáticas e hematológicas normais e sem uso de medicamentos não indicados.

Os desfechos avaliados foram: proporção de pacientes com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas, contagem de células CD4, qualidade do sono segundo escore PSQI, variação do peso médio.

Foram incluídos 90 pacientes, dos quais 84 completaram as 48 semanas de estudo. Em 48 semanas de estudo, 6,9% dos pacientes alcançaram >50 cópias/mL de RNA HIV-1, 89,7% alcançaram <50 cópias/mL de RNA HIV-1 e 3,4% não apresentaram dados virológicos. A variação média da contagem de células CD4 a partir do *baseline* foi de +34,9 (DP: 18,9).

No *baseline*, o escore PSQI médio foi de 6,84 (DP: 3,71), reduzindo significativamente para 4,95 (DP: 3,03) em 48 semanas (p-valor=0,012). Considerando que neste escore maiores valores representam piora da qualidade do sono, observou-se uma melhora significativa deste desfecho após *switch* para BIC/FTC/TDF.

Em 48 semanas, o peso médio não diferiu do valor de *baseline* (88,1 kg [DP: 12,7] em 48 semanas *versus* 87 kg [DP: 13,5] no *baseline*; p-valor=0,292). Quatro pacientes apresentaram ganho de $\geq 10\%$ do peso e três apresentaram perda $\geq 10\%$ do peso.

Assim, os autores concluíram que o uso de BIC/FTC/TAF após *switch* de EFV/FTC/TDF em pacientes virológicamente suprimidos é capaz de manter a supressão virológica, apresentando melhora significativa na qualidade do sono.

Estudo GS-US-380-1844

Molina 2018

Molina *et al.* 2018 (55), conduziram um ECR de fase III, duplo-cego, de não-inferioridade com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da mudança de dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTG/ABC/3TC) para BIC/FTC/TAF, ambos em combinação de dose fixa, em adultos com HIV-1 virológicamente suprimidos.

Foram incluídos pacientes adultos (com idade ≥ 18 anos) com infecção por HIV-1, virológicamente suprimidos (< 50 cópias/mL de RNA HIV-1) por três meses ou mais antes da triagem e que estavam em um estado estável no regime antirretroviral de DTG + ABC/3TC ou formulação em dose fixa de DTG/ABC/3TC. Os pacientes também deveriam apresentar taxa de filtração glomerular estimada de ≥ 50 mL/minutos e ausência de resistência documentada ou suspeita à FTC, TFV, DTG, ABC ou 3TC. Foi permitido a inclusão de indivíduos com HCV, enquanto aqueles com infecção crônica pelo HBV foram excluídos.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para trocar para a combinação de dose fixa de BIC 50 mg/FTC 200 mg/TAF 25 mg, ou para continuar a combinação de dose fixa de DTG 50 mg/ABC 600 mg/3TC 300 mg, uma vez por dia por 48 semanas. Todos os pacientes receberam dois comprimidos (tratamento ativo e placebo).

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas (margem de não-inferioridade de 4%). Outros desfechos de eficácia foram a proporção de pacientes com < 50 cópias/mL de RNA HIV-1, < 20 cópias/mL de RNA HIV-1 e variação da contagem de células CD4 a partir do *baseline* até semana 48. Os desfechos de segurança foram incidência de EAs, alterações laboratoriais, percentual de variação da densidade mineral óssea da coluna vertebral e do quadril e variações da função renal e parâmetros lipídicos em jejum, a partir do *baseline* até a semana 48.

Foram incluídos 567 pacientes, 284 no grupo BIC/FTC/TAF e 283 no grupo DTG/ABC/3TC. A duração mediana do tratamento no grupo BIC/FTC/TAF foi de 49,9 semanas (amplitude

interquartil: 45,1 a 56,3) e de 50,3 semanas (amplitude interquartil: 45,1 a 56,3) no grupo DTG/ABC/3TC.

A proporção de pacientes com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas não diferiu significativamente entre os grupos (diferença: 0,7% [IC 95,002%: -1,0 a 2,8]; p-valor=0,62), mostrando a não inferioridade de BIC/FTC/TAF frente a DTG/ABC/3TC. De forma similar, a proporção de pacientes com < 50 cópias/mL de RNA HIV-1 (diferença: -1,4% [IC 95%: -5,5 a 2,6]; p-valor=0,59) e a proporção de pacientes com < 20 cópias/mL de RNA HIV-1 (BIC/FTC/TAF: 90%; DTG/ABC/3TC: 91%; diferença: -1,4%, [IC 95%: -6,4 a 3,5]; p-valor=0,66) também não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (Tabela 15).

Tabela 15. Desfechos virológicos na semana 48. Molina, 2018. (55)

	Grupo BIC/FTC/TAF (n=282)	Grupo DTG/ABC/3TC (n=281)	Diferença (IC 95,002%); p-valor
≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1	3 (1%)	1 (<1%)	0,7% (-1,0 a 2,8); 0,62
≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 na semana 48	1 (<1%)	0	-
Descontinuação do estudo antes da semana 48 por falta de eficácia	0	0	-
Descontinuação do estudo antes da semana 48 por EAs ou morte e com última carga viral disponível com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1	1 (<1%)	0	-
Descontinuação do estudo antes da semana 48 por outros motivos¹ e com última carga viral disponível com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1	1 (<1%)	1 (<1%)	-
Sem dados virológicos disponíveis	15 (5%)	13 (5%)	-
Descontinuação do estudo antes da semana 48 por EAs ou morte e com última carga viral disponível com < 50 cópias/mL de RNA HIV-1	5 (2%)	2 (1%)	-
Descontinuação do estudo antes da semana 48 por outros motivos¹ com última carga viral disponível com < 50 cópias/mL de RNA HIV-1	5 (2%)	9 (3%)	-

Dados <i>missing</i>, mas recebendo medicamento do estudo em na janela de 48 semanas	5 (2%)	2 (1%)	-
<50 cópias/mL de RNA HIV-1	264 (94%)	267 (95%)	-1,4% (-5,5 a 2,6); 0,59
Dados <i>missing</i> tratados como falha ao tratamento	268/282 (95%)	268/281 (95%)	-0,3% (-4,1 a 3,4); 1,00 ²
Dados <i>missing</i> tratados como falha ao exclusão	268/269 (100%)	268/268 (100%)	-0,4% (-2,1 a 1,1); 1,00 ²

Os dados são n (%) ou n / N (%). BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida; DTG/ABC/3TC: dolutegravir/abacavir/lamivudina; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; HIV-1: vírus da imunodeficiência humana tipo 1.

¹Outros motivos incluem decisão do investigador, decisão do participante, perda de acompanhamento, falta de adesão ao tratamento, violação do protocolo, gravidez e estudo encerrado pelo patrocinador. ²Os dados são diferença (IC 95%); p-valor.

A variação média na contagem de células CD4 a partir do *baseline* até a semana 48 foi de -31 células/ μ L (DP: 181) no grupo BIC/FTC/TAF e de 4 células/ μ L (DP: 191) no grupo DTG/ABC/3TC (diferença de mínimos quadrados de -35 células/ μ L [IC 95%: -67 a -3]; p-valor=0,031). As variações médias a partir do *baseline* até semana 48 na porcentagem de CD4 foram de 1,0% (DP: 3,8) no grupo do BIC/FTC/TAF e de 0,5% (DP: 3,8) no grupo DTG/ABC/3TC (diferença de mínimos quadrados de 0,5% [IC 95%: -0,1 a 1,2]; p-valor=0,12).

Três pacientes do grupo BIC/FTC/TAF e dois do grupo DTG/ABC/3TC atenderam aos critérios para a realização do teste de resistência. Entretanto, nenhum deles desenvolveu resistência virológica aos componentes dos regimes.

Os tratamentos foram bem tolerados, e a maioria dos EAs foi de gravidade leve ou moderada (Tabela 16). Os EAs que levaram a descontinuação do tratamento foram incomuns, ocorrendo em seis (2%) dos 282 pacientes do grupo BIC/FTC/TAF e em dois (1%) dos 281 pacientes do grupo DTG/ABC/3TC. Os EAs que levaram a descontinuação no grupo BIC/FTC/TAF foram: cefaleia (n=2), sonhos anormais (n=1), acidente cerebrovascular (n=1), intenção suicida (n=1) e vômito (n=1), todos considerados relacionados ao tratamento do estudo, exceto intenção suicida. Já no grupo DTG/ABC/3TC, os EAs que levaram a descontinuação foram cefaleia e prurido, um caso cada e ambos relacionados ao tratamento.

Foram reportadas duas mortes no grupo BIC/FTC/TAF, nenhuma considerada relacionada ao tratamento. Uma ocorreu por morte cardíaca súbita como resultado de doença cardiovascular

e outra por toxicidade da mistura entre opioides e álcool. Não ocorreram mortes no grupo DTG/ABC/3TC.

Tabela 16. Eventos adversos na semana 48. Molina, 2018. (55)

N(%)	Grupo BIC/FTC/TAF (n = 282)	Grupo DTG/ABC/3TC (n = 281)	p-valor
Qualquer EA	225 (80%)	225 (80%)	1,00
EAs mais comuns (≥5% dos pacientes em ambos os grupos)			
Infecção do trato respiratório superior	29 (10%)	27 (10%)	0,89
Nasofaringite	20 (7%)	22 (8%)	0,75
Cefaleia	19 (7%)	21 (7%)	0,75
Diarreia	24 (9%)	14 (5%)	0,13
Artralgia	19 (7%)	10 (4%)	0,13
Insônia	8 (3%)	14 (5%)	0,20
EAs de grau 3 e 4	16 (6%)	10 (4%)	0,32
EAs graves	15 (5%)	22 (8%)	0,24
EAs relacionados ao tratamento	23 (8%)	44 (16%)	0,006
EAs graves relacionados ao tratamento	1 (<1%) ¹	0	1,00
EAs que levaram a descontinuação do estudo	6 (2%)	2 (1%)	0,29
Morte	2 (1%)	0	0,50
EAs mais comuns relacionados aos tratamentos (≥1% dos pacientes de cada grupo)			
Cefaleia	7 (2%)	8 (3%)	0,80
Diarreia	2 (1%)	4 (1%)	0,45
Sonhos anormais	1 (<1%)	5 (2%)	0,12
Fadiga	1 (<1%)	3 (1%)	0,37
Flatulência	0	5 (2%)	0,030
Náuseas	0	5 (2%)	0,030
Insônia	0	3 (1%)	0,12

BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida; DTG/ABC/3TC: dolutegravir/abacavir/lamivudina; EA: evento adverso ¹Acidente vascular cerebral.

A incidência de anormalidades laboratoriais de graus 3 ou 4 foi similar entre os grupos. Com exceção do LDL elevado (5% em ambos os grupos), nenhuma anormalidade laboratorial ocorreu em mais de 3% dos pacientes em ambos os grupos. Adicionalmente, foram observados pequenos aumentos na densidade mineral óssea da coluna e do quadril, e com valores similares entre os grupos. As fraturas foram reportadas em 2% e 3% dos pacientes dos grupos BIC/FTC/TAF e DTG/ABC/3TC, respectivamente. Nenhuma das fraturas foi relacionada aos tratamentos do estudo.

Não foram reportadas variações da concentração mediana de creatinina sérica a partir do *baseline* até a semana 48 no grupo do BIC/FTC/TAF (alteração mediana a partir do *baseline* foi de 0,00 mg/dL [amplitude interquartil: -0,07 a 0,06]), enquanto que no grupo DTG/ABC/3TC foi observado um aumento a partir da semana 4 de 0,02 mg/dL [amplitude interquartil: -0,05 a 0,09]; p-valor=0,019), e esse aumento permaneceu estável até a semana 48. A mediana da taxa de filtração glomerular aumentou ligeiramente entre o *baseline* e a semana 48 no grupo BIC/FTC/TAF (variação mediana de 1,0 mL/min [amplitude interquartil: -5,2 a 9,4]), enquanto que diminuiu ligeiramente no grupo DTG/ABC/3TC (variação mediana de -1,8 mL/min [amplitude interquartil: -9,0 a 4,8]; p-valor=0,0002). Essas diferenças foram observadas na semana 4 e foram geralmente estáveis até a semana 48.

As variações dos perfis lipídicos mostraram similaridades entre os grupos. O início do uso de agente hipolipemiantes durante o estudo foi de 1% no grupo BIC/FTC/TAF e de 4% no grupo DTG/ABC/3TC (p-valor=0,033).

Os autores concluíram que a combinação de dose fixa de BIC/FTC/TAF é um regime eficaz e bem tolerado para o tratamento de indivíduos com infecção pelo HIV-1, mostrando-se não-inferior a DTG/ABC/3TC para manutenção da supressão virológica e com perfil de segurança tolerável.

Wohl 2018 – desfechos reportados pelos pacientes

Wohl *et al.*, 2018 (56), apresentaram uma análise secundária dos desfechos reportados pelos pacientes com objetivo de comparar BIC/FTC/TAF e DTG/ABC/3TC através dos dados dos ECRs publicados por Gallant *et al.*, 2017 (57) (GS-US-380-1489) com indivíduos sem tratamento prévio e por Molina *et al.*, 2018 (55) (GS-US-380-1844) com pacientes virológicamente suprimidos. Para

fins desta revisão, apenas as análises em pacientes virologicamente suprimidos serão descritas. Os detalhes metodológicos destes estudos foram descritos acima nos estudos pivotais.

Nesta subanálise, apenas os desfechos reportados pelos pacientes foram considerados. Tais desfechos foram sintomas (mensurado pelo *HIV-Symptom Index* [HIV-SI]), qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS – mensurada pelo *Short Form* [SF]-36⁶), qualidade do sono (mensurada pelo *Pittsburgh Sleep Quality Index* [PSQI]⁷) e produtividade no trabalho (mensurada pelo *Work Productivity and Activity Impairment—General Health* [WPAI]⁸).

No estudo GS-US-380-1844, em adultos virologicamente suprimidos, componentes físico e mental do SF-36 permaneceram praticamente inalterados em relação ao *baseline* e na semana 48 entre os grupos BIC/FTC/TAF e DTG/ABC/3TC, com variações medianas de:

- componente físico: -0,4 (amplitude interquartil: -3,6 a 2,7) *versus* 0,2 (amplitude interquartil: -2,3 a 2,7; p-valor=0,17);
- componente mental: 0,3 (amplitude interquartil: -3,0 a 4,6) *versus* 0,1 (amplitude interquartil: -3,9 a 3,5; p-valor=0,13).

No *baseline*, 51,9% e 46,1% dos pacientes em BIC/FTC/TAF e DTG/ABC/3TC, respectivamente, relataram má qualidade do sono segundo o escore PSQI (p-valor=0,19). Na semana 48, a proporção diminuiu para 41,8% e 45,7% dos indivíduos, respectivamente (p-valor=0,42). Para pacientes virologicamente suprimidos, uma diferença significativa para qualidade do sono entre os tratamentos foi observada nas semanas 4 e 12 no modelo de regressão logística ajustado, bem como no modelo longitudinal, favorecendo BIC/FTC/TAF.

O questionário WPAI não mostrou nenhuma diferença entre os grupos de tratamento no *baseline* ou em qualquer momento pós *baseline*.

A associação entre o tratamento e os sintomas do escore HIV-SI foi avaliada através de um modelo de regressão logística e análises longitudinais.

Nos adultos sem tratamento prévio, os resultados apontaram para uma diferença estatisticamente significativa na prevalência de três sintomas entre os grupos, sendo eles fadiga/falta de energia; náusea/vômito; e redução do apetite, entre os grupos BIC/FTC/TAF e

⁶ Maiores valores representam melhor QVRS.

⁷ Menores valores indicam melhor qualidade do sono.

⁸ Menores valores indicam melhor produtividade.

DTG/ABC/3TC ao longo do tempo, todos favorecendo o primeiro grupo. Nos pacientes virologicamente suprimidos, os resultados mostram uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento ao longo do tempo na prevalência de seis sintomas: vertigem/tontura, náusea/vômito, tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade, dificuldade para dormir e perda de apetite (todos favorecendo BIC/FTC/TAF frente ao comparador).

Os autores concluíram que o uso de BIC/FTC/TAF levou a uma menor frequência de sintomas, principalmente náusea e vômito, e distúrbios do sono em comparação com DTG/ABC/3TC. A produtividade no trabalho e a qualidade de vida foram mantidas, não havendo diferença significativa entre os tratamentos.

Andreatta 2019 – análise de resistência

Andreatta *et al.*, 2019 (58), conduziram a análise de dois ECR (GS-US-380-1878, conduzido por Molina *et al.*, 2018 (55) e GS-US-380-1844 conduzido por Daar *et al.*, 2018 (53)) com o objetivo de avaliar resistência nos pacientes que trocaram o tratamento para BIC/FTC/TAF em comparação com manutenção do tratamento com regimes triplos baseados em IP ou DTG/ABC/3TC em pacientes com HIV-1 virologicamente suprimidos. Para fins desta revisão, apenas as comparações com DTG/ABC/3TC serão descritas.

Ao todo, 1136 pacientes foram randomizados nos dois estudos, na proporção 1:1. No total, 570 pacientes alteraram o tratamento para BIC/FTC/TAF e 281 pacientes mantiveram DTG/ABC/3TC. Os dados de resistência foram avaliados em dois períodos: *baseline* e 48 semanas. Os dados de resistência no *baseline* foram avaliados com o objetivo de entender a pré-existência de resistência ao tratamento antes da inclusão no estudo e o impacto desta resistência na eficácia do tratamento após *switch* para BIC/FTC/TAF.

Utilizando todos os dados genotípicos pré-*switch* disponíveis, foi detectada a pré-existência de resistências primárias ao medicamento na TR em 33% (n=178/543) dos pacientes do grupo BIC/FTC/TAF. No grupo DTG/ABC/3TC esta resistência estava presente em 11,6% dos paciente.

No total, 40% (n=217/543) dos pacientes tratados com BIC/FTC/TAF com dados genotípicos no *baseline* apresentaram pelo menos uma resistência primária de substituição na protease/TR e/ou integrase no *baseline*, e 35% (n=188/543) apresentaram resistência à TR e/ou integrase. A maioria desses pacientes com resistência pré-existente teve mutações apenas a uma classe de

medicamentos (30% [n=163/543]), consistindo principalmente de substituições por ITRNN-R (14% [n=78/543]).

No *baseline*, a resistência a fármacos de duas classes foi observada em 8,1% (n=44/543) dos pacientes tratados com BIC/FTC/TAF, consistindo principalmente de substituições de resistências a ITRN e não ITRN (4,8% [n=26/543]). Resistência a fármacos de três classes foi observada em 1,8% (n=10/543) dos pacientes e consistia principalmente de substituições de resistências a ITRN, não ITRN e IP (1,7% [n=9/543]). A proporção de pacientes tratados com BIC/FTC/TAF com resistência a medicamentos de classe única que tiveram supressão virológica na semana 48 estudo foi de 98% (159/163), incluindo 95% (53/56) que tiveram substituições primárias de resistência a ITRN ou resistência a IITFs. Estas proporções de supressão virológica foram comparáveis às de supressão virológica na população total do estudo (98% [n=561/570]; p-valor>0,05). Entre os pacientes tratados com BIC/FTC/TAF com resistência a medicamentos de várias classes, 100% (n=54/54) tiveram supressão virológica na semana 48.

Na semana 48, cinco pacientes tratados com BIC/FTC/TAF e dois tratados com DTG/ABC/3TC atendiam aos critérios de inclusão para a população de análise de resistência e suas amostras foram coletadas para teste pós-*baseline*. Destes, dois do grupo BIC/FTC/TAF e um do grupo DTG/ABC/3TC se tornaram suprimidos novamente sem mudança do tratamento. Dados genotípicos e fenotípicos de protease/TR e/ou integrase pós-*baseline* estavam disponíveis para dois pacientes tratados com BIC/FTC/TAF e dois tratados com DTG/ABC/3TC. Nenhum paciente do grupo BIC/FTC/TAF ou do grupo DTG/ABC/3TC desenvolveu resistência aos tratamentos do estudo.

Os autores concluíram que o uso de BIC/FTC/TAF é uma opção eficaz de tratamento para pacientes suprimidos, inclusive para aqueles com evidência de resistência.

Estudo GS-US-380-1961 – mulheres virológicamente suprimidas

Kityo 2019

Kityo *et al.*, 2019 (59), desenvolveram um ECR de fase III, aberto e de não inferioridade com objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da troca para a combinação de dose fixa BIC/FTC/TAF em comparação com a manutenção do tratamento padrão (TARVs) em mulheres com HIV-1 virológicamente suprimidas.

Foram incluídas no estudo mulheres adultas (≥ 18 anos), virologicamente suprimidas (< 50 cópias/mL de RNA HIV-1) por ≥ 12 semanas antes da triagem, em tratamento estável com TARV uma vez ao dia, taxa de filtração glomerular estimada de ≥ 50 mL/min e sem resistência documentada ou suspeita aos medicamentos: FTC, TFV, ATV ou elvitegravir (EVG). Pacientes com HBV ou HCV foram autorizados a participar do estudo. A TARV consistia em co-formulações de: EVG/COBI/FTC/TAF (53% dos pacientes em cada grupo possuíam uso prévio deste regime); EVG/COBI/FTC/TDF (42% dos pacientes em cada grupo haviam utilizado previamente este regime) ou ATV/r + FTC/TDF (5% dos pacientes de cada grupo haviam utilizado previamente este regime).

As pacientes foram randomizadas na proporção de 1:1 para trocar para a combinação de dose fixa BIC 50 mg/FTC 200 mg/TAF 25 mg, ou para permanecer no regime de *baseline* (RB).

O desfecho primário foi a proporção de pacientes que possuíam ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 na semana 48. Os desfechos secundários de eficácia foram a proporção de pacientes com < 50 cópias/mL de RNA HIV-1, < 20 cópias/mL de RNA HIV-1 e variação da contagem de células CD4 a partir do *baseline* até semana 48. Os desfechos de segurança incluíram incidência de EAs e anormalidades laboratoriais, variações da função renal e parâmetros lipídicos em jejum, a partir do *baseline* até a semana 48.

Foram incluídas 472 mulheres, sendo 235 no grupo BIC/FTC/TAF e 237 no grupo RB. As características demográficas e clínicas foram similares entre os grupos.

BIC/FTC/TAF foi não-inferior a RB para a proporção de pacientes com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas (1,7% [n=4/234] *versus* 1,7% [n=4/236]; diferença: 0,0% [IC 95,001%: -2,9 a 2,9]; p-valor=1,00) (Tabela 17).

Na semana 48, a proporção de pacientes com < 50 cópias/mL RNA HIV-1 foi de 95,7% no grupo BIC/FTC/TAF e 95,3% no grupo RB (diferença de 0,4% [IC 95,001%: -3,7 a 4,5]; p-valor=1,00). Usando o limiar mais baixo de < 20 cópias/mL de RNA HIV-1, estas proporções foram de 89,3% no grupo BIC/FTC/TAF e 89,8% no grupo RB (diferença de -0,5% [IC 95%: -6,3 a 5,2]; p-valor=0,88).

Tabela 17. Desfechos virológicos na semana 48. Kityo, 2019. (59)

Grupo BIC/FTC/ TAF (n=234)	Grupo RB (n=236)	p-valor	Diferença - % (IC 95,001%)
-------------------------------	---------------------	---------	-------------------------------

≥50 cópias/mL de RNA HIV-1	4 (1,7%)	4 (1,7%)	1,00	0,0% (-2,9% a 2,9%)
≥50 cópias/mL de RNA HIV-1	4 (1,7%)	4 (1,7%)	-	-
Descontinuação do tratamento por falta de eficácia	0	0	-	-
Descontinuação do tratamento por EAs ou morte e com última carga viral disponível com ≥50 cópias/mL de RNA HIV-1	0	0	-	-
Descontinuação do tratamento por outros motivos¹ e com última carga viral disponível com ≥50 cópias/mL de RNA HIV-1	0	0	-	-
Sem dados virológicos	6 (2,6%)	7 (3,0%)	-	-
Descontinuação do tratamento por EAs ou morte e com última carga viral disponível com <50 cópias/mL de RNA HIV-1	0	1 (0,4%)	-	-
Descontinuação do tratamento por outros motivos¹ e com última carga viral disponível com <50 cópias/mL de RNA HIV-1	3 (1,3%)	4 (1,7%)	-	-
Dados <i>missing</i>, mas recebendo medicamento do estudo	3 (1,3%)	2 (0,8%)	-	-
<50 cópias/mL de RNA HIV-1	224 (95,7%)	225 (95,3%)	1,00	0,4% (-3,7% a 4,5%)
<50 cópias/mL de RNA HIV-1 – <i>missing</i> = falha	225/234 (96,2%)	225/236 (95,3%)	0,82	0,8% (-3,1% a 4,8%) ²

<50 cópias/mL de RNA HIV-1 – missing = excluído	225/229 (98,3%)	225/229 (98,3%)	1,00	0,0% (-2,9% a 2,9%) ²
---	-----------------	--------------------	------	-------------------------------------

Os dados são n (%). BIC/FTC/TAF: bicitgravir/entricitabina/tenofovir alafenamida; RB: regime de *baseline*; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; HIV-1: vírus da imunodeficiência humana tipo 1.

¹ Outros motivos incluem decisão do investigador, decisão do sujeito, perda de seguimento, falta de adesão medicamento do estudo, violação do protocolo, gravidez e estudo encerrado pelo patrocinador.

² Diferença (IC 95%)

Variações médias a partir do *baseline* até a semana 48 na contagem de células CD4 foram semelhantes entre os grupos de tratamento (BIC/FTC/TAF: 29 células/ μ L [DP: 159,4]; RB: 26 células/ μ L [DP: 170,3]; diferença na média dos mínimos quadrados: 3 células/ μ L [IC 95%: -27 a 34]; p-valor=0,84).

Um paciente do grupo BIC/FTC/TAF e dois do grupo RB atenderam aos critérios para realização de teste de resistência. O pacientes no grupo BIC/FTC/TAF não desenvolveu resistência virológica a nenhum componente do regime de tratamento. Já um dos pacientes do grupo RB desenvolveu resistência com mutação *M184M/I/V* enquanto estava em tratamento com EVG/COBI/FTC/TAF.

No desfecho de segurança, ambos os tratamentos foram bem tolerados e nenhum paciente apresentou EA que levou à descontinuação do tratamento. A incidência de EAs relacionados aos medicamentos do estudo foi maior no grupo BIC/FTC/TAF do que no grupo RB (9% *versus* 6%); eventos relacionados ao tratamento foram leves ou moderados. Os EAs estão relatados na Tabela 18.

Não foram reportadas mortes no grupo BIC/FTC/TAF. Entretanto, no grupo RB, um paciente morreu de influenza, causa esta não considerada como relacionada ao tratamento.

Tabela 18. Eventos adversos na semana 48. Kityo, 2019. (59)

N (%)	Grupo BIC/FTC/TAF (n = 234)	Grupo RB (n = 236)
Qualquer EA	154 (66%)	159 (67%)
EAs \geq5% nos grupos do estudo		
Nasofaringite	18 (8%)	15 (6%)
Infecção do trato urinário	16 (7%)	4 (2%)

Infecção do trato respiratório superior	15 (6%)	14 (6%)
Cefaleia	13 (6%)	13 (6%)
Candidíase vulvo genital	12 (5%)	9 (4%)
EAs de grau 3 e 4	11 (5%)	14 (6%)
EAs grave	7 (3%)	8 (3%)
EAs relacionados ao medicamento do estudo	20 (9%)	13 (6%)
EAs relacionados ao medicamento do estudo com ≥ 1% em qualquer grupo		
Hipercolesteremia	1 (<1%)	3 (1%)
Dor na parte superior do abdome	0	2 (1%)
Anemia ferropriva	2 (1%)	0
Náusea	2 (1%)	0
Vômito	2 (1%)	0
Dor abdominal	2 (1%)	0
EAs graves ao medicamento do estudo	0	0
EAs que levaram a descontinuação	0	0
Morte¹	0	1(<1%)

BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida; RB: regime de *baseline*; EA: evento adverso. ¹ Um paciente do grupo de RB morreu devido à influenza, o que não foi considerado relacionado ao tratamento.

As anormalidades de graus 3 ou 4 foram comparáveis entre os grupos, com frequências de 18% e 20% nos grupos BIC/FTC/TAF e RB, respectivamente. Não foram reportados casos de tubulopatia proximal ou síndrome de Fanconi. Nenhum paciente descontinuou o tratamento por EAs renais.

As variações a partir do *baseline* até a semana 48 na creatinina sérica foram de 0,03 (Q1 a Q3: -0,04 a 0,08) no grupo BIC/FTC/TAF e de 0,01 (Q1 a Q3: -0,06 a 0,07) no grupo RB (p-valor=0,17). Já as variações medianas na taxa de filtração glomerular foram de -1,8 mL/minuto (amplitude interquartil: -9,6 a 7,2) e de -2,7 mL/minuto (amplitude interquartil: -10,2 a 5,6; p-valor=0,70) nos grupos BIC/FTC/TAF e RB, respectivamente. As variações de proteinúria quantitativa no grupo BIC/FTC/TAF foram de -3,6% (amplitude interquartil: -36,2 a 34,8) e de -1,1% (amplitude interquartil: -33,3 a 66,0) no grupo RB (p-valor=0,071).

A alterações relacionadas aos níveis lipídicos foram semelhantes entre os grupos na semana 48 (p-valor \geq 0,22). Observou-se diferença estatisticamente significativa nos triglicerídeos em jejum na semana 48, favorecendo o grupo BIC/FTC/TAF (p-valor $<$ 0,001). Esta diferença não foi considerada clinicamente importante.

Os autores concluíram que a combinação de dose fixa de BIC/FTC/TAF é um regime eficaz e bem tolerado para o tratamento da infecção pelo HIV-1 em mulheres, frente a diferentes TARVs, capaz de manter a supressão virológica sem provocar toxicidade inaceitável.

Estudo GS-US-380-1474 – crianças e adolescentes virologicamente suprimidos

Gaur 2019

Gaur *et al.*, 2019 (60), conduziram um estudo de fase II/III, multicêntrico, aberto e de braço único, com o objetivo de determinar a segurança e tolerabilidade de BIC/FTC/TAF em 48 semanas e sua atividade antiviral em 24 e 48 semanas em adolescentes e crianças com HIV-1 e virologicamente suprimidas. Para isto foram selecionados pacientes com $<$ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 por um período \geq 6 meses, contagem de células CD4 \geq 200 células/ μ L e taxa de filtração glomerular \geq 90 mL/min/1,73m², divididos em adolescentes (12 a $<$ 18 anos de idade e peso \geq 35kg) e crianças (6 a $<$ 12 anos de idade e peso \geq 25kg). Todos receberam BIC/FTC/TAF em 50/200/25mg. Para avaliação da segurança foi observada a ocorrência de EAs e alterações clínicas em exames laboratoriais. Para avaliação da eficácia, a contagem de RNA HIV-1 e de células CD4 foram utilizadas. Além disso, foram avaliados desfechos de palatabilidade e aceitabilidade e adesão dos pacientes ao tratamento proposto através da contagem de pílulas em cada consulta.

Foram incluídos e tratados no estudo 100 adolescentes e crianças, 50 em cada grupo. Todos os participantes mantiveram $<$ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 na semana 24 e 98% mantiveram o mesmo resultado na semana 48, considerando ambos os grupos. Já considerando a contagem de CD4, foi observada estabilidade ao longo do período de observação.

Considerando desfechos de segurança, foi reportada a ocorrência de EA de qualquer grau em 69% dos pacientes, sendo os eventos mais frequentes a infecção de vias aéreas superiores (19%), diarreia (9%) e tosse (7%). No entanto, o único evento relacionado ao medicamento em estudo relatado com em mais de um participante foi desconforto abdominal (2%, 2 participantes). Apenas uma descontinuação por EA foi observada após a semana 16, por insônia e ansiedade de grau 2. Não foram observados óbitos.

Todos os participantes classificaram o medicamento como tendo forma e tamanho aceitável, além de palatável. A mediana da adesão ao tratamento foi estimada em 98,8% tanto na semana 24 (Q1; Q3 = 98,0; 100,0) quanto na semana 48 (Q1; Q3 = 96,4; 99,5).

Os autores concluíram que as informações de eficácia, segurança, aceitabilidade e palatabilidade suportam a utilização de BIC/FTC/TAF para o tratamento de crianças e adolescentes com HIV-1.

Estudo GS-US-380-4449 –pacientes com ≥65 anos

Maggiolo 2019

Maggiolo *et al.*, 2019 (61), reportaram os resultados em 48 semanas do estudo GS-US-380-4449, um ensaio clínico de fase 3b, aberto conduzido em pacientes com ≥65 anos, que fizeram *switch* de tratamento de elvitegravir/COBI/FTC/TAF ou um regime baseado em TDF para BIC/FTC/TAF.

Foram incluídos pacientes com idade ≥65 anos na seleção, em uso de elvitegravir/COBI/FTC/TAF em combinação e dose fixa ou FTC/TDF + um terceiro agente se participante atual ou passado do estudo GS-US-292-1826 por pelo menos três meses, apresentasse registro de <50 cópias/mL de RNA HIV-1 com o tratamento atual por pelo menos duas visitas de seleção, e taxa de filtração glomerular estimada ≥30mL/minuto.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes que possuíam <50 cópias/mL de RNA HIV-1 na semana 24 (dados não descritos). Já os desfechos secundários foram: proporção de pacientes com <50 cópias/mL de RNA HIV-1 nas semanas 48 e 96, e segurança em 96 semanas.

Foram incluídos 86 pacientes. Em 48 semanas, a proporção de pacientes com <50 cópias/mL de RNA HIV-1 foi de 91%. Neste mesmo período, 9% (n=8) dos pacientes não apresentavam dado virológico na janela da visita, sendo que três deles haviam descontinuado o tratamento por EA e possuíam o último dado disponível informando <50 cópias/mL de RNA HIV-1, e cinco deles possuíam dados *missing* durante esta visita, mas ainda permaneciam no estudo. Não foram reportadas falhas virológicas.

A frequência de EAs de graus 2-4 relacionados ao tratamento foi de 2,3%. Não foram reportados EAs de graus 3-4 relacionados ao tratamento do estudo. Ainda, o tratamento foi descontinuado por EA em 3,5% dos pacientes, sendo as causas desconforto abdominal (grau 2, relacionado ao tratamento), abstinência alcoólica e abstinência a benzodiazepínicos (Tabela 19).

Não foram reportados casos de descontinuação por EA hepáticos, renais ou ósseos.

Tabela 19. Eventos adversos na semana 48. Maggiolo, 2019. (61)

N (%)	BIC/FTC/TAF (n=86)
EA de graus 2-4 relacionado ao tratamento do estudo	2 (2,3)
EA de graus 3-4 relacionado ao tratamento do estudo	0
Alterações laboratoriais de graus 3 ou 4	7 (8,0)
EA grave relacionado ao tratamento do estudo	0
EA que levou à descontinuação do tratamento	3 (3,5) ¹
EA que levou à descontinuação do tratamento (relacionado ao tratamento)	1 (1,0)
Morte	0

BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida; EA: evento adverso. ¹ Desconforto abdominal (grau 2, relacionado ao tratamento), abstinência alcoólica e abstinência a benzodiazepínicos.

As variações medianas a partir do *baseline* até a semana 48 nos parâmetros lipídicos foram de:

- -16 mg/dL para colesterol total em jejum;
- -5 mg/dL para LDL;
- -1 mg/dL para HDL;
- -26 mg/dL para triglicerídeos;
- -0,2 para a razão colesterol total/HDL.

Em 48 semanas, as variações percentuais das razões proteína de ligação ao retinol e β 2-microglobulina/creatinina a partir do *baseline* foram de -15,1 ug/g e 31,6 ug/g, respectivamente.

Assim, os autores concluíram que o switch para BIC/FTC/TAF é seguro, eficaz e bem tolerado em pacientes virológicamente suprimidos por ≥ 65 anos, apresentando alta supressão virológica, sem falha e sem emergência de resistência ao tratamento.

5.7 Resultados da busca realizada (estudos econômicos)

5.7.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, um título foi localizado. Entretanto, aplicados os critérios de elegibilidade, tal estudo não foi considerado elegível para esta revisão (Figura 3).

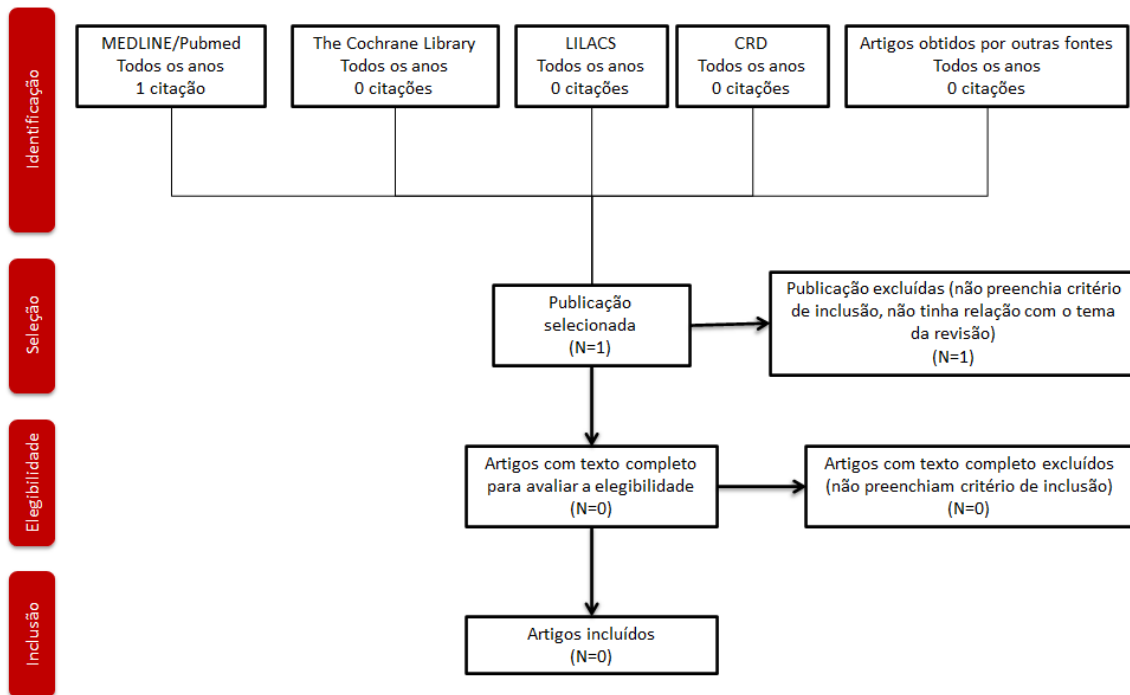


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança com base na estratégia de busca.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Objetivo

O objetivo dessa análise foi avaliar a relação de custo-minimização de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) no tratamento de pacientes adultos infectados por HIV-1, sob a perspectiva do SUS.

6.2 População alvo

Pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica (estimativa da taxa de filtração glomerular < 90 mL/min/1,73m²).

6.3 Horizonte de tempo

Foi considerado um horizonte de temporal de um ano para as avaliações de custo minimização.

6.4 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo o custo de tratamento com as terapias selecionadas, bem como, o acompanhamento da doença e EAs.

6.5 Comparadores

A intervenção adotada foi o Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) sendo comparado com esquemas de tratamento que contenham DRV. Para esses esquemas estamos considerando os tratamentos: TDF + 3TC + DRV/r; Zidovudina (AZT) + 3TC + DRV/r; ABC + 3TC + DRV/r.

6.6 Desconto

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde, a taxa de desconto não é aplicável em horizonte de tempo inferiores a um ano. (62)

6.7 Desfechos

Por tratar-se de análise de custo-minimização foram considerados apenas desfechos econômicos. Foram considerados exclusivamente os custos de aquisição de medicamentos, manejo de EAs e acompanhamento dos pacientes.

Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

6.8 Modelo econômico

Uma análise de custo-minimização foi desenvolvida com base na eficácia similar de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) e os esquemas de tratamento contendo DRV no controle da infecção por HIV-1, conforme exposto na seção 5. Uma análise de custo-minimização é definida como um tipo de avaliação econômica em saúde completa que compara diferentes alternativas em relação apenas aos seus custos, pois se assume que os desfechos são similares na prática clínica.

A análise incluiu o custo de manejo de EAs por tipo de TARV e o custo de acompanhamento também por TARV.

Assim, a análise de custo-minimização comparou diretamente os custos de tratamento entre Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) e os esquemas de tratamento contendo DRV, conforme a Equação 1.

Equação 1. Custo de tratamento - Modelo de custo-minimização.

$$\text{Custo de tratamento} = \text{Medicação} + \text{EAs} + \text{Acompanhamento}$$

6.9 Dados de eficácia

6.9.1 Incidência de eventos adversos

Os eventos adversos considerados na análise estão apresentados na Tabela 20. Importante ressaltar que se as probabilidades eram disponibilizadas em intervalos, o limite inferior foi utilizado como uma abordagem mais conservadora.

Tabela 20. Eventos adversos incluídos na análise.

Esquemas de tratamento	Infarto do miocárdio	Rash	Enxaqueca	Diarreia	Icterícia	Referências
Biktarvy®	0,0%	0,1%	1,0%	5,0%	0,0%	(63)
TDF + 3TC + DRV/r	0,1%	10,0%	10,0%	28,0%	0,7%	(64,65)
AZT + 3TC + DRV/r	0,1%	10,0%	10,0%	28,0%	0,7%	(64,66–68)
ABC + 3TC + DRV/r	0,1%	10,0%	10,0%	28,0%	0,7%	(64,67–69)

TDF: Tenofovir desoxiproxila; 3TC: Lamivudina; DRV/r: Darunavir com Ritonavir; AZT: Zidovudina; ABC: Abacavir.

6.9.2 Acompanhamento do paciente

O acompanhamento dos pacientes foi baseado no PCDT de HIV. (3) Os itens utilizados para o acompanhamento dos pacientes podem ser vistos na Tabela 21.

Tabela 21. Acompanhamento dos pacientes infectados com HIV em TARV.

Itens	Biktarvy®	TDF + 3TC + DRV/r	AZT + 3TC + DRV/r	ABC + 3TC + DRV/r
Consultas	4	4	4	4
Contagem de CD4+	2	2	2	2
Carga viral	2	2	2	2
Hemograma completo	2	2	2	2
Dosagem de creatinina	1	4	1	1

Itens	Biktarvy®	TDF + 3TC + DRV/r	AZT + 3TC + DRV/r	ABC + 3TC + DRV/r
Exame de Urina	1	4	1	1
Dosagem de TGO, TGP, FA, BT	4	4	4	4
Colesterol total, LDL, HDL e Triglicerídeos	1	1	1	1
Glicemia	1	1	1	1
Detecção de Sífilis	2	2	2	2
Pesquisa de anticorpos para Hepatite C	1	1	1	1
Pesquisa de anticorpos para Hepatite B	1	1	1	1
Ureia	0	2	0	0
Clearance de fosfato	0	2	0	0

TDF: Tenofovir desoxiproxila; 3TC: Lamivudina; DRV/r: Darunavir com Ritonavir; AZT: Zidovudina; ABC: Abacavir; TGO: Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: Transaminase glutâmico-pirúvica; FA: Fosfatase alcalina; BT: Bilirrubina total e frações; LDL: Lipoproteínas de baixa densidade; HDL: Lipoproteína de alta densidade.

6.10 Padrão do uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados aos tratamentos ativos, acompanhamento e custos relacionados ao manejo dos EAs.

6.10.1 Custo dos tratamentos ativos

Para o custo de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) foi considerado o valor de R\$ 526,61 por caixa contendo 30 comprimidos. Para os demais tratamentos incluídos na análise, foram considerados os custos referentes às últimas compras públicas.

Os custos dos medicamentos por comprimido utilizados na análise podem ser vistos na Tabela 22 e o custo dos tratamentos mensais podem ser vistos na Tabela 23.

Tabela 22. Custos dos medicamentos por comprimido considerados na análise.

Esquemas de tratamento	Custo (USD)	Câmbio	Custo (R\$)
Biktarvy®	-	-	R\$ 17,55
TDF 300mg x 1	-	-	R\$ 1,04
3TC 150mg x 1	-	-	R\$ 0,62
ABC 300mg x 1	\$0,28	R\$5,53	R\$ 1,55
AZT 300mg + 3TC 150mg x 1	-	-	R\$ 1,10
AZT 100mg x 1	-	-	R\$ 0,26
DRV 600mg x 1	-	-	R\$ 6,26
RTV 100mg x 1	-	-	R\$ 0,98

TDF: Tenofovir desoxiproxila; 3TC: Lamivudina; DRV: Darunavir; RTV: Ritonavir; AZT: Zidovudina; ABC: Abacavir.

Tabela 23. Custos dos tratamentos mensais utilizados na análise.

Esquemas de tratamento	Custo total
Biktarvy®	R\$ 526,50
TDF + 3TC + DRV/r	R\$ 494,40
AZT + 3TC + DRV/r	R\$ 500,40
ABC + 3TC + DRV/r	R\$ 564,55

TDF: Tenofovir desoxiproxila; 3TC: Lamivudina; DRV/r: Darunavir com Ritonavir; AZT: Zidovudina; ABC: Abacavir.

Os regimes posológicos dos tratamentos podem ser vistos a seguir:

- **Biktarvy®**: 1 comprimido por dia.
- **TDF + 3TC + DRV/r**: 300mg de TDF + 300mg de 3TC + 1200mg de DRV + 100mg de RTV ao dia.
- **AZT + 3TC + DRV/r**: 600mg de AZT + 300mg de 3TC + 1200mg de DRV + 100mg de RTV ao dia.
- **ABC + 3TC + DRV/r**: 600mg de ABC + 300mg de 3TC + 1200mg de DRV + 100mg de RTV ao dia.

6.10.2 Custo do manejo dos eventos adversos

Os custos do manejo dos eventos adversos podem ser vistos na Tabela 24. Os custos são oriundos de um microcusteio feito com base na opinião de especialistas e pode ser visto em mais detalhes no Anexo 8.

Tabela 24. Custos do manejo dos eventos adversos.

Eventos adversos	Custos de manejo
Infarto do miocárdio	R\$ 8.470,15
Rash	R\$ 118,98
Enxaqueca	R\$ 64,76
Diarreia	R\$ 448,03
Icterícia	R\$ 215,28

6.10.3 Custo de acompanhamento dos pacientes

Os custos de monitoramento e acompanhamento dos pacientes, foram estimados de acordo com a SIGTAP por procedimento específico. (70) A Tabela 25 apresenta os custos utilizados para o acompanhamento dos pacientes.

Tabela 25. Custos do acompanhamento dos pacientes.

Itens	Custos	Códigos
Consultas	R\$10,00	03.03.01.007-2
Contagem de CD4+	R\$15,00	02.02.03.002-4
Carga viral	R\$1,00	02.13.01.001-1
Hemograma completo	R\$4,11	02.02.02.038-0
Dosagem de creatinina	R\$1,85	02.02.01.031-7
Exame de Urina	R\$3,70	02.02.05.001-7
Dosagem de TGO, TGP, FA, BT	R\$8,04	02.02.01.064-3, 02.02.01.065-1, 02.02.01.042-2 e 02.02.01.020-1

Itens	Custos	Códigos
Colesterol total, LDL, HDL e Triglicérides	R\$12,38	02.02.01.029-5, 02.02.01.028-7, 02.02.01.027-9 e 02.02.01.067-8
Glicemia	R\$1,85	02.02.01.047-3
Detecção de Sífilis	R\$4,10	02.02.03.109-8
Pesquisa de anticorpos para Hepatite C	R\$18,55	02.02.03.067-9
Pesquisa de anticorpos para Hepatite B	R\$18,55	02.02.03.097-0
Ureia	R\$1,85	02.02.01.069-4
Clearance de fosfato	R\$3,51	02.02.05.003-3

TGO: Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: Transaminase glutâmico-pirúvica; FA: Fosfatase alcalina; BT: Bilirrubina total e frações.

6.11 Resultados

Em uma análise de custo-minimização os resultados são medidos pela comparação direta dos custos totais de tratamento de cada um dos comparadores em um horizonte temporal pré-estabelecido. Desta forma, a partir dos dados de custo de tratamento, manejo de EAs e acompanhamento dos pacientes, considerando a equivalência de eficácia entre os medicamentos, pode-se avaliar o impacto econômico de sua incorporação quando comparado ao seu competidor, sob a perspectiva do SUS.

A Tabela 26 apresenta os resultados da análise de custo-minimização.

Tabela 26. Resultados da análise de custo-minimização.

Esquemas de tratamento	Custo anual de tratamento	Custo anual de acompanhamento	Manejo de EAs	Custo total	Incremental vs. Biktarvy®
Biktarvy®	R\$ 6.407,11	R\$ 177,46	R\$ 23,17	R\$ 6.607,74	-
TDF + 3TC + DRV/r	R\$ 6.015,20	R\$ 204,83	R\$ 153,80	R\$ 6.373,83	R\$ 233,91
AZT + 3TC + DRV/r	R\$ 6.088,20	R\$ 177,46	R\$ 153,80	R\$ 6.419,46	R\$ 188,28

Esquemas de tratamento	Custo anual de tratamento	Custo anual de acompanhamento	Manejo de EAs	Custo total	Incremental vs. Biktarvy®
ABC + 3TC + DRV/r	R\$ 6.868,70	R\$ 177,46	R\$ 153,80	R\$ 7.199,96	- R\$ 592,22

É possível observar que Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) está associado a um incremento de custos quando comparado aos esquemas de TDF + 3TC + DRV/r e AZT + 3TC + DRV/r. Entretanto, quando comparado a ABC + 3TC + DRV/r, possui um resultado *cost-saving*.

7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para este fim.

Para o presente impacto orçamentário, assumimos que se os pacientes que continuam em terapias utilizando DRV não realizaram *switch* para terapias utilizando DTG, continuariam utilizando esquemas terapêuticos com DRV no futuro. Isso faz com que o comparador dessa análise seja um ponderado dos esquemas contendo DRV.

7.1 População elegível

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com Biktarvy® (BIC/FTC/TAF).

A determinação da população elegível ao tratamento inicia com o número de pacientes em TARV em 2020, segundo o relatório de monitoramento clínico do HIV. (71) A partir desse valor, aplicamos o percentual de 8,67% referente aos pacientes que estão em esquemas terapêuticos utilizando DRV. (71) Importante pontuar que não está especificado no relatório de monitoramento os percentuais para os tratamentos AZT + 3TC + DRV/r e ABC + 3TC + DRV/r. Para esses tratamentos consideramos que a categoria “outros” seria dividida em 6 tratamentos, com isso, a soma dos dois tratamentos contendo DRV corresponderia a 4,67%. Após isso, utilizamos um percentual de 8% referente aos pacientes que possuem tuberculose e HIV. Por fim, aplicamos o percentual de 6,4% referente aos pacientes com insuficiência renal crônica. (72) Para estimar a população elegível para os próximos anos, realizamos uma tendência entre os pacientes em TARV e a população brasileira. A Tabela 27 apresenta a população elegível para a análise de impacto orçamentário.

Tabela 27. População elegível do Impacto Orçamentário.

Parâmetros	2021	2022	2023	2024	2025
Paciente com HIV em TARV	694.391	728.810	762.419	794.703	824.897
Pacientes elegíveis ao <i>switch</i> de DRV	60.181	63.164	66.076	68.874	71.491
Paciente coinfetados com Tuberculose	4.814	5.053	5.286	5.510	5.719
Pacientes com insuficiência renal	3.543	3.719	3.891	4.055	4.209
População elegível	3.543	3.719	3.891	4.055	4.209

HIV: Vírus da imunodeficiência humana; TARV: Terapia anti-retroviral; DRV: Darunavir.

7.2 Participação de mercado (*market-share*)

A Tabela 28 apresenta a participação de mercado utilizado na análise de impacto orçamentário. Para o primeiro ano, Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) teria 10% de participação de mercado, aumentando 10% a.a, finalizando a análise com 50% de participação do mercado.

Tabela 28. *Market-share* utilizado na análise de impacto orçamentário.

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
TARVs com DRV	90%	80%	70%	60%	50%
Biktarvy®	10%	20%	30%	40%	50%

TARV: Terapia anti-retroviral; DRV: Darunavir.

7.3 Tratamentos ponderados de darunavir

Como dito anteriormente o comparador para a análise de impacto orçamentário são os esquemas contendo DRV. Para a análise ficar mais próxima da realidade, ponderamos o custo de tratamento para os esquemas contendo DRV utilizando como base os percentuais reportados no relatório de monitoramento. (71)

O custo considerado para os esquemas de tratamento contendo DRV pode ser visto na Tabela 29.

Tabela 29. Custo ponderado de tratamento utilizando DRV.

Tratamento	Custo
Tratamento anual com DRV	R\$ 6.608,53

TARV: Terapia anti-retroviral; DRV: Darunavir.

7.4 Análise de impacto orçamentário

A partir do total de pacientes elegíveis, dos custos totais de tratamento e do *market-share* estimado, foi possível estimar o impacto orçamentário resultante da incorporação do Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) para o tratamento de pacientes adultos infectado por HIV-1

A tabela a seguir apresenta os resultados da análise de impacto orçamentário.

Tabela 30. Resultado da análise de impacto orçamentário (em reais)

Cenário	2021	2022	2023	2024	Total
Cenário Atual	23.416.891	24.577.591	25.710.996	26.799.704	27.817.911
Cenário Projetado	23.416.891	24.577.591	25.710.996	26.799.704	27.817.911
Incremental	0	0	0	0	0

Neste cenário espera-se um impacto incremental de R\$ 0,00 no primeiro ano após a incorporação, chegando a um total acumulado em 5 anos de R\$ 0,00. Isso mostra que a incorporação de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) não resultará em incremento de custos para o SUS.

7.4.1 Custo dos tratamentos ativos

Dada a incerteza relativa a alguns parâmetros da análise de impacto orçamentário foi conduzida uma análise de sensibilidade univariada com o objetivo de se estimar sua influência nos resultados.

Os resultados da análise de sensibilidade estão apresentados na Figura 4.

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo	Limite inferior	Limite superior	Spread
Custo de Biktarvy	17,5559	14,04472384	21,06708576	-R\$ 7.679.429,89	R\$ 7.679.429,89	R\$ 15.358.859,77
Custo de DRV 600mg	6,2600	5,008	7,512	R\$ 5.476.588,26	-R\$ 5.476.588,26	R\$ 10.953.176,53
Custo de RTV 100mg	0,9800	0,784	1,176	R\$ 857.357,27	-R\$ 857.357,27	R\$ 1.714.714,54
Custo TDF 300mg + 3TC 300mg	2,0000	1,6	2,4	R\$ 403.778,93	-R\$ 403.778,93	R\$ 807.557,87
Custo do ABC 300mg	1,5492	1,2393416	1,8590124	R\$ 364.889,60	-R\$ 364.889,60	R\$ 729.779,21
Custo de AZT 300mg + 3TC 150mg	1,1000	0,88	1,32	R\$ 259.091,48	-R\$ 259.091,48	R\$ 518.182,96
Follow up Biktarvy	177,4600	141,968	212,952	-R\$ 212.673,50	R\$ 212.673,50	R\$ 425.347,00
Follow up TDF + 3TC + DRV /r	204,8300	163,864	245,796	R\$ 113.295,94	-R\$ 113.295,94	R\$ 226.591,89
EAs TDF + 3TC + DRV/r	153,7989	123,039117	184,5586755	R\$ 85.069,53	-R\$ 85.069,53	R\$ 170.139,05
Follow up AZT + 3TC + DRV /r	177,4600	141,968	212,952	R\$ 57.258,25	-R\$ 57.258,25	R\$ 114.516,50
Follow up ABC + 3TC + DRV /r	177,4600	141,968	212,952	R\$ 57.258,25	-R\$ 57.258,25	R\$ 114.516,50
EAs AZT + 3TC + DRV/r	153,7989	123,039117	184,5586755	R\$ 49.623,89	-R\$ 49.623,89	R\$ 99.247,78
EAs ABC + 3TC + DRV/r	153,7989	123,039117	184,5586755	R\$ 49.623,89	-R\$ 49.623,89	R\$ 99.247,78
EAs up Biktarvy	23,1680	18,53443752	27,80165628	-R\$ 27.765,30	R\$ 27.765,30	R\$ 55.530,59
Pacientes elegíveis ao switch	0,0867	0,06933333	0,104	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Pacientes com HIV e Doença Renal Crônica	6,4%	5,2%	7,7%	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Market-share Biktarvy 5º ano	0,5000	0,4	0,6	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Market-share Biktarvy 4º ano	0,4000	0,32	0,48	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Market-share Biktarvy 3º ano	0,3000	0,24	0,36	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Market-share Biktarvy 2º ano	0,2000	0,16	0,24	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Pacientes com HIV e TB	0,0800	0,064	0,096	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Market-share Biktarvy 1º ano	0,1000	0,08	0,12	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00

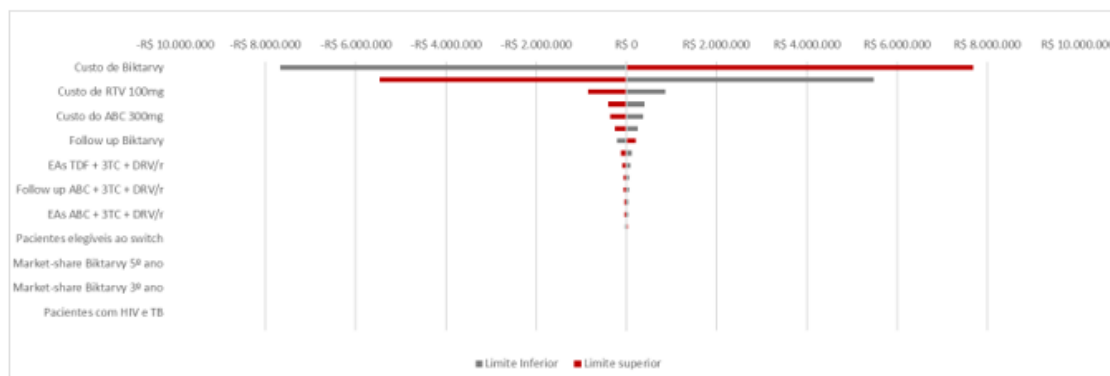


Figura 4. Resultados da análise de sensibilidade univariada.

A análise de sensibilidade mostra que o parâmetro mais sensível da análise é o preço do Biktarvy, seguido pelo custo do DRV e RTV.

8 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE (ATS)

No Brasil, o Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) possui registro na ANVISA para o tratamento de adultos e pediátricos (com ≥ 6 anos e com peso corporal ≥ 25 kg) com infecção pelo HIV-1 no ano de 2019, sob o nº de registro 109290008. (41,42) Atualmente, Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) também possui aprovação do FDA desde 2018 para pacientes adultos e pediátricos (com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com infecção pelo HIV-1 sem histórico de tratamento com TARV prévio ou para substituir a TARV atual em pacientes virologicamente suprimidos em um regime estável, sem histórico de falha ao tratamento e sem substituições associadas à resistência aos componentes individuais de Biktarvy (BIC/FTC/TAF). (44) Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) também é aprovado na EMA desde 2018 para o tratamento de pacientes adultos infectados com HIV-1 e sem evidência atual ou passada de resistência viral à classe dos INI, FTC ou ao TFV. (45)

Com relação as agências de ATS, as agências da Austrália e do Canadá recomendaram a incorporação de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) em seus respectivos sistemas de saúde (Tabela 31). (73,74)

Tabela 31. Recomendações por agências de avaliação de ATS. (73,74)

País	Status da avaliação	Ano da avaliação	Indicação
Austrália	Incorporado	2018	Pacientes com HIV-1, virgens de tratamento, e previamente tratados.
Canadá	Incorporado	2018	Pacientes adultos com HIV-1 sem evidência de resistência viral aos componentes individuais da formulação.

HIV-1: vírus da imunodeficiência humana tipo 1; ATS: avaliação de tecnologia em saúde.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) como *switch* no tratamento de pacientes adultos e pediátricos (com ≥ 6 anos, com peso de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1, virologicamente suprimidos a partir de regime de tratamento contendo DRV e doença renal crônica foi avaliado por meio de uma revisão sistemática da literatura.

Foi incluído um ECR (53), que avaliou BIC/FTC/TAF frente a um regime de IP com *booster*. Os pacientes randomizados para o grupo IP deveriam permanecer em seu regime de tratamento original. Assim, com base nos dados de *baseline*, foi possível inferir que 53% dos pacientes nesse grupo foram tratados com regimes contendo DRV, sendo 8% com *booster* de COBI e 46% com *booster* de ritonavir. (53)

Os resultados deste ECR indicaram que o tratamento com BIC/FTC/TAF foi não inferior aos regimes com IP para o desfecho supressão virológica (≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1) em 48 semanas. De forma similar, BIC/FTC/TAF apresentou não inferioridade para os desfechos proporção de pacientes com < 50 cópias/mL de RNA HIV-1 e proporção de pacientes com < 20 cópias/mL de RNA HIV-1. Ainda, a variação média na contagem de células CD4 a partir do *baseline* até a semana 48 não diferiu significativamente entre os grupos, apesar de mostrar-se numericamente maior com o uso de BIC/FTC/TAF. (53)

Adicionalmente, as resistências emergentes do tratamento não foram observadas com o uso de BIC/FTC/TAF. (53) O que se apresenta como uma vantagem deste tratamento, uma vez que a falha virológica ao tratamento com TARV ocorre por múltiplas razões, inclusive a adesão subótima e a intolerância e toxicidade da terapia que resultam em resistência ao tratamento. (75–77)

Em termos de segurança, ambos os regimes de tratamento foram bem tolerados, sendo os EAs principalmente de gravidade leve a moderada. A cefaleia foi o EA mais frequente no grupo BIC. A incidência de EAs graves também foi similar entre os grupos (grupo BIC: 6%; grupo IP: 7%). Além disso, como BIC/FTC/TAF contém TAF, um pró-fármaco do TFV cuja alta concentração plasmática pode levar ao aumento de níveis de creatinina e da presença de toxicidade renal, e redução da densidade mineral óssea, desfechos de segurança renais e ósseos foram avaliados. (11,12) Não foram reportados casos de tubulopatia proximal ou síndrome de Fanconi no estudo. (53) Isto ocorre pela estabilidade do TAF, que leva ao aumento da entrega intracelular de TFV, reduzindo sua concentração plasmática em até 90%. (11,12)

A eficácia de BIC/FTC/TAF também foi observada em populações específicas como crianças (6 a <12 anos de idade e peso ≥ 25 kg) e adolescentes (12 a <18 anos de idade e peso ≥ 35 kg), e em idosos (≥ 65 anos) virologicamente suprimidos. Os resultados para tais populações foram publicados como resumos de congresso, e indicaram que quase 98% e 91% dos pacientes apresentaram <50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas, respectivamente. (60,61)

A avaliação da qualidade da evidência indicou que o estudo conduzido por Daar *et al.* 2018 (53), apresenta desfechos de qualidade baixa. Isso se deu pelo risco de viés (estudo aberto) e pela evidência indireta. A evidência indireta é justificada pois não se trata de um estudo específico para pacientes com doença renal crônica (a mediana da taxa de filtração glomerular estimada variou de 106,7 mL/minuto a 104,9 mL/minuto de acordo com o grupo). Outro ponto que caracteriza a evidência indireta refere-se ao *switch* da amostra, uma vez que o grupo comparador não foi exclusivo de DRV, apesar da maior parte da amostra total (55,1%; n=370/578) ter sido tratada no *baseline* com regime contendo esse agente. (53) O uso de dois tipos de fármacos como *booster* não foi considerado uma limitação, uma vez que COBI e ritonavir são considerados intercambiáveis. (49,50)

A análise econômica conduzida baseou-se em um modelo de custo-minimização para avaliar os custos relacionados ao tratamento em um horizonte temporal de um ano. O resultado da análise mostra que comparado a determinados esquemas terapêuticos Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) possui um custo incremental, entretanto contra o esquema ABC + 3TC + DRV/r, existe uma economia de recursos. Ainda, a análise de impacto orçamentário conduzida mostrou que não existirá custo incremental para a incorporação de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) ao SUS com o preço proposto para incorporação.

Com base nos achados descritos acima, conclui-se que o *switch* a partir de regime de tratamento com DRV para Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) representa uma importante opção terapêutica em pacientes adultos e pediátricos com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). HIV/AIDS [Internet]. Key Facts. 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Reghine ÉL, Foresto RD, Kirsztajn GM. HIV-related nephropathy: New aspects of an old paradigm. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(Suppl 1):75–81.
3. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 412 p.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 220 p.
5. Hughes PJ, Cretton-Scott E, Teague A, Wensel TM. Protease Inhibitors for Patients With HIV-1 Infection: A Comparative Overview. *P T.* 2011 Jun;36(6):332–45.
6. Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS.* 2015;(7):95–104.
7. Cristelli MP, Trullàs JC, Cofán F, Rico N, Manzardo C, Ambrosioni J, et al. Prevalence and risk factors of mild chronic renal failure in HIV-infected patients: influence of female gender and antiretroviral therapy. *Brazilian J Infect Dis.* 2018;22(3):193–201.
8. Jose S, Nelson M, Phillips A, Chadwick D, Trevelion R, Jones R, et al. Improved kidney function in patients who switch their protease inhibitor from atazanavir or lopinavir to darunavir. *Aids.* 2017;31(4):485–92.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Relatório de monitoramento clínico do HIV. Brasília: Ministério de Saúde; 2019. 121 p.
10. Pontelo BM, Greco DB, Guimarães NS, Rotsen N, Braga VAR, Pimentel PHN, et al. Profile of drug–drug interactions and impact on the effectiveness of antiretroviral therapy among patients living with HIV followed at an Infectious Diseases Referral Center in Belo Horizonte, Brazil. *Brazilian J Infect Dis. Sociedade Brasileira de Infectologia;* 2020;24(2):104–9.
11. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tenofovir Alafenamide as

- 10-Day Monotherapy in HIV-1–Positive Adults. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Aug;63(4):449–55.
12. Corado KC, Daar ES. Emtricitabine + tenofovir alafenamide for the treatment of HIV. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(4):427–32.
 13. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut) Subgroup “Assessment of Pathogens Transmissible by Blood.” Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemother*. 2016;43:203–22.
 14. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan K, Macallan D. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol*. 2013;23:221–40.
 15. Palau L, Menez S, Rodriguez-Sanchez J, Novick T, Delsante M, McMahon BA, et al. HIV-associated nephropathy: Links, risks and management. *HIV/AIDS - Res Palliat Care*. 2018;10:73–81.
 16. Gameiro J, Agapito Fonseca J, Jorge S, Lopes JA. Acute kidney injury in HIV-infected patients: a critical review. *HIV Med*. 2019;20(2):77–87.
 17. Wyatt CM. Kidney disease and HIV infection. *Top Antivir Med*. 2017;25(1):13–6.
 18. United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *AIDS data 2019*. UNAIDS; 2019. 476 p.
 19. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico - HIV/AIDS*. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 72 p.
 20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *AIDS and Opportunistic Infections* [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html>
 21. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Vigilância em Saúde. *Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças*. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 149 p.
 22. Marinho F, de Azeredo Passos VM, Carvalho Malta D, Barboza França E, Abreu DMX, Araújo VEM, et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10149):760–75.

23. Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Quality of life in HIV/AIDS. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2010 Jul;31(2):75–80.
24. Pozniak A. Quality of life in chronic HIV infection. *Lancet HIV*. Pozniak et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY; 2014;1(1):e6–7.
25. Trapero-Bertran M, Oliva-Moreno J. Economic impact of HIV/AIDS: a systematic review in five European countries. *Health Econ Rev*. 2014;4(1):15.
26. Haakenstad A, Moses MW, Tao T, Tsakalos G, Zlavog B, Kates J, et al. Potential for additional government spending on HIV/AIDS in 137 low-income and middle-income countries: an economic modelling study. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e382–95.
27. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov;392(10159):1859–922.
28. Mayor AM, Dworkin M, Quesada L, Ríos-Olivares E, Hunter-Mellado RF. The morbidity and mortality associated with kidney disease in an HIV-infected cohort in Puerto Rico. *Ethn Dis*. 2010;20(1 Suppl 1):S1-163–7.
29. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Dolutegravir para o tratamento de pacientes coinfectados com HIV e tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 31 p.
30. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) Tecnologias no SUS. Dolutegravir para o tratamento de gestantes vivendo com HIV: Relatório de recomendação. 2020. 35 p.
31. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2016. 480 p.
32. World Health Organisation (WHO). Policy Brief: Update of Recommendations on First- and Second-Line Antiretroviral Regimens. Geneva: WHO Press; 2019. 16 p.
33. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society Guidelines 2019. 2019. p.

123.

34. Panel on Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. U.S. Department of Health and Human Services., editor. 2019. 378 p.
35. Cutrell J, Jodlowski T, Bedimo R. The management of treatment-experienced HIV patients (including virologic failure and switches). *Ther Adv Infect Dis.* 2020 Jan 20;7:204993612090139.
36. Nachega JB, Marconi VC, van Zyl GU, Gardner EM, Preiser W, Hong SY, et al. HIV treatment adherence, drug resistance, virologic failure: evolving concepts. *Infect Disord Drug Targets.* 2011 Apr;11(2):167–74.
37. Haguihara T, Silva M da O, Rebouças MC, Martins Netto E, Brites C. Factors associated with mortality in HIV patients failing antiretroviral therapy, in Salvador, Brazil. *Brazilian J Infect Dis.* 2019;23(3):160–3.
38. Stellbrink HJ, Lazzarin A, Woolley I, Llibre JM. The potential role of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) single-tablet regimen in the expanding spectrum of fixed-dose combination therapy for HIV. *HIV Med.* 2020;21(S1):3–16.
39. Cutrell J, Bedimo R. Single-Tablet Regimens in the Treatment of HIV-1 Infection. *Fed Pr.* 2016;33(Suppl. 3):24–30.
40. Iacob SA, Iacob DG, Jugulete G. Improving the Adherence to Antiretroviral Therapy, a Difficult but Essential Task for a Successful HIV Treatment—Clinical Points of View and Practical Considerations. *Front Pharmacol.* 2017 Nov 23;8.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Paracer público de avaliação do medicamento - aprovação - Biktarvy. 2020. p. 56.
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta - BIKTARVY [Internet]. 2020. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351036239201987/?nomeProduto=biktarvy>
43. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. BIKTARVY® (bictegravir / emtricitabina / tenofovir alafenamida) [BULA]. 2020. p. 26.

44. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Biktarvy® (bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide). 2019. p. 39.
45. European Medicines Agency (EMA). Biktarvy [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/biktarvy>
46. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Descovy emtricitabine /tenofovir alafenamide [Bula]. 2017. p. 1–30.
47. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society-USA panel. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(4):379–96.
48. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos). Farmanguinhos Lamivudina [Bula]. 2018. p. 16.
49. Tseng A, Hughes CA, Wu J, Seet J, Phillips EJ. Cobicistat Versus Ritonavir: Similar Pharmacokinetic Enhancers But Some Important Differences. *Ann Pharmacother.* 2017 Nov 19;51(11):1008–22.
50. Marzolini C, Gibbons S, Khoo S, Back D. Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug–drug interaction profiles with co-medications. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Jul;71(7):1755–8.
51. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
52. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 68 p.
53. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, ph. *Lancet HIV.* 2018;5(7):e347–56.
54. Lowman E. Efficacy, safety, and tolerability of switching efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) to

- bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) in virologically suppressed adults with HIV-1 infection. In: 23rd International AIDS Conference. 2020. p. PEB0359.
55. Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phas. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e357–65.
 56. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, Garner W, Laouri M, Martin H, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir,. *Patient*. Springer International Publishing; 2018;11(5):561–73.
 57. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczer D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2063–72.
 58. Andreatta K, Willkom M, Martin R, Chang S, Wei L, Liu H, et al. Switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide maintained HIV-1 RNA suppression in participants with archived antiretroviral resistance including M184V/I. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Sep 28;1–10.
 59. Kityo C, Hagins D, Koenig E, Avihingsanon A, Chetchotisakd P, Supparatpinyo K, et al. Switching to Fixed-Dose Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Active-Controlled, Phase 3, Noninferiority Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82(3):321–8.
 60. Gaur A, Cotton M, Rodriguez C, McGrath EJ, Hellstrom E, Liberty A, et al. Bictegravir/FTC/TAF single-tablet regimen in adolescents & children: week 48 results. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 2019. p. 46.
 61. Maggiolo F, Rizzardini G, Molina J-M, Pulido F, Wit S De, Vandekerckhove L, et al. Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Adults Aged

- ≥ 65 Years: Week 48 Results from a Phase 3b, Open-Label Trial (GS-US-380-4449). In: 17th European AIDS Conference. 2019. p. 314.
62. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 63. European Medicines Agency (EMA). Biktarvy (bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida). EMA/277223/2018. 2018. 3 p.
 64. European Medicines Agency (EMA). Epivir 150 mg film-coated tablets [Bula].
 65. European Medicines Agency (EMA). Viread 123 mg film-coated tablets [Bula].
 66. European Medicines Agency (EMA). Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg film-coated tablets.
 67. European Medicines Agency (EMA). Prezista 100 mg/ml oral suspension [Bula].
 68. European Medicines Agency (EMA). Norvir 100 mg powder for oral suspension [Bula].
 69. European Medicines Agency (EMA). Ziagen 300 mg film-coated tablets [Bula].
 70. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2021. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
 71. Ministério da Saúde (Brasil). Relatório de Monitoramento Clínico do HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 123 p.
 72. Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, Effa EE, Noubiap JJ, Salako BL, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(4):1–24.
 73. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (Biktarvy — Gilead Sciences Canada, Inc.). 2018. 8 p.
 74. Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – March 2018 PBAC Meeting - 5.02 Bictegravir + Emtricitabine + Tenofovir Alafenamide Fixed Dose

Combination, Tablet containing tenofovir alafenamide 25 mg with emtricitabine 200 mg and bictegravir 50 mg, Biktarvy®, Gilead Sciences. 2018. 21 p.

75. Chimukangara B, Lessells RJ, Rhee S-Y, Giandhari J, Kharsany ABM, Naidoo K, et al. Trends in Pretreatment HIV-1 Drug Resistance in Antiretroviral Therapy-naïve Adults in South Africa, 2000–2016: A Pooled Sequence Analysis. *EClinicalMedicine*. 2019;9:26–34.
76. Günthard HF, Calvez V, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Wensing AM, et al. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 7;68(2):177–87.
77. Chimbetete C, Katzenstein D, Shamu T, Spoerri A, Estill J, Egger M, et al. HIV-1 Drug Resistance and Third-Line Therapy Outcomes in Patients Failing Second-Line Therapy in Zimbabwe. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(2):ofy005.
78. Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, Ward D, Benson P, Dretler R, et al. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet HIV*. 2017 Apr;4(4):e154–60.
79. Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, Ward D, Benson P, Dretler R, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide after initial treatment with bictegravir or dolutegravir and emtricitabine/tenofovir alafenamide. *AIDS*. 2018 Jul;32(12):1723–5.
80. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferior. *Lancet*. 2017;390(10107):2073–82.
81. Stellbrink H-J, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggiolo F, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-infer. *Lancet HIV*. 2019 Jun;6(6):e364–72.
82. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a

randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019 Jun;6(6):e355–63.

**ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO BIKTARVY®
E BULA DO MEDICAMENTO**

(Documento em PDF)

ANEXO 2. PREÇO CMED – BIKTARVY®

(Em andamento)

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0 (52), que, conforme apresentado na Figura 5, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

O estudo GS-US-380-1878 (53) apresentou risco de viés global alto, principalmente por se tratar de um estudo aberto, o que pode ter influenciado no processo de randomização, uma vez que, conforme reportado no estudo, tanto pacientes quanto investigadores não estavam cegos a alocação do tratamento. Apesar disso, a falta de cegamento não interferiu nos demais domínios avaliados, uma vez que os principais desfechos do estudo consideravam parâmetros ambulatoriais, com margens de corte pré-definidas, o que não fornece margem para viés de interpretação.




Study ID	Experimental	Comparator	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Daar, 2018	BIC/FTC/TAF (grupo BIC)	Regime de IP com booster (grupo IP)	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	 Low risk  Some concerns  High risk
									D1 Randomisation process
									D2 Deviations from the intenc
									D3 Missing outcome data
									D4 Measurement of the outco
									D5 Selection of the reported r

Figura 5. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019. (52)

**ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO
DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Sax <i>et al.</i>	2017	(78)	Estudo de fase II.
2. Sax <i>et al.</i>	2018	(79)	Estudo de fase II.
3. Gallant <i>et al.</i>	2017	(57)	População não está de acordo com a pergunta PICO (pacientes virgens de tratamento).
4. Sax <i>et al.</i>	2017	(80)	População não está de acordo com a pergunta PICO (pacientes virgens de tratamento).
5. Molina <i>et al.</i>	2018	(55)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
6. Wohl <i>et al.</i>	2018	(56)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
7. Andreatta <i>et al.</i>	2019	(58)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
8. Kityo <i>et al.</i>	2019	(59)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO (inclui medicamento não coberto pelo SUS).
9. Stellbrink <i>et al.</i>	2019	(81)	População não está de acordo com a pergunta PICO (pacientes virgens de tratamento).
10. Wohl <i>et al.</i>	2019	(82)	População não está de acordo com a pergunta PICO (pacientes virgens de tratamento).
11. Maggiolo <i>et al.</i>	2019	(61)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (51)
12. Gaur <i>et al.</i>	2019	(60)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (51)
13. Lowman <i>et al.</i>	2020	(54)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (51)

SUS: Sistema Único de Saúde.

ANEXO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certainty
Proporção de pacientes com ≥50 cópias/mL de RNA HIV-1							
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Proporção de pacientes com <50 cópias/mL de RNA HIV-1							
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Resposta ao tratamento							
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA

Proporção de pacientes com <20 cópias/mL de RNA HIV-1

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

Varição da contagem de células CD4

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

Segurança

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

a. Estudo aberto.

b. Estudo não exclusivo para pacientes em uso de DRV e com insuficiência renal.

ANEXO 8. MICROCUSTEIO

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 1.874,65	R\$ 1.874,65	TABNET, 2019	03.03.06.019-0
Angioplastia	24,9%	1	R\$ 8.076,99	R\$ 2.011,17	TABNET, 2019	04.06.03.002-2
Stent	24,9%	2	R\$ 2.034,50	R\$ 1.013,18	SIGTAP 12/2020	07.02.04.053-3
Revascularização do miocárdio	25,8%	1	R\$ 12.126,85	R\$ 3.128,73	TABNET, 2019	04.06.01.095-1
TOTAL				R\$ 8.027,73		
Re-hospitalização	23,6%	1	R\$ 1.874,65	R\$ 442,42	TABNET, 2019	03.03.06.019-0
TOTAL				R\$ 8.470,15		

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO - ACOMPANHAMENTO

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 12/2020	03.01.01.007-2
Hemograma	70%	1	R\$ 4,11	R\$ 2,88	SIGTAP 12/2020	02.02.02.038-0
TAP	70%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,91	SIGTAP 12/2020	02.02.02.014-2
PTT	70%	1	R\$ 5,77	R\$ 4,04	SIGTAP 12/2020	02.02.02.013-4
Plaquetas	70%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,91	SIGTAP 12/2020	02.02.02.002-9
ECG de esforço	10%	1	R\$ 30,00	R\$ 3,00	SIGTAP 12/2020	02.11.02.006-0
Cintilografia miocárdio	10%	1	R\$ 383,07	R\$ 38,31	SIGTAP 12/2020	02.08.01.003-3
ECG	70%	1	R\$ 5,15	R\$ 3,61	SIGTAP 12/2020	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	30%	1	R\$ 39,94	R\$ 11,98	SIGTAP 12/2020	02.05.01.003-2
AAS	100%	30	R\$ 0,26	R\$ 7,87	BPS 12/2020	BR0337678
Clopidogrel 75 mg	85%	30	R\$ 0,27	R\$ 6,89	BPS 12/2020	BR0272045
Prasugrel 10 mg	5%	30	R\$ 5,99	R\$ 8,99	BPS 12/2020	BR0407705
Ticagrelor 90 mg 2x/dia	10%	60	R\$ 3,22	R\$ 19,30	BPS 12/2020	BR0400852
Propranolol	80%	90	R\$ 0,03	R\$ 2,30	BPS 12/2020	BR0267772
Atenolol	20%	30	R\$ 0,06	R\$ 0,38	BPS 12/2020	BR0267518
Sinvastatina	50%	30	R\$ 0,05	R\$ 0,79	BPS 12/2020	BR0267747
Diltiazem	60%	90	R\$ 0,30	R\$ 16,36	BPS 12/2020	BR0267568
Captopril	70%	90	R\$ 0,08	R\$ 5,03	BPS 12/2020	BR0267615
Dinitrato de isossorbida	60%	30	R\$ 0,24	R\$ 4,36	BPS 12/2020	BR0273396
Re-hospitalização	3,66%	1	R\$ 1.874,65	R\$ 68,61	TABNET, 2019	03.03.06.019-0
TOTAL				R\$ 218,51		

Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) Atualização 2013-2014.** Arq Bras Cardiol. 2014;102(3):Supl 1.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007).** Arq Bras Cardiol. 2007;89(4):e89-e131.

Rash	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 12/2020	03.01.01.007-2
Hemograma	20%	1	R\$ 4,11	R\$ 0,82	SIGTAP 12/2020	02.02.02.038-0
VHS	20%	1	R\$ 2,73	R\$ 0,55	SIGTAP 12/2020	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	20%	1	R\$ 2,83	R\$ 0,57	SIGTAP 12/2020	02.02.03.020-2
Hidrocortisona creme	50%	2	R\$ 5,26	R\$ 5,26	BPS 12/2020	BR0345240
Creme de ureia (100mg/g, 15 g)	100%	1	R\$ 90,00	R\$ 90,00	BPS 12/2020	BR0345783
Doxiciclina	50%	14	R\$ 0,17	R\$ 1,22	BPS 12/2020	BR0271036
Diclofenaco	50%	15	R\$ 0,07	R\$ 0,56	BPS 12/2020	BR0271000
CUSTO TOTAL				R\$ 118,98		

Enxaqueca

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Ida à emergência	50%	1	R\$ 12,47	R\$ 6,24	SIGTAP 12/2020	03.01.06.002-9
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 12/2020	03.01.01.007-2
Dipirona + cafeína	100%	20	R\$ 1,10	R\$ 22,10	BPS, 12/2020	BR0340419
Hemograma	50%	1	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP 12/2020	02.02.02.038-0
Glicose	50%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 12/2020	02.02.01.047-3
Ureia	50%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 12/2020	02.02.01.069-4
Creatinina	50%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 12/2020	02.02.01.031-7
Sódio	50%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 12/2020	02.02.01.063-5
Potássio	50%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 12/2020	02.02.01.060-0
TC crânio	10%	1	R\$ 97,44	R\$ 9,74	SIGTAP 12/2020	02.06.01.007-9
CUSTO TOTAL				R\$ 64,76		

PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS - POR LOCAL DE INTERNAÇÃO - BRASIL

Valor médio AIH, Valor médio intern segundo Região
Procedimento: 0303060190 TRATAMENTO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO
Período: 2019

Região	Valor médio AIH	Valor médio intern
TOTAL	1.874,65	1.874,65
1 Região Norte	1.829,84	1.829,84
2 Região Nordeste	1.609,65	1.609,65
3 Região Sudeste	1.985,85	1.985,85
4 Região Sul	1.989,85	1.989,85
5 Região Centro-Oeste	1.734,15	1.734,15

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Notas:

- Dados referentes aos últimos seis meses, sujeitos a atualização.
- A partir do processamento de junho de 2012, houve mudança na classificação da natureza e esfera dos estabelecimentos. Com isso, temos que:
 - Até maio de 2012 estas informações estão disponíveis como "Natureza" e "Esfera Administrativa".
 - De junho de 2012 a outubro de 2015, estão disponíveis tanto como "Natureza" e "Esfera Administrativa", como "Natureza Jurídica" e "Esfera Jurídica".
 - A partir de novembro de 2015, estão disponíveis como "Natureza Jurídica" e "Esfera Jurídica".

PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS - POR LOCAL DE INTERNAÇÃO - BRASIL

Valor médio AIH, Valor médio intern segundo Região
Procedimento: 0406030022 ANGIOPLASTIA CORONARIANA C/ IMPLANTE DE DOIS STENTS
Período: 2019

Região	Valor médio AIH	Valor médio intern
TOTAL	8.076,99	8.076,99
1 Região Norte	6.624,00	6.624,00
2 Região Nordeste	8.176,63	8.176,63
3 Região Sudeste	8.119,37	8.119,37
4 Região Sul	8.135,48	8.135,48
5 Região Centro-Oeste	7.887,99	7.887,99

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Notas:

- Dados referentes aos últimos seis meses, sujeitos a atualização.
- A partir do processamento de junho de 2012, houve mudança na classificação da natureza e esfera dos estabelecimentos. Com isso, temos que:
 - Até maio de 2012 estas informações estão disponíveis como "Natureza" e "Esfera Administrativa".
 - De junho de 2012 a outubro de 2015, estão disponíveis tanto como "Natureza" e "Esfera Administrativa", como "Natureza Jurídica" e "Esfera Jurídica".
 - A partir de novembro de 2015, estão disponíveis como "Natureza Jurídica" e "Esfera Jurídica".

Icterícia

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 04/2021	02.02.02.038-0
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 04/2021	02.02.01.065-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 04/2021	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 04/2021	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 04/2021	02.02.01.046-5
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 04/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 04/2021	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 04/2021	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 04/2021	02.02.01.056-2
Fósforo	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 04/2021	02.02.01.043-0
Bilirrubinas	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 04/2021	02.02.01.020-1
Tempo de protrombina	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 04/2021	02.02.02.014-2
Dosagem de proteínas séricas	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 04/2021	02.02.01.062-7
Dosagem de alfa-fetoproteína	100%	1	R\$ 15,06	R\$ 15,06	SIGTAP 04/2021	02.02.03.009-1
Sorologia Anticorpos Anti-HCV	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTAP 04/2021	02.02.03.067-9
Anti-HAV	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTAP 04/2021	02.02.03.091-1
HBsAg	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTAP 04/2021	02.02.03.097-0
Anti-HBc	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTAP 04/2021	02.02.03.078-4
Anti-HBs	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTAP 04/2021	02.02.03.063-6
US abdominal com doppler	100%	1	R\$ 39,60	R\$ 39,60	SIGTAP 04/2021	02.05.01.004-0
TOTAL				R\$ 215,28		

Diarreia

TRATAMENTO HOSPITALAR	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 385,95	R\$ 385,95	Tabnet, 2020	03.03.01.006-1
TOTAL - Tratamento Hospitalar				R\$ 385,95		
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Loperamida 12 mg/dia	100%	14	R\$ 0,73	R\$ 10,21	BPS, 04/2021	BR0273264
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 04/2021	02.02.02.038-0
Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 04/2021	02.02.01.047-3
Ureia	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 04/2021	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 04/2021	02.02.01.031-7
Sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 04/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 04/2021	02.02.01.060-0
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 04/2021	02.11.02.003-6
TOTAL - Tratamento Ambulatorial				R\$ 62,08		
CUSTO TOTAL				R\$ 448,03		

ANEXO 9. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Descrição ou título do projeto/estudo/parecer/atividade a ser considerado (a):

Posição:

- Autor (a) principal
- Coautor (a)
- Orientador (a)/Supervisor (a)
- Parecerista *Ad hoc*
- Outros: _____

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

Sim **Não**

1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?

- a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa
- b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino
- c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais
- d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área
- e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe
- f) Algum outro benefício financeiro

2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?

3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, *royalties*)?

4. Você já atuou como perito judicial?

5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?

- a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos

b) Organização governamental ou não-governamental

c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro

d) Partido político

e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho

f) Outro grupo de interesse

6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?

7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?

8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?

9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade?

10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?