

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

MARÇO/2021

Tenofovir alafenamida para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B, sem cirrose ou com cirrose compensada.

Brasília - DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1: Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-Científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	4
Quadro 2: Indicações de tratamento de primeira escolha com análogos nucleos(t)ídeos para HBV em adultos	16
Quadro 3: Indicações de tratamento alternativo para HBV em adultos com análogos nucleos(t)ídeos	16
Quadro 4: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	19
Quadro 5: Apresentação de preços disponíveis para Tenofovir alafenamida (Vemlidy® 25 mg) (10/01/2021).	22
Quadro 6: Preços CMED para Tenofovir Alafenamida com 30 capsulas	22
Quadro 7: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	24
Quadro 8: Síntese INICIAL das características dos estudos INCLUÍDOS.	24
Quadro 9: Número de pacientes experimentados previamente à lamivudina (2009-2020) de acordo com a terapia de uso atual.	26
Quadro 10: Pacientes elegíveis ao uso de TAF, de acordo com o critério de indicação	26
Quadro 11: preços considerados para a análise, e proporção de uso dos medicamentos já incorporados, em relação ao número de pacientes estimados a cada ano	27
Quadro 12: Estimativa de impacto orçamentário em 5 anos para a incorporação de TAF no elenco do SUS.	27
Quadro 13: Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com hepatite B crônica	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma para seleção de nucleos(t)ídeos para o tratamento ou prevenção de reativação da infecção pelo HBV, em indivíduos maiores de 18 anos de idade.	17
---	----

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	12
4.2	Atuais Recomendações de Tratamento no SUS.....	13
4.3	Indicação de TAF considerando as alternativas terapêuticas já disponibilizadas no SUS para o tratamento da hepatite B.....	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
5.1	Descrição	18
5.2	Ficha técnica.....	19
5.3	Preço proposto para incorporação	22
6.	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	24
6.1	Busca e seleção de evidências.....	24
6.2	Síntese das características e resultados dos estudos incluídos	24
6.3	Qualidade da evidência.....	25
7.	CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS.....	25
7.1	Avaliação Econômica.....	25
7.2	Análise de Impacto Orçamentário	25
8.	RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS.....	28
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	30
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	32
12.	REFERÊNCIAS	34
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	37
1.	Busca por evidências.....	38
1.1.	Resultado	41
1.2	Síntese das características e resultados dos estudos incluídos	46
1.3	Avaliação da qualidade da evidência com a ferramenta GRADE.....	47
1.4	Recomendação da Sociedade Brasileira de doenças infecciosas.....	49
2.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	51
1.	APRESENTAÇÃO.....	52
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	52
3.	INTRODUÇÃO	52

4. Trabalhos apresentados sobre custo-efetividade do TAF.....	54
5.REFERÊNCIAS.....	56
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	57
1. APRESENTAÇÃO	58
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	58
3. INTRODUÇÃO.....	58
4. POPULAÇÃO E PREMISSAS DO MODELO ESTABELECIDAS PELA SVS	60
4.1 Método populacional	60
5. PRESSUPOSTOS DE PREÇOS E USO DOS MEDICAMENTOS.....	61
6. ANÁLISE DE PREÇOS DO TAF.....	61
7. OBSERVAÇÕES SOBRE O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	63
8. OPINIÃO DA SVS.....	64
9. LIMITAÇÕES	65
10. REFERÊNCIAS	65

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação de tenofovir alafenamida (TAF) para o tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B com pacientes sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, ou, que foram experimentados à lamivudina no SUS, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI/SVS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tenofovir alafenamida (TAF), para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tenofovir alafenamida (Vemlidy®)

Indicação: Tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), sem cirrose ou com cirrose compensada.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI/SVS/MS)

Introdução: A hepatite B é uma pandemia que acomete entre 250 a 300 milhões de pessoas em todo mundo e provoca a morte de aproximadamente 900 mil todos os anos.(WHO, 2017). Em algumas regiões da Ásia e da África, cerca de 6% da população é portadora do vírus. Os estudos epidemiológicos sobre hepatite B e coinfeções realizados no Brasil, disponíveis em acervo digital, datam desde 1987. A epidemiologia da hepatite B não é homogênea no cenário nacional (LOPES; SCHINORI, 2011). Essa infecção apresenta uma concentração dos casos na região Amazônica, e em alguns pontos da região Sul. Além disso, alguns grupos são considerados mais vulneráveis à infecção pelo aumento de sua exposição ao vírus, a saber: profissionais de saúde e de segurança pública, trabalhadores do sexo, pessoas que usam drogas, pessoas privadas de liberdade, dialíticos e pessoas em situação de rua. No período de 1999 a 2018, foram notificados 233.027 casos confirmados de hepatite B no Brasil, período com poucas variações na taxa de detecção, atingindo 6,7 casos para cada 100 mil habitantes no país em 2018. As taxas de detecção das regiões Sul e Norte têm se mostrado superiores à taxa nacional. Atualmente, existem, além da alfapeginterferona alfa-2a, três medicamentos da classe de análogos nucleos(t)ídeos disponíveis na rede pública: a lamivudina, o entecavir e o fumarato de tenofovir desoproxila (TDF). O uso de TDF está associado à toxicidade renal e óssea, o que pode ser prejudicial especialmente naqueles com ou fatores de risco importantes ou disfunção prévia estabelecida. Nesses pacientes, a escolha do entecavir poderia ser uma alternativa terapêutica, porém a utilização prévia de lamivudina pode levar à resistência cruzada e comprometer sua eficácia terapêutica. No Brasil, houve extenso uso de lamivudina para tratamento da hepatite B entre os anos de 2002 a 2017 e não se dispõe de genotipagem para HBV no SUS, o que impossibilita a avaliação de resistência antiviral. Pela primeira vez em mais de dez anos,(RDC 53/09) está se avaliando a incorporação de um novomedicamento ao rol terapêutico para hepatite B. O tenofovir alafenamida (nome comercial: Vemlidy), da farmacêutica Gilead Sciences, sugere tratar indivíduos cronicamente infectados pelo HBV com eficácia semelhante e menos efeitos colaterais do que o TDF e não ter risco de falha virológica pela exposição progressiva à lamivudina, à semelhança do TDF.

Pergunta: O tenofovir alafenamida (TAF) é uma alternativa mais segura e eficaz para o tratamento da infecção pelo HBV em pacientes sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, e que foram experimentados à lamivudina, em relação ao fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) e ao entecavir (ETV)?

Evidências clínicas: Foram incluídos 4 estudos, resultado de ensaios clínicos randomizados financiados pela Gilead. A análise das evidências tinha como objetivo apresentação da segurança e eficácia no tratamento do TAF diante do TDF. Os estudos apresentaram análise de eficácia baseada na supressão viral, indicada pelo marcador HBV-DNA <29UI/ml, e segurança. Dois desses estudos foram estudos multicêntricos randomizados que compararam o uso por 48 semanas de TAF versus TDF em pacientes previamente experimentados ou não para análogos nucleos(t)ídeos. Um terceiro estudo estendeu o tempo de seguimento dos pacientes incluídos nesses 2 primeiros estudos para 96 semanas. O resultado nesses 3 estudos foi que o TAF não era inferior ao TDF (desfecho de eficácia mostrou equivalência entre os tratamentos). No desfecho de segurança, os dados mostraram uma piora pouco inferior dos marcadores de função renal (menor piora dos níveis de *clearance* estimado de creatinina) e um declínio percentual médio menor da densidade mineral óssea (menor perda de densidade óssea) para o uso do TAF frente ao TDF. Posteriormente, foi realizado um estudo com pacientes em uso de TDF por pelo menos 48 semanas e sob supressão viral, randomizados para realizar a troca do tratamento para TAF ou manter o uso de TDF, para avaliação de não inferioridade/superioridade na eficácia e segurança entre as duas terapias. Neste estudo o desfecho de eficácia mostrou equivalência entre os tratamentos, e para o desfecho segurança, evidenciou-se uma melhora da densidade mineral óssea e do *clearance* de creatinina estimado naqueles que trocaram para TAF, enquanto os que mantiveram o uso de TDF tiveram um declínio nesses dois parâmetros ao final das 48 semanas do estudo.

Avaliação econômica: Diante de resultados similares para maioria dos desfechos para a população geral, ausência de estudos de qualidade de vida e ao custo mais oneroso do TAF em relação aos outros tratamentos já estabelecidos optou-se por afinar a indicação de uso do TAF àqueles com alto risco para ou disfunção renal ou óssea já estabelecidas e com uso prévio de lamivudina, que teriam indicação de medicação alternativa ao TDF e ao entecavir. Na avaliação econômica, as simulações comparativas o uso do TAF foi mais oneroso que o uso dos tratamentos estabelecidos. Variação de R\$189.353,15 até R\$112.576.019,25 adicionais.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental (IOI) calculado estimou um gasto adicional de R\$ 6.857.641,08 no primeiro ano e de R\$47.392.513,83 no acumulado de 5 anos de incorporação do TAF, com uso do preço máximo sugerido, ao estimar com variabilidade no preço médio (maior valor e menor valor).

Recomendações internacionais: NICE (National Institute for Health and Care Excellence), não fez recomendação sobre o uso de tenofovir alafenamida para o tratamento da hepatite B crônica pois nenhuma submissão de evidência foi recebida da Gilead para a tecnologia. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): O TAF pode conferir vantagens ou desvantagens em termos de perfil de eventos adversos em comparação com o TDF; no entanto, o fabricante não tentou quantificar a probabilidade ou magnitude. Recomenda o uso se o custo do medicamento TAF não exceder o da preparação de menor custo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF). SMC (Scottish Medicines Consortium): A empresa não apresentou uma submissão ao SMC em relação ao produto na indicação. Como resultado, não foi recomendado seu uso no sistema de saúde. As diretrizes americanas e europeias para estudo de doenças hepáticas recomendam o uso de TAF dentre os tratamentos preferenciais para hepatite B, com destaque para ser uma opção mais segura em indivíduos sob risco ou com disfunção renal e/ou óssea estabelecidas (assim como o entecavir), especialmente em caso de falha ou resistência prévia à lamivudina.

Monitoramento do horizonte tecnológico: no horizonte considerado na análise, detectaram-se três tecnologias para compor o esquema terapêutico dos adultos com hepatite B crônica. As três tecnologias identificadas pertencem à classe dos análogos de núcleos(t)ideo e ainda não possuem registro para qualquer indicação nas agências regulatórias Anvisa, EMA e FDA.

Recomendação Preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 95ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do Tenofovir alafenamida para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), sem cirrose ou com cirrose compensada. Os membros do plenário concluíram, a partir das evidências apresentadas que o medicamento tem baixo impacto orçamentário e é conveniente para os pacientes previamente experimentados à lamivudina, com resistência ao fumarato de tenofovir desproxila (TDF) e ao entecavir (ETV). A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) representa um importante problema de saúde pública, afetando cronicamente 257 milhões de pessoas. Globalmente, cerca de 900 mil indivíduos morrem a cada ano devido, principalmente, a suas complicações crônicas (cirrose e carcinoma hepatocelular). Estima-se que 92% dos indivíduos vivendo com infecção pelo HBV não saibam que estão infectados (WHO, 2017).

A hepatite B é causada por um vírus pertencente à família *Hepadnaviridae*, é um DNA vírus envelopado, com fita de DNA dupla incompleta e replicação do genoma viral por enzima transcriptase reversa. Apresenta replicação e montagem exclusivamente nos hepatócitos, e os vírions são liberados de forma não citopática (EASL, 2017). As hepatites virais são infecções que possuem tropismo pelo fígado. Os principais agentes etiológicos são o vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite D (HDV) e vírus da hepatite E (HEV); no entanto, o HBV, HCV e HDV frequentemente causam infecção crônica e podem evoluir com complicações (WHO, 2017).

O Ministério da Saúde, em 2017, estimou que cerca de 0,52% da população brasileira viva com infecção crônica pelo HBV, o que corresponde a aproximadamente 1,1 milhão de pessoas (DCCI/SVS/MS). A epidemiologia da hepatite B não é homogênea no cenário nacional (LOPES & SCHINORI, 2011), apresentando uma concentração de casos na região Amazônica, região Sul e em grupos populacionais mais vulneráveis como trabalhadores do sexo, pessoas que usam drogas, pessoas privadas de liberdade e pessoas em situação de rua.

No período de 1999 a 2019, foram notificados 247.890 casos confirmados de hepatite B no Brasil (BRASIL, 2020a). De acordo com as informações extraídas do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) e consolidados no Painel Informativo dos Tratamentos para Hepatites Virais, no ano de 2020, foram registradas dispensações para 38.263 pacientes com monoinfecção pelo vírus B da hepatite no SUS (cid-10 18.0 e18.1). Além disso, estima-se que um número semelhante de pessoas vivendo com coinfeção HBV/HIV estejam em tratamento – aproximadamente 37.026 (BRASIL, 2020a; BRASIL, 2019). Desse modo, calcula-se que cerca de 74.289 pessoas vivendo com infecção pelo HBV estejam sob tratamento atualmente no Brasil, o que corresponde a 28% da estimativa de pessoas elegíveis para tratamento: 266.310 (Polaris Observatory Collaborators, 2018).

Os casos de hepatites caíram no Brasil em 2019, confirmando uma tendência de queda nos últimos anos. Contudo, o país ainda deve atuar para alcançar a meta de reduzir em até 90% os novos casos da doença e em 65% as mortes associadas a ela até 2030, conforme compromisso firmado no Plano Estratégico Global das Hepatites Virais.

O Ministério da Saúde apresentou no boletim epidemiológico sobre hepatites, publicado em 2020, as seguintes informações:

- Os casos de tipo B somaram 13.971 em 2019, uma queda frente aos 14.686 do ano anterior. Os óbitos oscilaram para cima, indo de 414 (2017) para 424 (2018). Na distribuição regional, o Sul foi o que registrou o maior número de pessoas com a doença (4.529), seguido por Sudeste (3.867), Norte (2.471), Nordeste (2.021) e Centro-Oeste (1.081).
- Mais homens (7.938) do que mulheres (6.028) foram atingidas pela enfermidade. No recorte por cor e raça, ela foi mais comum em pardos (5.637) e brancos (5.420), tendo ainda ocorrências em pretos (1.399), amarelos (177) e indígenas (125). A principal forma de contágio foi por via sexual (20,4%). Os dados mostram a taxa de detecção no valor de 6,6 a cada 100.000 e a taxa de mortalidade de 0,2 a cada 100.000

O risco para desenvolver infecção crônica pelo HBV após exposição aguda varia de acordo com a idade, sendo de 90% para os recém-nascidos, de 25-30% para lactentes a menores de 5 anos e até menos de 5% em adultos (BEASLEY et al., 1983; McMAHON et al., 1985). Além disso, pessoas imunossuprimidas têm maior probabilidade de desenvolver infecção crônica pelo HBV após infecção aguda (BODSWORTH et al., 1991). Diferentemente da infecção pelo vírus da hepatite C, a hepatite B não necessita evoluir para cirrose hepática para causar o carcinoma hepatocelular (CHC). Entre 30 e 50% dos casos de CHC por HBV ocorrem na ausência de cirrose.

A maioria global dos casos de HBV, no Brasil, encontra-se na região Sudeste (35,5%), seguida das regiões Sul (31,4%), Norte (14,3%), Nordeste (9,4%) e Centro-Oeste (9,3%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

4.2 Atuais Recomendações de Tratamento no SUS

A disponibilização dos tratamentos para hepatite B, no Sistema Único de Saúde, ocorre conforme os critérios de elegibilidades estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hepatite B e Coinfecções (BRASIL, 2016a), aprovado pela Portaria SCTIE/MS nº 43, de 07 de dezembro de 2016 (BRASIL, 2016b).

Os medicamentos atualmente empregados para o tratamento da hepatite B não conferem a erradicação da infecção, devido a persistência do material genético viral nas formas episomal e integrada ao DNA humano nos hepatócitos. O resultado ideal é a cura funcional, que consiste na perda do HBsAg com ou sem conversão para anti-HBs. Contudo, esse resultado que representa a completa remissão da atividade viral e permite a interrupção segura do tratamento com análogo nucleos(t)ídeo em indivíduos não cirróticos, raramente é alcançado. Assim, o principal objetivo do tratamento, quando indicado, é reduzir o risco da progressão da doença hepática e de desfechos clínicos como cirrose, CHC e óbito; justificando, na maioria das vezes, o uso de antivirais por tempo indefinido e com risco dos eventos adversos associados a eles (BRASIL, 2016a).

A definição de tratamento, de acordo com as definições do PCDT, considera aspectos clínicos e individuais como: *status* do marcador HBeAg, níveis de ALT, idade, histórico familiar de CHC, manifestações extra-hepáticas, coinfeção (HCV, HDV e/ou HIV), grau de hepatopatia, entre outros (BRASIL, 2016a). As alternativas terapêuticas preconizadas no atual PCDT de Hepatite B e Coinfecções e constantes na Relação Nacional de Medicamentos (Rename) são:

alfapeginterferona alfa-2a, lamivudina, tenofovir (fumarato de tenofovir desoproxila - TDF) e entecavir (ETV) (BRASIL, 2020b).

A alfapeginterferona alfa-2a, em virtude da complexidade de administração – subcutânea, semanal e dependente de cadeia de frio - e sua toxicidade, é indicada apenas para indivíduos HBeAg reagente, que não apresentem nenhuma contraindicação ao seu uso e acaba sendo preterida em relação aos análogos, que apresentam perfil de segurança mais favorável para o tratamento da monoinfecção pelo HBV – apenas 114 indivíduos utilizaram para o tratamento da hepatite B em 2020.

A lamivudina foi o primeiro inibidor da transcriptase reversa análogo nucleosídeo a ser aprovado e incorporado para o tratamento da hepatite B no SUS (SAS, 2002). Apresenta bom perfil de segurança, tolerabilidade e eficácia terapêutica, porém possui baixa barreira genética, o que pode comprometer não apenas seu uso, mas também levar a resistência cruzada ao entecavir. O risco de resistência antiviral com o uso da lamivudina é de 24% com um ano de uso e chega a 70% após 4 a 5 anos (EASL, 2017; LAI et al., 2003). Destaca-se que a genotipagem do HBV não faz parte do rol de procedimentos do SUS e, além disso, há limitação na frequência de uso de exames de carga viral, o que dificulta a identificação de falha virológica e expõe os pacientes a exacerbação da hepatopatia, pelas indicações do PCDT.

A lamivudina foi extensamente utilizada para o tratamento da hepatite B no Brasil desde sua incorporação em 2002. Entre 2002 e 2010, representou a única opção terapêutica da classe dos análogos a ser utilizada no país. A partir de 2010, foi desconsiderada como primeira linha de tratamento com análogos e manteve-se como opção para crianças e adolescentes e para resgate terapêutico (em associação ao TDF). Por fim, apesar de ter seu uso mais restrito no PCDT de 2017, ainda há a possibilidade de uso, na ausência de ETV e por períodos curtos, em pacientes submetidos à terapia imunossupressora e para crianças e adolescentes. Em decorrência do exposto, dos 38.263 pacientes sob tratamento para hepatite B em 2020, estima-se que cerca de 3.172 (8,2%) foram expostos à lamivudina entre 2009 - 2020, desses 615 permanecem em uso do fármaco em 2020. Vale ressaltar que o número de indivíduos que estavam em tratamento para hepatite B antes de 2009 – incluindo-se aqueles que estavam em uso de lamivudina - é desconhecido, devido a indisponibilidade da base de dados relacionadas às dispensações ocorridas nesse período.

O tenofovir desoproxila (TDF) é a primeira linha de tratamento para hepatite B no SUS, devido à sua elevada eficácia terapêutica, segurança - inclusive em gestantes e lactantes - e barreira genética. Entretanto, seu uso está associado à toxicidade renal e à dismineralização óssea, particularmente em pessoas vivendo com HIV/aids e doença renal progressiva. Seu uso está contraindicado em pacientes com doença renal crônica, osteoporose e outras doenças do metabolismo ósseo; e recomenda-se cautela na utilização em portadores de cirrose hepática pelo PCDT vigente (BRASIL, 2016a). Estudos de vida real sugerem que até 10% dos pacientes que fazem uso contínuo do TDF possam desenvolver eventos adversos relacionados às disfunções óssea ou renal, (Buti 2018; de Fraga, 2020). Em 2020 cerca de 22.205 pacientes estavam em monoterapia com TDF para o tratamento da hepatite B.

Em relação ao entecavir, as recomendações brasileiras atuais definem que esse medicamento deve ser utilizado na presença de contraindicação ao TDF ou de alteração da função renal em decorrência do uso de TDF. Além disso, o ETV é a primeira escolha em pacientes em uso de terapia imunossupressora e/ou quimioterapia. Ressalta-se, porém, que pelo risco de resistência cruzada, o entecavir deve ser evitado em pacientes já experimentados à lamivudina, sendo preferível o TDF - expondo aqueles com disfunção renal e/ou óssea a sua toxicidade (BRASIL, 2016a). O entecavir possui alta barreira genética em pacientes que não utilizaram outro análogo previamente – aproximadamente 1% após 5 anos de tratamento -; **porém, para aqueles expostos com resistência prévia à lamudina, o risco de resistência é de cerca de 50% após 5 anos de uso de entecavir** (TERRAULT et al., 2018; TENNEY et al., 2009).

Em resumo, das quatro alternativas terapêuticas incorporadas ao SUS para o tratamento ou profilaxia da hepatite B, o uso de alfapeginterferona e de lamivudina é muito restrito atualmente (<1,7% dos tratamentos) – pela sua toxicidade e pela baixa barreira genética, respectivamente -, dividindo-se basicamente os pacientes tratados entre TDF e entecavir, numa proporção 60%/40%, respectivamente. É importante notar que, desse modo, há uma lacuna terapêutica no manejo da hepatite B no Brasil, que deixa de contemplar um tratamento adequado **para o tratamento da infecção pelo HBV em pacientes sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, e que foram experimentados à lamivudina.**

Frente a este cenário, o Departamento de Doenças de Condições Crônicas e IST (DCCI/SVS/MS) solicitou a avaliação da incorporação do TAF (tenofovir alafenamida) ao elenco do SUS, como opção terapêutica mais segura e eficaz para esse grupo específico de indivíduos, considerando que se apresenta como alternativa com menor toxicidade renal e/ou óssea, em relação ao TDF, e não apresentar risco de resistência cruzada com a lamivudina, à semelhança do TDF (CATHCART et al., 2018) e diferentemente do entecavir.

4.3 Indicação de TAF considerando as alternativas terapêuticas já disponibilizadas no SUS para o tratamento da hepatite B

O TAF é da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos nucleotídeos (AN), sendo análogo da adenosina, tal qual o TDF. Assim como o TDF e o entecavir, o TAF apresenta alta potência e barreira genética, o que confere elevada eficácia antiviral e segurança a longo-prazo, associada ao perfil de segurança, à tolerabilidade favoráveis e ao risco mínimo de desenvolvimento de resistência antiviral (LOK et al. 2016).

Os análogos nucleos(t)ídeos agem inibindo a transcrição reversa do RNA pré-genômico para HBV-DNA e podem ser utilizados de forma segura na maioria dos indivíduos que vivem com o HBV, constituindo a única opção terapêutica em diversas situações tais como: cirrose descompensada, transplante, manifestações extra-hepáticas, hepatite B aguda grave, prevenção da reativação do HBV e da transmissão por indivíduos com carga viral elevada e que não preenchem os critérios habituais para início de tratamento (SINGAL & FONTANA, 2018).

Os AN apresentam grande eficácia em relação às respostas: virológica (supressão viral), bioquímica (normalização de ALT), sorológica (perda de HBeAg e soroconversão para anti-HBe, para aqueles inicialmente HBeAg reagentes) e histológica. Entretanto, o desfecho ideal (perda do HBsAg) é alcançado apenas numa minoria dos indivíduos - 13% e 1% -

após 8 anos de tratamento em pacientes inicialmente HBeAg reagente e não reagente, respectivamente (MARCELLIN et al. 2014). Desse modo, o tratamento com AN costuma ser longo, muitas vezes com duração indefinida.

A proposta de atualização das recomendações nacionais para o tratamento de indivíduos com infecção pelo HBV envolve a exclusão da lamivudina como opção terapêutica, para não comprometer a eficácia frente o uso do entecavir, quando necessário; e, incluir o TAF como opção terapêutica para indivíduos sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, e que foram experimentados à lamivudina.

O TDF) permanecerá como tratamento preferencial, devido a sua maior potência antiviral e barreira genética, bem como a segurança estabelecida a longo prazo e para uso durante a gestação ou lactação e por ser a alternativa que representa, atualmente, o menor custo ao SUS. Os riscos de nefrotoxicidade e de hipofosfatemia com uso prolongado do TDF são baixos nos estudos clínicos (2,2% e 1,7%, respectivamente) (MARCELLIN et al., 2014). O entecavir continuaria como medicamento alternativo para aqueles sob risco ou com disfunção renal e/ou óssea estabelecida, incluindo os cirróticos. E, finalmente, o TAF seria a terceira opção, nas mesmas indicações que o entecavir, porém restrito à exposição prévia a lamivudina ou em caso de falha terapêutica ao ETV.

Quadro 2: Indicações de tratamento de primeira escolha com análogos nucleos(t)ídeos para HBV em adultos

Tratamento preferencial	Dose diária padrão	Observação
Fumarato de Tenofovir Disaproxila (TDF)	300 mg 1x/dia	Único antiviral para tratamento de hepatite B que pode ser utilizado durante a gestação ou amamentação

Quadro 3: Indicações de tratamento alternativo para HBV em adultos com análogos nucleos(t)ídeos

Indicações para tratamento alternativo	Opções*
Cirrose	- Child A: ETV ou TAF (se exposição prévia à lamivudina) - Child B ou C: ETV
Alteração renal (pelo menos 1): → Clearance creatinina <60 mL/min → Microalbuminúria ou proteinúria persistente** → Fosfato sérico < 2,5 mg/dL → Redução da TFGe ≥25% após início do tratamento → Uso de terapia imunossupressora/quimioterapia nefrotóxica atual***.	ETV: ajustar dose se CICr <50 mL/min ou TAF: se exposição prévia à lamivudina. Não necessita de ajuste, sem dados de segurança em indivíduos CICr <15 mL/min que não estejam em diálise.
Alteração óssea (pelo menos 1): → Osteoporose → História de fratura patológica → Uso crônico (≥3 meses) atual de corticosteróides ou outros medicamentos sistêmicos que piorem a densidade mineral óssea**** → Escore de FRAX para fraturas osteoporóticas maiores ≥10%#	ETV ou TAF: se exposição prévia à lamivudina. Contraindicado uso concomitantemente com fenobarbital e/ou fenitoína.

* ETV não está indicado para pacientes com exposição prévia à lamivudina. A dose padrão do ETV é de 0,5 mg/dia para pacientes sem cirrose descompensada e de 1 mg/dia para pacientes com cirrose descompensada. A dose padrão do TAF é de 25 mg/dia.

** Microalbuminúria (relação albumina/creatinina ≥30mg/g na urina em amostra isolada) ou proteinúria (relação proteína/creatinina ≥0,2 ou 0,3g/g na urina em amostra isolada) são consideradas persistentes se presentes em ≥2 ocasiões separadas por ≥2-3 semanas. Para rastreamento, pode ser utilizada fita reagente e, se resultado ≥1+, confirmar com relação albumina/creatinina ou proteína/creatinina urinárias em amostra isolada.

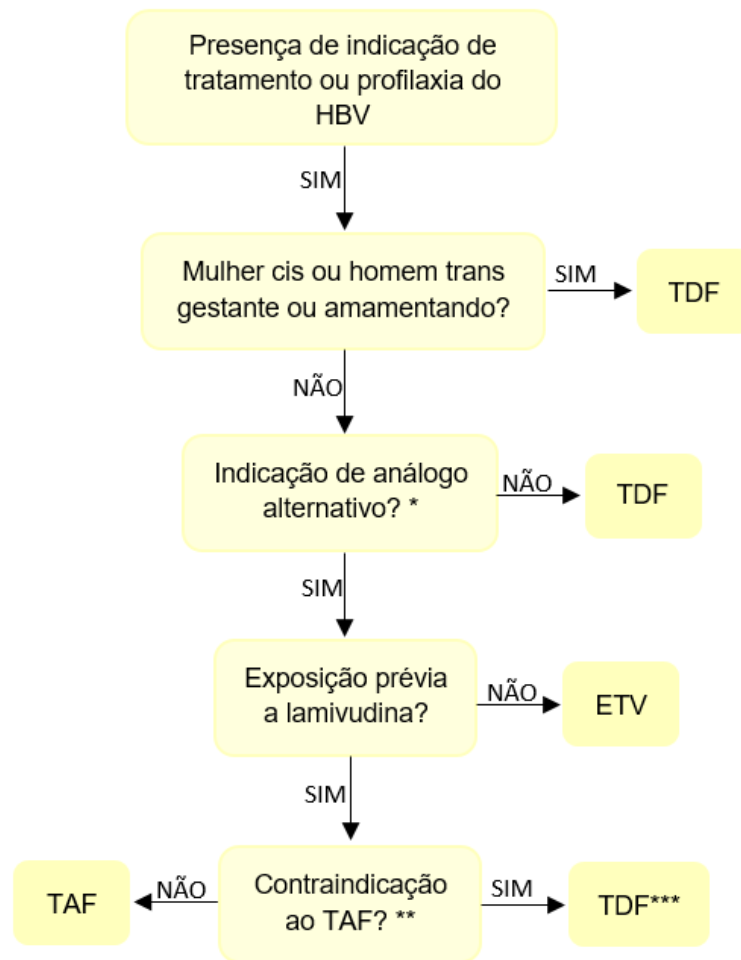
*** Inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), micofenolato, platinas, gemcitabina, mitomicina C, ifosfamida, pentostatina, anti-angiogênicos (anti-VEGF), metotrexato, anti-TNF alfa, sirolimus, antagonistas receptores IL-1, sais de ouro, carmustina, receptor quimérico de antígeno, inibidores de ponto de controle imune, IL-2 em altas doses.

**** Heparina não fracionada, barbitúricos, fenobarbital, fenitoína, inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano, letrozol), dose supressiva de hormônio tireoideano (~2,6 mcg/kg/dia de T4), inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimo), micofenolato, medroxiprogesterona de depósito, agonistas GnRH (goserrelina, leuprorrelina, triptorrelina, histrelina), pioglitazona, rosiglitazona.

Disponível em: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>. Marcar Sim no campo 10 (Osteoporose secundária), independente do uso de TDF, para realizar simulação.

Para facilitar a seleção do análogo nucleos(t)ídeo adequado para o tratamento de indivíduos adultos, foi construído o fluxograma abaixo, considerando as diferentes possibilidades que podem acontecer na prática clínica.

Figura 1: Fluxograma para seleção de nucleos(t)ídeos para o tratamento ou prevenção de reativação da infecção pelo HBV, em indivíduos maiores de 18 anos de idade.



*Consultar quadro de indicações de tratamento alternativo para HBV em adultos com análogos nucleos(t)ídeos.

**Contraindicações ao TAF incluem: cirrose descompensada, clearance de creatinina <15 mL/min em indivíduos que não dialisam; uso de carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina, rifapentina, rifabutina, Erva de São João (*Hypericum perforatum*), tipranavir, itraconazol oral ou cetoconazol oral.

***A dose de TDF deve ser ajustada em pacientes com CICr <50 mL/min.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O tenofovir alafenamida (TAF) é um pró-fármaco fosfonoamidato do tenofovir, que penetra nos hepatócitos primários através de difusão passiva e dos transportadores hepáticos OATP1B1 e OATP1B3. O medicamento é primeiramente hidrolisado para formar o tenofovir pela carboxilesterase-1 (CES-1) nos hepatócitos primários. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabólito farmacologicamente ativo, o tenofovir difosfato (TFV-DP), inibindo a replicação do vírus da hepatite B (VHB) por incorporação no DNA viral através da transcriptase reversa do VHB, o que resulta na terminação da cadeia de DNA.

Assim como os demais análogos nucleos(t)ídeos, atua na inibição da transcrição reversa do RNA pré-genômico para HBV-DNA no tratamento da hepatite B (VEMOLIDY, bula, 2020). Por apresentar maior estabilidade plasmática e distribuição mais efetiva do metabólito ativo para os hepatócitos, o TAF é utilizado em um menor dose (25mg contra 300mg), apresentando menor exposição sistêmica e toxicidade renal e óssea, em comparação com o TDF. Assim como o TDF, o TAF não apresenta casos de resistência antiviral pelo HBV descritos na literatura.

5.2 Ficha técnica

Quadro 4: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tenofovir alafenamida
Nome comercial	Vemlidy®
Apresentação	comprimido revestido de 25 mg com 30 comprimidos
Detentor do registro	Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.
Fabricante	Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	indicado para o tratamento da infecção crônica pelo HBV em adultos com doença hepática compensada.
Indicação proposta	indicado para o tratamento da infecção crônica pelo HBV em adultos com doença hepática compensada.
Posologia e Forma de Administração	um comprimido ao dia por via oral, com alimento.
Patente	O produto possui Processo nº BR 11 2014 003420 6 A2 com data de depósito em 15/08/2012, data da concessão do registro em 01/03/2017 com vigência até 01/03/2027. https://gru.inpi.gov.br/pePl/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=967417&SearchParameter=TENOFOVIR%20ALAFENAMIDA%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=

Fonte: Bula

Contraindicações: hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da composição (lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo). Por não apresentar dados de segurança em algumas populações, seu uso não está indicado em menores de 18 anos de idade, pacientes com cirrose descompensada (Child B ou C), gestantes, lactantes e pacientes com clearance de creatinina abaixo de 15mL/min que não estejam em terapia de substituição renal.

Eventos adversos:

- i. Doenças gastrointestinais – comuns ($\geq 1/100$, $<1/10$): diarreia, vômitos, náuseas, dores abdominais, distensão abdominal, flatulência.
- ii. Desordens gerais – comum ($\geq 1/100$, $<1/10$): fadiga.
- iii. Doenças do sistema nervoso – muito comum ($\geq 1/10$): cefaleia. Comum ($\geq 1/100$, $<1/10$): tonturas.

- iv. Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos – comuns ($\geq 1/100$, $<1/10$): erupção cutânea, prurido. Incomuns ($\geq 1/1.000$, $<1/100$): angioedema, urticária.
- v. Doenças hepatobiliares – comum ($\geq 1/100$, $<1/10$): ALT aumentada.
- vi. Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos – comuns ($\geq 1/100$, $<1/10$): artralgia, dor nas costas.
- vii. Doença respiratória – comum ($\geq 1/100$, $<1/10$): tosse.
- viii. Outros: alterações nos exames laboratoriais lipídicos (aumento do colesterol total, LDL e triglicérides em jejum e elevação do HDL em jejum); aumento do peso corporal e do nível de glicose no sangue.

Transmissão de VHB

Os pacientes devem ser advertidos que Vemlidy® não previne o risco de transmissão de VHB a outras pessoas, através do contato sexual ou contaminação com sangue. As precauções adequadas devem continuar sendo utilizadas.

Pacientes com doença hepática descompensada

A segurança e eficácia de Vemlidy® em pacientes infectados pelo VHB com doença hepática descompensada (Child-Pugh-Turcotte (CPT) classe B ou C) não foram estabelecidas. Portanto, Vemlidy® não é recomendado para pacientes com doença hepática descompensada (CPT Classe B ou C).

Exacerbação da hepatite B

Exacerbações durante o tratamento

As exacerbações espontâneas na hepatite B crônica são relativamente frequentes e caracterizam-se por aumentos transitórios da alanina aminotransferase (ALT) sérica. Após o início da terapêutica antiviral, os níveis séricos de ALT podem aumentar em alguns pacientes. Em pacientes com doença hepática compensada, estes aumentos da ALT sérica não são geralmente acompanhados de aumento da bilirrubina sérica ou descompensação hepática. Os pacientes com cirrose podem estar em maior risco de descompensação hepática após exacerbação da hepatite, e devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.

Exacerbações após interrupção do tratamento

Tem sido notificada exacerbação aguda da hepatite, em pacientes que interromperam o tratamento da hepatite B, normalmente em associação com um aumento dos níveis plasmáticos de DNA-VHB. A maioria dos casos é autolimitada, mas podem ocorrer exacerbações graves, inclusive resultados fatais, após a descontinuação do tratamento da hepatite B. A função hepática deve ser monitorada em intervalos regulares, com acompanhamento clínico e laboratorial durante pelo Vemlidy® (tenofovir alafenamida) menos 6 meses após interrupção do tratamento da hepatite B. Se apropriado, pode justificar-se o recomeço da terapêutica da hepatite B.

Em pacientes com doença hepática avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada uma vez que a exacerbação da hepatite após a interrupção do tratamento pode levar a descompensação hepática. As exacerbações hepáticas são particularmente graves, e por vezes fatais em pacientes com doença hepática descompensada.

Insuficiência renal

Pacientes com depuração de creatinina < 30 mL/min

A utilização de Vemlidy® uma vez por dia em pacientes com ClCr \geq 15 mL/min, mas $<$ 30 mL/min e em pacientes com ClCr $<$ 15 mL/min que estejam fazendo hemodiálise baseia-se em dados farmacocinéticos bastante limitados e em modelos e simulações. Não existem dados de segurança sobre a utilização de Vemlidy® para o tratamento de pacientes infectados pelo VHB com ClCr $<$ 30 mL/min.

A utilização de Vemlidy® não é recomendada em pacientes com ClCr $<$ 15 mL/min que não estejam fazendo hemodiálise (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Nefrotoxicidade

Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crônica a níveis baixos de tenofovir resultantes da administração de tenofovir alafenamida (ver item 3. Características farmacológicas).

Pacientes coinfetados pelo VHB e pelo vírus da hepatite C ou D

Não existem dados sobre a segurança e eficácia de Vemlidy® em pacientes coinfetados pelo vírus da hepatite C ou D. Devem ser seguidas as orientações sobre a coadministração para o tratamento da hepatite C (ver item 6. Interações medicamentosas).

Hepatite B e coinfeção pelo HIV

Devem ser disponibilizados testes anti-HIV a todos os pacientes infectados pelo VHB cujo estado de infecção por HIV-1 seja desconhecido antes de iniciarem o tratamento com Vemlidy®. Nos pacientes coinfetados pelo VHB e HIV, Vemlidy® deve ser coadministrado com outros antirretrovirais para garantir que o paciente receba um regime apropriado para o tratamento do HIV (ver item 6. Interações medicamentosas).

Coadministração com outros medicamentos

Vemlidy® não deve ser coadministrado com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir desoproxila ou adefovir dipivoxila.

A coadministração de Vemlidy® com determinados anticonvulsivantes (por ex., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína), antimicobacterianos (por ex., rifampicina, rifabutina e rifapentina) ou Erva-de-São João (*Hypericum perforatum*) não é recomendada, pois são indutores da glicoproteína P (gpP) e podem reduzir as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida.

A coadministração de Vemlidy® com inibidores fortes da gpP (por ex., itraconazol e cetoconazol) pode aumentar as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida. A coadministração não é recomendada.

Intolerância à lactose

Vemlidy® contém lactose monoidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou má absorção de glucose-galactose não deve tomar este medicamento.

Uso em Populações Especiais

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tenofovir alafenamida em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 grávidas expostas) ou inexistente. Contudo, uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 grávidas expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com fumarato de tenofovir desoproxila.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva. A utilização de tenofovir alafenamida pode ser considerada durante a gravidez, se necessário.

Amamentação

Desconhece-se se o tenofovir alafenamida é excretado no leite humano. No entanto, em estudos em animais demonstrou-se que o tenofovir é excretado no leite. Existe informação insuficiente sobre os efeitos de tenofovir em recém-nascidos/lactentes. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente, portanto, tenofovir alafenamida não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados no ser humano sobre o efeito de tenofovir alafenamida na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos do tenofovir alafenamida sobre a fertilidade.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de Vemlidy® em pacientes abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.

5.3 Preço proposto para incorporação

A empresa Gilead Sciences encaminhou em 10/01/2021 proposta de preço para subsidiar as análises de possível incorporação de TAF no SUS. O Ministério da Saúde requisitou apresentação de uma proposta atualizada, contudo a empresa reiterou os preços propostos em abril de 2020.

A empresa especifica preços diferentes de acordo com volumes distintos para aquisição, sendo: i) US\$ 2.13/comp. para um cenário de aquisição de 7.400.000 comprimidos; ii) US\$ 2.73/comp. para um cenário de aquisição de 3.700.000 comprimidos; e iii) US\$ 3.00/comp. para um cenário de aquisição de 1.480.000 comprimidos;

Quadro 5: Apresentação de preços disponíveis para Tenofovir alafenamida (Vemlidy® 25 mg) (10/01/2021).

APRESENTAÇÃO	Quantidade	Preço proposto*	Preço em Reais (R\$)(5,4676)	Diferença percentual
Tenofovir alafenamida: Vemlidy® 25 mg	7.400.000	US\$2.13	R\$ 11,65	-----
Tenofovir alafenamida: Vemlidy® 25 mg	3.700.000	US\$2.73	R\$ 14,92	28%
Tenofovir alafenamida: Vemlidy® 25 mg	1.480.000	US\$3.00	R\$ 16,40	41%

*Preço apresentado pelo demandante.

Conforme busca nas recomendações dos órgãos de controle, os preços CMED estão no quadro abaixo.

Neste caso o valor por cápsula vai de R\$42,85 (sem tributos) até R\$84,28 (preço médio ao consumidor com 20% de tributo).

Quadro 6: Preços CMED para Tenofovir Alafenamida com 30 capsulas

SUBSTÂNCIA	PRODUTO	PF Sem Impostos	PF 0%	PF 12%	PF 18%	PF 20%
TENOFOVIR ALAFENAMIDA	VEMLIDY	R\$ 1.315,51	R\$ 1.473,37	R\$ 1.702,61	R\$ 1.846,30	R\$ 1.899,75
APRESENTAÇÃO			PMC 0%	PMC 12%	PMC 18%	PMC 20%
25 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30			R\$ 1.976,47	R\$ 2.274,32	R\$ 2.459,84	R\$ 2.528,63

6. EVIDÊNCIA CLÍNICA

A estratégia de busca e o fluxograma de seleção de estudos do demandante se encontram no Anexo 1.

6.1 Busca e seleção de evidências

Para elaboração das estratégias de recuperação das evidências, elaboramos uma pergunta estruturada, descrita abaixo:

Quadro 7: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

P	POPULAÇÃO	pacientes com infecção pelo HBV ,sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, ou que foram experimentados à lamivudina
I	INTERVENÇÃO	tenofovir alafenamida (TAF)
C	COMPARAÇÃO	fumarato de tenofovir desproxila (TDF) e entecavir (ETV)
O	Outcomes - DESFECHOS	segura e efetiva
S	Study type - DESENHO DE ESTUDO	Revisão sistemática, Ensaio clínico randomizados

Pergunta: O tenofovir alafenamida (TAF) é uma alternativa mais segura e custo-efetiva para o tratamento da infecção pelo HBV em pacientes sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, ou que foram experimentados à lamivudina, em relação ao fumarato de tenofovir desproxila (TDF) e ao entecavir (ETV)?

Com base na pergunta PICO estruturada foram construídas estratégias de busca, utilizando palavras-chave, descritores e termos *MeSH* para cada plataforma de busca especificamente, sem limites de idioma ou temporais. Foram pesquisadas as plataformas de busca MEDLINE via Pubmed, EMBASE e Cochrane Library.

Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online, além de buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. A estratégia de busca e o fluxograma de seleção de estudos do demandante se encontram no Anexo 1.

Foram recuperadas 19 publicações nas plataformas de busca. Após excluir 7 duplicatas, permaneceram 12 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 8 publicações para leitura completa (fase 3). Após atenta leitura dos artigos selecionados, foram ainda excluídos 4 artigos, sendo que 2 não se propunham apresentar desfechos solicitados no PICO e 2 artigos se tratava de simples resumos em que os grupos não publicaram ainda artigos completos.

6.2 Síntese das características e resultados dos estudos incluídos

As principais características e resultados estão apresentados no anexo 1 deste relatório, bem como os quadros explicativos e de desfechos.

Quadro 8: Síntese INICIAL das características dos estudos INCLUÍDOS.

ESTUDO/	DESENHO ESTUDO	Nº	Localização	ANÁLISE HBV-DNA <29UI/ml	Financiamento
BUTI et al., 2016	Randomizado duplo cego fase 3	425 pessoas (72% asiáticos)	América do Norte, Europa, Ásia e Oceania	TAF não inferior a TDF	Gilead Sciences
Chan HL, 2016	Randomizado duplo cego fase 3	873 pessoas (81,2% asiáticos)	América do Norte, Europa, Ásia e Oceania	TAF não inferior a TDF	Gilead Sciences
Agarwal K, 2018	Randomizado duplo cego fase 3	Soma dos anteriores	América do Norte, Europa, Ásia e Oceania	Eficácia antiviral similar TDF-TAF	Gilead Sciences
Lampertico P, 2020	Randomizado duplo cego fase 3	488 pessoas (80% Ásia)	América do Norte, Europa, Ásia	TAF não inferior e nem superior a TDF	Gilead Sciences

Fonte: do autor

6.3 Qualidade da evidência

Com base no processo de avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*) (10), a qualidade global das evidências foi classificada como de alta a moderada, o fato apresentado nos artigos revela que houveram poucas diferenças nas variáveis que realmente tiveram representação estatística, bem como as diferenças metodológicas de cada estudo. Os detalhes das avaliações estão descritos no Anexo 1 deste relatório.

7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

7.1 Avaliação Econômica

De acordo com os dados do PTC, os estudos eram de não inferioridade, as questões relacionadas foram sobre a redução da densidade óssea do quadril, densidade óssea da coluna, efeito renal e normalização ALT, sendo que em algumas variáveis não houveram diferenças significativas, destaca-se aqui que há aumento da segurança e eficácia para pacientes que foram experimentados anteriormente a lamivudina ou para aqueles com risco de sob risco ou com doença renal e/ou óssea. Todavia com a análise das variáveis *coeteris paribus*, assim como a recomendação de exames e acompanhamento, diante da complexidade em conversão dos resultados para dados de efetividade, optou-se a comparação meramente de custos dos medicamentos.

7.2 Análise de Impacto Orçamentário

Para avaliar as consequências financeiras decorrentes da incorporação do tenofovir alafenamida (TAF) como alternativa eficaz e mais segura para o tratamento da infecção pelo HBV em pacientes sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, ou, que foram experimentados à lamivudina, visando avaliar a sua incorporação o Sistema Único de Saúde, foi conduzida análise de impacto orçamentário, na perspectiva do SUS, com horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário.

A primeira etapa consistiu em estabelecer o número de pacientes que estarão elegíveis ao uso de TAF. Para isso realizou-se o levantamento das bases de dados do Sistema de Informações ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), consolidando as informações acerca da dispensação de medicamentos para hepatite B entre os anos de 2009 e 2020. A partir disso, foi possível conhecer o número de pacientes experimentados ao uso de lamivudina no período, identificar quantos permaneciam em tratamento para hepatite B no ano de 2020, e conhecer a terapia atual utilizada por estes.

Foram identificados 3107 pacientes experimentados ou em uso de lamivudina em 2020, desses, 837 pacientes estavam em uso atual de entecavir, 615 estavam em uso e lamivudina e 1655 em uso de tenofovir. Para complementar a análise considerou-se que 10% dos pacientes em uso atual de TDF apresentarão eventos adversos relacionados à disfunção óssea ou renal, e que metade desses pacientes seguirá para o uso de TAF e a outra metade seguirá uso de entecavir. Por fim, sabendo-se que a lamivudina foi a única opção de análogo utilizada no SUS na primeira década dos anos 2000, somou-se um incremento de 10% ao número de pacientes elegíveis ao TAF, no intuito de contemplar pacientes experimentados a lamivudina antes do ano de 2009, período para o qual não há bases de dados consolidadas.

Quadro 9: Número de pacientes experimentados previamente à lamivudina (2009-2020) de acordo com a terapia de uso atual.

Medicamento de uso atual (2020)	Número de pacientes
Entecavir 0,5 mg (por comprimido)	837
Lamivudina 150 mg (comprimido) ou 10 mg/mL (solução oral)	615
Tenofovir 300 mg (por comprimido)	1655
TOTAL	3107

Fonte: dos autores DCCI/SVS/MS

Quadro 10: Pacientes elegíveis ao uso de TAF, de acordo com o critério de indicação

critério de indicação de TAF	Número de pacientes
Experimentado a lamivudina em uso atual de entecavir;	837
Em uso atual de lamivudina;	615
Experimentado a lamivudina em uso atual de tenofovir (TDF) com risco de apresentar de eventos adversos relacionados à disfunção óssea ou renal;	166
Não experimentado à lamivudina, em uso atual de tenofovir (TDF) com risco de apresentar de eventos adversos relacionados à disfunção óssea ou renal;	1027
Estimativa de pacientes tratados com lamivudina antes de 2009 e que podem estar em tratamento atualmente com outro medicamento;	527
TOTAL	3172

Fonte: dos autores DCCI/SVS/MS

A partir da definição do número de pacientes que possivelmente passarão a fazer uso de TAF, bem como do número de pacientes que permanecerão em uso das tecnologias atualmente disponíveis, passou-se para a análise dos pressupostos do quantitativo de usuários e seus valores. Considerou-se um *market share* progressivo para 5 anos sendo de 50%, 70%, 80%, 90% e 100%. Além disso, com base na série história, considerou-se um aumento anual de 5% no número de pacientes tratados para hepatite B no SUS, por medicamento.

Em relação ao preço praticado dos medicamentos, ainda que haja uma perspectiva de queda a cada ano, optou-se por manter os preços atuais para o cálculo dos cenários futuros, objetivando manter maior segurança orçamentária frente ao atual contexto econômico mundial. Os preços considerados para a análise, bem como a proporção de uso dos medicamentos já incorporados, em relação ao número de pacientes estimados a cada ano, estão dispostos no Quadro 11, a seguir.

Quadro 11: preços considerados para a análise, e proporção de uso dos medicamentos já incorporados, em relação ao número de pacientes estimados a cada ano

Medicamento	Preço por unidade	Proporção de uso (%)
Entecavir (ETV)	R\$ 8,46	40,2%
Lamivudina (solução oral)	R\$ 33,28	0,1%
Lamivudina (comprimido)	R\$ 0,62	1,5%
Fumarto de tenofovir desopoxila (TDF)	R\$ 1,04	58,2%
Tenofovir Alafenamida (TAF)	R\$ 16,40*	NA

Fonte: DCCI/SVS/MS

* Preço do TAF em dólar = USD 3,00. Conversão dólar = 1 dólar = R\$5,4676

A estimativa de impacto orçamentário para 5 anos pode ser observada no Quadro 12.

Quadro 12: Estimativa de impacto orçamentário em 5 anos para a incorporação de TAF no elenco do SUS.

Tecnologias	IMPACTO DE ACORDO COM O MARKET SHARE EM 5 ANOS					TOTAL EM 5 ANOS
	2021	2022	2023	2024	2025	
Market Share	50%	70%	80%	90%	100%	
tenofovir alafenamida (número de pacientes);	1586	2220	2537	2854	3172	
demais medicamentos (número de pacientes);	40647	43749	46922	50170	53495	
IMPACTO R\$	R\$ 6.857.641,08	R\$ 8.908.659,00	R\$ 9.628.227,94	R\$ 10.455.290,75	R\$ 11.392.513,83	R\$ 47.242.332,58

Número de pacientes	42233	45969	49459	53024	56667	
---------------------	-------	-------	-------	-------	-------	--

Fonte: Sistema de Informações ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), PNHV/DCCI/SVS/MS

Com o preço proposto pela empresa Gilead, única detentora de registro e fornecedora de TAF no Brasil, o impacto orçamentário para o primeiro ano de incorporação de TAF chegaria aos 6,8 milhões de reais. Ao final de 5 anos, o impacto estimado é de 47,2 milhões de reais o que representa um incremento de 13% em relação aos gastos atuais com AN para o tratamento da hepatite B, pelo período de 5 anos. Demais comparações e análises são apresentadas no anexo 3 deste parecer.

8. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

8.1 Diretrizes dos Estados Unidos (AASLD)

A última atualização das diretrizes americanas para prevenção, diagnóstico e tratamento da hepatite B crônica (TERRAULT, 2018) traz a aprovação do TAF para o tratamento da hepatite B crônica em adultos e é incorporação como uma opção de tratamento preferencial, juntamente como entecavir, TDF e alfapeginterferona. O uso de TAF ou entecavir devem ser considerados em pacientes com disfunção ou sob risco de disfunção renal ou óssea.

O uso de TAF é recomendado para pacientes mono infectados pelo HBV; com coinfeção com hepatite C, hepatite D ou HIV; para prevenção de reativação do HBV em pacientes candidatos à terapia imunossupressora, em pacientes com hepatite B aguda grave ou com sintomas prolongados; para terapia de resgate em pacientes com resistência à lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir ou com resistência múltipla; profilaxia de reinfeção pelo HBV em pacientes submetidos ao transplante hepático; prevenção de infecção em transplante de outros órgãos quando o doador é anti-HBc reagente, manifestações extra-hepáticas.

Além disso, apesar de não apresentar dados de segurança e não ser aprovado para pacientes com cirrose descompensada, a AASLD considera como alternativo seu uso em pacientes com indicação de uso de um pró-fármaco de tenofovir (p.ex., resistência prévia à lamivudina) e que apresentem fatores de risco para doença óssea ou renal, que podem complicar pelo uso do TDF.

8.2 NICE

A Gilead foi convidada a apresentar evidências para esta avaliação de tecnologia única para o tenofovir alafenamida em maio de 2016. Gilead informou o NICE que a população específica que teria a maior necessidade de tenofovir alafenamida não pode ser diferenciada da população em geral sem dados adicionais. A Gilead, portanto, não fez uma submissão ao NICE.

Nesse sentido o NICE em 2017 apontou a seguinte “O NICE não pode fazer uma recomendação sobre o uso de tenofovir alafenamida para o tratamento da hepatite B crônica porque nenhuma submissão de evidência foi recebida da Gilead para a tecnologia”.

8.3 CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation

A agência Canadense teceu o seguinte parecer sobre o uso do Tenofovir Alafenamida , “Com a disponibilidade do TDF genérico, os planos públicos de medicamentos agora reembolsam o TDF apenas no custo do genérico; os pacientes que desejam TDF da marca devem pagar a diferença eles próprios ou por meio de um seguro privado. O TAF pode conferir vantagens ou desvantagens em termos de perfil de eventos adversos em comparação com o TDF; no entanto, o fabricante não tentou quantificar a probabilidade ou magnitude e, portanto, uma avaliação de custo-efetividade do TAF em comparação com o TDF ou seus outros comparadores não é possível. Na perspectiva do pagador público, o custo anual do TAF (Can\$ 7.137 por paciente) é Can\$ 5.353 a mais do que o do TDF (Can\$ 1.784 por paciente)”.

A recomendação é que o tenofovir alafenamida (TAF) seja reembolsado pelo tratamento da hepatite B crônica em adultos com doença hepática compensada, se o custo do medicamento TAF não deve exceder o da preparação de menor custo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF).

8.4 Diretrizes europeias (EASL)

As diretrizes da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL, 2017) consideram a monoterapia com TAF como tratamento preferencial para pacientes com hepatite B crônica, assim como o TDF e o entecavir. Recomenda, porém, que aqueles sob risco e/ou com doença renal ou óssea prévias devem ser considerados para o uso de entecavir ou TAF, sendo o TAF preferencial em caso de exposição prévia à lamivudina.

O EASL apresenta uma tabela com indicações para selecionar entecavir ou TAF ao invés de TDF, que inclui: idade acima de 60 anos, doença óssea ou alteração renal. Os fatores que podem ser considerados como indicativo de doença óssea incluem uso crônico de corticosteroides ou outros medicamentos que podem piorar a densidade óssea, história prévia de fratura óssea patológica e presença de osteoporose. Já para alteração renal considera-se taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 60mL/min/1,73 m², albuminúria >30mg/24h ou proteinúria moderada na fita reagente, fosfato sérico abaixo de 2,5mg/dL ou hemodiálise.

Ademais, o TAF está indicado para o manejo de indivíduos que apresentem HBV com resistência antiviral a lamivudina, telbivudina, entecavir, adefovir ou multirresistência (em combinação com ETV); com coinfeção com HIV, HDV, HCV; para prevenção de reativação em pacientes submetidos à terapia imunossupressora; para pacientes sob diálise ou transplantado renal, com manifestações extra-hepáticas.

Os guidelines europeus colocam ressalva no uso em pacientes com hepatite B aguda grave, em cirrose descompensada, em gestantes e lactantes, por falta de dados de segurança e eficácia. Entretanto, em crianças e adolescentes, incluem o TAF como uma opção terapêutica.

8.5 Diretrizes do Pacífico Asiático (APASL)

A última atualização do APASL data de 2015 e, por isso, traz apenas um parágrafo citando o TAF e um estudo de fase clínica inicial para avaliar segurança clínica e farmacocinética em diferentes dosagens do fármaco (AGARWAL et al., 2015).

8.6 Diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS)

Do mesmo modo que as diretrizes APASL, os *guidelines* para prevenção, manejo e tratamento de pessoas com HBV da OMS datam de 2015 e trazem o TAF apenas como uma droga sob avaliação em estudos clínicos (WHO, 2015).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com hepatite B crônica. A busca foi realizada no dia 11/01/2020, utilizando-se os termos “Chronic Hepatitis B”, e “Hepatitis B” no ClinicalTrials, e “Hepatitis B virus infection” no Cortellis.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com tenofovir alafenamida (tecnologia analisada neste relatório de recomendação) ou que avaliam terapia adjuvante para a hepatite.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se três tecnologias para compor o esquema terapêutico de adultos com hepatite B crônica (Quadro 9).

Quadro 13: Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com hepatite B crônica

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para artrite hepatite B crônica em adultos
Besifovir	Inibidor da DNA-polimerase	Oral	Fase 4ª	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> Sem registro
Pradefovir	Inibidor da DNA-polimerase; Inibidor da nucleosídeo transcriptase reversa	Oral	Fase 3ª	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> Sem registro
HS-10234	Inibidor da DNA-polimerase; Inibidor da nucleosídeo transcriptase reversa	Oral	Fase 3ª	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em jan/2021.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

^a Recrutando

As três tecnologias identificadas pertencem à classe dos análogos de núcleos(t)ideo e ainda não possuem registro para qualquer indicação nas agências regulatórias Anvisa, EMA e FDA ^{1,2,3}

Atualmente, dois ensaios clínicos estão sendo desenvolvidos para avaliar a não-inferioridade do besifovir em relação ao fumarato de tenofovir desoproxila (FTD) (fase 3, NCT01937806), e a eficácia, segurança e tolerabilidade da mudança de terapia com FTD para besifovir (fase 4, NCT04202536) em pacientes com hepatite B crônica. O medicamento será utilizado por via oral na dose diária de 150 mg (estudo de fase 3) e 183 mg (estudo de fase 4), juntamente com L-carnitina. A previsão de término do estudo de fase 3 é para 2023 e o de fase 4 para outubro de 2021. Resultados preliminares apontaram que besifovir tem eficácia comparável a FTD (em 48 semanas), com melhor perfil de segurança em relação a desfechos renais e ósseos⁴.

Ensaio clínico fase 3 (NCT04543565) está sendo desenvolvido para avaliar a eficácia e segurança do pradefovir, em relação ao TDF, em pacientes com hepatite B crônica. O medicamento será utilizado em dose diária oral, sendo a previsão de término do estudo para o ano de 2024. Até a última atualização deste relatório, não havia sido publicado resultados preliminares do ensaio. ⁽⁴⁾.

HS-10234 é uma pró-droga de tenofovir. Ensaio clínico fase 3 (NCT03903796) está sendo desenvolvido para avaliar a eficácia e a segurança do medicamento em pacientes com hepatite B crônica, e incluirá um braço comparador de TDF. HS-10234 será utilizado por via oral na dose diária de 25 mg. A previsão de término do estudo é para 2022. Até a última atualização deste relatório, não havia sido publicado resultados preliminares do ensaio ⁽⁴⁾.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ante as informações apresentadas neste documento, o Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI/SVS/MS) solicitou que a Secretaria de Vigilância em Saúde avaliasse acerca da pertinência do encaminhamento da demanda para o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), no intuito de obter apoio técnico para proceder as avaliações complementares, capazes de dar subsídios para a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) discutir e firmar uma recomendação formal acerca da incorporação de tenofovir alafenamida (TAF).

Com base nos estudos e análises realizadas, torna-se evidente que: a) há ainda necessidade de mais estudos e ensaios clínicos, independentes e sem financiamento do fabricante; b) necessidade de estudos de custo-efetividade e

¹ Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em janeiro de 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

² Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em janeiro de 2020. Disponível em: www.fda.gov.

³ Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em janeiro de 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

⁴ Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em janeiro de 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

custo-utilidade na literatura; c) mapeamento da relação de piora de marcadores de função renal e de densidade óssea e desfechos clínicos para agravos; d) necessidade de estudos clínicos na população sob maior risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecidas, incluindo aqueles com depuração de creatinina inferior a 50mL/min.

Todavia os desfechos em que o TAF se mostrou mais otimista no longo prazo, diziam respeito ao quesito de segurança, no que tange aos marcadores de disfunção renal e à densidade óssea do quadril e da coluna vertebral. Cabe ainda especificar que, nos 4 estudos analisados, houve uma menor perda da densidade mineral óssea (ou um aumento da densidade após a troca do TDF para TAF) e apenas um estudo não conseguiu comprovar a maior segurança renal, em termos de clearance de creatinina estimado, do TAF em relação ao TDF. Houve também uma maior taxa de normalização dos níveis de ALT/TGP nos indivíduos que utilizaram TAF, utilizando-se os critérios mais sensíveis de AASLD para alteração hepática, porém ainda não se sabe a relevância clínica deste achado.

Necessário complementar que o Brasil tem história de extenso uso de lamivudina para o tratamento da hepatite B entre 2002 e 2010, com 3107 pacientes com registro de uso prévio de ETC em 2020 (base de registro de medicamentos). Não se tem disponível no SUS a genotipagem para HBV, indicada para avaliação de quantos desses pacientes teriam resistência ao entecavir e contra-indicação ao seu uso. Possivelmente, esse contexto nacional é diferente dos países utilizados para avaliação dos recomendação internacionais.

Ademais as fragilidades como a fonte de financiamento e a população onde os ensaios foram realizados levam a questionar se tal modelo teria idênticos resultados no Brasil.

Assim sendo, o grande diferencial entre as tecnologias comparadas é basicamente o preço. Nesse sentido enquanto o TDF tem valor unitário para o SUS de R\$1,04, o entecavir de R\$8,46 nas doses diárias o TAF possui preço proposto em dólares americanos que vão de R\$11,08 a R\$15,50 (sem tributos, com taxa cambial de 1U\$ para R\$5,20), o que se mostra extremamente desfavorável financeiramente.

Tomando por base recomendações internacionais, a importância da incorporação do TAF como nova alternativa junto ao bem sucedido programa de Hepatites virais no Brasil, o conjunto de informações já estabelecidas acerca do quantitativo de pacientes, torna-se a variável de maior fragilidade passível de discussão, a necessidade de uma nova proposta de preço do TAF para o cenário nacional, minimamente balizada e equiparada ao preço do Entecavir no SUS.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 95ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do Tenofovir alafenamida para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), sem cirrose ou com cirrose compensada. Os membros do plenário concluíram, a partir das evidências apresentadas que o medicamento tem baixo impacto orçamentário e é conveniente para os pacientes previamente experimentados à lamivudina, com

resistência ao fumarato de tenofovir desproxila (TDF) e ao entecavir (ETV). A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

12. REFERÊNCIAS

Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. **J Hepatol.** 2015;62(3):533-540. doi:10.1016/j.jhep.2014.10.035

Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. **J Hepatol.** 2018;68(4):672-681. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.039

Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. **Lancet.** 1983;2(8359):1099-1102. doi:10.1016/s0140-6736(83)90624-4

Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. **J Infect Dis.** 1991;163(5):1138-1140. doi:10.1093/infdis/163.5.1138

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de preços máximos de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Brasília: 2020d. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5967916/LISTA_CONFORMIDADE_2020_08_v1.pdf/f49b3235-7f92-48ae-b548-f252699bbe7b

Brasil. Banco Central do Brasil. Cotação Dólar EUA PTAX em 11 de novembro de 2020. Brasília: 2020d. Disponível em: https://www.bcb.gov.br/rex/sml/UYU_taxas.asp?frame=1

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 43, de 07 de dezembro de 2016. Torna pública a decisão de atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Brasília -2016b. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2016/PortariaSCTIE_42a47_2016.pdf. Acessado em: 18/08/2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais** : **Rename** – Brasília : 2020b. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acessado em: 18/08/2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI). **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>. Acessado em: 24/08/2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI). **Relatório de monitoramento clínico do HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2019>. Acessado em: 24/08/2020.

Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [published correction appears in **Lancet Gastroenterol Hepatol.** 2016 Nov;1(3):e2]. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):196-206. doi:10.1016/S2468-1253(16)30107-8.

Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Long-term safety and efficacy of nucleo(t)side analogue therapy in hepatitis B. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:84-89. doi: 10.1111/liv.13641. PMID: 29427500.

Cathcart AL, Chan HL, Bhardwaj N, et al. No Resistance to Tenofovir Alafenamide Detected through 96 Weeks of Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. **Antimicrob Agents Chemother.** 2018;62(10):e01064-18. doi:10.1128/AAC.01064-18e

Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, Hui AJ, Janssen HL, Chowdhury A, Tsang TY, Mehta R, Gane E, Flaherty JF, Massetto B, Gaggar A, Kitrinou KM, Lin L, Subramanian GM, McHutchison JG, Lim YS, Acharya SK, Agarwal K; GS-US-320-0110 Investigators. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. **Lancet Gastroenterol Hepatol.** 2016;1(3):185-195. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30024-3. Epub 2016 Sep 22. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov;1(3):e2.

de Fraga RS, Van Vaisberg V, Mendes LCA, Carrilho FJ, Ono SK. Adverse events of nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B: a systematic review. *J Gastroenterol.* 2020 May;55(5):496-514. doi: 10.1007/s00535-020-01680-0.

EASL. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. **J Hepatol.**: 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021

Lampertico P, Buti M, Fung S, Ahn SH, Chuang WL, Tak WY, Ramji A, Chen CY, Tam E, Bae H, Ma X, Flaherty JF, Gaggar A, Lau A, Liu Y, Wu G, Suri V, Tan SK, Subramanian GM, Trinh H, Yoon SK, Agarwal K, Lim YS, Chan HLY. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study. **Lancet Gastroenterol Hepatol.** 2020 May;5(5):441-453. doi:10.1016/S2468-1253(19)30421-2. Epub 2020 Feb 20.

Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 2003;36(6):687-696. doi:10.1086/368083.

LOPES TGSL, SCHINORI MI. Aspectos gerais da hepatite B. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas.** 2011;10(3):337-44.

Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. **Hepatology.** 2016;63(1):284-306. doi:10.1002/hep.28280

Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, Trinh HN, Petersen J, Gure S, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials. *Hepatology* 2014;60:313A–317A.

McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151: 599-603

Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(6):383-403. doi:10.1016/S2468-1253(18)30056-6

Sayan, M. Molecular diagnosis of entecavir resistance. **Hepat Mon**. 2010 Winter;10(1):42-7. Epub 2010 Mar 1. PMID: 22308125; PMCID:PMC3270344. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270344/>

Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: Oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:674–689.

Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. **Hepatology**. 2009;49:1503-1514.

Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. **Hepatology**. 2018;67(4):1560–1599. doi:10.1002/hep.29800.

Vemlidy: tenofovir alafenamida. Responsável técnico Denise Sunagawa. São Paulo: **Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda**, 2020. Bula de medicamento.

U.S. Public Health Service - USPHS. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. **MMWR Recomm Rep**. 2001;50(RR-11):1-52.

WHO. World Health Organization. Guidelines for the prevention care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva (Switzerland): **World Health Organization**; 2015.

WHO. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Geneva (Switzerland): **World Health Organization**; 2017.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

O tenofovir alafenamida (TAF) para Hepatite B

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas sobre o desempenho do tenofovir alafenamida (TAF) como alternativa mais segura e custo-efetiva para o tratamento da infecção pelo HBV em pacientes sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, ou, que foram experimentados à lamivudina, visando avaliar a sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde.

1. Busca por evidências

Para elaboração das estratégias de recuperação das evidências, elaboramos uma pergunta estrutura, descrita abaixo:

QUADRO 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

P	POPULAÇÃO	pacientes com infecção pelo HBV ,sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, ou que foram experimentados à lamivudina
I	INTERVENÇÃO	tenofovir alafenamida (TAF)
C	COMPARAÇÃO	fumarato de tenofovir desproxila (TDF) e entecavir (ETV)
O	Outcomes - DESFECHOS	segura e efetiva
S	Study type - DESENHO DE ESTUDO	Revisão sistemática, Ensaio clínico randomizado

Pergunta: O tenofovir alafenamida (TAF) é uma alternativa mais segura e custo-efetiva para o tratamento da infecção pelo HBV em pacientes sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, ou, que foram experimentados à lamivudina, em relação ao fumarato de tenofovir desproxila (TDF) e ao entecavir (ETV)?

Especificações acerca da pergunta chave

A pergunta chave teve como solicitação requerida pela SVS no qual intenta incluir, estabelecer e conhecer o fármaco e sua possibilidade para incorporação. Deve-se destacar que a pergunta elaborada possui especificidades que são abaixo discutidas.

A população sugerida diz respeito aos portadores de hepatite B sem cirrose ou com cirrose compensada, que possuem risco de doença renal ou óssea ou que são portadores, e que já fizeram uso de lamivudina. Assim cabe ressaltar que para as buscar nas bases de informação sugeridas, quanto mais específica é a população, menor é a quantidade de artigos e trabalhos publicados que poderão dar suporte a tomada de decisão.

Nesse sentido optou-se por retirar das buscas “pacientes experimentados a lamivudina”, dado que este pode vir a ser cenário de tratamento numa grande quantidade de casos.

No que tange ao desfecho, vale destacar que geralmente a segurança é apresentada já na fase 2 do estudo, importa informar que o termo talvez o fosse de segurança marginal, no sentido de entender quão mais seguro é o TAF diante do tratamento convencional. Ainda nessa questão, a busca por efetividade e eficácia em geral se apresenta nos

artigos, mas, todavia, custo-efetividade é algo que dificilmente se apresenta em fármacos recém surgidos, o desfecho custo-efetividade demanda a avaliação econômica. Para tanto optou-se por buscar os termos eficácia e efetividade nos achados.

Com base na pergunta PICO estruturada foram construídas estratégias de busca, utilizando palavras-chave, descritores e termos *MeSH* para cada plataforma de busca especificamente (QUADRO 2), sem limites de idioma. Foram pesquisadas as plataformas de busca MEDLINE via Pubmed, EMBASE e Cochrane Library.

Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online, além de buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

QUADRO 2. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA CONDUZIDAS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.

PLATAFORMA DE BUSCA	ESTRATEGIA DE BUSCA	RESULTADO
Pubmed (MEDLINE)	((("hbv"[All Fields] OR ("hbv"[All Fields] AND ("infect"[All Fields] OR "infectability"[All Fields] OR "infectable"[All Fields] OR "infectant"[All Fields] OR "infectants"[All Fields] OR "infected"[All Fields] OR "infecteds"[All Fields] OR "infectibility"[All Fields] OR "infectible"[All Fields] OR "infecting"[All Fields] OR "infection s"[All Fields] OR "infections"[MeSH Terms] OR "infections"[All Fields] OR "infection"[All Fields] OR "infective"[All Fields] OR "infectiveness"[All Fields] OR "infectives"[All Fields] OR "infectivities"[All Fields] OR "infects"[All Fields] OR "pathogenicity"[MeSH Subheading] OR "pathogenicity"[All Fields] OR "infectivity"[All Fields]))) AND ("gs 7340"[Supplementary Concept] OR "gs 7340"[All Fields] OR "tenofovir alafenamide"[All Fields]) AND ("tenofovir"[MeSH Terms] OR "tenofovir"[All Fields]) AND ("fumarates"[MeSH Terms] OR "fumarates"[All Fields] OR "fumarate"[All Fields] OR "fumaric"[All Fields])) OR "etv"[All Fields]) AND ("2010/12/28 00:00":"3000/01/01 05:00"[Date - Publication] AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND ("2010/12/28 00:00":"3000/01/01 05:00"[Date - Publication] AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND ("2010/12/28 00:00":"3000/01/01 05:00"[Date - Publication] AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]))	6
EMBASE	hbv AND infection AND 'tenofovir alafenamide' AND tenofovir AND fumarate AND entecavir AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	8
COCHRANE	#1 hbv infection #2 tenofovir alafenamide #3 tenofovir fumarate #4 entecavir	3
TOTAL		19

Os critérios de inclusão priorizaram estudos primários (ensaios clínicos randomizados, também revisões sistemáticas e meta-análises que avaliaram desfechos relacionados à segurança e efetividade.

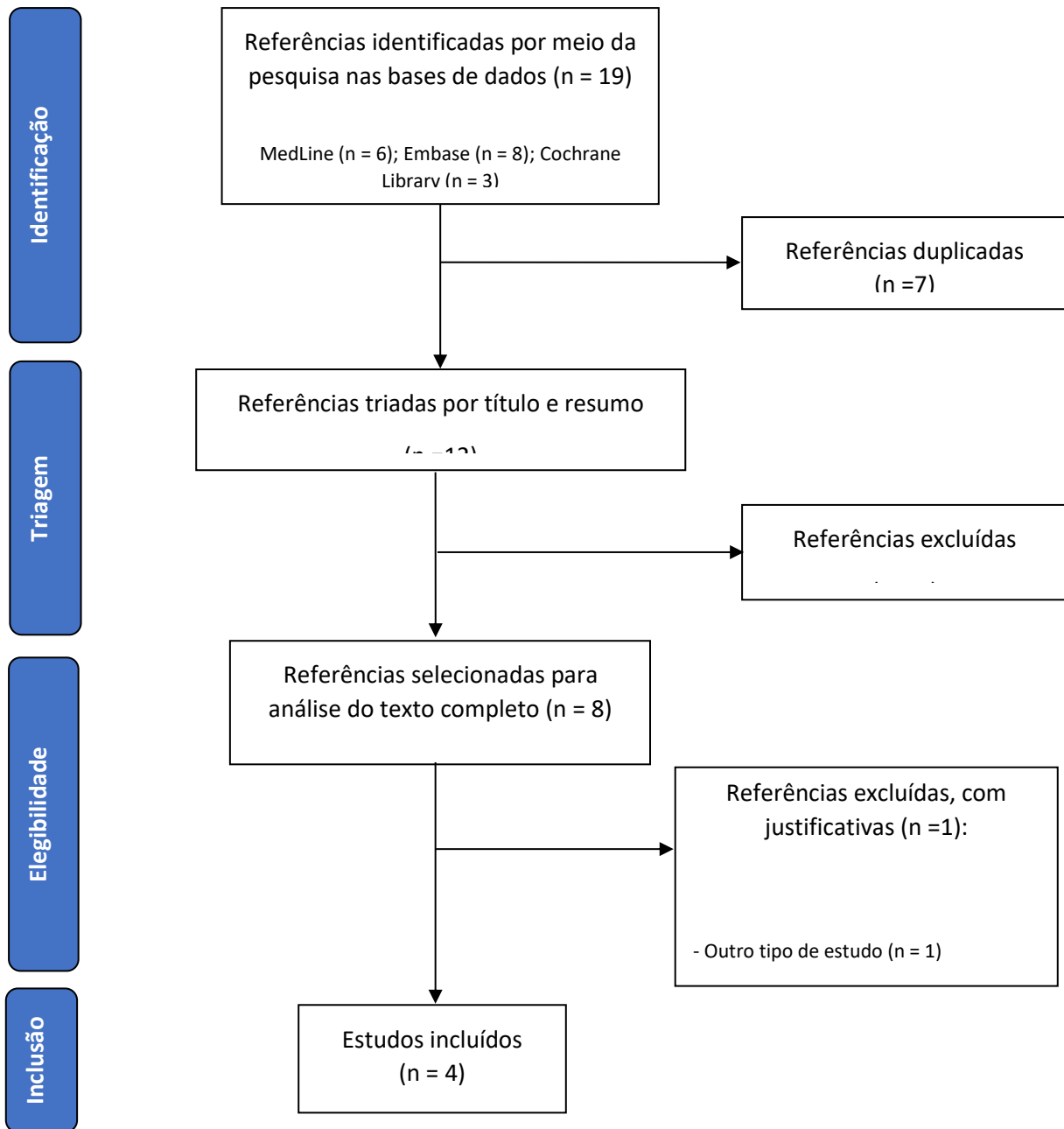


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.

Foram recuperadas 19 publicações nas plataformas de busca. Após excluir 7 duplicatas, permaneceram 12 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 8 publicações para leitura completa (fase 3), conforme fluxograma (Figura 1). Após atenta leitura dos artigos selecionados, foram ainda excluídos 4 artigos, sendo que 2 não se propunham a apresentar desfechos solicitados no PICO e 2 artigos se tratava de simples resumos em que os grupos não publicaram ainda artigos completos.

Todas as fases da busca por evidências foram realizadas por dois revisores, as divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores. Este processo foi realizado utilizando *Rayyan*, um aplicativo da *Web* desenvolvido para elaboração de revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).

Ao final da seleção, 4 estudos foram incluídos, sendo de fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, de não inferioridade.

1.1. Resultado

Conforme previamente apresentado há quatro estudos clínicos que sugerem o uso do TAF, de fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, de não inferioridade e financiados pela Gilead. Os dois primeiros avaliaram o início ou reinício de tratamento em indivíduos com hepatite B crônica HBeAg não reagente (estudo 108 ou NCT01940341) (BUTI et al., 2016) e HBeAg reagente (estudo 110 ou NCT01940471) (CHAN et al., 2016).

O trabalho de AGARWAL (2017) é a continuidade dos trabalhos de BUTI(2016) e de CHAN(2016), sendo que a mudança se deu apenas num pequeno decréscimo no número de seguimentos e aumento no tempo em mais 48 semanas, portanto suas limitações são as mesmas que as limitações anteriores, bem como seus desfechos analisados.

Já o último e mais recente estudo avaliou a segurança e a eficácia da troca de tratamento de TDF para TAF em indivíduos utilizando TDF por pelo menos 48 semanas e com HBV-DNA abaixo dos limites de detecção por pelo menos 12 semanas (estudo 4018 ou NCT02979613) (LAMPERTICO et al., 2020).

1.1.2 Estudo 108 ou NCT01940341 (BUTI et al., 2016)

O estudo 108 comparou a **eficácia, segurança e tolerabilidade** do TAF, em relação ao TDF, em pacientes com hepatite B crônica HBeAg não reagente e foi realizado em 105 centros de pesquisa, incluindo países da América do Norte, Europa, Ásia e Oceania.

Foram incluídos no estudo 425 indivíduos adultos, sendo 285 no grupo TAF e 140 no TDF, numa proporção 2:1. Os grupos foram estratificados em relação aos níveis de HBV-DNA e exposição prévia a tratamento antiviral, entretanto o grupo TDF apresentou média de idade maior (48 anos contra 45 anos no grupo TAF) e taxa de filtração glomerular estimada menor (100,3 mL/min contra 104,7 mL/min no grupo TAF). Mais de 72% dos indivíduos eram de origem asiática, cerca de 2/3 eram do sexo masculino e 93% apresentavam genótipos B, D ou C. Aproximadamente 20% dos pacientes haviam feito uso prévio de análogo nucleos(t)ídeo (entecavir, lamivudina e/ou TDF). A média de HBV-DNA foi de 5,8 log₁₀ UI/mL, com 18% apresentando HBV-DNA ≥7 log₁₀ UI/mL.

A fase duplo-cego teve duração de 96 semanas e foi seguida pela fase de tratamento aberto por mais 48 semanas. Em relação ao desfecho primário, HBV-DNA menor que 29 UI/mL na semana 48 de tratamento, o grupo TAF não foi inferior em relação ao grupo TDF (94% contra 93%, com diferença ajustada de 1,8% (IC95% -3,6 a 7,2%; p=0,47).

Considerando os desfechos secundários de segurança pré-especificados para semana 48, a porcentagem de redução na densidade mineral óssea do quadril foi estatisticamente menor no grupo TAF (-0,29% contra -2,16%, com

diferença ajustada de 1,87%, IC95% 1,42 a 2,32%; $p < 0,0001$). Da mesma forma, a redução da mineralização óssea da coluna vertebral foi menor no grupo TAF (diferença de 1,64% entre os grupos (IC95% 1,01 a 2,27; $p < 0,0001$). Já em relação à segurança renal, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para alteração nos valores basais de creatinina e na porcentagem de indivíduos que passaram a apresentar proteinúria na fita reagente. Porém, quando analisada a taxa de filtração glomerular estimada, houve uma redução significativamente ($p = 0,004$) menor no grupo TAF (-1,8 mL/min) em comparação com o grupo TDF (-4,8 mL/min).

Em relação a alterações laboratoriais grau 3 ou 4, houve uma frequência maior no grupo TAF (29% contra 21%), sendo mais frequente elevação dos níveis de amilase $> 2x$ LSN (5% contra 2%); dos níveis de glicemia em jejum > 250 mg/dL (1% contra 0%) e fora do jejum (4% contra 1%) e de glicosúria (5% contra 1%); dos níveis de colesterol total > 300 mg/dL (1% contra 0%) e de LDL em jejum > 300 mg/dL (5% contra 1%). Inversamente, a elevação de GGT $> 5x$ LSN foi mais frequente no grupo TDF (0 contra 2%).

Por fim, avaliou-se desfechos adicionais, em termos de **eficácia**. Não houve diferença em relação a normalização de ALT na semana 48 quando utilizado os valores de referência do laboratório central, porém, quando utilizado os níveis de normalidade da época do AASLD (30U/L e 19U/L para homens e mulheres respectivamente), a proporção de indivíduos que atingiram a normalidade foi de 50% no grupo TAF contra 32% no TDF, sendo estatisticamente significativo ($p = 0,0005$).

Nenhum paciente apresentou cura funcional na semana 48 em ambos os grupos e a redução de HBsAg quantitativo durante o tratamento foi pequena nos dois grupos (-0,09 log₁₀ UI/mL no grupo TAF e - 0,06 log₁₀ UI/mL no grupo TDF). De modo semelhante, não foram identificadas resistência antiviral aos fármacos utilizados nos grupos do estudo.

Limitações

Deve-se considerar que não foram incluídos no estudo indivíduos com clearance de creatinina abaixo de 50 mL/min; com coinfeção pelo HCV, HIV ou HDV; com evidência de carcinoma hepatocelular, história ou evidência atual de descompensação hepática, níveis de ALT acima de 10 vezes o LSN, transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas, pacientes em uso de imunomoduladores (p.ex., corticosteroides), com consumo de álcool ou abuso de substâncias que possam interferir na adesão ao tratamento.

1.1.3 Estudo 110 ou NCT01940471 (CHAN et al., 2016)

O estudo 110 teve como objetivo comparar a **eficácia, segurança e a tolerabilidade** do TAF, em comparação com o TDF, em pacientes adultos com hepatite B crônica HBeAg reagente virgens de tratamento ou experimentados e foi realizado em 161 centros, incluindo países da América do Norte, Europa, Ásia e Oceania.

Foram incluídos no estudo 873 indivíduos, sendo 581 no grupo TAF e 292 no TDF, numa proporção 2:1. Os grupos foram estratificados em relação aos níveis de HBV-DNA e exposição prévia a tratamento antiviral. A mediana de idade dos pacientes foi de 38 anos nos dois grupos e cerca de dois terços dos incluídos eram do sexo masculino. 81,2% dos indivíduos eram de origem asiática e 91,6% apresentavam genótipos C, D ou B. Aproximadamente um quarto dos

pacientes haviam feito uso prévio de análogo nucleos(t)ídeo (entecavir, lamivudina e/ou TDF) e 7,4% apresentava cirrose. A média de HBV- DNA foi de 7,6 log₁₀ UI/mL.

Em relação ao desfecho primário, HBV-DNA menor que 29 UI/mL na semana 48 de tratamento, o grupo TAF não foi inferior em relação ao grupo TDF (64% contra 67%, com diferença ajustada de -3,6% (IC95% -9,8 a 2,6%; p=0,25).

Considerando os desfechos secundários de **eficácia** pré-especificados para semana 48, não houve diferença estatisticamente significativa na perda de HBeAg (14% no grupo TAF e 12% no grupo TDF, p=0,47) ou na soroconversão do HBeAg (10% contra 8%, p=0,32). Já nos desfechos secundários de segurança, houve menor porcentagem de redução na densidade mineral óssea do quadril grupo TAF (-0,1% contra -1,72%, com diferença ajustada de 1,62%, IC95% 1,27 a 2,02%; p<0,0001). Da mesma forma, a redução percentual da mineralização óssea da coluna vertebral foi menor no grupo TAF (diferença de 1,88% entre os grupos (IC95% 1,44 a 2,31; p<0,0001). Em relação à segurança renal, houve uma pequena diferença estatisticamente significativa entre os grupos para alteração nos valores basais de creatinina (0,01 mg/dL [IC95% 0,00 - 0,02] no grupo TAF e 0,03mg/dL [IC95% 0,02 - 0,04] no TDF, p=0,02), o que se traduziu em menor aumento mediano no grupo TAF na taxa de filtração glomerular estimada (-0,6 mL/min [IIQ -8,4 a 7,8] contra -5,4 mL/min [-12,6 a 3] no grupo TDF, p<0,0001).

Não houve detecção de resistência antiviral naqueles com escape virológico nos dois grupos. O número de pacientes com perda de HBsAg (4 pacientes no grupo TAF e 1 no TDF) ou soroconversão do antígeno S foi muito pequeno (3 pacientes no grupo TAF) nos dois grupos. Dentre as alterações laboratoriais grau 3 ou 4, houve uma maior frequência no grupo TDF de aumento de ALT >5x LSN (13% contra 11%) e AST>5x LSN (7% contra 3%); por outro lado, o grupo TAF apresentou maior frequência de LDLc em jejum >300 mg/dL (4% contra 0), de níveis de glicemia fora do jejum >250 mg/dL (3% contra 2%) e de glicosúria (5% contra 1%).

Finalmente, no grupo TAF houve uma maior porcentagem de indivíduos que alcançaram a normalização dos níveis de ALT na semana 48 de tratamento (45% contra 36%, p=0,014), quando se aplicou os critérios de 2016 da AASLD.

Limitações do estudo

Do mesmo modo que no estudo 108, deve-se atentar pelo fato que o estudo 110 não incluiu menores de 18 anos, gestantes, lactantes, pacientes com valores de transaminases acima de 10x LSN, com clearance de creatinina abaixo de 50 mL/min; coinfectados com HCV, HDV e/ou HIV; pacientes com evidência de carcinoma hepatocelular, história prévia ou evidência atual de descompensação hepática, transplantados, com antecedente recente de neoplasia, em uso de imunossupressores, que fazem abuso de álcool ou outras substâncias que possam interferir na adesão ao tratamento, com alterações hematológicas ou de função hepática significativas.

1.1.4 Extensão dos estudos 108 e 110 (AGARWAL et al., 2018)

Estudo de Agarwal e colaboradores traz o seguimento dos indivíduos dos estudos de fase 3 comparando TAF ao TDF até a semana 96. Fizeram parte da análise de dois anos, 792 participantes HBeAg reagente ao início do tratamento (91% dos 873 iniciais, sendo 530 do grupo TAF e 292 do grupo TDF) e 395 participantes HBeAg não reagente na inclusão

do estudo inicial (93% dos 425 incluídos no primeiro estudo, 266 do grupo TAF e 129 do TDF). De forma agrupada, pacientes tratados com TDF apresentavam mediana de idade discretamente maior (41 anos contra 40), uma proporção maior de cirrose (12% contra 10%) e de hipertensão (14% contra 11%) em comparação com aqueles que utilizaram TAF.

Na avaliação de eficácia antiviral da semana 96, a proporção de pacientes com HBV-DNA abaixo de 29 UI/mL foi similar entre os tratamentos tanto para indivíduos HBeAg reagente (73% no grupo TAF e 75% no TDF [diferença ajustada -2,2, IC95% -8,3% a 3,9%; $p=0,47$]), quanto para paciente HBeAg não reagente (90% no grupo TAF e 91% no TDF [diferença ajustada - 0,6%, IC95% -7% a 5,8%, $p=0,84$]) e manteve-se dentro da margem de não inferioridade estabelecida para os estudos iniciais.

Em relação à normalização de ALT na avaliação da semana 96, a proporção foi maior e estatisticamente significativa no grupo TAF tanto em pacientes HBeAg reagente (75% no grupo TAF contra 68% no TDF, diferença de 8% [IC95% 1,2% a 14,7%; $p=0,017$]) quanto não reagente (81% no grupo TAF contra 71% no TDF, diferença de 9,8% [IC95% 3,6 a 17,6%; $p=0,003$]) utilizando os valores de referência do laboratório central; o que se repetiu quando utilizado os valores de 2016 para níveis de transaminases normais do AASLD.

Para as taxas de perda de HBeAg e de soroconversão do HBeAg, naqueles HBeAg reagente ao início do tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa. O mesmo foi observado em relação a perda ou soroconversão do HBsAg, com taxas menores ou iguais a 1% nos dois grupos. Não foram identificadas mutações associadas à resistência antiviral ao tenofovir em nenhum grupo.

Além disso, quando se avaliou a proporção de indivíduos que apresentavam densitometria de quadril normal ao início do estudo (T-escore $\geq -1,0$) e que evoluíram com osteopenia (T-escore $\geq -2,5$ a $< -1,0$) na semana 96, a taxa foi de 6% para o grupo TAF e de 16% para o TDF.

Já para aqueles com osteopenia na inclusão do estudo, 1% do grupo TAF e 4% do grupo TDF passou a apresentar osteoporose.

Em relação aos desfechos de segurança do estudo, os pacientes que receberam TAF apresentaram menor porcentagem de decréscimo na densidade mineral óssea do quadril (-0,33% contra -2,51% no grupo TDF, $p<0,001$). De modo semelhante, o TAF foi associado a um menor decréscimo na densidade mineral da coluna vertebral na semana 96 (-0,75% contra -2,57%, $p<0,001$).

Já em relação a função renal, houve aumento médio mínimo nos níveis de creatinina (0,003 mg/dL no grupo TAF e 0,019 mg/dL no grupo TDF, $p=0,001$), o que resultou num redução menor na taxa de filtração glomerular estimada mediana (-1,2 mL/min contra -4,8 mL/min, $p<0,001$) no grupo TAF. Quando se avaliou a proporção de indivíduos que apresentaram uma redução maior ou igual a 25% na taxa de filtração glomerular, houve uma menor taxa no grupo TAF (10% contra 18%, $p<0,001$). De outro modo, a proporção de pacientes que apresentou redução dos níveis de fósforo abaixo de 2 mg/dL foi semelhante nos dois grupos (0,5%).

Finalmente, quando analisadas as alterações laboratoriais grau 3 ou 4 na semana 96, o grupo TDF apresentou com maior frequência níveis de ALT acima de 5x o LSN (10% contra 8%) e de AST acima de 5x o LSN (5% contra 3%); já o grupo TAF apresentou maior frequência de valores de colesterol total em jejum acima de 300 mg/dL (1% contra 0), de LDLc em

jejum >190 mg/dL (6% contra 1%), glicemia em jejum > 250 mg/dL (1% contra 0), glicemia aleatória > 250 mg/dL (4% contra 2%) e presença de glicosúria (5% contra 2%).

1.1.5 Estudo 4018 ou NCT02979613 (LAMPERTICO et al., 2020)

O estudo realizado por Lampertico e colaboradores teve como objetivo primário avaliar a **eficácia, segurança e tolerabilidade** da troca para TAF em comparação com continuar o tratamento com TDF em adultos com infecção crônica pelo HBV (HBeAg reagente ou não reagente) e sob supressão virológica.

Para tal, o estudo foi realizado em 42 centros de pesquisa em 8 países da Ásia, Europa e América do Norte; e os participantes deveriam estar sob uso de TDF por pelo menos 48 semanas e com HBV-DNA abaixo dos limites de quantificação por pelo menos 12 semanas antes da triagem.

Foram randomizados e incluídos 488 pacientes (243 no grupo TAF e 245 no grupo TDF), em uma proporção 1:1, estratificados pelo status HBeAg (reagente ou não reagente) e pela idade (≥ 50 anos ou < 50 anos). A idade média dos participantes foi de 51 anos, tempo médio de diagnóstico de infecção acima de 13 anos e tempo de uso médio de TDF de aproximadamente 4 anos. Aproximadamente era 70% do sexo masculino e 80% de origem asiática. A proporção de HBeAg reagente para HBeAg não reagente foi de cerca de 1:2 e em torno de dois terços dos participantes havia feito outro tratamento para HBV além do TDF.

O grupo TDF apresentava uma proporção maior de história de cirrose (18% contra 13%), níveis normais de ALT pela referência do laboratório central (92% contra 87%), de pacientes com osteopenia em quadril (48% contra 37%) e de coluna vertebral (40% contra 37%) na admissão.

Enquanto isso, o grupo TAF apresentava uma proporção maior de indivíduos com hiperlipidemia (13% contra 11%), de escore de FibroTest $\geq 0,75$ (10% contra 7%) e de osteoporose em quadril (4% contra 2%) na admissão.

Em relação ao desfecho primário de **eficácia**, proporção de pacientes que perdeu o controle virológico (HBV-DNA ≥ 20 UI/mL) na semana 48, o grupo TAF foi não inferior e nem superior respeitando a margem de 4%, sendo que apenas 1 paciente em cada grupo perdeu controle virológico (IC95% -1,9% a 2%).

Quando analisada a perda do HBeAg, 8% dos indivíduos do grupo TAF e 6% do TDF que eram HBeAg reagente na inclusão perderam o antígeno E (diferença proporcional 1,4%, $p=0,73$), sendo que 3% do grupo TAF soroconverteu para anti-HBe em comparação a nenhum do grupo TDF (diferença proporcional de 2,7%, $p=0,13$). Já em relação a cura funcional, nenhum participante do grupo TAF apresentou perda do HBsAg, enquanto 2% do grupo TDF teve (diferença proporcional -2%; $p=0,028$) – sendo que 4 de 5 desses apresentava baixa concentração de HBsAg, < 1 UI/mL, ao início do estudo -, nenhum paciente apresentou soroconversão para anti-HBs durante o estudo.

Em relação a desfechos secundários de eficácia, a proporção de indivíduos com níveis normais de ALT, independente dos valores basais, não foi estatisticamente diferente tanto para os valores de referência do AASLD 2018 quanto para os valores do laboratório central. Para aqueles que apresentavam alteração dos níveis de ALT ao início do estudo segundo os critérios do AASLD 2018, o grupo TAF apresentou maior proporção de normalização (diferença 23,8%,

$p=0,014$); mas a diferença não foi significativa quando avaliado pela referência do laboratório central ($p=0,34$). Não foram identificadas mutações associadas à resistência antiviral.

A tolerabilidade de ambos tratamentos foi alta, apenas 2 participantes interromperam o tratamento com TAF por eventos adversos – uma paciente apresentou câncer de mama e um indivíduo teve alopecia (com melhora após 9 meses de retorno ao TDF e descrita como relacionada ao tratamento). Três pacientes tiveram que reduzir a dose de tratamento por eventos adversos: 2 no grupo TAF (alergia sazonal e pancreatite) e 1 no TDF (disfunção renal). Os desfechos secundários de segurança avaliados foram as alterações na densidade mineral óssea e no clearance de creatinina. O grupo que trocou a terapia antiviral para TAF apresentou um aumento médio na densidade mineral óssea do quadril de 0,66% e de 1,74% da coluna vertebral, em comparação a um decréscimo de -0,51% e -0,11%, respectivamente, no grupo que continuou utilizando TDF ($p<0,0001$ para ambas comparações) na semana 48. Além disso, em relação ao clearance de creatinina a diferença entre o aumento mediano no grupo TAF (0,94mL/min) e o decréscimo do grupo TDF (-2,74mL/min) foi estatisticamente significativa na semana 48 ($p<0,0001$). Por fim, uma proporção maior de indivíduos no grupo TAF apresentou LDLc acima de 190 mg/dL (4% contra 2%).

Limitações do Estudo

Vale notar não foram incluídos no estudo 4018 indivíduos com carcinoma hepatocelular, evidência ou história recente de descompensação hepática; coinfeção pelo HCV, HDV ou HIV; citopenia em hemograma ou alterações de função hepática significativas, clearance de creatinina abaixo de 50 mL/min, níveis de transaminases acima de 5x LSN, história recente de neoplasia, abuso de substâncias que possam interferir na adesão ao tratamento; além de gestantes, lactantes, transplantados ou em uso de terapia imunossupressora.

1.2 Síntese das características e resultados dos estudos incluídos

QUADRO 4. SÍNTESE INICIAL DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

ESTUDO/	DESENHO ESTUDO	Nº	Localização	ANÁLISE HBV-DNA <29UI/ml	Financiamento
Buti et al., 2016	Randomizado duplo cego fase 3	425 pessoas (72% asiáticos)	América do norte, Europa, Ásia e Oceania	TAF não inferior a TDF	Gilead Sciences
Chan HL, 2016	Randomizado duplo cego fase 3	873 pessoas (81,2% asiáticos)	América do norte, Europa, Ásia e Oceania	TAF não inferior a TDF	Gilead Sciences
Agarwal K, 2018	Randomizado duplo cego fase 3	Soma dos anteriores	América do norte, Europa, Ásia e Oceania	Eficácia antiviral similar TDF-TAF	Gilead Sciences
Lampertico P, 2020	Randomizado duplo cego fase 3	488 pessoas (80% Ásia)	América do norte, Europa, Ásia	TAF não inferior e nem superior a TDF	Gilead Sciences

QUADRO 5. SÍNTESE DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS. (COMPARAÇÃO TAF E TDF)

ESTUDO/	SEGURANÇA			EFICÁCIA	
	Redução dens. Óssea quadril	Dens. coluna	Óssea Renal	Normalização ALT	Cura
BUTI et al., 2016	TAF -0,29% TDF -2,16%	Menor TAF(1,64%)	Sem diferença	Maior% TAF ^a	Não
Chan HL, 2016	TAF -0,1% TDF -1,72%	Menor TAF(1,88%)	Menor disfunção no grupo TAF (-0,6 vs. -5,4mL/min, p<0,0001)	Maior% TAF	Não
Agarwal K, 2018	TAF -0,33% TDF -2,51%	TAF -0,75% TDF -2,57%	Menor disfunção no grupo TAF (-1,2 vs. -4,8mL/min, p<0,001)	Maior% TAF	Não
Lampertico P, 2020	aumento de densidade para TAF (+0,66% vs. -0,51% TDF, p<0,0001)	aumento de densidade para TAF (+1,74% vs. -0,11% TDF, p<0,0001)	Pequena melhora do ClCr estimado no grupo TAF (+0,94 vs. -2,74 mL/min TDF, p<0,001)	Maior% TAF	Não

a: Também foi estatisticamente significativo quando analisado

1.3 Avaliação da qualidade da evidência com a ferramenta GRADE

O Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)⁵, sistema utilizado oficialmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), determina que evidências científicas observadas sejam classificadas conforme a qualidade dos estudos.

A OMS também recomenda que as atribuições sejam hierarquizadas por números e letras. Esse sistema fornece informações de forma transparente e é preferencial para a construção de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

Utilizou-se o sistema GRADE para estruturar as evidências com novos tratamentos para a hepatite B crônica, particularmente as informações oriundas de ensaios clínicos desenvolvidos com os medicamentos aqui determinados. A escolha dos medicamentos apresentados neste documento depende de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), uso previsto em bula, disponibilidade do fármaco para comercialização, análise de custo-efetividade da terapia proposta e sustentabilidade assegurada como tratamento universal fornecido pelo SUS.

⁵ Mais informações sobre a metodologia podem ser obtidas nos portais da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) – <<http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>> – e do Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group – <<http://gradeworkinggroup.org>>.

QUADRO 3: Sumário de Resultados

Tenofovir alafenamida (TAF) comparado a fumarato de tenofovir desproxila (TDF) e ao entecavir (ETV) para pacientes com infecção pelo HBV

paciente ou população: pacientes com infecção pelo HBV

Contexto: sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, ou, que foram experimentados à lamivudina

Intervenção: tenofovir alafenamida (TAF)

Comparação: fumarato de tenofovir desproxila (TDF) e ao entecavir (ETV)

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)			Certainty
			Diferença	
segurança (percentual de redução da quantidade óssea quadril) (Dens Osséa) seguimento: média 96 semanas Nº de participantes: 2608 (4 ECRs)	2.2%	0.0% (0 para 0)	2.2% maior	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a
segurança (percentual de redução da mineralização óssea coluna vertebral) Nº de participantes: 2608 (4 ECRs)	2.3%	0.0% (0 para 0)	2.3% maior	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a
HBV-DNA menor que 29UI/ml Nº de participantes: 2608 (4 ECRs)	3%	0.0% (0 para 0)	3% menos	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a
segurança renal Nº de participantes: 2608 (4 ECRs)	0.3%	0.0% (0 para 0)	0.3% menos	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{a, b}
eficácia (normalização de ALT) Nº de participantes: 2608 (4 ECRs)	50.0%	0.0% (0 para 0)	50.0% menos	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval

Explicação

a. artigos foram patrocinados pelo fabricante

b. em dois artigos os autores não apresentam o resultado, apenas se limitam a dizer que TAF provavelmente não era inferior, nem superior

A força de recomendação conforme o sistema GRADE apresenta duas categorias:

- 1) “forte”, quando há identificação de vantagens resultantes da conduta que suplantam as desvantagens, ou desvantagens resultantes da conduta que suplantam as vantagens; e
- 2) “fraca”, quando há um grau de incerteza entre vantagens e desvantagens, e a relação entre benefícios e riscos não está bem definida.

A qualidade de evidência conforme o sistema GRADE apresenta quatro categorias:

- 1) A (“alta”), em que pesquisas futuras dificilmente resultarão em mudanças na confiança atribuída à estimativa de efeito;

- 2) B (“moderada”), em que pesquisas futuras podem exercer impacto importante na confiança atribuída à estimativa de efeito e até mesmo modificar o posicionamento;
- 3) C (“baixa”), em que pesquisas futuras muito provavelmente terão um impacto importante na confiança atribuída à estimativa de efeito; e
- 4) D (“muito baixa”), situação em que qualquer estimativa de efeito é incerta.

As diferentes graduações da força de evidência são definidas por meio da análise da fonte de informação, do desenho do estudo e dos resultados apresentados. A força de evidência é maior em estudos randomizados adequadamente planejados e conduzidos. Os estudos apresentados possuem evidências que variam de alta a moderada, o fato apresentado nos artigos revela que houve poucas diferenças nas variáveis que realmente tiveram representação estatística.

1.4 Recomendação da Sociedade Brasileira de doenças infecciosas

Recente artigo publicado no periódico *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, denominado *Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B* apresentam as seguintes recomendações:

[...] 1. Interferon peguilado, entecavir, TDF e TAF são medicamentos aprovados para o tratamento da hepatite B. Os antivirais orais (ETV, TDF ou TAF) são igualmente eficazes em pacientes internados com indicação de tratamento (evidência de nível II-2, recomendação 1).

2. Em pacientes com evidência ou maior risco de alterações renais ou ósseas, entecavir e TAF são os fármacos mais indicados (evidência de nível II-1, recomendação 1). [...]

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas que analisam os efeitos do uso do Tenofovir Alafenamida no tratamento da Hepatite B são razoavelmente recentes, estudos que analisaram seus efeitos em populações e usuários anteriormente experimentados ao uso de outros análogos de nucleotídeo datam de 2015 e 2016. Estudos do tipo ensaios clínicos controlados e randomizados, duplo-cego possuem em sua característica a morosidade nos resultados e consequentemente a devida publicidade para a ciência, razão pelo qual ainda são poucos os trabalhos que respondem devidamente à questão levantada.

Com base no processo de avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE, a qualidade geral das evidências foi classificada como moderada a alta, em grande parte devido a qualidade e rigor nos estudos, entretanto há que se falar que todos os trabalhos foram financiados pela empresa produtora.

Ainda sobre o assunto existem determinadas questões que obrigatoriamente devem ser apresentadas, que tornam o resultado frágil ao contexto brasileiro.

Todos os estudos encontrados na revisão sistemática foram realizados na América do Norte, Europa e Ásia, nenhum estudo utilizou população da América Latina, bem como nos estudos mais de 70% da população era asiática, sem dúvida alguma pelo fato da maioria populacional infectada pelo HBV ser de origem asiática ou africana.

Ainda nas limitações, todos disseram que não foram incluídos menores de 18 anos, gestantes, lactantes, pacientes com valores de transaminases acima de 10x LSN, com clearance de creatinina abaixo de 50 mL/min; coinfectados com HCV, HDV e/ou HIV; pacientes com evidência de carcinoma hepatocelular, história prévia ou evidência atual de descompensação hepática, transplantados, com antecedente recente de neoplasia, em uso de imunossuppressores, que fizeram abuso de álcool ou outras substâncias que poderiam interferir na adesão ao tratamento, com alterações hematológicas ou de função hepática significativas.

Há recentes estudos publicados que avaliaram o risco em gestantes, em coinfectados por HIV entretanto nos resultados da revisão sistemática, tais artigos provavelmente não foram revelados devido a ausência de contexto junto ao PICO.

Quando apresentada as variáveis de segurança, efetividade primária e efetividade secundária, o resultado nos desfechos acaba por relacionar o TAF com uma pequena vantagem no quesito de segurança, tanto renal quanto em relação à densidade mineral óssea. Para que tal resultado seja considerado para o processo decisório, talvez futuros estudos mais amplos com objetivos específicos ao desfecho poderiam vir a contribuir.

Análise Econômica

O tenofovir alafenamida (TAF)

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação para incorporação no SUS do tenofovir alafenamida (TAF) como alternativa mais segura e custo-efetiva para o tratamento da infecção pelo HBV em pacientes sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, ou, que foram experimentados à lamivudina, visando avaliar a sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde, com demanda recebida pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS. O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação do tenofovir alafenamida (TAF) na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na elaboração da presente avaliação

3. INTRODUÇÃO

Um dos instrumentos utilizados para auxiliar nas decisões são as avaliações econômicas em saúde: técnicas analíticas formais para comparar propostas alternativas de ação, tanto em termos de custos como de consequências, positivas e negativas (DRUMMOND et al., 1997a). Essas análises comparativas ponderam os “valores” dos recursos aplicados e dos resultados obtidos, ajudando nas decisões sobre o uso dos recursos. Avaliação econômica compreende, frequentemente, uma síntese da informação de várias disciplinas, tais como epidemiologia, pesquisa clínica e economia.

Os diferentes tipos de avaliação econômica que podem ser realizados dependem dos vínculos estabelecidos entre os custos e os resultados de uma estratégia terapêutica, sendo neste caso as análises de custo-minimização, que comparam estratégias com efetividade semelhante e respondem à pergunta: “Que alternativa apresenta o menor custo?”

Na análise de custo-minimização (ACM), calcula-se a diferença de custos entre intervenções alternativas que são assumidas como produzindo resultados equivalentes, diferindo essas intervenções apenas nos custos que incorrem. Quando duas estratégias têm a mesma eficácia terapêutica e as mesmas consequências sobre a saúde do paciente, mas custos diferentes, a estratégia do custo mais baixa é a preferível. A decisão de se realizar um estudo de custo-minimização deve ser feita apenas quando houver evidência clínica de que uma intervenção e suas alternativas têm a mesma eficácia. Nesse caso, é necessária a existência de um consenso, se possível oriundo de dados nacionais, sobre as evidências levantadas na literatura especializada. Análises de custo-minimização devem ser compreendidas como um tipo particular de estudo

de custo-efetividade em que as consequências demonstraram ser equivalentes e, portanto, apenas os custos são comparados.

Torna-se importante apresentar que a incorporação do TAF é adicional podendo ser substitutiva, os artigos e guidelines sugerem que o TAF deve ser incluído como “mais uma opção terapêutica” em que seu uso pode vir a substituir os fármacos existentes.

Nesse sentido, conforme apresentado anteriormente no PTC, os trabalhos apresentam 6 variáveis e todas possuem similaridades nos resultados comparados.

De acordo com os dados do PTC, as questões relacionadas foram sobre a redução da densidade Óssea do quadril, densidade Óssea da coluna, efeito renal e Normalização ALT , sendo que em todas as variáveis não há dados de efetividade.

Todavia com a análise das variáveis *coeteris paribus*, assim como a recomendação de exames e acompanhamento, ou seja o protocolo se manterá o mesmo no que tange o acompanhamento dos pacientes, sendo possível a mera comparação de custos dos medicamentos.

Quadro 1.Preços e quantidades dispensadas de medicamentos para Hepatite B no SUS

Medicamento	Preço por unidade	Nº de pacientes por medicamento em uso (nov/2020)	Gasto anual no cenário atual (Nov/2020)
Entecavir (ETV)	R\$ 8,46	15329	R\$ 47.334.419,10
Lamivudina (solução oral)	R\$ 3,28	35	R\$ 1.377,60
Lamivudina (comprimido)	R\$ 0,62	580	R\$ 131.254,00
tenofovir desoproxila (TDF)	R\$ 1,04	22205	R\$ 8.429.018,00
TOTAL		38149	R\$ 55.896.068,70

Fonte: Sistema de Informações ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Em que pese a posologia ser similar, descrita anteriormente e assim utilizando os dados dos quadros 2 ao 5, pode-se fazer o comparativo, no sentido de análise de custo-minimização frente ao preço sugerido pelo demandante. (preço médio sem tributos)

Quadro 2. comparação em relação do preço do TAF x Entecavir

Tenofovir Alafenamida (TAF)	R\$ 14,93	15329	R\$ 83.534.619,05
Entecavir (ETV)	R\$ 8,46	15329	R\$ 47.334.419,10
DIFERENÇA			R\$ 36.200.199,95

Quadro 3. comparação em relação do preço do TAF x TDF

Tenofovir Alafenamida (TAF)	R\$ 14,93	22205	R\$ 121.005.037,25
-----------------------------	-----------	-------	--------------------

tenofovir desoproxila (TDF)	R\$ 1,04	22205	R\$ 8.429.018,00
DIFERENÇA			R\$ 112.576.019,25

Quadro 4. comparação em relação do preço do TAF x Lamivudina (solução oral)

Tenofovir Alafenamida (TAF) x	R\$ 14,93	35	R\$ 190.730,75
Lamivudina (solução oral)	R\$ 3,28	35	R\$ 1.377,60
DIFERENÇA			R\$ 189.353,15

Quadro 5. comparação em relação do preço do TAF x Lamivudina (comprimido)

Tenofovir Alafenamida (TAF) x	R\$ 14,93	580	R\$ 3.160.681,00
Lamivudina (comprimido)	R\$ 0,62	580	R\$ 131.254,00
DIFERENÇA			R\$ 3.029.427,00

Pode-se observar que em todas as comparações, há grandes diferenças financeiras relacionadas ao TAF, sendo que na comparação junto ao Entecavir e ao TDF, que são os substitutos diretos, os valores estão altos. Fica nítido, mesmo antes da Análise de Impacto Orçamentário de que o preço do medicamento é quem direciona toda a diferença financeira, neste caso, na hipótese de redução do Preço do TAF, este seria possível de ser comparado ao Entecavir meramente, estando ainda muito distante do preço dos demais medicamentos.

4. Trabalhos apresentados sobre custo-efetividade do TAF

Deve-se salientar que não foram feitas análises de custo-efetividade ou custo-utilidade uma vez que não há dados de efetividade, os dados de eficácia apresentados mostram similaridades ainda que apenas internacionais, estudos brasileiros ou da América Latina são ausentes. Da mesma forma não há estudos de qualidade de vida, sendo esta a justificativa.

Entretanto apenas como forma de sanar eventuais dúvidas do demandante, foram realizadas buscas literárias sobre estudos de custo-efetividade do TAF vis-à-vis Entecavir e TDF, no qual apenas 1 artigo foi apresentado. TIAN et al, 2020 apresentaram o único estudo de custo efetividade recente na literatura que levou em consideração o uso do TAF na população do Canadá (*Cost-Effectiveness of Tenofovir Alafenamide for Treatment of Chronic Hepatitis B in Canada*).

Os autores fizeram um modelo de transição de estado com base na literatura publicada sendo desenvolvido para comparar estratégias de tratamento envolvendo entecavir (ETV), fumarato de tenofovir disoproxil (TDF) e TAF. Adotou um horizonte de tempo de vida. Resultados medidos foram previstos o número de mortes relacionadas ao fígado, custos, anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e custo-efetividade incremental

(ICERs).

A metodologia utilizada foi separando duas coortes virgens de tratamento analisando separadamente levando em consideração seus diferentes padrões de progressão da doença: um consistia em pacientes com Hepatite B HBeAg-positivo não cirrótico, enquanto o outro incluía pacientes com hepatite B , HBeAg-negativo não cirrótico. Foram utilizados de outro estudo Canadense os dados de qualidade de vida, para estimar as utilidades (uso do HUI e do EQ-5d).

O resultado do estudo mostrou que a migração de TDF para ETV era relativamente provável de ser o tratamento mais econômico para opção para pacientes HBeAg-positivo e HBeAg-negativo, sendo coerente com as diretrizes AASLD .

Nas palavras dos autores:

[...] É improvável que as estratégias envolvendo TAF sejam uma escolha racional para o tratamento de infecções por Hepatite B, pois o preço do TAF é mais de quatro vezes a do TDF, mas sua eficácia não é estatisticamente significativa frente ao TDF. Estratégias públicas de compras não são, portanto, recomendados para reembolsar TAF no atual preço de lista. Como os resultados de eficácia de acompanhamento de longo prazo de TAF não estão disponíveis, futuros estudos devem apresentar mais dados e na medida que se tornam disponíveis, assim poderão estabelecer a estratégia de tratamento ideal para infecções por Hepatite B.

5.REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica 2a edição [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). 2014 [citado 20 de outubro de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.
2. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Guidelines for the economic evaluation of health technologies. 3rd ed. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006.
3. DRUMMOND, M. F. et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 1997a.
4. Tian, F., Houle, S.K.D., Alsabbagh, M.W. et al. Cost-Effectiveness of Tenofovir Alafenamide for Treatment of Chronic Hepatitis B in Canada. *Pharmacoeconomics* 38, 181–192 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00852-y>.

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

O tenofovir alafenamida (TAF)

Hepatite B

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação para incorporação no SUS do tenofovir alafenamida (TAF) como alternativa mais segura e custo-efetiva para o tratamento da infecção pelo HBV em pacientes sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, ou, que foram experimentados à lamivudina, visando avaliar a sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde, com demanda recebida pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS. O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação do tenofovir alafenamida (TAF) na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Para avaliar as consequências financeiras decorrentes da incorporação do tenofovir alafenamida (TAF) como alternativa mais segura e custo-efetiva para o tratamento da infecção pelo HBV em pacientes sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, ou que foram experimentados à lamivudina, visando a avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde, foi conduzida análise de impacto orçamentário, na perspectiva do SUS, com horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário (1).

Há que se ressaltar que estimar o quantitativo para aquisição de um medicamento novo na rede pública é um grande desafio e depende de diversos fatores, que inclui, por exemplo, a dificuldade em se obter todas as informações para a caracterização do paciente (considerando variáveis clínicas) que, por vezes, não estão organizadas e disponibilizadas em bancos de dados. Além disso, deve-se considerar o tempo de aprovação do PCDT, para a efetivação da oferta do medicamento na ponta e para assimilação da nova recomendação pelos prescritores.

Foi utilizada uma metodologia consolidada de avaliação de impacto orçamentário definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia (intervenção) em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos. A utilização da análise de impacto no orçamento é uma necessidade crescente, explicada pelo fato de que embora a evidência econômica seja útil para os gestores de saúde, não permite uma fácil interpretação e uso, num cenário onde as necessidades de cuidados de saúde crescem constantemente enquanto os orçamentos do setor da saúde crescem lentamente, gerando lacunas de recursos significativos.

As avaliações de impacto orçamentário (AIO) integram os seguintes elementos: (1) o gasto atual com uma dada condição de saúde, (2) a fração de indivíduos elegível para a nova intervenção, (3) os custos diretos da nova intervenção e (4) o grau de inserção após sua incorporação.

No que tange a infecção por hepatite B, há que se ressaltar que o PCDT data de 2017 e nenhum inquérito específico sobre o agravo foi apresentado, mesmo antes do PCDT.

Não foram encontrados bancos de dados com todas as variáveis que permitam estratificar os pacientes de acordo com os grupos estabelecidos no Quadro 1 .

Quadro 1 : Indicações de tratamento alternativo para HBV em adultos com análogos nucleos(t)ídeos

Indicações para tratamento alternativo	Opções*
Cirrose	- Child A: ETV ou TAF (se exposição prévia à lamivudina) - Child B ou C: ETV
Alteração renal (pelo menos 1): → Clearance creatinina <60 mL/min → Microalbuminúria ou proteinúria persistente** → Fosfato sérico < 2,5 mg/dL → Redução da TFGe ≥25% após início do tratamento → Uso de terapia imunossupressora/quimioterapia nefrotóxica atual***.	ETV: ajustar dose se CICr <50 mL/min ou TAF: se exposição prévia à lamivudina. Não necessita de ajuste, sem dados de segurança em indivíduos CICr <15 mL/min que não estejam em diálise.
Alteração óssea (pelo menos 1): → Osteoporose → História de fratura patológica → Uso crônico (≥3 meses) atual de corticosteróides ou outros medicamentos sistêmicos que piorem a densidade mineral óssea**** → Escore de FRAX para fraturas osteoporóticas maiores ≥10%#	ETV ou TAF: se exposição prévia à lamivudina. Contraindicado uso concomitantemente com fenobarbital e/ou fenitoína.

* ETV não está indicado para pacientes com exposição prévia à lamivudina. A dose padrão do ETV é de 0,5 mg/dia para pacientes sem cirrose descompensada e de 1 mg/dia para pacientes com cirrose descompensada. A dose padrão do TAF é de 25 mg/dia.

** Microalbuminúria (relação albumina/creatinina ≥30mg/g na urina em amostra isolada) ou proteinúria (relação proteína/creatinina ≥0,2 ou 0,3g/g na urina em amostra isolada) são consideradas persistentes se presentes em ≥2 ocasiões separadas por ≥2-3 semanas. Para rastreamento, pode ser utilizada fita reagente e, se resultado ≥1+, confirmar com relação albumina/creatinina ou proteína/creatinina urinárias em amostra isolada.

*** Inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), micofenolato, platinas, gemcitabina, mitomicina C, ifosfamida, pentostatina, anti-angiogênicos (anti-VEGF), metotrexato, anti-TNF alfa, sirolimus, antagonistas receptores IL-1, sais de ouro, carmustina, receptor quimérico de antígeno, inibidores de ponto de controle imune, IL-2 em altas doses.

**** Heparina não fracionada, barbitúricos, fenobarbital, fenitoína, inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano, letrozol), dose supressiva de hormônio tireoidiano (~2,6 mcg/kg/dia de T4), inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimo), micofenolato, medroxiprogesterona de depósito, agonistas GnRH (gosserelelina, leuprorelina, triptorelina, histrelelina), pioglitazona, rosiglitazona.

Disponível em: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>. Marcar Sim no campo 10 (Osteoporose secundária), independente do uso de TDF, para realizar simulação.

4. POPULAÇÃO E PREMISSAS DO MODELO ESTABELECIDAS PELA SVS

4.1 Método populacional

Para se conhecer o número de pacientes de acordo com o AN em uso e a faixa etária dos pacientes, foi consultada a base de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), tendo-se como referência a competência do mês de junho de 2020.

As informações são disponibilizadas por meio dos tabuladores Tabwin e Tabnet. Os dados foram consolidados utilizando a linguagem de programação R (Versão 4.0.0), na ferramenta RStudio (Versão 1.2.5042) e estratificados utilizando a mesma ferramenta. Após a estratificação dos dados por medicamento e faixa etária para o mês de junho de 2020, foi gerado um arquivo no formato xlsx (Microsoft Excel) para complementar as análises.

TABELA 1: População em uso de AN e estimativa para uso do TAF

MEDICAMENTO	NÚMERO DE PACIENTES 2020
ENTECAVIR 0,5 MG (POR COMPRIMIDO)	15329
LAMIVUDINA 150 MG (COMPRIMIDO) ou 10 MG/ML SOLUCAO ORAL	615
TENOFOVIR 300 MG (POR COMPRIMIDO)	22205
	38149
	114
pacientes experimentados previamente à lamivudina (2009-2020)	
Entecavir 0,5 mg (por comprimido)	837
LAMIVUDINA 150 MG (COMPRIMIDO) ou 10 MG/ML SOLUCAO ORAL	615
Tenofovir 300 mg (por comprimido)	1655
Total	3107
PREMISSAS COMPLEMENTARES	
pacientes em uso de tenovovir em 2020 e não experimentados à lamivudina	20550
10% pode apresentar eventos adversos relacionados à disfunção óssea ou renal	2055
Desses, arbitrariamente se estima que 50% possa fazer uso de ETV e 50% de TAF	1027
TOTAL DE PACIENTES ESTIMADOS PARA O USO DE TAF	2645
Estimativa (arbitraria) de pacientes tratados com lamivudina antes de 2009 (+10% em relação ao estimado)	527
TOTAL	3172

Fonte: dos autores , DGITIS, DCCI/SVS/MS

TABELA 2: Dinâmica populacional em 5 anos (distribuição do market share)

	Distribuição de pacientes sem TAF	Distribuição de pacientes pós incorporação do TAF (100%)	Distribuição de pacientes pós incorporação do TAF (50%)	Distribuição de pacientes pós incorporação do TAF (70%)	Distribuição de pacientes pós incorporação do TAF (80%)	Distribuição de pacientes pós incorporação do TAF (90%)	Distribuição de pacientes pós incorporação do TAF (100%)
entecavir	15329	15519	16191	17134	18143	19222	20373
lamivudina comprimido	580	0	0	0	0	0	0
lamivudina solução oral	35	0	0	0	0	0	0
tenofovir desaproxila (TDF)	22205	19458	24456	26615	28779	30948	33123
tenofovir alafenamida	0	3172	1586	2220	2537	2854	3172
	38149	38149	42233	45969	49459	53024	56667

Fonte: dos autores , DGITIS, DCCI/SVS/MS

5. PRESSUPOSTOS DE PREÇOS E USO DOS MEDICAMENTOS

O preço unitário considerou o valor dos últimos contratos celebrados pelo Ministério da Saúde para os AN já ofertados da Rede. Os valores foram conferidos junto ao Banco de preços em saúde para verificação e possíveis incongruências nos valores.

A posologia considerada para todas as formulações com comprimidos foi de 1(um) comprimido, uma vez ao dia. Com exceção para a lamivudina solução oral que se considerou o uso de 1 frasco por mês.

No caso do entecavir ele é a única opção terapêutica que permite o uso de 2 comprimidos por dia em populações específicas, contudo, ao analisar o número de comprimidos de entecavir dispensados em junho (401.672) e o número de pacientes atendidos no mesmo mês (12.392) chega-se a uma média de 32,41/mês, ou, 1,08 comprimido/dia. Assim, assume-se a posologia de 1 comprimido/dia para todos os pacientes.

6. ANÁLISE DE PREÇOS DO TAF

Para o TAF considerou-se a proposta apresentada pela empresa com preços unitários em dólares, a depender do quantitativo total de aquisição, conforme Quadro 3 abaixo:

Quadro 3: Proposta de preço para incorporação de TAF no SUS, apresentada pela empresa Gilead Science do Brasil Ltda. em abril de 2020.

APRESENTAÇÃO	Quantidade	Preço proposto*	Preço em Reais (R\$)(5,4676)	Diferença percentual
Tenofovir alafenamida: Vemlidy® 25 mg	7.400.000	U\$2.13	R\$ 11,65	-----
Tenofovir alafenamida: Vemlidy® 25 mg	3.700.000	U\$2.73	R\$ 14,92	28%
Tenofovir alafenamida: Vemlidy® 25 mg	1.480.000	U\$3.00	R\$ 16,40	41%

*Preço apresentado pelo demandante.

Considerando-se o número de pacientes que passarão a fazer uso de TAF e a posologia de 1 comprimido/dia, chega-se a necessidade de 1.157.780 comprimidos para o período de 12 meses.

Deve-se lembrar que as compras realizadas de maneira centralizada pelo Ministério da Saúde consideram um estoque de segurança de 25% em relação a necessidade, chegando-se a possibilidade de contratar cerca de 1.447.225 comprimidos.

Portanto, pela proximidade de quantitativo, considera-se para fins deste impacto orçamentário a proposta de preço máxima apresentado pela empresa (US\$ 3.00/comprimido). Deve-se destacar que neste caso o valor por unidade fica 41% mais caro que o valor ofertado no caso da aquisição de 7.400.000 unidades.

A estimativa de impacto orçamentário para o primeiro ano de incorporação pode ser observada no Quadro 4.

Quadro 4: Estimativa de impacto orçamentário para o primeiro ano de incorporação de TAF no elenco do SUS.

Medicamento	Preço por unidade	Nº de pacientes por medicamento em uso (dez/2020)	Gasto anual considerando o cenário atual (dezembro/2020)	Nº de pacientes por medicamento no cenário estimado pós incorporação de TAF	Gasto anual considerando o cenário estimado pós incorporação de TAF para 50% dos pacientes estimados	Impacto orçamentário considerando o cenário estimado pós incorporação de TAF
Entecavir (ETV)	R\$ 8,46	16978	R\$ 52.425.272,77	16191	R\$ 49.996.034,51	
Lamivudina (solução oral)	R\$ 33,28	42	R\$ 16.866,15	0	R\$ -	
Lamivudina (comprimido)	R\$ 0,62	633	R\$ 143.359,75	0	R\$ -	
Fumarto de tenofovir desopoxila (TDF)	R\$ 1,04	24580	R\$ 9.330.407,39	24456	R\$ 9.283.592,50	
Tenofovir Alafenamida (TAF)	R\$ 16,40	0	R\$ -	1586	R\$ 9.493.920,14	
		TOTAL	R\$ 61.915.906,07	42233	R\$ 68.773.547,14	R\$ 6.857.641,08

Fonte: Sistema de Informações ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Com o preço proposto pela empresa Gilead, única detentora de registro e fornecedora de TAF no Brasil, o impacto orçamentário para o primeiro ano de incorporação de TAF chegaria aos 6,8 milhões de reais.

Quadro5 : Estimativa de impacto orçamentário para o 5 anos de incorporação de TAF no elenco do SUS.

Tecnologias	IMPACTO DE ACORDO COM O MARKET SHARE EM 5 ANOS					
	2021	2022	2023	2024	2025	
Market Share	50%	70%	80%	90%	100%	
TAF	1586	2220	2537	2854	3172	
Demais terapias	40647	43749	46922	50170	53495	TOTAL EM 5 ANOS
IMPACTO	R\$ 6.857.641,08	R\$ 8.908.659,00	R\$ 9.628.227,94	R\$ 10.455.290,75	R\$ 11.392.513,83	R\$ 47.242.332,58
Número de pacientes	42233	45969	49459	53024	56667	

Fonte: Sistema de Informações ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Como observado no quadro 5 o impacto da introdução do TAF gera um impacto financeiro de R\$47.242.332,58, ainda que tais valores estão em preço bruto sem a incidência de tributação, considerando maior preço do fabricante.

7. OBSERVAÇÕES SOBRE O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Vale ressaltar que em virtude das ações pretendidas pelo DCCI/SVS/MS para expansão do rastreamento, diagnóstico e tratamento da hepatite B, foi considerada uma taxa de incorporação progressiva, considera-se que a Rede conseguirá absorver a demanda para migração em um período de 5 anos. A possibilidade de incorporação do TAF já foi considerada na oportunidade da construção do Projeto de Lei Orçamentária Anual para 2021 (PLOA).

Uma questão importante que geralmente é apresentada para as análises é a inserção dos dados de incidência e de mortalidade nos modelos. Os dados de incidência teriam como efeito o aumento na base de usuários, entretanto conforme o boletim epidemiológico da SVS, a incidência de Hepatite B no Brasil em 2020 foi de 6,6 casos a cada 100.000 habitantes, levado em consideração as especificidades do estudo, esse número seria de 1 ou 2 usuários a mais ao ano. Todavia, com o auxílio da SVS, estimou-se de maneira realista, o aumento de 5% ao ano no número de usuários.

Da mesma forma a taxa de mortalidade tem como efeito a diminuição na base de usuários, devido ao óbito, neste caso a taxa de mortalidade no Brasil em 2020 foi de 0,2 a cada 100.000 pessoas, ou seja um número ainda menor. Assim sendo pouca diferença faria ao modelo apresentado.

Já no que tange a variável preço, essa sim é bem impactante para análise e resultado, dessa maneira como forma de estimativa de cenários, optou-se por criar 2 novos cenários abaixo explicados.

No cenário alternativo 1, optou-se por utilizar o valor de U\$ 2,13 ou R\$11,65(taxa de cambio de 1U\$=R\$5,467), que é o valor sugerido pelo fabricante para aquisição de maior volume, no caso o preço mínimo que o fabricante se propõe a ofertar no mercado brasileiro

Quadro 6 : Estimativa de impacto orçamentário para os 5 anos de incorporação de TAF no elenco do SUS, cenário alternativo 1.

Tecnologias	IMPACTO DE ACORDO COM O MARKET SHARE EM 5 ANOS - preço R\$11,65					TOTAL EM 5 ANOS
	2021	2022	2023	2024	2025	
Market Share	50%	70%	80%	90%	100%	
TAF	1586	2220	2537	2854	3172	
Demais terapias	40647	43749	46922	50170	53495	
IMPACTO	R\$ 4.106.726,38	R\$ 5.054.127,42	R\$ 5.226.764,42	R\$ 5.503.644,29	R\$ 5.890.684,43	R\$ 25.781.946,94

Fonte: Uso do autor com base no Sistema de Informações ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Neste caso, o impacto orçamentário em 5 anos, teria seu valor reduzido quase que na metade do resultado inicial.

O cenário alternativo 2 é um exercício de simulação, onde foram equiparados os preços do TAF ao do Entecavir, ou seja o valor de R\$8,46.

Quadro 7 : Estimativa de impacto orçamentário para os 5 anos de incorporação de TAF no elenco do SUS, cenário alternativo 2.

Tecnologias	IMPACTO DE ACORDO COM O MARKET SHARE EM 5 ANOS - preço R\$8,46					
	2021	2022	2023	2024	2025	
Market Share	50%	70%	80%	90%	100%	
TAF	1586	2220	2537	2854	3172	
Demais terapias	40647	43749	46922	50170	53495	TOTAL EM 5 ANOS
IMPACTO	R\$ 2.260.358,36	R\$ 2.472.463,20	R\$ 2.272.575,60	R\$ 2.180.181,87	R\$ 2.197.948,40	R\$ 11.383.527,43
Número de pacientes	42233	45969	49459	53024	56667	

Fonte: Uso do autor com base no Sistema de Informações ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Neste caso, como exercício de simulação, o resultado apresentado mostrou uma queda forte nos valores de impacto acumulados nos 5 anos, sendo de R\$11 milhões.

8. OPINIÃO DA SVS

O TAF supriria uma lacuna terapêutica no manejo da hepatite B no Brasil: o tratamento da infecção pelo HBV em pacientes sob risco ou com doença renal e/ou óssea estabelecida, e que foram experimentados à lamivudina.

Deve-se ressaltar, que as indicações de TAF são equivalentes às indicações de ETV, conforme apresentado no Quadro 1, porém seu uso seria restrito aos pacientes experimentados à lamivudina ou que evoluíram para falha terapêutica em uso do entecavir. Os estudos elencados apontam uma comparação de não inferioridade em relação ao TDF; outros menores ou com menor grau de evidência sugerem que a substituição de entecavir para TAF, se indicada, possa ser segura (OGAWA et al., 2020; HAGIWARA et al., 2019; UCHIDA et al., 2020; ITOKAWA et al., 2020).

Ademais, a incorporação de um novo fármaco nessas condições daria mais segurança para os pacientes em caso do desabastecimento do entecavir – como ocorreu no primeiro semestre de 2019. Além disso, a oferta de mais uma opção poderia ser salutar ao processo de concorrência aumentando a competitividade, podendo ocasionar uma diminuição de preços para aquisição dos medicamentos.

Entende-se que, para que a incorporação de TAF faça sentido no SUS, considerando o custo mais oneroso do mesmo em relação aos outros tratamentos já estabelecidos, a indicação deve ser restrita àqueles

sem outra opção terapêutica segura, ou seja, àqueles sob alto risco ou com disfunção renal ou óssea já estabelecidas e com uso prévio de lamivudina.

É preciso contextualizar que até pouco tempo as aquisições de entecavir ocorriam por inexigibilidade, com contratos firmados com a empresa Bristol e negociados em dólares americanos. Entretanto, no decorrer de 2020 a Fundação Ezequiel Dias (Funed) passou a fornecer o produto, que neste momento é produzido nacionalmente e negociado em Reais. Portanto, é possível que ao propor o preço para incorporação de TAF a Gilead Science Ltda. tenha se baseado nos preços em dólares, praticados em processos de compras anteriores.

Além disso, a proposta de preço é datada de janeiro de 2021, portanto, considerando-se a volatilidade cambial no decorrer de 2020, bem como a aquisição de entecavir de Laboratório Público e negociado em moeda brasileira, entende-se que para que seja realizada uma avaliação mais detalhada para a incorporação de TAF no SUS, seja importante solicitar uma nova proposta de preço para a empresa produtora a partir do novo contexto.

9. LIMITAÇÕES

Provavelmente a maior limitação do estudo diz respeito a encontrar o número de usuários de acordo com a pergunta que originou o estudo, pois a literatura no Brasil e os dados do datasus não são tão específicos. A grande fragilidade neste estudo de impacto orçamentário se dá por conta do ofertante, pois sua proposta se dá em dólares americanos e isentos de tributação, nesse aspecto é um risco bem alto, a moeda americana oscilou de R\$5,00 a R\$5,90 em 2020, existindo ainda análises que acreditam numa nova desvalorização, dessa maneira os valores poderiam extrapolar, imaginando ainda o acréscimo tributário, haveria um impacto e um grau alto de incerteza.

Empresas no mundo todo, com a intenção de se proteger das flutuações cambiais, exercem contratos de hedge, o que não é o caso das compras públicas que sofrem com os reflexos da economia. Ainda na oferta de preços o demandante apresenta diversificação nos preços de acordo com o volume de compras, o que se mostra muito mais uma prática comercial. Uma vez que se incorporado o TAF para o SUS, dado a patente, as compras sempre seriam efetuadas com o fabricante.

Ainda como fragilidade, são os dados epidemiológicos da Hepatite B, pois não há inquéritos específicos há algum tempo, sendo o único suporte o boletim epidemiológico da SVS. Para tanto as taxas de incidência e mortalidade são gerais e não específicas do recorte desejado.

10. REFERÊNCIAS

1. Hagiwara S, Nishida N, Ida H, et al. Switching from entecavir to tenofovir alafenamide versus maintaining entecavir for chronic hepatitis B. J Med Virol. 2019;91(10):1804-1810. doi:10.1002/jmv.25515.

2. Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, et al. Sequential therapy from entecavir to tenofovir alafenamide versus continuous entecavir monotherapy for patients with chronic hepatitis B. *JGH Open*. 2020;5(1):34-40. Published 2020 Nov 2. doi:10.1002/jgh3.12443.
3. MS. Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. Ministério da Saúde. 2014 [citado 22 de outubro de 2020]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>.
4. Ogawa E, Nomura H, Nakamuta M, et al. Tenofovir alafenamide after switching from entecavir or nucleos(t)ide combination therapy for patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2020;40(7):1578-1589. doi:10.1111/liv.14482
5. Uchida Y, Nakao M, Tsuji S, et al. Significance of switching of the nucleos(t)ide analog used to treat Japanese patients with chronic hepatitis B virus infection from entecavir to tenofovir alafenamide fumarate. *J Med Virol*. 2020;92(8):1370. doi:10.1002/jmv.25837

