

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Agosto/2021

Bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida no tratamento de HIV-1 em pacientes virologicamente suprimidos e com doença renal crônica

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/>

E-mail: conitec@saude.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 população¹.

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 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro. 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 meta-análise	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 a prevalência de determinada condição clínica; a avaliação de desempenho de tecnologias; e os estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antirretroviral
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BIC	Bictegravir
BIC/FTC/TAF	Bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida
COBI	Cobicistate
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DALY	Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade
DP	Desvio padrão
DOR	Doravirina
DRV	Darunavir
DRV/c	Darunavir/cobicistate
DRV/r	Darunavir com <i>booster</i> ritonavir
DTG	Dolutegravir
DTG/ABC/3TC	Dolutegravir/abacavir/lamivudina
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EFV	Efavirenz
EFV/TDF/FTC	Efavirenz/fumarato de tenofovir desoproxila/entricitabina
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EVG	Elvitegravir
ETR	Etravirina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTC	Entricitabina
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Hepatite C
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
HIV-SI	<i>HIV-Symptom Index</i>
IB	Imunoblot
IBR	Imunoblot rápido
IC	Intervalo de confiança
IIFT	Inibidor da integrase para transferência de fita
INI	Inibidor de integrase
IP	Inibidor de protease
ITRN	Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRN/ITRNt	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
LT-CD4+	Linfócitos T CD4 positivos
MVC	Maraviroque
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>

PVHIV	Pessoa vivendo com HIV
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
r	Ritonavir
RAL	Raltegravir
RB	Regime de <i>baseline</i>
RPV/TAF/FTC	Rilpivirina/tenofovir alafenamida/entricitabina
RPV/TDF/FTC	Rilpivirina/fumarato de tenofovir desoproxila/entricitabina
SF-36	<i>Short Form-36</i>
SRA	Síndrome Retroviral Aguda
SUS	Sistema Único de Saúde
TAF	Tenofovir alafenamida
TARV	Terapia com antirretrovirais
TDF	Fumarato de tenofovir desoproxila
TFV	Tenofovir
TPV	Tipranavir
TR	Transcriptase reversa
UNAIDS	<i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
WB	<i>Western blot</i>
WPAI	<i>Work Productivity and Activity Impairment—General Health</i>

TABELA

Tabela 1. Recomendações de TARV inicial alternativa para adultos. Ministério da Saúde, 2018.....	15
Tabela 2. Esquemas de tratamento inicial em crianças e adolescentes. Ministério da Saúde, 2018(4).	15
Tabela 3. Ajuste de dose em pacientes com disfunção renal. Adaptado do Ministério da Saúde, 2018(3).	16
Tabela 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. 22	
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca realizada pelo demandante.....	24
Tabela 6. Estudo incluído pelo demandante para análise.....	28
Tabela 7. Proporção de eventos por desfecho de eficácia (supressão virológica) de todos os estudos incluídos neste Relatório.	33
Tabela 8. Perfil de evidências GRADE (V2).....	46
Tabela 9. Custos mensais dos tratamento considerados nas análises econômicas.	48
Tabela 10. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.	50
Tabela 11. População elegível para o Impacto Orçamentário.....	51
Tabela 12. Impacto orçamentário em cinco anos no cenário de referência.	54
Tabela 13. Análise do impacto orçamentário anual e em cinco anos - cenário alternativo 1 vs Cenário de referência. .	54
Tabela 14. Análise do impacto orçamentário anual e em cinco anos - cenário alternativo 2 vs Cenário de referência. .	54
Tabela 15. Análise do impacto orçamentário anual e em cinco anos - cenário alternativo 3 vs Cenário de referência ..	55

QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	18
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	21
Quadro 3. Estratégias de busca utilizada pelo demandante.	25
Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	29
Quadro 5. Principais características e resultados dos artigos excluídos pela demandante e incluídos nesse relatório... 31	
Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	49
Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento HIV-1 em pessoas virológicamente suprimidas e com doença renal crônica.	56

FIGURA

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê de 15 de abril de 2021.	27
Figura 2. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 <i>Development Group</i> , 2019.....	28
Figura 3. Descontinuação do tratamento por evento adverso ou morte associado aos medicamentos	41
Figura 4. Supressão virológica por até 48 semanas avaliado como n. de indivíduos com taxa de HIV-1 RNA menor ou igual a 50 cópias/mL.	41
Figura 5. Supressão virológica avaliada como n. de indivíduos com taxa de HIV-1 RNA \geq 50 cópias/mL após pelo menos 12 semanas de tratamento.....	42

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
	4.2 Tratamento recomendado	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	21
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	21
	6.2 Evidência Clínica.....	29
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	43
	Desfecho 1.....	43
	Desfecho 2.....	44
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	44
	Desfecho 1.....	44
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	45
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	47
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	47
	7.1 Avaliação econômica	47
	7.2 Impacto orçamentário	50
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	55
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	56
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	59
12.	REFERÊNCIAS	60



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 23/04/2021 pela indústria farmacêutica GILEAD SCIENCES S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do bictegravir[BIC]/entricitabina [FTC]/tenofovir alafenamida [TAF] (Biktarvy®) em *switch* para o tratamento de adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Regimes de tratamento contendo bictegravir + entricitabina + tenofovir (bictegravir[BIC]/entricitabina [FTC]/tenofovir alafenamida [TAF] - Biktarvy®).

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

Demandante: Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil LTDA.

Introdução: O HIV é um vírus pertencente à família *Retroviridae* capaz de infectar todas as células CD4+. Como resultado desta infecção, há destruição deste tipo de célula ou elas se tornam incapazes de executar suas funções. Afetando o sistema imune dos pacientes, e quando não tratados de forma precoce e adequadamente, evoluem para imunodeficiência resultando em infecções, cânceres e outras doenças oportunistas que um sistema imune saudável estaria capacitado a combater, caracterizando, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS/SIDA), que pode ser fatal em caso de ausência de tratamento. No Brasil, o uso de terapias antirretrovirais (TARV) nos protocolos para o tratamento de pessoas vivendo com HIV tem possibilitado o aumento da sobrevivência dos pacientes. Considerando a necessidade de ajustamento de doses no uso de TARV para o tratamento de pessoas vivendo com HIV, portadores de doença renal crônica, em 2018 o Ministério da Saúde publicou dois Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para orientar o tratamento da infecção em adultos, adolescentes e crianças. De acordo com o PCDT, especificamente para doentes com renais crônicos, a recomendação é para que se faça a avaliação da função renal anualmente por meio da estimativa da taxa de filtração glomerular e exame do sedimento urinário ou com intervalos de tempo menores, em caso de uso do tenofovir ou outros medicamentos nefrotóxicos. Diferentemente nos medicamentos do grupo dos inibidores de protease (IPs), que embora não seja nefrotóxico como o tenofovir (TDF), apresentam como principal limitação a ocorrência de eventos adversos (EA) em longo prazo. É neste contexto, que o BIC/FTC/TAF, um comprimido de dose fixa que contempla um inibidor de integrase (INI) (BIC) e dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) (FTC e TAF) apresenta-se como uma opção para os pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de pelo menos, 25 kg) com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica, melhorando a adesão dos pacientes ao tratamento ao simplificá-lo em um único comprimido, agregado a um perfil de segurança renal mais bem tolerado.

Pergunta: O uso do BIC/FTC/TAF em dose fixa é eficaz, seguro e custo-efetivo como *switch* no tratamento de pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1, sem evidências, presentes ou passadas, de resistência à classe dos inibidores da integrase, entricitabina ou tenofovir, virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica em relação às terapias disponíveis no SUS?

Evidências clínicas: Em revisão sistemática da literatura realizada pelo demandante, após recuperados 33 documentos e aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram a inclusão de um único ensaio clínico randomizado (ECR), no entanto, após análise, entendemos que alguns documentos excluídos respondem à questão de pesquisa e poderiam ter sido incluídos nas evidências clínicas para avaliar os desfechos de eficácia e segurança do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida. O desfecho primário do ECR foi a proporção de pacientes com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas, e a margem de não-inferioridade considerada foi de 4%. Outros desfechos secundários e terciários de eficácia incluíram proporções de pacientes com < 50 cópias/mL de RNA HIV-1, < 20 cópias/mL de RNA HIV-1 e variação da contagem de células CD4 a partir do *baseline* até semana 48. Os desfechos de segurança foram incidência de eventos adversos (EAs) e variação a partir do *baseline* até a semana 48 na creatinina sérica, nos parâmetros da função renal e nos parâmetros lipídicos em jejum. O estudo demonstrou que o bictegravir 50 mg/entricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg em termos de eficácia, não é inferior ao tratamento com regimes que utilizam *booster* de IPs para manutenção da supressão virológica. As diferenças nas proporções de pacientes com < 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas não foram significativas. Os tratamentos foram bem tolerados, embora a maior proporção de eventos adversos relacionados ao tratamento tivesse sido observada no grupo BIC, com 19% contra 2% no grupo controle. Cefaleia foi a principal queixa no grupo intervenção e nasofaringite mais frequente

no grupo controle. A confiança do conjunto dos estudos foi considerada baixa devido a problemas identificados nos domínios risco de viés e a inconsistência, considerados graves para os dois desfechos de eficácia (supressão virológica); e considerada muito baixa para o desfecho toxicidade, devido a problemas identificados nos domínios risco de viés, inconsistência e imprecisão. Nenhum estudo incluído avaliou população de pacientes menores de 18 anos para os desfechos analisados, não havendo, portanto, evidências para sustentar a recomendação de utilização de bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para pacientes pediátricos. A partir da leitura dos 13 documentos que foram excluídos na revisão sistemática realizada pelo demandante, consideramos que 10 respondiam à questão de pesquisa e que por isso, poderiam ser úteis em uma meta-análise, juntamente com o ECR incluído, para compor o conjunto de evidências clínicas. Destes, 8 eram ECR e 02 análises integradas de ECR. Todos os estudos são de fases II ou III de não-inferioridade, cegados ou abertos, multicêntricos e com controle ativo. Ao todo, 11 documentos foram considerados nas meta-análises. Destes, 9 documentos (n. 5625) foram incluídos na meta-análise para avaliar o desfecho de segurança, avaliado como a descontinuação do tratamento devido a evento adverso ou morte associado aos medicamentos. Para tratar o desfecho de eficácia, 9 documentos (n. 6.061) na meta-análise foram para avaliar a proporção de pacientes virologicamente suprimidos, mantidos com taxas de HIV-1 RNA ≤ 50 cópias/mL por até 48 semanas, e 10 documentos (n. 6.125) foram para avaliar a proporção de pacientes virologicamente suprimidos com taxas de HIV-1 RNA ≥ 50 cópias/mL. Utilizando-se do método de Mantel-Haenszel e de modelos de efeito randômico, foi possível combinar as estimativas de efeito dos medicamentos para os dois desfechos de eficácia. Para o desfecho de segurança, utilizou-se o método de Peto, *Odds Ratio* e o modelo de efeito fixo, considerando que em três estudos, em pelo menos um dos braços, o número de eventos reportados pelos estudos foi igual à zero. Em termos de segurança, o resultado da meta-análise sugere que o uso bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida em pacientes adultos HIV-1 foi associado a uma razão de chance (OR) de 0,81 (IC 95%: 0,52 – 1,27) de descontinuação do tratamento por causa de EA medicamentoso. Em média, o uso bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida pode reduzir em 19% o risco de descontinuação do tratamento por causa de EA relacionado ao medicamento. A heterogeneidade foi baixa (33%). No que se refere a eficácia, os resultados da meta-análise sugerem que uso do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida em pacientes adultos HIV-1 está associado a um risco relativo (RR) de 0,99 (IC 95%: 0,98 – 1,01) de manutenção de supressão virológica, mantendo os pacientes com taxas de RNA HIV-1 ≤ 50 cópias/mL por até 48 semanas de tratamento. No melhor cenário possível, a probabilidade da supressão virológica ocorrer não é maior do que 1%. A heterogeneidade foi baixa (44%). Em média, o uso do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida reduziu em 5% o risco de o paciente apresentar taxas de RNA HIV-1 ≥ 50 cópias/mL após pelo menos 12 semanas de tratamento. No melhor cenário, a redução do risco pode chegar a 42%, mas no pior cenário o uso do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida pode aumentar esse risco em 58%. A heterogeneidade foi baixa (36%).

Avaliação econômica: A análise econômica conduzida pelo demandante foi um modelo de custo-minimização para avaliar os custos relacionados ao tratamento com um regime incluindo bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida em um horizonte temporal de um ano na perspectiva do SUS. Não foram consideradas taxas para os ajustes econômicos, tendo em vista o curto horizonte temporal da análise. A opção pelo delineamento da análise está adequada, considerando o pressuposto de que não existe diferenças em termos de efetividade entre as intervenções analisadas. A intervenção foi comparada com esquemas de tratamento que contenham DRV. Para esses esquemas consideraram os tratamentos: TDF + 3TC + DRV/r; Zidovudina (AZT) + 3TC + DRV/r; ABC + 3TC + DRV/r. Para o custo de bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida (Biktarvy®), o demandante considerou o preço de R\$ 526,61 por caixa contendo 30 comprimidos. Os resultados da análise econômica sugerem que o regime de tratamento com BIC/FTC/TAF está associado a um incremento de custos quando comparado aos esquemas de TDF + 3TC + DRV/r (+3,5%) e AZT + 3TC + DRV/r (+ 2,8%). Entretanto, quando comparado a ABC + 3TC + DRV/r, possui um resultado *cost-saving* (-8,9%). Embora o demandante tenha feito uma análise de sensibilidade determinística, ela não foi o suficiente para avaliar se esta economia e/ou os incrementos e custos permanecerão constantes.

Análise de impacto orçamentário: A análise do impacto orçamentário (AIO) realizada pelo demandante assumiu como pressuposto que, se os pacientes que continuam em regimes de tratamento utilizando DRV e não realizaram *switch* para regimes de tratamento utilizando DTG, continuariam com esquemas terapêuticos com DRV no futuro. Isso faz com que o comparador dessa análise seja um ponderador dos esquemas contendo DRV. O demandante não informou claramente como

foi calculado e estimado a projeção de crescimento da população ao longo do horizonte temporal de 5 anos. O grupo avaliador refez a AIO considerando algumas informações apresentadas pelo demandante, porém com revisão das estimativas do tamanho da população alvo, a definição das taxas de incidência anual de HIV-1 de 4,8% e uma taxa de mortalidade por complicações da doença de 11,2%. Aplicando o racional dos cálculos e os percentuais considerados pelo demandante na estimativa do tamanho da população de interesse na AIO, estimamos uma população total em cinco anos de 15.575 pacientes adultos que vivem com o HIV-1 e são portadores de doença renal crônica, sendo 3.541 pacientes em 2021, 3.314 em 2022, 3.101 em 2023, 2.903 em 2024 e 2.716 pacientes em 2025. A análise resultou em um impacto orçamentário incremental em cinco anos entre R\$ 1.019.053,71 e R\$ 1.359.918,74. Portanto, diferentemente da conclusão da AIO apresentada pelo demandante, é possível que a incorporação do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida implique sim em um impacto orçamentário incremental.

Experiências internacionais: As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) da Austrália e do Canadá recomendaram a incorporação de bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida em seus respectivos sistemas de saúde, porém, apenas para pacientes adultos. Parece não haver indicação expressa para a população de pacientes pediátricos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: No horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia para compor o esquema de *switch* no tratamento de HIV-1 em pessoas adultas e pediátricas, virologicamente suprimidas e com doença renal crônica, no caso, a associação de elvitegravir + cobicistate + entricitabina + tenofovir alafenamida, para administração via oral, em estudo fase 3 e ainda sem registro na ANVISA.

Considerações finais: As evidências clínicas apresentadas pelo demandante, ratificadas pelas meta-análises feitas pelos elaboradores deste relatório incluindo todos os estudos previamente excluídos no dossiê apresentado por eles, sugerem que o uso do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida como regime de tratamento para pacientes adultos (≥ 18 anos), tratados previamente ou não e suprimidos ou não, é seguro e efetivo para supressão virológica em pacientes com altas taxas de RNA HIV-1 (≥ 500 cópias/mL) ou para manutenção da supressão em paciente em *switch* (≤ 50 cópias/mL) não sendo portanto, inferior aos regimes de tratamento disponíveis no SUS. A eventual incorporação do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida como regime de tratamento alternativo contendo bictegravir + entricitabina + tenofovir pode sim resultar em incremento de custos. Portanto, as evidências não foram consideradas robustas o suficiente para afirmar que o bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida não é inferior ao tratamento atual considerando os desfechos analisados ou que ele é custo-efetivo em comparação com os tratamentos já disponíveis no SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 100ª Reunião da Conitec, em 04 de agosto de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do bictegravir/entricitabina/tenofovir para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica. Considerou-se a dificuldade de concluir acerca dos benefícios e da segurança do regime de tratamento proposto frente aos já disponíveis no SUS para a população de pacientes pediátricos ou doentes renais crônicos, além da possibilidade de haver um incremento no impacto orçamentário.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O HIV é um vírus que pertence à família *Retroviridae*, capaz de infectar todas as células CD4+, inclusive linfócitos T *helper*, macrófagos, células dendríticas e astrócitos, graças a glicoproteína gp120 do vírus que se liga ao receptor CD4 da célula hospedeira, resultando na destruição da célula infectada ou impedindo a execução de suas funções, comprometendo o sistema imune dos pacientes infectados(1).

O genoma deste retrovírus é constituído por duas fitas simples e idênticas de RNA que se encontram no interior do núcleo da partícula viral, enquanto o genoma do provírus do HIV-1 é sintetizado a partir da transcrição reversa do genoma do RNA viral em DNA, pela degradação do RNA e pela integração do DNA fita dupla do HIV-1 ao genoma humano(2).

O curso da história natural da doença em indivíduos não tratados resulta principalmente na imunodeficiência, deixando o paciente mais suscetível a uma vasta gama de infecções, cânceres e outras doenças oportunistas que um sistema imune saudável poderia combater. A AIDS é o estágio avançado da infecção por HIV, que pode levar entre 2 a 15 anos para se desenvolver. Esta síndrome é caracterizada por ser uma condição potencialmente fatal, em caso de ausência de administração de TARV(3,4).

Segundo estimativas do *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS), o número de pessoas vivendo com HIV em 2018 no mundo foi de 37,9 milhões (variando de 32,7 milhões a 44,0 milhões). Deste total, 1,7 milhões eram crianças menores de 15 anos de idade. Segundo a análise, a América Latina ocupa o quinto lugar entre as oito regiões avaliadas pelo UNAIDS, onde 1,9 milhões de pessoas vivem com o HIV no mesmo período. Ao todo, 1,7 milhões (de 1,4 milhões a 2,3 milhões) de indivíduos foram recém-infectados pelo vírus em 2018 no mundo(5).

No Brasil, o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde registrou um total de 300.496 casos de infecção por HIV de 2007 até junho de 2019. A região do país que notificou o maior número de casos foi a Sudeste, registrando um total de 136.902 (45,6%) casos, seguida da região Sul (60.470 indivíduos [20,1%]), Nordeste (55.050 [18,3%]), Norte (26.055 indivíduos [8,7%]) e Centro-Oeste (21.979 [7,3%]). Entre 1980 a junho de 2019, foram registrados 966.058 casos de AIDS, e entre 2014 e 2019, foram registrados, em média, 39 mil novos casos por ano(6).

Em relação a AIDS, foram registradas 770.000 mortes relacionadas à síndrome em 2018 no mundo, sendo o leste e o sul da África as regiões com maior volume de mortes (310.000 casos). A América Latina registrou 35.000 mortes relacionadas à AIDS no mesmo ano(1,5).

Fisiopatologia

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

A fase aguda da infecção por HIV acontece nas primeiras semanas após o contato com o vírus, sendo caracterizada pela replicação intensiva desse micro-organismo dentro dos tecidos linfóides. O conjunto de manifestações clínicas características da infecção aguda do HIV é denominado de Síndrome Retroviral Aguda (SRA)(4,7,8).

A Síndrome Retroviral Aguda (SRA) é caracterizada por ser autolimitada, tendo duração de três a quatro semanas. A progressão rápida da doença pode estar associada à persistência e intensidade de algumas manifestações clínicas. Linfadenopatia, letargia e astenia são manifestações consideradas prolongadas, uma vez que podem persistir por vários meses. As demais fases da evolução da doença são a latência e a AIDS. Os principais sintomas destas fases estão descritos na tabela abaixo. Destaca-se ainda que a AIDS é definida pelo aparecimento de neoplasias específicas (como sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino) e infecções oportunistas(9–13).

Acredita-se existir alguma relação entre a infecção por HIV com muitas enfermidades renais, seja pela patologia da doença ou pelo tratamento contra o vírus. Diferentes tipos de nefropatia têm sido descritas desde 1984, dentre as quais encontram-se a insuficiência renal, a proteinúria, a lesão renal aguda, a doença renal crônica e a toxicidade renal. Apesar de o mecanismo de ação que leva os pacientes com HIV à doença renal não estar bem estabelecido, sabe-se que a doença renal se tornou uma importante causa de mortalidade em pacientes com HIV(14).

Diagnóstico

Segundo o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças do Ministério da Saúde de 2018, o diagnóstico de HIV pode ser realizado por imunoenaios, testes rápidos, testes complementares (*western blot* – WB, *imunoblot* – IB e *imunoblot* rápido – IBR) e testes moleculares. Estudos ressaltam que tais testes podem ser realizados com amostras de sangue e/ou fluido oral(3,7,15).

Impacto da Doença

A infecção por HIV afeta negativamente pacientes, sociedade e sistemas de saúde em diversos âmbitos, impactando negativamente na produtividade, na perda de qualidade de vida e na economia. Apesar da redução da mortalidade do HIV, provocada pelo impacto do uso de Terapia Antirretroviral (TARV), sua infecção é a 12^o e 13^a causa global de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY, do inglês *Disability-Adjusted Life Years*) em mulheres e homens, respectivamente, no ano de 2017(12).

Em estudo que avaliou a carga de diversas doenças no Brasil entre 1990 e 2016, a infecção por HIV/AIDS saiu da 18ª posição no ano de 1990 para a 12ª posição em 2016 no ranking das principais causas de anos de vida perdidos, com uma variação média ajustada pela idade de 11,4 anos de vida perdidos (intervalo de confiança [IC 95%]: 8,9 a 14,1)(16).

O HIV também impacta negativamente na qualidade de vida de seus portadores. A maioria das pessoas vivendo com HIV enfrenta depressão, ansiedade, estigma da doença, abuso de substâncias, pobreza, e crenças populares que afetam não só o aspecto físico da qualidade de vida relacionada à saúde desses, mas também o mental e o social(12,16,17).

Os custos diretos associados a infecção por HIV podem ser elevados, pois envolvem principalmente, a utilização de medicamento para diferentes regimes de TARV, os custos de hospitalização, custos ambulatoriais e de consultas primárias, e de diagnóstico. Os custos anuais estimados em 2010 na Espanha para o tratamento por paciente foi de EUR 11.638 (desvio padrão [DP]: EUR 3.756). Na Alemanha, o custo aproximado anual no mesmo ano foi de EUR 32.110 (DP: EUR 6.960)(18).

Diante dos custos elevados do tratamento da infecção pelo HIV, embora não se conheça ao certo o custo deste tratamento, no Brasil, tornou-se urgente a necessidade de incentivar o "uso racional" das drogas antirretrovirais, incluindo políticas de evidências científicas mais robustas antes da adoção de novos medicamentos ao consenso brasileiro de tratamento. Embora tenhamos estabelecido desde 1996 no país as diretrizes detalhadas para o tratamento da infecção pelo HIV/Aids, que é revista anualmente, há necessidade de mais dados sobre a efetividade dos diversos esquemas para seu uso racional(4).

De acordo com dados extraídos do *Global Burden of Disease* (GBD) de 2016, elaborado pelo *Institute for Health Metrics and Evaluation*, o custo total direcionado a HIV/AIDS em 2016 no Brasil foi de USD 2.532,5 milhões (IC 95%: 1.544,6 a 4.250,3), com a cotação do dólar de 2018. Desse total, 61,7% (IC 95%: 44,9% a 71,0%) correspondem a gastos com cuidados de saúde e tratamento de HIV/AIDS. Adicionalmente, os custos totais registrados do governo para HIV/AIDS foram de USD 2.163,6 milhões (IC 95%: 1.490,5 a 2.868,7), de acordo com a cotação do dólar americano de 2018(16).

Especificamente para pacientes com doença renal e HIV, observa-se uma elevada mortalidade. Em estudo conduzido em 1.283 pacientes com HIV em Porto Rico, 25,2% dos pacientes foram a óbito durante o seguimento (entre 1998 e 2006), sendo a mortalidade mais alta em pacientes com doença renal (15,9 mortes por 10 anos de seguimento) quando comparado a pacientes sem doença renal (5,7 mortes por 10 anos de seguimento). Ainda, na análise bivariada, pacientes com doença renal tiveram maior chance de morte que aqueles sem (*odds ratio* [OR]: 5,2 [IC 95%: 2,18 a 12,48])(19).

4.2 Tratamento recomendado

Segundo orientação dos PCDTs do Ministério da Saúde, publicados em 2018, para indivíduos de distintos perfis, incluindo crianças, adolescentes e adultos, no que se refere ao tratamento da infecção por HIV em adultos, a terapia inicial, inclui basicamente uma associação de três antirretrovirais (ARVs): dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN/ITRNt) – lamivudina (3TC) e fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) – em combinação com um inibidor de integrase (INI) – dolutegravir (DTG). Adultos em situação de coinfeção de tuberculose e HIV e mulheres vivendo com HIV com a possibilidade de engravidar ou gestantes não se aplicam a esse esquema.

Desde novembro de 2019, o uso de DTG 50 mg duas vezes ao dia em uso concomitante com rifampicina foi recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) em substituição ao raltegravir (RAL), para o tratamento de pacientes com coinfectados com HIV e tuberculose (HIV-TB). O uso de DTG em pacientes gestantes vivendo com HIV foi recomendado pela Conitec(3,4,7,15).

Adicionalmente, para os casos de intolerância ou contraindicação ao uso de DTG, a orientação é para este seja substituído por efavirenz (EFV), como descrito na tabela 1(3).

Tabela 1. Recomendações de TARV inicial alternativa para adultos. Ministério da Saúde, 2018.

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

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

Para o tratamento inicial de crianças e adolescentes o regime é composto por duas opções terapêuticas para cada faixa etária e englobam um ITRN e um terceiro agente ARV (Tabela 2)(4).

Tabela 2. Esquemas de tratamento inicial em crianças e adolescentes. Ministério da Saúde, 2018(4).

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

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

Para os casos de tratamento após-falha, tanto para pacientes pediátricos como para pacientes adultos, os PCDTs orientam mudanças nos regimes de tratamento. Para os pacientes adultos, a segunda linha de tratamento da infecção por HIV depende do esquema administrado em primeira linha. As principais classes envolvidas no esquema de resgate após falha de primeira linha são os ITRN, inibidor de protease/ritonavir (IP/r) e INI.

Para os pacientes pediátricos, os regimes de segunda linha deverão considerar:

- Se o esquema inicial for composto por 2 ITRN + 1 IP é permitido e abordar a primeira falha com a troca por 2 ITRN + 1 INI ou 1 ITRNN, dependendo da faixa etária e genotipagem;
- Se o esquema inicial for composto por 2 ITRN + 1 INI, a troca pode ser para 2 ITRN + 1 IP ou 1 ITRNN, dependendo da faixa etária;
- Em crianças expostas a nevirapina (NVP) no período neonatal, e que receberam esquema inicial com 2 ITRN + 1 IP/r, deve-se realizar a troca para 2 ITRN + 1 INI. Caso não seja possível utilizar INI, pode-se utilizar ITRNN(20).

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

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

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



MVC (sem inibidor deCYP3A4)^(f)

300mg 12/12h

Sem necessidade de ajuste de dose

MVC (com inibidor de CYP3A4)

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

3CT: lamivudina; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; TDF: fumarato de tenofovir desopoxila; EFV: efavirenz; RAL: raltegravir; DTG: dolutegravir; ARV: antirretroviral; /r: booster de ritonavir; ETV: elvitegravir; NVP: nevirapina; ETR: etravirina; DRV: darunavir; MCV: maraviroque; TGFe: taxa de filtração glomerular estimada.(a) Usar a fórmula de Cockcroft-Gault: clearance de creatinina; Homem: clearance de creatinina = [(140 - idade) x peso (kg)] / (creatinina sérica x 72); Mulher: clearance de creatinina = [(140 - idade) x peso (kg)] / (creatinina sérica x 72) x 0,85. (c) Após diálise. (d) Associado à nefrotoxicidade; considerar outro ARV em caso de doença renal pré- existente. (e) Dados disponíveis limitados para pessoas com insuficiência renal; a análise farmacocinética sugere não ser necessário ajuste de dose. (f) Usar com cautela se TFG <30mL/min.

Para o uso de TDF, especificamente, o PCDT destaca que pacientes com redução da estimativa da taxa de filtração glomerular em 25% da basal ou abaixo de 60 mL/minuto/1,73m² devem ter esse agente substituído por uma alternativa terapêutica. Entretanto, em pacientes pediátricos, a experiência ainda é limitada, sendo observado que a ocorrência de tubulopatia renal proximal, síndrome de Fanconi e comprometimento da taxa de filtração glomerular tem acompanhado o aumento do uso de TDF(7). Por isso, o PCDT orienta que seja realizado o monitoramento do paciente em uso de TDF, deve ser realizado com exames de função renal a cada seis meses, sendo a descontinuação do tratamento o manejo dessa intercorrência(3).

De uma forma geral, as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) inicialmente publicadas em 2016 e atualizadas em 2019 são similares às do PCDT, focando principalmente no uso de múltiplos comprimidos. Quanto ao paciente com doença renal crônica, destaca-se que o TDF não deve ser utilizado em pacientes com estimativa da taxa de filtração glomerular de <50 mL/min(1,20).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

No Brasil, o Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2018 para o tratamento de adultos e pediátricos (com ≥6 anos e com peso corporal ≥25 kg) com infecção pelo HIV-1 sem evidências presentes ou passadas, de resistência à classe dos INI, FTC ou TFV(21,22).

O medicamento, segundo consta nos documentos de aprovação da ANVISA, pode ser utilizado para pacientes com Clearance de creatinina ≥ 30 ml/min. Internacionalmente, o Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) possui aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2018 para pacientes adultos e pediátricos (com peso corporal de pelo menos, 25 kg) com infecção pelo HIV-1 sem histórico de tratamento com TARV prévio ou para substituir a TARV atual em pacientes virologicamente suprimidos em um regime estável, sem histórico de falha ao tratamento e sem substituições associadas à resistência aos componentes individuais de Biktarvy®. O medicamento também já foi aprovado na *European Medicines Agency* (EMA) desde 2018 para o tratamento de pacientes adultos infectados com HIV-1 e sem evidência atual ou passada de resistência viral à classe dos inibidores da integrase, FTC ou ao TFV(23,24).

Posologia e modo de administração

A dose recomendada de BIC/FTC/TAF (Biktarvy®) é de um comprimido por via oral, por dia. Cada comprimido de BIC/FTC/TAF (Biktarvy®) contém 50 mg de BIC, 200 mg de FTC e 25 mg de TAF(21–26).

Mecanismo de ação

O bicitegravir (BIC) é um inibidor de integrase (INI) que se liga ao local ativo da integrase e bloqueia a etapa de transferência da cadeia do DNA retroviral no processo de integração, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV. A ficha técnica do medicamento está descrita no Quadro 1. Além de atividade contra HIV-1, o BIC também apresenta atividade contra o HIV-2(22).

A entricitabina (FTC) é um medicamento classificado como Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e um análogo nucleosídeo da 2'-deoxicidina. O produto da fosforilação da FTC, a entricitabina trifosfato, inibe a atividade da transcriptase reversa (TR) do HIV-1 ao concorrer pela ligação direta com o nucleotídeo de DNA (trifosfato de desoxicidina) e ser incorporado ao DNA viral nascente, levando a terminação da cadeia de DNA(21,24,25).

O tenofovir alafenamida (TAF) é um ITRN e um pró-fármaco fosfonoamidato do tenofovir (TFV) que realiza a inibição do nucleotídeo da transcriptase reversa (TR). Por ser permeável nas células, o TAF é considerado mais eficaz que o fumarato de tenofovir desopoxila (TDF), quando é comparada a capacidade de concentrar tenofovir em células mononucleares do sangue periférico e nas células alvo do HIV (o que inclui linfócitos e macrófagos). Após a incorporação celular, o tenofovir é fosforilado, dando origem ao metabólito farmacologicamente ativo, o tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do HIV por incorporação no DNA viral através da TR do HIV, resultando na terminação da cadeia de DNA. No Quadro 1 são apresentadas as características técnicas do medicamento(21–26).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	(bicitegravir [BIC]/entricitabina [FTC]/tenofovir alafenamida [TAF])
Nome comercial	Biktarvy® (Registro ANVISA nº 1092900080016)
Apresentação	Regime de tratamento contendo Bicitegravir + Entricitabina + Tenofovir apresenta-se em forma de comprimido revestido com película, castanho-arroxeadado, em forma de cápsula, gravado com “GSI” num lado do comprimido e “9883” no outro lado do comprimido. Cada comprimido tem aproximadamente 15 mm × 8 mm. Cada comprimido revestido por película contém bicitegravir sódico equivalente a 50 mg de bicitegravir, 200 mg de entricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.
Detentor do registro	Gilead Sciences S. A
Fabricante	Gilead Sciences S. A
Indicação aprovada Anvisa	Tratamento de adultos infectados com o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) sem evidência atual ou passada de resistência viral à classe dos inibidores da integrase, à entricitabina ou ao tenofovir.
Indicação proposta	Como <i>switch</i> em pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de pelo menos, 25 kg) com HIV-1, sem evidências, presentes ou passadas, de resistência à classe dos inibidores da integrase, entricitabina ou



	tenofovir, virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica.
Posologia e forma de administração	<p>Um comprimido de BIC/FTC/TAF (Biktarvy®) por via oral tomado uma vez por dia. Não é necessário um ajuste posológico de regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovirem doentes adultos com doença renal terminal (depuração da creatinina estimada < 15 ml/minuto) sujeitos a hemodiálise crônica. No entanto, de uma forma geral regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir deve ser evitado e apenas utilizado nestes doentes, caso considere que os potenciais benefícios superam os potenciais riscos (ver secções 4.4 e 5.2). Nos dias de hemodiálise, administrar a dose diária de regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovirapós a conclusão do tratamento de hemodiálise.</p> <p>Deve-se evitar iniciar regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovirem doentes com uma depuração da creatinina estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min, ou < 15 ml/min que não estejam sujeitos a hemodiálise crônica, uma vez que a segurança de regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir não foi estabelecida nestas populações (ver secção 5.2).</p>

Fonte: Bula do medicamento Regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir® aprovada pela Anvisa(21,25,26).

Contraindicações: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Coadministração com rifampicina e hipericão (*Hypericum perforatum*)(22).

Cuidados e Precauções: Embora uma supressão virológica efetiva com terapêutica antirretrovírica tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Devem ser tomadas precauções para prevenir a transmissão de acordo com as orientações nacionais(21–26).

Doentes coinfectados pelo HIV e o vírus da hepatite B ou C: Os doentes com hepatite B ou C crônica em tratamento com terapêutica antirretrovírica têm um risco acrescido de sofrerem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Existem dados limitados sobre a segurança e eficácia de Biktarvy® em doentes coinfectados pelo HIV-1 e vírus da hepatite C (VHC). Biktarvy® contém tenofovir alafenamida, que é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB). A descontinuação do tratamento com Biktarvy® em doentes coinfectados pelo HIV e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes coinfectados pelo HIV e VHB que descontinuaram o tratamento com Biktarvy®, devem ser cuidadosamente monitorizados com acompanhamento clínico e laboratorial durante, pelo menos, vários meses após a parada do tratamento(26).

Doença hepática: A segurança e a eficácia de Biktarvy® em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes não foram estabelecidas. Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crônica ativa, têm uma frequência aumentada de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC) e devem ser monitorizados de acordo com a prática clínica. Se nestes doentes existir evidência de agravamento da doença hepática, deve ser considerada a paragem ou descontinuação do tratamento(24–26).

Peso e parâmetros metabólicos: Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lipídios e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controle da doença e ao estilo de vida. Para os lipídios, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lipídios e

glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do HIV. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Síndrome de Reativação Imunológica: Em doentes infetados pelo HIV com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. Os exemplos relevantes incluem a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e quando necessário, instituído o tratamento.

A ocorrência de doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune) também foi notificada no enquadramento de reativação imunológica, contudo, o tempo notificado até ao início é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento(22–26).

Infeções oportunistas: Os doentes devem ser informados de que Biktarvy® ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica não cura a infeção pelo HIV e que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo HIV. Por conseguinte, os doentes devem permanecer sob observação clínica cuidadosa por médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas à infeção pelo HIV.

Neurotoxicidade: Não se pode excluir um risco potencial de neurotoxicidade resultante da exposição crônica a níveis baixos de tenofovir devido à administração de tenofovir alafenamida(22).

Doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crônica: De uma forma geral, Biktarvy® deve ser evitado, mas pode ser utilizado em adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crônica, se os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos. Num estudo de entricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF) em adultos infetados pelo HIV-1 com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crônica, a eficácia manteve-se durante 96 semanas mas a exposição à entricitabina foi significativamente mais elevada do que em doentes com função renal normal(22). A eficácia também se manteve na fase de extensão do estudo na qual 10 doentes mudaram para Biktarvy® durante 48 semanas. Embora não tenham sido identificadas reações adversas adicionais, as implicações do aumento da exposição à entricitabina permanecem desconhecidas(25,26).

Coadministração com outros medicamentos: Biktarvy® não deve ser coadministrado simultaneamente com antiácidos contendo magnésio/alumínio ou suplementos de ferro em jejum. Biktarvy® deve ser administrado, pelo menos, 2 horas antes ou com alimentos 2 horas depois de antiácidos contendo magnésio e/ou alumínio. Biktarvy® deve ser administrado pelo menos, 2 horas antes de suplementos de ferro ou tomado juntamente com alimentos (ver secção 4.5). Não se recomenda a coadministração de alguns medicamentos com Biktarvy®: atazanavir, carbamazepina,

ciclosporina (via IV ou oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina ou sucralfato. Biktarvy® não deve ser coadministrado com outros medicamentos antirretrovíricos. Excipientes este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido(22–26).

Eventos adversos: A avaliação das reações adversas baseia-se em dados da segurança de todos os estudos de Fase 2 e 3 com Biktarvy® e da experiência pós-comercialização. As reações adversas notificadas mais frequentemente nos estudos clínicos em doentes sem experiência terapêutica prévia que tomaram Biktarvy® durante 144 semanas foram cefaleias (5%), diarreia (5%) e náuseas (4%)(22–26).

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto pelo fabricante está descrito no Quadro 2. O fabricante ainda não apresentou proposta de preço para incorporação no tópico do documento onde abordava o assunto. No entanto, nas análises econômicas apresentou para o custo de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) um valor de R\$ 526,61 por caixa contendo 30 comprimidos, sendo este o preço considerado como o proposto pela empresa.

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Coformulação de três medicamentos em um comprimido único revestido. Frasco com 30 comprimidos contendo BIC 50 MG + TDF 200 MG + TAF 25 MG.	R\$ 526,61	R\$ 3.581,68	-

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – junho de 2021;

³ Não foram encontrados dados de compras públicas.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Gilead Sciences S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida (Biktarvy®) para tratamento como *switch* de pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1, sem evidências, presentes ou passadas, de resistência à classe dos inibidores da integrase, entricitabina ou tenofovir, virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O objetivo desta seção é analisar as evidências científicas apresentadas pela Gilead Sciences S.A. sobre eficácia e segurança do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir.

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25Kg) com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica (estimativa da taxa de filtração glomerular <90mL/min/1,73m ²)
Intervenção (tecnologia)	Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) em <i>switch</i> .
Comparador	Regimes de tratamento contendo darunavir (DRV), um IP recomendado no PCDT e que pode ser utilizado por pacientes com disfunção renal, sem ajuste de dose(8).
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análises e ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

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

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

O demandante argumenta como racional para o uso de bicitegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida que, o HIV leva a doenças renais seja por questões relacionadas a patologia da doença ou pelo uso de TARV e que atualmente o SUS possui esquemas terapêuticos para adultos e crianças contemplando regimes terapêuticos iniciais e de resgate. Especificamente para pacientes com algum tipo de disfunção renal, inclusive doença renal crônica, o PCDT recomenda ajuste de dose de acordo com o medicamento utilizado, e contraindica o uso de TDF em pacientes com disfunção renal pré-existente, taxa de filtração glomerular < 60 mL/minuto ou insuficiência renal(16).

O demandante justificou que foi permitida a inclusão de estudos que avaliassem a classe de IPs, já que para esta classe, o PCDT não sinaliza necessidade de ajuste de dose em pacientes com disfunção renal(27). Além disso, não foi feita restrição quanto o tipo de *booster* associado ao IP disponível no SUS (ritonavir), uma vez que os medicamentos utilizados para esta função (cobicistate [COBI] e ritonavir) são considerados intercambiáveis, com diferenças pequenas em termos de interação medicamentosa(19,28).

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

Foram realizadas buscas complementares em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos *MeSH* foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). O demandante não considerou a possibilidade de inserção de comparadores na estratégia inicial, na tentativa de tornar a mesma mais sensível e menos específica. Também não utilizaram limitadores relacionados a idiomas ou temporalidade dos artigos.

As sintaxes utilizadas pelo demandante foram de alta sensibilidade, supostamente adequada para os objetivos da revisão (Tabela 5 e Quadro 3). A reprodução da estratégia de busca utilizada pelos autores não obteve os mesmos resultados, demonstrando risco significativo de não-inclusão de estudos mais recentes. O demandante não realizou busca no Embase, o que poderia tornar a busca por estudos mais ampliada.

Cabe ressaltar que embora a pergunta de pesquisa contemplasse como população alvo os pacientes pediátricos e adultos portadores de doença renal crônica, o que segundo o demandante, poderia justificar a incorporação do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida como alternativa terapêutica no SUS capaz de oferecer um melhor perfil de toxicidade e facilitar a adesão terapêutica, garantido a supressão virológica destes pacientes (aproximadamente 4%) que já estão sendo tratados com o regime DRV/r + 3TC + TDF (29), nenhum estudo incluído na análise de evidências incluiu pacientes com este perfil.

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca realizada pelo demandante.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
PUBMED	("HIV-1"[Mesh] OR "Human immunodeficiency virus 1" OR "HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1")	((("bictegravir" [Supplementary Concept] OR "GS-9883") AND ("Emtricitabine"[Mesh] OR "Beta-L-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine" OR "Beta L 2',3' dideoxy 5 fluoro 3' thiacytidine") AND ("GS-7340"[Supplementary Concept] OR "tenofovir alafenamide") OR ("Biktarvy" [Supplementary Concept]) OR ("bictegravir emtricitabine tenofovir alafenamide drug combination"))	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefitanalysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Valueof life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))
LILACS	("HIV-1" OR "VIH-1")	("Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide Drug Combination" OR "Combinación Bictegravir, Emtricitabina yTenofovir Alafenamida" OR "Combinação Bictegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida" OR "Biktarvy")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "CostSavings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicas" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economía Farmacéutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$

CRD (bictegravir emtricitabine tenofovir alafenamide)

BIBLIOTECA HIV-1
COCHRANE

((Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination) OR(Biktarvy))

Quadro 3. Estratégias de busca utilizada pelo demandante.

PUBMED

ESTRATÉGIA 1 – BUSCA SIMPLES

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

Resultados: 29 títulos.

ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA

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

Resultados: 1 título.

LILACS

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

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

Resultado: 0 títulos.

ESTRATÉGIA 2 – BUSCA ECONÔMICA

("HIV-1" OR "VIH-1") AND ("Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide Drug Combination" OR "Combinación Bictegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida" OR "Combinação Bictegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida" OR "Biktarvy") AND (tw:((mh:economia OR economía OReconomics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo- Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles andCoinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidadosde Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador"OR "Costos de Salud para el Patrón" OR

"Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "CapitalExpenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" ORmh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preçosOR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultado: 0 títulos.

CRD

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(bictegravir emtricitabine tenofovir alafenamide)

Resultado: 0 títulos.

COCHRANE (revisões sistemáticas da Cochrane)

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

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

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

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

Após a realização da busca nas bases de dados, 33 títulos (incluindo duplicatas) foram recuperados. Aplicados os critérios de elegibilidade, à saber: revisões sistemáticas e meta-análises, ECR e avaliações econômicas, limitados a pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1 e virologicamente suprimidos e com doença renal crônica, e em uso de BIC/FTC/TAF como *switch* a partir de regime de tratamento contendo DRV, estudos de comparação direta ou indireta com regimes de tratamento contendo DRV e sem restrições de desfechos incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas, os documentos recuperados foram excluídos caso fossem estudos fase I e II, estudos observacionais, revisões narrativas, relatos ou série de casos, estudos de biologia molecular ou pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética e farmacodinâmica. Dois revisores selecionaram 14 estudos para leitura na íntegra, dos quais, decidiram excluir 13 por considerarem não atender aos critérios de inclusão.

O fluxograma de seleção das evidências conduzida pelo demandante está reproduzido na Figura 1. Portanto, do total de 33 documentos recuperados, um único documento, um ensaio clínico randomizado o qual entendemos ser de fato uma das melhores evidências dentre os 14 documentos avaliados em texto completo, foi incluído pelo demandante para análise dos desfechos da pergunta PICO. O único estudo incluído é apresentado na Tabela 6.

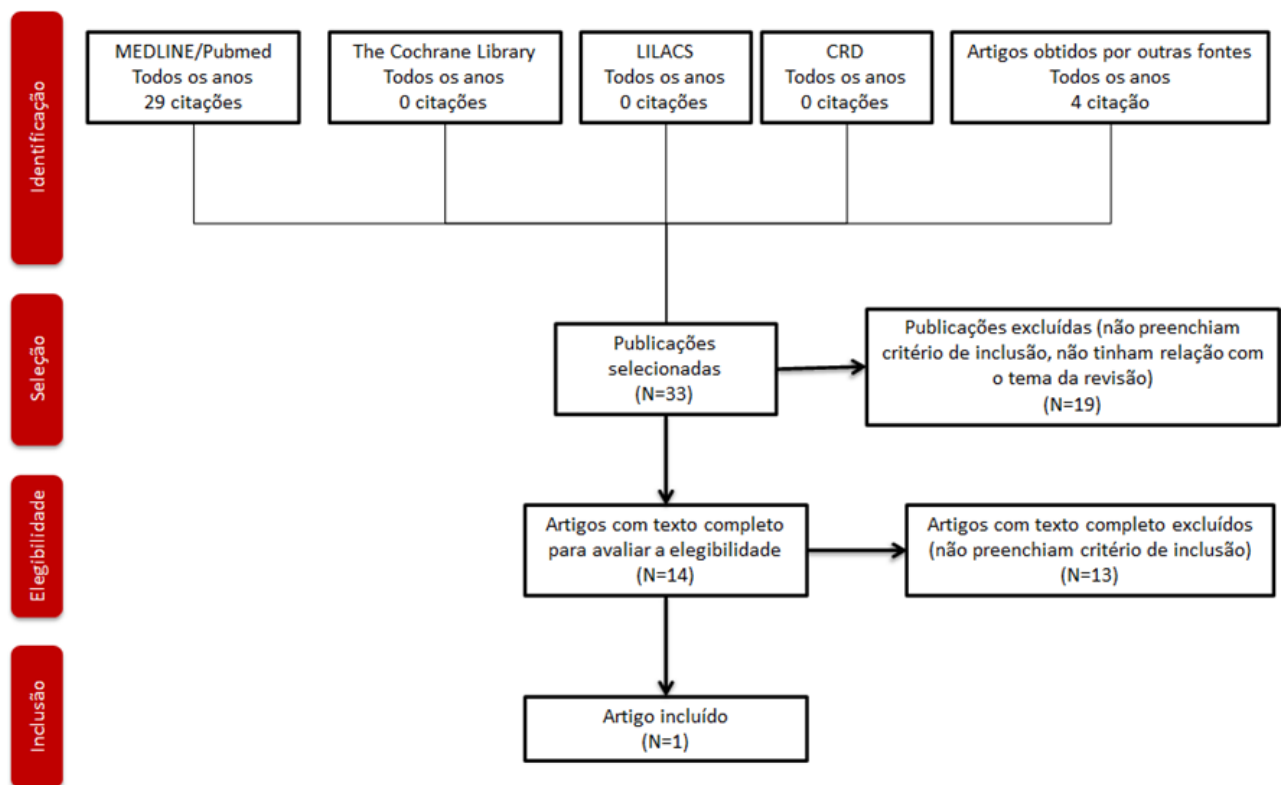


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê de 15 de abril de 2021.

O demandante se apoiou nas recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (30) para avaliar a “força” da evidência, grifo nosso, a partir da identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo.

Para avaliação do risco de viés do único ECR incluído, o demandante utilizou a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0)². O resultado desta avaliação é apresentado na Figura 2 e maiores detalhes acerca das fichas de avaliação do risco de viés encontram-se no Anexo 4 do dossiê de 15 de abril de 2021 apresentado pelo demandante.

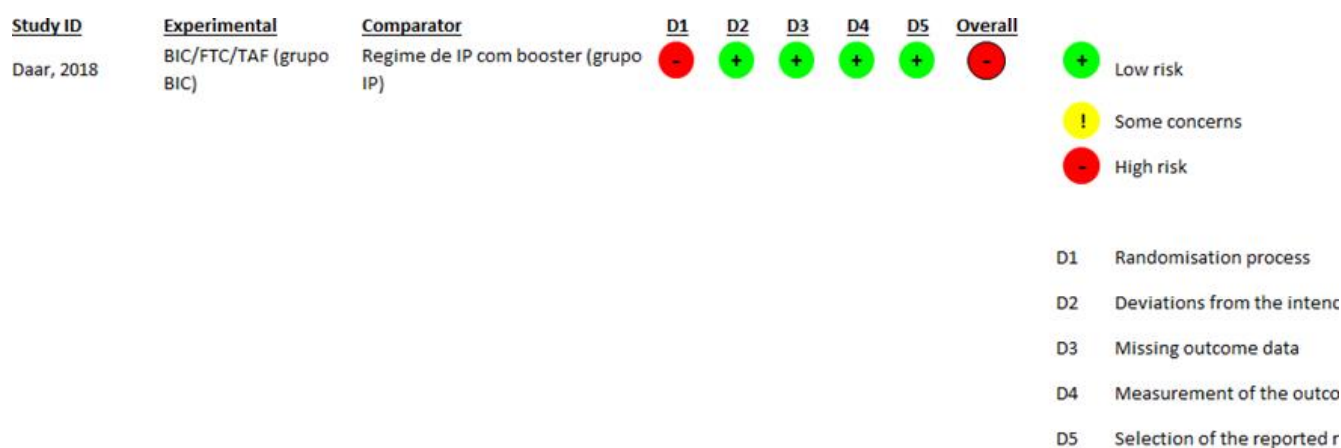


Figura 2. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019.

A qualidade da evidência, segundo informou o demandante, também seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde(30), razão pela qual optaram pela utilização do sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). O demandante informou ter utilizado, também, a classificação para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*³, embora não tenhamos conseguido entender as razões para a sua utilização.

Tabela 6. Estudo incluído pelo demandante para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Daar <i>et al.</i>	The Lancet HIV	2018	(31)

O grupo avaliador em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, após analisar a pertinência de todos os 14 documentos selecionados pelo demandante para leitura e avaliação de texto completo, decidiu incluir no conjunto das evidências, além do estudo de Daar, 2018(31), outros 10 documentos do total de 13 que haviam sido excluídos pelo demandante e cujos motivos de exclusão são apresentados no Quadro 4.

² Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 68 p.

³ <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>

Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Referência	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
		Incluídos	Excluídos - Motivos
Acosta <i>et al</i> 2019	(32)	Acosta 2019	
Andreatta <i>et al</i> 2019	(33)	Andreatta 2019	
Daar <i>et al</i> 2018	(31)	Daar 2018	
Gaur <i>et al</i> 2019 ⁴	Poster		Documento disponível apenas no formato de pôster
Kityo <i>et al</i> 2019	(34)	Kityo 2019	
Lowman <i>et al</i> 2020 ⁵	Poster		Documento disponível apenas no formato de pôster
Maggiolo <i>et al</i> 2019 ⁶	Poster		Documento disponível apenas no formato de pôster
Molina <i>et al</i> 2018	(35)	Molina 2018	
Wohl <i>et al</i> 2018	(36)	Wohl 2018	
Sax <i>et al</i> 2017	(37)	Sax <i>et al</i> 2017	
Sax <i>et al</i> 2018	(38)		Fora do escopo
Sax <i>et al</i> 2020	(39)	Sax <i>et al</i> 2020	
Gallant <i>et al</i> 2017	(40)	Gallant <i>et al</i> 2017	
Sax <i>et al</i> 2017	(41)	Sax <i>et al</i> 2017	
Stellbrink <i>et al</i> 2019	(42)	Stellbrink <i>et al</i> 2019	
Whol <i>et al</i> 2019	(43)		Fora do escopo

6.2 Evidência Clínica

A revisão sistemática realizada pelo demandante se mostrou adequada, do ponto de vista metodológico, mas é oportuno ressaltar que o fato de não ter sido realizada buscas no Embase deixa dúvidas se a literatura científica foi amplamente revisada, o que pode comprometer a revisão no que se refere a sua capacidade de reduzir incertezas acerca dos desfechos analisados e da mesma forma, a confiança nas estimativas do conjunto das evidências. O demandante apresentou um total de 14 estudos recuperados, 13 excluídos após leitura de texto completo e apenas um único estudo incluído(31).

Cabe destacar que, dos 14 documentos avaliados pelo demandante em texto completo e dos 13 que foram excluídos nesta fase da revisão sistemática, 10 documentos foram considerados válidos e oportunos pelo grupo avaliador em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, que decidiu incluí-los. Ao todo, além do documento utilizado pelo demandante na sua análise, 11 artigos foram incluídos no conjunto das evidências para efeito de análise neste Relatório. A exclusão dos outros estudos foi mantida pelas razões e argumentos apresentados pelo demandante.

O único estudo incluído pelo demandante foi um ECR multicêntrico fase III de não-inferioridade que incluiu apenas pacientes com 18 anos ou mais e com expectativa de vida maior ou igual a 1 ano. Portanto, indivíduos menores de 18 anos não foram incluídos no estudo, em que pese o fato do pedido da incorporação do

⁴ Gaur A, Cotton M, Rodriguez C, McGrath EJ, Hellstrom E, Liberty A, *et al*. Bictegravir/FTC/TAF single-tablet regimen in adolescents & children: week 48 results. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2019. p. 46.

⁵Lowman E. Efficacy, safety, and tolerability of switching efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) in virologically suppressed adults with HIV-1 infection. In: 23rd International AIDS Conference. 2020. p.PEB0359.

⁶ Maggiolo F, Rizzardini G, Molina J-M, Pulido F, Wit S De, Vandekerckhove L, *et al*. Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Adults Aged ≥ 65 Years: Week 48 Results from a Phase 3b, Open-Label Trial (GS-US-380-4449). In: 17th European AIDS Conference. 2019. p. 314.

bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida alcançar a população de pacientes pediátricos. Fato é que nenhum dos outros 11 estudos incluídos neste Relatório contemplaram a população de pacientes pediátricos(31).

Foram realizadas nesse Relatório, a fim de complementar as informações apresentadas pelo demandante, uma síntese qualitativa e outra quantitativa, através de meta-análise, para comparar os resultados reportados no único artigo incluído pelo demandante, visando formar o conjunto das evidências clínicas de segurança e eficácia.

Foram incluídos ECR e análise integradas de ECR, cegados ou *open-label*, fases 2 e 3, de estudos que reportaram resultados de análise para desfechos de segurança, avaliados como toxicidade, eventos adversos (EAs) ou morte ou desfechos de eficácia, avaliados como perfil de resistência aos regimes de tratamento propostos ou supressão virológica de pacientes adultos ou pediátricos, tratados previamente ou virgens de tratamento, desde que em um dos braços das intervenções o regime fosse composto por bictegravir e o tempo de seguimento de pelo menos 12 semanas.

As principais características e resultados dos 10 estudos que consideramos incluir neste relatório é apresentado no Quadro 5. Os dados relativos aos desfechos analisados em cada um desses estudos e do único estudo incluído pelo demandante foram extraídos e apresentados na Tabela 7.

Quadro 5. Principais características e resultados dos artigos excluídos pela demandante e incluídos nesse relatório.

Estudo/Desenho do estudo	Referência	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfecho Primário	Principais resultados
Acosta et al 2019 ECR fase 3 duplo cego com controle ativo. 901 participantes. 577 participantes. 959 participantes.	(32)	Pacientes com HIV-1 com ≥ 18 anos, virologicamente suprimidos e sensíveis a FTC e TAF.	Regimes com BIC/FTC/TAF vs regimes com DTG/ABC/3TC ou DTG+F/TAF.	Carga viral ≤ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas.	Considerando a margem de não-inferioridade de 4%, o regime com BIC/FTC/TAF apresentou a mesma eficácia para manutenção da supressão virológica.
Andreatta et al 2019 Análise integrada de resultados de 2 ECR fase 3 NCT02603107(aberto) e NCT02603120 (duplo cego). 851 participantes.	(33)	Pacientes HIV-1 com ≥ 18 anos, virologicamente suprimidos.	Regimes com BIC/FTC/TAF) vs regimes com booster de IP com R ou COBI ou ATV ou DRV) + FTC/TDF ou ABC/3TC ou DTG/ABC/3TC.	Carga viral ≤ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas.	Supressão virológica mantida inclusive naqueles com resistência pré-existente, incluindo o M184V/I, por até 48 semanas de tratamento sem desenvolvimento de resistência.
Kityo et al 2019 ECR, fase 3, multicêntrico, aberto, controle ativo e de não-inferioridade. 563 participantes.	(34)	Mulheres com HIV-1 com ≥ 18 anos, virologicamente suprimidos.	Regimes com BIC/FTC/TAF) vs regimes com TAF ou TDF.	Carga viral ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas.	BIC/FTD/TAF se mostrou eficaz e bem tolerado como regime inicial e tratamento contínuo da infecção por HIV-1 em mulheres. Nenhum participante teve uma EAD que levasse à descontinuação do estudo do medicamento, mas a incidência foi maior no grupo BIC/FTD/TAF.
Molina et al 2018 ECR, fase 3, multicêntrico, duplo-cego, controle ativo e de não-inferioridade. 470 participantes.	(35)	Pacientes HIV-1 com ≥ 18 anos, virologicamente suprimidos.	Regimes com BIC/FTC/TAF vs regime com DTG/ABC/3TC.	Carga viral ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas.	As pequenas diferenças nas proporções de participantes com RNA HIV-1 não foram significativas, inclusive nos subgrupos analisados. Os EAs que levaram à descontinuação dos medicamentos em estudo foram incomuns. Nenhum caso de tubulopatia proximal ou síndrome de Fanconi, ou descontinuações de tratamento por causa de adventos adversos renais, foram relatados em ambos os grupos.
Wohl et al 2019 ECR, fase 3, multicêntrico, duplo-cego, controle ativo. 629 participantes.	(43)	Pacientes HIV-1 com ≥ 18 anos e ainda não tratados, negativos para a mutação HLA-B*5701, sem infecção pelo vírus da hepatite B.	Regimes com BIC/FTC/TAF vs regime com DTG/ABC/3TC.	Carga viral ≤ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 96 semanas.	Na análise por protocolo, a proporção de participantes com HIV-1 RNA ≤ 50 cópias/mL foi $>99\%$ em ambos os grupos analisados. A contagem de células CD4 aumentou em ambos os grupos de tratamento. Como foi observado na semana 48, bictegravir, entricitabina, e tenofovir alafenamida após 96 semanas da terapia parece ser também não-inferior ao dolutegravir, abacavir, e lamivudina, sem resistência emergente a drogas ou tubulopatia detectada, mas com um melhor perfil de tolerabilidade gastrointestinal.

<p>Sax et al 2017 ECR, fase 3, multicêntrico, duplo-cego, controle ativo e de não-inferioridade. 645 participantes.</p>	(41)	<p>Pacientes HIV-1 com ≥ 18 anos taxas de HIV-1 RNA ≥ 500 cópias/mL e Coinfecção por Hepatite B ou C não foram permitidos.</p>	<p>Regimes com BIC/FTC/TAF vs regime com DTG/FTC/TAF.</p>	<p>Carga viral ≤ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas.</p>	<p>Com 48 semanas, a supressão virológica com o regime de bicitegravir foi alcançada e não foi inferior ao regime dolutegravir em adultos previamente não tratados. Não houve resistência emergente a nenhum dos dois regimes. O regime de bicitegravir foi bem tolerado. Descontinuidades devido aos efeitos adversos atribuídos ao estudo os medicamentos ocorreram raramente em ambos os grupos e nenhum ocorreu em mais de um participante.</p>
<p>Sax et al 2020 ECR, fase 3, multicêntrico, duplo-cego, controle ativo e de não-inferioridade. 565 participantes.</p>	(39)	<p>Pacientes HIV-1 com ≥ 18 anos virológicamente suprimidos ou com resistência pré-existente à IPs ou NRTIS documentada três meses ou mais antes do rastreamento.</p>	<p>Regimes com BIC/FTC/TAF vs DTG/FTC/TAF.</p>	<p>Carga viral ≤ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas.</p>	<p>Ambos os tratamentos foram bem tolerados. Os EAs foram leves e moderados e foi observado em 5% ou mais em ambos os grupos. Nenhum paciente desenvolveu resistência ao tratamento. O regime de comprimido único com BIC/FTC/TAF é uma opção segura e eficaz para pessoas suprimidas virológicamente como <i>switch</i> de DTG/FTC/TDF ou DTG/FTC/TAF, inclusive em indivíduos com resistência pré-existente a NRTIs.</p>
<p>Gallant et al 2017 ECR fase 3, duplo-cego com controle ativo, multicêntrico de não-inferioridade. 629 participantes.</p>	(40)	<p>Pacientes HIV-1 com ≥ 18 anos virgens de tratamento (HIV-1 RNA ≥ 500 cópias por mL); HLA-B*5701-negativo e sem infecção pelo vírus da hepatite B; sensibilidade à FTC, TDF, 3TC e ABC.</p>	<p>Regimes com BIC/FTC/TAF vs regime com DTG/ABC/3TC.</p>	<p>Carga viral ≤ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas.</p>	<p>BIC/FTC/TAF se mostrou eficaz e não-inferior ao regime dose fixa de DTG/ABC/3TC, sem diferenças entre grupos de tratamento e subgrupos. A taxa de supressão viral por análise <i>per-protocolo</i> foi de 99% em ambos os grupos de tratamento. Sem resistência ao tratamento-emergência desenvolvido para os componentes de qualquer dos regimes. A incidência e a gravidade dos EAs foram em sua maioria semelhante entre os grupos.</p>
<p>Sax et al 2017 ECR fase 2 e duplo-cego. (98 participantes).</p>	(37)	<p>Pacientes HIV-1 com ≥ 18 anos taxas de HIV-1 RNA ≥ 1000 cópias/mL e virgens de tratamento. Coinfecção por hepatite B ou C não foram permitidos.</p>	<p>Regimes com BIC/FTC/TAF vs DTG/FTC/TAF.</p>	<p>Carga viral ≤ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 24 e 48 semanas.</p>	<p>Tanto o bicitegravir quanto o dolutegravir levaram a altos níveis de supressão viral tanto na semana 24 como na 48. A falha viral foi rara, sem interrupção do estudo devido à ausência de eficácia. Nenhuma resistência INSTI ou NRTI ocorreu no grupo bicitegravir.</p>
<p>Stellbrink et al 2019 ECR, fase 3, multicêntrico, duplo-cego, controle ativo e de não-inferioridade. 645 participantes.</p>	(42)	<p>Pacientes HIV-1 com ≥ 18 anos e virgens de tratamento. Foram permitidos pacientes com hepatite viral crônica B ou C ou ambas e aqueles tratados previamente como profilaxia.</p>	<p>Regimes com BIC/FTC/TAF vs regimes com DTG.</p>	<p>Carga viral ≤ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 96 semanas.</p>	<p>O regime BIC/FTC/TAF não foi inferior aos regimes com DTG para supressão virológica. Os participantes do grupo bicitegravir tiveram uma incidência menor de EAs relacionados com drogas do que os do grupo dolutegravir. O regime de tratamento com BIC/FTC/TAF é seguro, bem tolerado e durável para pessoas vivendo com HIV crônico.</p>

Tabela 7. Proporção de eventos por desfecho de eficácia (supressão virológica) de todos os estudos incluídos neste Relatório.

Artigos	Proporção de pacientes com <50 cópias/mL de RNA HIV-1 no grupo BIC.	Proporção de pacientes com <50 cópias/mL de RNA HIV-1 no controle.	Proporção de pacientes com ≥50 cópias/mL de RNA HIV-1 no grupo BIC.	Proporção de pacientes com ≥50 cópias/mL de RNA HIV-1 no controle.
	Mínimo de 12 semanas	Mínimo de 12 semanas	Mínimo de 12 semanas	Mínimo de 12 semanas
Acosta et al	576/634 (48 sem)	595/640 (48 sem)	Não analisado	Não analisado
Andreatta et al	561/570 (48 sem)	280/281 (48 sem)	Não analisado	Não analisado
Daar et al	267/290 (48 sem)	255/287 (48 sem)	5/290 (48 sem)	5/287 (48 sem)
Gallant et al	290/314 (48 sem)	293/315 (48 sem)	Não analisado	Não analisado
Kityo et al	224/234 (48 sem)	225/236 (48 sem)	4/234 (48 sem)	4/236(48 sem)
Molina et al	278/282 (48 sem)	272/281 (48 sem)	3/282 (48 sem)	1/281(48 sem)
Orkin et al	518/634 (48 sem)	538/640 (48 sem)	Não analisado	Não analisado
Sax et al	265/284 (48 sem)	256/281 (48 sem)	1/284 (48 sem)	3/281 (48 sem)
Sax et al	286/320 (48 sem)	302/320 (48 sem)	Não analisado	Não analisado
Sax et al	63/65 (24 sem); 63/65 (48 sem)	31/33 (24 sem); 30/33 (48 sem)	2/65 = (24 sem); 1/65 (48 sem)	2/33 (24 sem); 2/33 (48 sem)
Sax et al	61/65 (72 sem)	30/30 switch BIC - DTG (12 sem)	Não analisado	Não analisado
Stellbrink et al	269/320 (96 sem)	281/325 (96 sem)	Não analisado	Não analisado
Wohl et al	276/314 (96 sem)	283/15 (96 sem)	2/314 (96 sem)	7/315 (96 sem)

Fonte: Dossiê do demandante

Síntese qualitativa dos estudos incluídos

Acosta et al (2019) (32)

Este estudo foi uma análise integrada de eficácia do regime de tratamento contendo bicitegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/TDF/TAF), a partir dos resultados de 48 semanas de seguimento dos estudos GS-US-380-1489 (n. 1489) e GS-US-380-1490 (n. 1490). Ambos os estudos são ECR fase 3, duplo cego e de não-inferioridade, com controle ativo e com 144 semanas de seguimento. Nesta análise, o desfecho foi avaliado na semana 48 de tratamento.

Foram incluídos 634 pacientes adultos (com idade ≥ 18 anos) sensíveis a FTC e ao TAF. Foram alocados 315 pacientes no grupo regime contendo DTG/ABC/3TC e 325 no grupo com regime DTG+F/TAF.

A eficácia e não-inferioridade do regime BIC/TDF/TAF foi avaliada pela capacidade de supressão virológica. 576/634 participantes do grupo B/F/TAF (90,9%), após 48 semanas de tratamento, apresentaram taxas de RNA HIV-1 ≤ 50 cópias/mL. No grupo DTG/ABC/3TC essa proporção foi de 293/315 (93,0%) e no grupo DTG+F/TAF, 302/325 (92,9%).

Portanto, nos estudos 1489 e 1490, o tratamento (B/F/TAF), dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTG/ABC/3TC), ou o tratamento DTG+F/TAF alcançou altas taxas de supressão virológica no tratamento do HIV-1 de participantes virgens de tratamento até a semana 48. A resistência aos medicamentos primários pré-existentes estava presente em 1,3% de resistência ao INSTI (-R), 2,7% NRTI-R, 14,1% NNRTI-R, e 3,5% PI-R nos 1274 participantes destes estudos. Estas mutações não afetaram os resultados do tratamento. Nas análises de resistência em 13 falhas virológicas não foram observadas resistência emergente ao estudo destes medicamentos utilizados nos regimes estudados drogas.

Andreatta et al (2019) (33)

Este estudo foi uma análise integrada dos resultados de dois ECR (GS-US-380-1878 e GS-US-380-1844) para avaliar a eficácia e não-inferioridade da comutação para bicitegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) e manutenção de supressão virológica de pacientes adultos (≥ 18 anos) infectados pelo HIV-1, de regimes de tratamento com dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC).

Os autores analisaram e reportaram os resultados para desfechos de eficácia na semana 48, com o objetivo de avaliar resistência nos pacientes que trocaram o tratamento para BIC/FTC/TAF em comparação com manutenção do tratamento com regimes triplos, baseados em IP ou DTG/ABC/3TC em pacientes com HIV-1 virologicamente suprimidos. Apenas as comparações com DTG/ABC/3TC foram descritas na análise.

Ao todo, 1136 pacientes foram randomizados nos dois estudos, na proporção 1:1. No total, 570 pacientes alteraram o tratamento para BIC/FTC/TAF e 281 pacientes mantiveram DTG/ABC/3TC. Os dados de resistência foram

avaliados em dois períodos: *baseline* e 48 semanas. Os dados de resistência no *baseline* foram avaliados com o objetivo de entender a pré-existência de resistência ao tratamento antes da inclusão no estudo e o impacto desta resistência na eficácia do tratamento após *switch* para BIC/FTC/TAF.

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

Nenhum participante tratado com BIC/FTC/TAF desenvolveu resistência ao tratamento-emergente para estudar medicamentos. Nenhum paciente do grupo BIC/FTC/TAF ou do grupo DTG/ABC/3TC desenvolveu resistência aos tratamentos do estudo. Os autores concluíram que o uso de BIC/FTC/TAF é uma opção eficaz de tratamento para pacientes suprimidos, inclusive para aqueles com evidência de resistência.

Daar et al (2018) (31)

O estudo GS-US-380-1878 foi um ECR de fase III, aberto e de não-inferioridade com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da mudança de tratamento com *booster* de IP para combinação de dose fixa diária de BIC/FTC/TAF em pacientes com infecção virológica por HIV-1.

Foram incluídos 578 pacientes adultos (com idade ≥ 18 anos), virológicamente suprimidos (< 50 cópias de RNA HIV-1/mL) por pelo menos seis meses antes da triagem e que estavam em tratamento com regimes de ATV ou DRV com *booster* de ritonavir ou COBI mais FTC e TDF ou ABC e 3TC. Os pacientes também deveriam ter taxa de filtração glomerular estimada ≥ 50 mL/minuto⁵ e ausência de resistência documentada a FTC, TFV, ABC ou 3TC. Indivíduos com infecção crônica por hepatite B (HBV) ou hepatite C (HCV) foram autorizados a entrar no estudo.

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

Os tratamentos foram bem tolerados, e a maioria dos EA foi de gravidade leve ou moderada. No geral, 233 (80%) dos pacientes do grupo BIC e 226 (79%) dos 287 pacientes do grupo IP apresentaram EAs, sendo a cefaleia o evento mais frequente no grupo BIC. A incidência de EAs graves foi semelhante entre os grupos. Os EAs que levaram a descontinuação do tratamento no grupo BIC foram erupção cutânea (n=1) e esquizofrenia (n=1); o evento de esquizofrenia foi considerado pelo investigador como relacionado ao tratamento. Já no grupo IP, os EAs que levaram à

descontinuação foram a fratura traumática do acetábulo e lesão renal aguda, ocorridos em um único paciente e não relacionados aos tratamentos do estudo.

Gallant et al (2017) (40)

Este estudo foi um ECR duplo-cego, multicêntrico, controlado ativamente e de não-inferioridade que incluiu paciente de 122 centros ambulatoriais em nove países da Europa, América Latina e América do Norte (registro clinicaltrials.com NCT02607930). Ao todo, 631 pacientes adultos infectados pelo HIV-1 (com idade de ≥ 18 anos) que anteriormente não haviam sido tratados (HIV-1 RNA ≥ 500 cópias por mL); HLA-B*5701-negativo; sem infecção pelo vírus da hepatite B; genótipos de triagem mostrando sensibilidade à entricitabina, tenofovir, lamivudina e abacavir; e uma taxa estimada de filtração glomerular de 50 mL/min ou mais, foram aleatoriamente alocados em blocos de 4 (1:1), para receberem bictegravir 50 mg co-formulado com entricitabina 200 mg, e tenofovir alafenamida 25 mg ou dolutegravir coformulado 50 mg, abacavir 600 mg, e lamivudina 300 mg, com placebo correspondente, uma vez por dia, durante 144 semanas.

Na semana 48, a taxa de RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL foi alcançado em 92,4% dos pacientes (n=290 de 314) no grupo bictegravir, entricitabina, e tenofovir alafenamida contra 93,0% dos pacientes (n=293 de 315) no grupo dolutegravir, abacavir e lamivudina (diferença -0,6%, IC 95% -4,8 a 3,6; p = 0,78), demonstrando não-inferioridade de bictegravir, entricitabina, e tenofovir alafenamida em relação a dolutegravir, abacavir e lamivudina. Nenhum indivíduo desenvolveu tratamento-emergente resistência a qualquer droga de estudo.

A incidência e a gravidade dos EAs foi em sua maioria semelhante entre os grupos, exceto por náusea, que ocorreu menos frequentemente em pacientes que receberam bictegravir, entricitabina e tenofovir alafenamida (10% [n=32] vs 23% [n=72]; p<0,0001).

Kityo et al (2019) (34)

O estudo GS-US-380-1961 foi um ECR de fase III, aberto e de não inferioridade com objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da troca para a combinação de dose fixa BIC/FTC/TAF em comparação com a manutenção do tratamento padrão (TARVs) em mulheres vivendo com HIV-1 virologicamente suprimidas.

Foram incluídas no estudo mulheres adultas (≥ 18 anos), virologicamente suprimidas (< 50 cópias/mL de RNA HIV-1) por ≥ 12 semanas antes da triagem, em tratamento estável com TARV uma vez ao dia, taxa de filtração glomerular estimada de ≥ 50 mL/min e sem resistência documentada ou suspeita aos medicamentos: FTC, TFV, ATV ou elvitegravir (EVG).

Pacientes com HBV ou HCV foram autorizados a participar do estudo. A TARV consistia em co-formulações de: EVG/COBI/FTC/TAF (53% dos pacientes em cada grupo possuíam uso prévio deste regime), EVG/COBI/FTC/TDF (42% dos

pacientes em cada grupo haviam utilizado previamente este regime) ou ATV/r + FTC/TDF (5% dos pacientes de cada grupo haviam utilizado previamente este regime).

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

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

Molina (2018) (35)

O estudo GS-US-380-1844 foi um ECR de fase III, duplo-cego, de não-inferioridade com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da mudança de dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTG/ABC/3TC) para BIC/FTC/TAF, ambos em combinação de dose fixa em adultos com HIV-1 virologicamente suprimidos.

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

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

Sax et al (2017) (41)

Este estudo está registrado no ClinicalTrials.gov, número NCT02607956. Trata-se de um ECR, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo e de não-inferioridade, nos qual pacientes adultos (≥ 18 anos) infectados pelo HIV foram incluídos, oriundos de 126 centros ambulatoriais em 10 países na Austrália, Europa, América Latina e na América do Norte.

Os 657 participantes eram pacientes não tratados (HIV-1 RNA ≥ 500 cópias por mL) com taxa de filtração glomerular estimado de pelo menos 30 mL/min. Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B ou da hepatite C foram permitidos. Os participantes foram aleatoriamente alocados (1:1) para receber a combinação oral em dose fixa de bicitegravir 50 mg, entricitabina 200 mg, e tenofovir alafenamida 25 mg ou dolutegravir 50 mg co-formulada com entricitabina 200 mg e tenofovir alafenamida 25 mg, com placebo correspondente, uma vez por dia, durante 144 semanas.

Não foi observada resistência ao tratamento a qualquer medicamento em estudo. Incidência e gravidade dos EAs foram similares entre grupos e poucos participantes interromperam o tratamento (5 [2%] de 320 no bicitegravir grupo e 1 [$<1\%$] 325 no grupo dolutegravir). Os EAs relacionados a drogas foram menos comuns no grupo bicitegravir do que no grupo dolutegravir (57 [18%] de 320 vs 83 [26%] de 325, $p=0,022$).

Sax et al (2017) (37)

Este estudo está registrado no ClinicalTrials.gov, número NCT02397694. Trata-se de um ECR, duplo-cego, fase 2, que incluiu pacientes adultos não tratados previamente (com idade de ≥ 18 anos) com infecções pelo HIV-1 de 22 centros ambulatoriais nos EUA.

Os pacientes elegíveis tinham taxas de RNA HIV-1 de pelo menos 1000 cópias/mL, contagem de CD4 de pelo menos 200 células/ μL , taxas de filtração glomerular estimadas de pelo menos 70 mL/minuto, e genótipos HIV-1 mostrando sensibilidade à entricitabina e ao tenofovir. Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B ou hepatite C foram excluídos, além daqueles que tiveram novas condições de diagnóstico de AIDS dentro de 30 dias após a triagem, ou estavam grávidas.

Na semana 24, 63/65 (96,9%) dos pacientes do grupo bicitegravir tinham cargas de RNA HIV-1 < 50 cópias/mL em comparação com 31/33 (93,9%) no grupo dolutegravir (diferença ponderada 2,9%), demonstrando a não-inferioridade do regime com bicitegravir.

Os EAs do tratamento emergente foram relatados por 55/65 (85%) dos participantes do grupo bicitegravir contra 22/33 (67%) no grupo dolutegravir. Os mais comuns foram a diarreia 8/65 (12%) contra 4/33 (12%) e náusea 5/65 (8%) contra 4/33 (12%). Um participante tomando bicitegravir plus entricitabina e tenofovir descontinuou o tratamento por causa de EA relacionado a drogas (urticária) após semana 24. Não ocorreram mortes graves relacionadas ao tratamento.

Sax et al (2020) (39)

Este estudo (GS-US-380-4030) está registrado no ClinicalTrials.gov, número NCT03110380. Trata-se de um ECR, multicêntrico, duplo-cego, controlado ativamente e de não-inferioridade que incluiu 565 pacientes adultos (≥ 18 anos)

virologicamente suprimidos com regime de DTG mais F/TDF ou F/TAF (taxas de RNA HIV-1 < 50 cópias/mL), com ou sem resistência prévia documentada, alocados aleatoriamente (1:1) para mudar para B/F/TAF (n. 284 no grupo BIC) ou DTG+F/TAF (n. 281 no grupo DTG) uma vez por dia durante 48 semanas, cada um com placebo correspondente.

Todos os participantes deveriam estar virologicamente suprimidos durante ≥ 6 meses antes da triagem (com resistência NRTI documentada/suspeita) ou ≥ 3 meses antes da triagem (sem resistência NRTI documentada/suspeita) no DTG mais F/TDF ou F/TAF. Todas os pacientes tinham taxas de filtração glomerular ≥ 30 mL/minuto. Pacientes co-infectados pelo vírus da hepatite B ou C foram permitidos no estudo.

Na semana 48, o regime de tratamento com B/F/TAF não foi inferior ao regime de tratamento com DTG+F/TAF, pois 0,4% (1/284) vs 1,1% (3/281), diferença -0,7% apresentaram taxas de RNA HIV-1 ≥ 50 cópias/mL. Não houve diferenças significativas na eficácia entre participantes com suspeita ou confirmação prévia de resistência ao NRTI (n=138).

Wohl et al (2019) (43)

Trata-se de um ECR, fase 3 multicêntrico, duplo-cego, controle-ativo e de não-inferioridade de 48 semanas de seguimento (registrado no ClinicalTrials.gov, número NCT02607930). O estudo foi feito em 122 centros ambulatoriais em nove países. Foram incluídos 739 participantes adultos (com idade de ≥ 18 anos) vivendo com HIV que estavam virgens de tratamento e HLA-B*5701 negativo, não apresentava infecção pelo vírus da hepatite B e tinha uma taxa de filtração glomerular estimado de pelo menos 50 mL/min.

Na semana 96, bictegravir, entricitabina, e tenofovir alafenamida era não-inferior ao dolutegravir, abacavir e lamivudine, com 276 (88%) dos 314 participantes do grupo bictegravir contra 283 (90%) dos 315 participantes do grupo dolutegravir que alcançaram o RNA HIV-1 com menos de 50 cópias por mL (diferença -1,9%; IC 95% -6,9 a 3,1).

Nenhum participante foi descontinuado devido a EAs no grupo bictegravir em comparação com cinco (2%) de 315 no grupo dolutegravir. Eventos adversos relacionados a drogas foram relatados para 89 (28%) participantes no grupo bictegravir e 127 (40%) no grupo dolutegravir.

Stellbrink et a (2019) (42)

Este estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov, número NCT02607956. Trata-se de um ECR, duplo-cego, multicêntrico, de controle ativo, fase 3 e de não-inferioridade. Participaram do estudo pacientes de 126 centros ambulatoriais em dez países.

Foram incluídos 657 e randomicamente foram alocados (1:1) para receber bictegravir 50 mg, entricitabina 200 mg e tenofovir alafenamida 25 mg (o grupo bictegravir n. 327) ou para receber dolutegravir 50 mg com entricitabina co-

formulada 200 mg e tenofovir alafenamida 25 mg (o grupo dolutegravir n. 330), cada um com placebo correspondente, uma vez por dia, durante 144 semanas.

Todos os pacientes eram adultos (com idade ≥ 18 anos) com HIV-1, virgens de tratamento e que tinham uma taxa estimada de filtração glomerular de pelo menos 30 mL/min e sensibilidade à entricitabina e tenofovir. Pessoas com infecção crônica por hepatite B ou C, ou ambas, e aqueles que já tinham usado antivirais anteriormente para profilaxia foram permitidas.

Do total de participantes alocados em cada um dos dois grupos, 320 no grupo bictegravir e 325 no grupo dolutegravir receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo. Na semana 96, a taxa de RNA HIV-1 < 50 cópias/mL foi alcançado por 269/320 (84%) participantes do grupo bictegravir e 281/325 (86%) no grupo dolutegravir (diferença -2,3%, IC 95% -7,9 a 3,2), demonstrando a não-inferioridade do regime bictegravir em comparação com o regime dolutegravir.

Síntese quantitativa – Meta-análise

Os resultados das meta-análises que foram realizadas nesse relatório para complementar as informações apresentadas pelo demandante acerca da segurança e eficácia do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida estão apresentadas através dos gráficos de *Forest Plot*, mostrados nas Figuras 3, 4 e 5.

O *software* utilizado para realização das meta-análises foi o RevMan 5.4.1 da Cochrane. Foram utilizados o método de Mantel-Haenszel ou de Peto *odds ratio* e análise por modelos de efeito fixo ou randômico, a depender do número de eventos e da heterogeneidade dos estudos incluídos.

Para o desfecho de segurança, uma meta-análise que combinou os resultados de nove estudos (ECR ou análise integrada de ECR) e um total de 5.625 participantes (Figura 3), foi realizada pelo método de Peto *odds ratio* considerando que em três estudos, em pelo menos um dos braços, o número de eventos reportados foi igual a zero. O modelo de análise foi o fixo. A proporção de eventos no grupo bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida foi de 36 casos em 2823 pacientes tratados (1,3%) e no grupo comparador, 44 casos em 2.802 (1,5%).

Os resultados da meta-análise sugerem que o uso de bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida em pacientes adultos HIV-1 foi associado a uma razão de chance (OR) de 0,81 (IC 95%: 0,52 – 1,27) de descontinuação do tratamento por causa de EA medicamentoso. Em média, o uso bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida pode reduzir em 19% o risco de descontinuação do tratamento por causa de EAs relacionado ao medicamento. No melhor cenário, a redução pode chegar a 48%, mas no pior cenário pode aumentar o risco em 27%. A heterogeneidade foi baixa (33%).

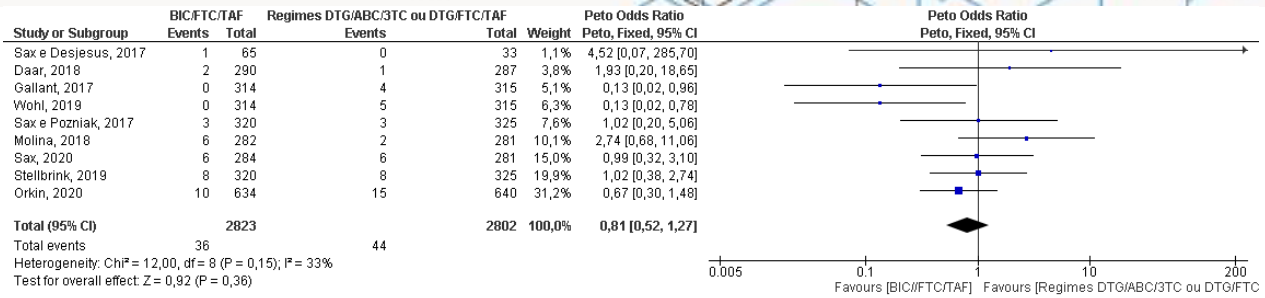


Figura 3. Descontinuação do tratamento por evento adverso ou morte associado aos medicamentos

Está demonstrado pela meta-análise (Figura 3) que o regime de tratamento de pacientes adultos HIV-1 com bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida, em termos de segurança, não é inferior aos demais regimes de tratamento. Não houve diferença no que se refere a sua segurança, avaliada como taxas de eventos adversos e descontinuação do tratamento droga relacionado ou morte.

Para o desfecho de eficácia, uma outra meta-análise combinou os resultados de nove estudos (ECR ou análise integrada de ECR) e um total de 6.061 participantes, considerando como medida a taxa de supressão virológica, avaliado pela proporção de indivíduos com taxa de HIV-1 RNA ≤ 50 cópias/mL em até 48 semanas (Figura 4).

A meta-análise foi realizada pelo método de Mantel-Haenszel utilizando modelos de efeito randômico de modo a considerar possível heterogeneidade, sobretudo em termos de tratamentos prévios ou não, regimes de tratamento na linha de base, sexo, etnia e idade dos pacientes. A medida do tamanho do efeito foi estimada a partir do Risco Relativo (RR).

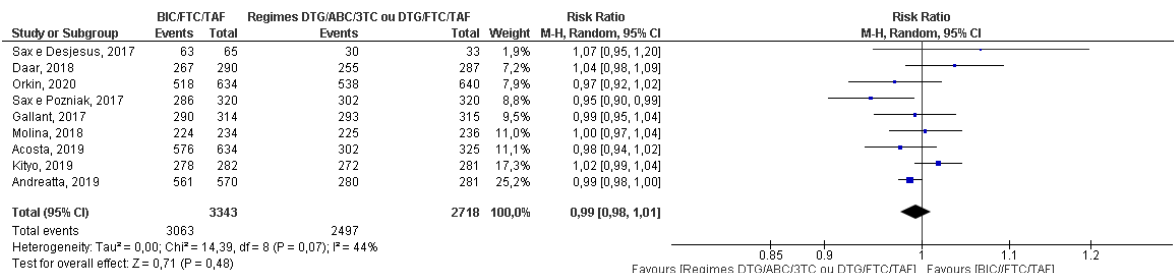


Figura 4. Supressão virológica por até 48 semanas avaliado como n. de indivíduos com taxa de HIV-1 RNA menor ou igual a 50 cópias/mL.

A proporção de pacientes mantidos suprimidos virológicamente com taxa de RNA HIV-1 ≤ 50 cópias/mL por até 48 semanas no grupo regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir foi de 3.063 casos de um total de 3.343 pacientes tratados (91,6%). No grupo comparador, a proporção foi de 2.497 casos de um total de 2.718 pacientes tratados com outros regimes ou mantido aqueles da linha de base (91,8%).

Os resultados da meta-análise sugerem que o uso do regime de tratamento com o bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida em pacientes adultos HIV-1 está associado a um risco relativo (RR) de 0,99 (IC 95%: 0,98 – 1,01) de manutenção de supressão virológica, mantendo os pacientes com taxas de RNA HIV-1 ≤ 50

copias/mL por até 48 semanas de tratamento. No melhor cenário possível, a probabilidade da supressão virológica ocorrer é de não mais do que 1%. A heterogeneidade foi baixa (44%).

Portanto o regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir em termos de eficácia para supressão virológica e manutenção de taxas de RNA HIV-1 ≤ 50 copias/mL por até 48 semanas, também não é inferior aos demais regimes de tratamento.

A última meta-análise realizada para esse relatório combinou os resultados de 10 estudos (ECR ou análise integrada de ECR), que analisou um total de 6.125 participantes, para estimar a magnitude combinada do efeito do uso de regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir na manutenção da supressão virológica de pacientes adultos HIV-1. Este desfecho considerou a proporção de indivíduos com taxa de HIV-1 RNA ≥ 50 copias/mL após pelo menos 12 semanas de tratamento (Figura 5).

A meta-análise também foi realizada pelo método de Mantel-Haenszel utilizando modelos de efeito randômico de modo a considerar possível heterogeneidade sobretudo em termos de tratamentos prévios ou não, regimes de tratamento na linha de base, sexo, etnia e idade dos pacientes. A medida do tamanho do efeito foi estimada a partir do Risco Relativo (RR).

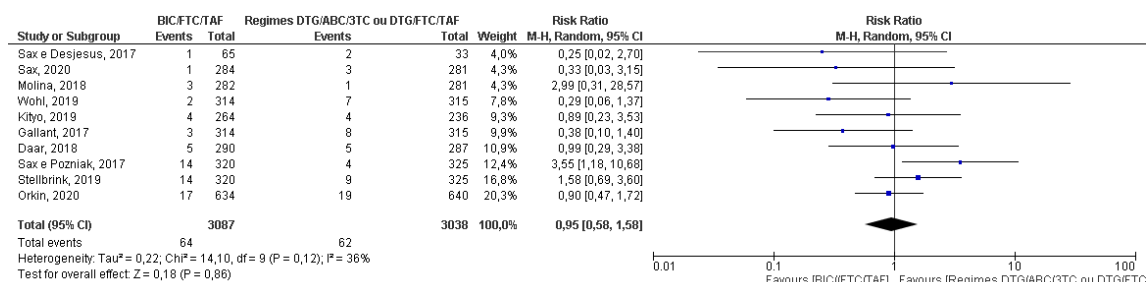


Figura 5. Supressão virológica avaliada como n. de indivíduos com taxa de HIV-1 RNA ≥ 50 copias/mL após pelo menos 12 semanas de tratamento.

A proporção de pacientes que apresentaram taxas de RNA HIV-1 ≥ 50 copias/mL após 12 semanas ou mais no grupo regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir foi de 64 casos de um total de 3.087 pacientes tratados (2,1%). No grupo comparador, a proporção foi de 62 casos de um total de 3038 pacientes tratados com outros regimes ou mantido aqueles da linha de base (2,0%).

Os resultados da meta-análise sugerem que o uso do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir em pacientes adultos HIV-1 está associado a um risco relativo (RR) de 0,95 (IC 95%: 0,98 – 1,01) dos pacientes apresentarem taxas de RNA HIV-1 ≥ 50 copias/mL após pelos menos 12 semanas de tratamento.

Em média, o uso de regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir reduziu em 5% o risco do paciente apresentar taxas de RNA HIV-1 ≥ 50 copias/mL após pelo menos 12 semanas de tratamento. No melhor

cenário a redução do risco pode chegar a até 42%, mas no pior cenário o uso do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir pode aumentar esse risco em 58%. A heterogeneidade foi baixa (36%).

Cabe destacar que em todos os estudos incluídos nas meta-análises, o percentual de diferença admitido como pressuposto para definir a não-inferioridade do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir foi de não mais do que 4% em relação aos comparadores. Portanto, o regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir em termos de segurança e eficácia considerado os três desfechos analisados, não foi inferior aos demais regimes de tratamento.

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

A manutenção da supressão virológica foi considerado pelo demandante como um dos principais efeitos desejáveis do uso do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir, razão pela qual foi considerado como principal desfecho entre os estudos selecionados e incluídos na revisão.

Estudo sugere que a mudança de um regime com *booster* de IP para BIC/FTC/TAF manteve a supressão viral sem desenvolvimento de resistência ou efeitos tóxicos não gerenciáveis. Assim, a combinação de dose fixa de BIC/FTC/TAF apresenta-se como um regime eficaz e bem tolerado para o tratamento inicial e contínuo da infecção pelo HIV-1, oferecendo simplificação do regime(31).

Desfecho 1

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas (margem de não-inferioridade de 4%). Na semana 48, a proporção de pacientes suprimidos virológicamente com ≥ 50 cópias/mL de RNA HIV-1 foi similar entre os grupos (2% em cada grupo). Considerando que a diferença entre os grupos foi de -0,0% (IC 95,002%: -2,5 a 2,5; p-valor=1,00), a combinação de dose fixa de BIC/FTC/TAF foi considerada não inferior à terapia com *booster* de IP para manutenção da supressão virológica(31).

Os resultados da meta-análise sugerem que o uso do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir em pacientes adultos HIV-1 está associado a um risco relativo (RR) de 0,95 (IC 95%: 0,98 – 1,01) dos pacientes apresentarem taxas de RNA HIV-1 ≥ 50 copias/mL após 12 semanas de tratamento.

Em média, o uso do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir reduziu em 5% o risco do paciente apresentar taxas de RNA HIV-1 ≥ 50 copias/mL após pelo menos 12 semanas de tratamento. No melhor cenário, a redução do risco pode chegar até 42%, mas no pior cenário o uso do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir pode aumentar esse risco em 58%. A heterogeneidade foi baixa (36%).

Outro desfecho de eficácia considerou a proporções de pacientes com <50 cópias/mL de RNA HIV-1, <20 cópias/mL de RNA HIV-1 e variação da contagem de células CD4 a partir do *baseline* até semana 48. As diferenças nas proporções de pacientes com <50 cópias/mL de RNA HIV-1 em 48 semanas não foram significativas. Adicionalmente, 86% e 85% dos pacientes dos grupos BIC e IP, respectivamente, apresentaram <20 cópias/mL de RNA HIV-1 (diferença: 1,2% [IC 95%: -4,7 a 7,1]; p-valor=0,73). Os achados reportados nesse estudo foram confirmados pela meta-análise(31).

A meta-análise realizada pelo grupo elaborador, combinando as estimativas de efeito reportadas pelos 9 estudos incluídos, sugere que o uso do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir em pacientes adultos HIV-1 está associado a um risco relativo (RR) de 0,99 (IC 95%: 0,98 – 1,01) de manutenção de supressão virológica, mantendo os pacientes com taxas de RNA HIV-1 \leq 50 cópias/mL por até 48 semanas de tratamento. No melhor cenário possível, a probabilidade da supressão virológica ocorrer não é maior do que 1%. A heterogeneidade foi baixa (44%).

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

O principal efeito indesejável considerado pelos demandantes relativos ao uso de regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir tem a ver com a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos graves que podem resultar na necessidade de descontinuação do tratamento, devido principalmente a toxicidade renal, relacionada ao uso do medicamento.

Desfecho 1

Os desfechos de segurança foram incidência de EAs e variação a partir do *baseline* até a semana 48 na creatinina sérica, nos parâmetros da função renal e nos parâmetros lipídicos em jejum.

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

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

A incidência de EAs graves foi semelhante entre os grupos e os EAs relacionados ao tratamento foram mais comuns nos pacientes do grupo BIC que no grupo IP. Dois pacientes, um em cada grupo, morreram durante o estudo, mas nenhuma das mortes foi considerada relacionada ao tratamento. As anormalidades laboratoriais de graus 3 ou 4 foram reportadas por 16% e 29% dos pacientes dos grupos BIC e IP, respectivamente. Não foram reportados casos de tubulopatia proximal ou síndrome de Fanconi no estudo.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

Para a avaliação da qualidade das evidências, o demandante utilizou a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁷ e para todos os desfechos analisados, a qualidade foi considerada baixa, devido a problemas nos domínios risco de viés e evidência indireta, todos julgados como grave.

Na avaliação dos elaboradores deste relatório, também utilizando o GRADE (Tabela 8), a confiança no conjunto das evidências por desfecho analisado foi considerada baixa. Para o desfecho de segurança avaliado com casos de descontinuação do tratamento por toxicidade e eventos adversos medicamento-relatado ou morte (variação de 12 semanas para 144 semanas) a confiança foi considerada muito baixa, devido principalmente a problemas relacionados a risco de viés, inconsistência e imprecisão.

⁷ Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

Tabela 8. Perfil de evidências GRADE (V2)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Bictegravir	Regimes contendo DTG, DRV, ABC, 3TC, FTC, TAF, R, COBI ou ATV Booster	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Supressão virológica por até 48 semanas. (seguimento: média 48 semanas; avaliado com: Número de indivíduos com taxa de RNA viral HIV-1 menor ou igual a 50/mL.)

9	ensaios clínicos randomizados	grave _{a,b}	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	3063/3343 (91.6%)	2497/2718 (91.9%)	RR 0.99 (0.98 para 1.01)	9 menos por 1.000 (de 18 menos para 9 mais)	⊕⊕○○ ○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	----------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	-------------------	-------------------	------------------------------------	---	--------------------	---------

Supressão virológica por no mínimo 12 semanas (seguimento: variação 12 semanas para 144 semanas; avaliado com: Número de indivíduos com taxa de RNA viral HIV-1 maior ou igual a 50 cópias/mL)

10	ensaios clínicos randomizados	grave _{a,b}	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	64/3087 (2.1%)	62/3038 (2.0%)	RR 0.95 (0.58 para 1.58)	1 menos por 1.000 (de 9 menos para 12 mais)	⊕⊕○○ ○ BAIXA	CRÍTICO
----	-------------------------------	----------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	---	--------------------	---------

Toxicidade (seguimento: variação 12 semanas para 144 semanas; avaliado com: Casos de descontinuação do tratamento por eventos adversos medicamento-relatado ou morte)

9	ensaios clínicos randomizados	grave _{a,b,d}	grave ^c	não grave	grave ^e	nenhum	36/2823 (1.3%)	44/2802 (1.6%)	RR 0.81 (0.52 para 1.27)	3 menos por 1.000 (de 8 menos para 4 mais)	⊕○○○ ○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	--	--------------------------	---------

IC: Intervalo de Confiança; RR: Risco Relativo

Explicações

- a. Problemas no sigilo da alocação e no cegamento dos pacientes e avaliadores do desfecho
- b. Pelo menos um estudo é análise integrada de pelo menos outros dois outros ECR que não foram recuperados para subsidiar o julgamento do risco de viés.
- c. Os estudos incluídos apontam em diferentes direções, tanto a favor como também contra a intervenção
- d. Diferentes critérios utilizados para a classificação da severidade do evento adverso e para a definição de casos de descontinuação do tratamento relacionado aos medicamentos
- e. São relativamente grandes os intervalos de confiança dos estudos incluídos para este desfecho

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Considerando que a mudança de um regime com *booster* de IP para BIC/FTC/TAF manteve a supressão viral sem desenvolvimento de resistência ou efeitos tóxicos não gerenciáveis, a combinação de dose fixa de BIC/FTC/TAF pode oferecer mais benefícios do que risco, uma vez que a evidência sugere tratar-se de um regime eficaz e bem tolerado para o tratamento inicial e contínuo da infecção pelo HIV-1, oferecendo simplificação do regime.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

O demandante não recuperou informações nas bases previamente definidas, acerca dos desfechos de ordem econômica relativas ao uso de regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir nas populações analisadas, e que atendessem aos critérios de elegibilidade. Replicamos as estratégias de busca e ampliamos para o Embase, mas também não recuperamos nenhum documento que atendessem aos critérios de elegibilidade.

7.1 Avaliação econômica

A análise econômica conduzida pelo demandante baseou-se em um modelo de custo-minimização para avaliar os custos relacionados ao tratamento com um regime incluindo regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir em um horizonte temporal de um ano na perspectiva do SUS. Não foram consideradas taxas para os ajustes econômicos, tendo em vista o curto horizonte temporal da análise. A opção pelo delineamento da análise está adequada, considerando o pressuposto de que não existe diferenças em termos de eficácia entre as intervenções analisadas.

A intervenção adotada pelo demandante foi o BIC/FTC/TAF, comparado com esquemas de tratamento que contenham DRV. Para esses esquemas consideraram os tratamentos: TDF + 3TC + DRV/r; Zidovudina (AZT) + 3TC + DRV/r; ABC + 3TC + DRV/r.

Os regimes posológicos dos tratamentos considerados na análise foram pertinentes e incluíram regimes atualmente recomendados e utilizados no SUS, à saber:

- **Regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir:** 1 comprimido por dia.
- **TDF + 3TC + DRV/r:** 300mg de TDF + 300mg de 3TC + 1200mg de DRV + 100mg de RTVao dia.
- **AZT + 3TC + DRV/r:** 600mg de AZT + 300mg de 3TC + 1200mg de DRV + 100mg de RTVao dia.
- **ABC + 3TC + DRV/r:** 600mg de ABC + 300mg de 3TC + 1200mg de DRV + 100mg de RTVao dia.

A população alvo da análise foram os pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1 virológicamente suprimidos e com doença renal crônica (estimativa da taxa de filtração glomerular < 90 mL/min/1,73m²).

Apenas os custos diretos associados a infecção por HIV consideraram, principalmente, a TARV, os custos de hospitalização, custos ambulatoriais e de consultas primárias, e de diagnóstico, bem como, o acompanhamento dos EAs foram considerados na análise. Apenas os EAs infarto agudo do miocárdio (IAM), enxaqueca, diarreia e icterícia.

Para o custo de regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir, o demandante considerou o preço de R\$ 526,61 por caixa contendo 30 comprimidos. Para os demais itens, o demandante considerou o preço praticado nas compras atuais realizadas pelo serviço público. Os custos mensais por regime de tratamento adotados são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Custos mensais dos tratamento considerados nas análises econômicas.

Regimes de tratamento	Preço por comprimido	Custo mensal
bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida 1 comprimido por dia	R\$ 17,55	R\$ 526,50
TDF + 3TC + DRV/r 300mg de TDF + 300mg de 3TC + 1200mg de DRV + 100mg de RTV ao dia	TDF 300mg 3TC 150mg DRV 600mg RTV 100mg	R\$ 1,04 R\$ 0,62 R\$ 6,26 R\$ 0,98 R\$ 494,40
AZT + 3TC + DRV/r 600mg de AZT + 300mg de 3TC + 1200mg de DRV + 100mg de RTV ao dia	AZT 300mg + 3TC 150mg	R\$ 1,10 R\$ 500,40
ABC + 3TC + DRV/r 600mg de ABC + 300mg de 3TC + 1200mg de DRV + 100mg de RTV ao dia	ABC 300mg	R\$ 1,55 R\$ 564,55

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

Para os demais tratamentos incluídos na análise, também foram considerados os custos referentes às últimas compras públicas. O custo do tratamento com regimes contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir por comprimido foi estimado em R\$ 17,55 (custo mensal de R\$ 526,50). Entre os demais medicamentos, o de menor preço foi o 3TC 150mg (R\$ 0,62) e o de maior preço foi o DRV 600mg (R\$ 6,26).

Considerando os regimes terapêuticos analisados, os custos mensais do tratamento para os demais regimes de tratamento foram estimados em: R\$ 494,40 para o regime TDF + 3TC + DRV/r; R\$ 500,40 para o regime AZT + 3TC + DRV/r e R\$ 564,55, para o regime ABC + 3TC + DRV/r.

Observou-se uma pequena diferença entre os custos imputados pelo demandante no modelo de análise de custo-minimização em relação ao custo anual do tratamento com o uso do regime contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir. Se o custo mensal do tratamento com o medicamento é de R\$ 526,50, o custo anual será de R\$ 6.318,00 e não

de R\$ 6.407,11 como descrito na análise. Diferenças foram observadas também em relação aos demais regimes de tratamento.

Os custos relativos ao manejo dos eventos adversos foram adequadamente referenciados e apresentados no anexo 8 do Dossiê apresentado pelo demandante, utilizando técnica de microcusteio.

O Quadro 6 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação do grupo avaliador em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado, considerando o pressuposto de que não existe diferenças de eficácia ou de efetividade entre as intervenções analisadas.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir comparado a regimes com TDF + 3TC + DRV/r ou AZT + 3TC + DRV/r ou ABC + 3TC + DRV/r	Com exceção do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir, os demais regimes têm sido utilizados no SUS. Portanto, adequado.
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica (estimativa da taxa de filtração glomerular < 90 mL/min/1,73m ²).	Alguma ressalva deverá ser feita em relação a população de pacientes pediátricos, para os quais, parece não ter sido recuperadas evidências científicas para os desfechos analisados.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Desfechos econômicos	Adequado, tendo em vista a opção pela análise de custo-minimização.
Horizonte temporal	1 ano	Considerando tratar-se de um problema de saúde crônico, o horizonte temporal poderia ter sido de pelo menos 3 anos, ainda que para um estudo de custo-minimização.
Taxa de desconto	Não aplicado	Adequado para o horizonte temporal.
Perspectiva da análise	SUS	Embora não estivesse claro se no nível federal ou não, a perspectiva da análise está adequada.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Proporção de eventos	Adequada
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos com os regimes de tratamento e manejo dos eventos adversos. Utilizou para alguns itens de custo a técnica de micro custeio.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Custo-minimização	Adequado
Pressupostos do modelo	Além dos pressupostos relacionados aos custos das intervenções e do manejo dos eventos adversos, foram apresentados pressupostos assumidos no modelo relativos aos regimes de tratamento e seguimento dos pacientes, bem como das probabilidades de ocorrência de	Adequados e devidamente referenciados.

	determinados eventos adversos. O acompanhamento dos pacientes foi baseado no PCDT de HIV	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Não foi realizada.	Poderia ter considerado a variação de custos, ainda que esta variação tenha sido estimada de forma arbitrária, ou ainda considerando cenários alternativos com diferentes percentuais de pacientes submetidos ao regime como regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir, ou ainda, considerando o <i>market share</i> do medicamento.

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante.

Os resultados da análise econômica (Tabela 10) sugerem que o regime de tratamento com BIC/FTC/TAF está associado a um incremento de custos quando comparado aos esquemas de TDF + 3TC + DRV/r (+3,5%) e AZT + 3TC + DRV/r (+ 2,8%). Entretanto, quando comparado a ABC + 3TC + DRV/r, possui um resultado *cost-saving* (-8,9%). Uma vez que a análise teve um horizonte temporal de apenas um ano e não foram feitas análises de sensibilidade, não é possível avaliar se esta economia e/ou os incrementos e custos permanecerão constantes.

Tabela 10. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

Tecnologia	Custo anual de tratamento	Custo anual de acompanhamento	Custo com o manejo dos EAs	Custo total	Custo incremental Vs Regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir
Regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir	R\$ 6.407,11	R\$ 177,46	R\$ 23,17	R\$ 6.607,74	-
TDF + 3TC + DRV/r	R\$ 6.015,20	R\$ 204,83	R\$ 153,80	R\$ 6.373,83	R\$ 233,91 (3,5%)
AZT + 3TC + DRV/r	R\$ 6.088,20	R\$ 177,46	R\$ 153,80	R\$ 6.419,46	R\$ 188,28 (2,8%)
ABC + 3TC + DRV/r	R\$ 6.868,70	R\$ 177,46	R\$ 153,80	R\$ 7.199,96	- R\$ 592,22 (8,9%)

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante.

O preço dos medicamentos, assim como do manejo do evento adverso IAM foram os principais fatores de impacto nos custos de tratamento, segundo revelou a análise de sensibilidade determinística (Gráfico de Tornado) feita pelo demandante.

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada análise do impacto orçamentário (AIO) pelo demandante, que assumiu como pressuposto que se os pacientes que continuam em regimes de tratamento utilizando darunavir (DRV) e não realizaram *switch* para regimes de tratamento utilizando DTG, continuariam utilizando esquemas terapêuticos com DRV no futuro. Isso faz com que o comparador dessa análise seja um ponderado dos esquemas contendo DRV.

A determinação da população elegível na AIO (8) foi estimada pelo método epidemiológico e considerou o número de pacientes elegíveis ao tratamento com regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir. Sabendo que além de escassas, pode existir divergência entre os registros públicos e os valores apresentados em outras

fontes de informações, o demandante buscou alternativas para cálculo da população elegível. No modelo proposto, o tratamento inicia com o número de pacientes em TARV em 2020, segundo o relatório de monitoramento clínico do HIV(29). A partir desse quantitativo de pacientes, o demandante aplicou o percentual de 8,67% sobre aqueles que estão em esquemas terapêuticos utilizando DRV.

Diante da ausência de informações específicas acerca dos percentuais para os tratamentos AZT + 3TC + DRV/r e ABC + 3TC + DRV/r, no relatório de monitoramento, o demandante considerou a criação de uma categoria denominada “outros”, dividida em 6 tratamentos possíveis. Com isso, a soma dos dois tratamentos contendo DRV foi estimada em 4,67%. Excluindo-se 8% de pacientes que possuem tuberculose e HIV e, sobre esse total, aplicando 6,4% referente aos pacientes com insuficiência renal crônica, o demandante estimou a população para a análise do impacto orçamentário conforme descrito na Tabela 11 (44).

Tabela 11. População elegível para o Impacto Orçamentário.

Parâmetros	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Paciente com HIV em TARV	694.391	728.810	762.419	794.703	824.897	3.805.220
Pacientes elegíveis ao switch de DRV	60.181	63.164	66.076	68.874	71.491	329.786
Paciente coinfectados com Tuberculose (-8%)	4.814	5.053	5.286	5.510	5.719	26.382
Pacientes com insuficiência renal	3.543	3.719	3.891	4.055	4.209	19.417
População elegível	3.543	3.719	3.891	4.055	4.209	19.417

HIV: Vírus da imunodeficiência humana; TARV: Terapia antirretroviral; DRV: Darunavir.

Fonte: AIO realizada pelo demandante

O demandante estimou o tamanho da população de interesse para a AIO em 19.417 pacientes adultos portadores de doença renal crônica vivendo com o HIV-1 em cinco anos (média de 3.883/ano).

O demandante considerou uma taxa de difusão bastante razoável e estimou uma cota de participação de mercado para o regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir de 10% de participação no primeiro ano, aumentando 10% ao ano, finalizando a análise com 50% de participação do mercado.

De acordo com os cálculos do demandante, o impacto orçamentário estimado, resultante da incorporação do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir para o tratamento de pacientes adultos, resultou em um custo anual exatamente igual ao longo de 5 anos do horizonte temporal da análise (2021 = R\$ 23.416.891; 2022 = R\$ 24.577.591; 2023 = R\$ 25.710.996; 2024 = R\$ 26.799.704 e 2025 = R\$27.817.911) tanto para o cenário atual quanto para o cenário projetado, o que resultou em zero de custo incremental (R\$ 0,00).

O custo anual considerado para os esquemas de tratamento contendo DRV foi estimado pelo demandante em R\$ 6.608,53. O demandante não realizou análise de cenários alternativos.

Importante destacar que a AIO apresenta algumas incertezas que comprometem a qualidade e a confiança nas estimas do impacto orçamentário da incorporação do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir, impossibilitando, inclusive, a replicação da análise devido à falta maiores detalhes acerca da metodologia adotada pelo demandante.

O modelo utilizado pelo demandante parece ter considerado apenas os tratamentos de pacientes adultos infectado por HIV-1, supostamente deixando de considerar os pacientes pediátricos, como população prevista na demanda, como indicação de uso do medicamento. Há de se considerar a possibilidade de diferenças na incidência e prevalência da infecção pelo HIV-1, bem como da tuberculose e insuficiência renal, que podem apresentar variações de acordo com a idade. Além disso, os custos atribuídos aos tratamentos podem estar subestimados.

A principal limitação do estudo realizado pelo demandante diz respeito à estimativa da população-alvo, que incluiu apenas a população adulta e aqueles em uso de dolutegravir (DTG), independentemente das combinações utilizadas como potenciais beneficiados pelo regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir. A falta de dados epidemiológicos mais precisos relacionados a incidência e prevalência de doença renal entre os pacientes adultos e pediátricos que vivem com HIV-1 em uso de TARV pode ter subestimado a população-alvo. Não ficou claro se a projeção anual da população de interesse levou em consideração, ao longo do horizonte temporal de 5 anos, as taxas de incidência e de mortalidade da doença.

Outro ponto a destacar diz respeito ao próprio método utilizado para a AIO, que pode não ter sido adequado, razão pela qual resultou em estimativas anuais de custo iguais em ambos os cenários analisados e que pode ter comprometido completamente a AIO. Portanto, diante dessas limitações a análise de impacto orçamentário não deve ser considerada adequada, motivo pela qual se fez necessário a realização, neste Relatório, de uma nova análise, assumindo os mesmos pressupostos assumidos no modelo apresentados pela demandante, mas incluindo cenários alternativos e utilizando metodologia de cálculos distinta daquela utilizada pelo demandante, inclusive, as taxas de incidência e de mortalidade da doença para a estimativa anual da população de interesse. Foram utilizadas alguns parâmetros considerados pelo demandante em sua AIO, porém com revisão da estimativa do tamanho da população alvo ao longo do horizonte temporal de cinco anos, aplicando também as taxas de incidência anual de HIV-1 de 4,8% e de mortalidade por complicações da doença de 11,2%(29,44).

Foram considerados ainda três cenários alternativos, considerando o uso de regime de tratamento contendo bictegravir + entricitabina + tenofovir em 40, 60 e 80% da população alvo, restritos, portanto, aos pacientes HIV-1, portadores de doença renal crônica, estimado pelo método da demanda aferida. Consideramos arbitrariamente uma taxa de 6% de demanda induzida. No cenário de referência, apenas 0,1% dos pacientes eventualmente estariam fazendo uso de regimes com regimes de tratamento contendo bictegravir + entricitabina + tenofovir.

Os seguintes regimes de tratamento foram considerados na AIO: regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir; TDF + 3TC + DRV/r; AZT + 3TC + DRV/r e ABC + 3TC + DRV/r. Os esquemas de tratamento/uso e seus respectivos custos anuais de tratamento foram assim definidos:

- Regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir: 1 comprimido por dia. Custo anual = R\$ 6.407,11
- TDF + 3TC + DRV/r: 300mg de TDF + 300mg de 3TC + 1200mg de DRV + 100mg de RTV ao dia. Custo anual = R\$ 6.015,20
- AZT + 3TC + DRV/r: 600mg de AZT + 300mg de 3TC + 1200mg de DRV + 100mg de RTV ao dia. Custo anual = R\$ 6.088,20
- ABC + 3TC + DRV/r: 600mg de ABC + 300mg de 3TC + 1200mg de DRV + 100mg de RTV ao dia. Custo anual = R\$6.869,70

Foram considerados como custos associados aos tratamentos, os custos relativos ao acompanhamento do paciente em cada um dos regimes e foram extraídos das informações repassadas pelo demandante no dossiê apresentado. Os efeitos adversos considerado na AIO, assim como custos e frequências em cada um dos regimes de tratamento, foram extraídos dos resultados de estudos incluídos pelo demandante no conjunto das evidências clínicas apresentadas, considerando a média dos efeitos adversos leves e moderados.

Em relação aos custos evitados com o uso dos regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir, foi considerado um dos eventos adversos graus 2 ou 3 mais comuns, reportados no único estudo incluído pela demandante, no caso, a diarreia, cuja frequência no grupo de pacientes que recebeu o regime de tratamento contendo bictegravir + entricitabina + tenofovir foi de 8% contra 6% no controle. Os custos médios do evento evitado também foram extraídos da análise econômica apresentada pelo demandante (R\$ 448,03) e o tempo de seguimento, de 48 semanas (0,92 anos).

Partindo-se de uma população de 694.391 pacientes com HIV em TARV em 2021 (na Tabela 11) e aplicando a mesma taxa de 8,66% relativa à proporção de pacientes elegíveis para *switch* com DRV utilizada pelo demandante, chegou-se a uma população de 60.134 pacientes. Para excluir os pacientes portadores de tuberculose, aplicou-se uma taxa de 8% sobre o total de pacientes elegíveis para *switch* com DRV, resultando em um total de pacientes 55.324 pacientes. Em seguida, para estimar a população de pacientes renais e elegíveis para *switch* com DRV, bastou aplicar o percentual de 6,4% relativo à proporção de pacientes renais crônicos. Portanto, estimou-se uma população alvo de 3.541 pacientes no primeiro ano (2021), 3.314 no segundo (2022), 3.101 no terceiro (2023), 2.903 no quarto (2024) e 2.716 no quinto ano (2025), perfazendo um total de 15.575 pacientes em 5 anos.

Os seguintes ajustes econômicos foram aplicados: 4,5% de inflação (IPCA 2020) no primeiro ano e 5% para os demais (arbitrário) e 3% de taxa de desconto (Diretriz Brasileira de AIO). A análise considerou custos evitados e correção de meio ciclo. Os resultados desta AIO são apresentadas nas tabelas a seguir.

O impacto orçamentário no cenário de referência, portanto, com apenas 0,1% dos pacientes utilizando regimes contendo bictegravir + entricitabina + tenofovir foi de R\$ 94.397.890,97 em cinco anos para atender a uma população de 15.575 pacientes, como apresentado na Tabela 12.

Tabela 12. Impacto orçamentário em cinco anos no cenário de referência.

Custo do cenário de referência sem ajustes	R\$ 94.397.890,97
Custo do cenário de referência ajustado para a inflação	R\$ 103.274.220,24
Custo do cenário de referência ajustada para descontos	R\$ 89.259.602,56
Custo do cenário de referência ajustado para inflação e descontos	R\$ 97.632.798,35

Fonte: AIO realizada pelos elaboradores deste Relatório de Recomendação.

O impacto orçamentário incremental sem custos evitados considerando os cenários alternativos comparados ao cenário de referência variou em 5 anos, entre R\$ 1.019.053,71 na comparação do cenário de referência com o cenário alternativo 1 (40% dos pacientes utilizando regimes de tratamento contendo bictegravir + entricitabina + tenofovir) e R\$ 1.359.918,074 na comparação com o cenário alternativo 3 (80% dos pacientes utilizando regime de tratamento contendo bictegravir + entricitabina + tenofovir).

Os resultados do impacto orçamentário, sem custos evitados, na comparação entre os cenários alternativos com o cenário de referência são apresentados nas tabelas abaixo (13, 14 e 15).

Tabela 13. Análise do impacto orçamentário anual e em cinco anos - cenário alternativo 1 vs Cenário de referência.

Anos	Custos	Diferença %
Ano 1	R\$ 280.555,80	1,31%
Ano 2	R\$ 239.961,71	1,18%
Ano 3	R\$ 201.053,50	1,03%
Ano 4	R\$ 165.220,57	0,89%
Ano 5	R\$ 132.262,13	0,75%
Em 5 anos	R\$ 1.019.053,71	1,04%

Fonte: AIO realizada pelos elaboradores deste Relatório

Tabela 14. Análise do impacto orçamentário anual e em cinco anos - cenário alternativo 2 vs Cenário de referência.

Anos	Custos	Diferença %
Ano 1	R\$ 352.864,21	1,64%
Ano 2	R\$ 307.837,96	1,51%
Ano 3	R\$ 265.054,38	1,36%
Ano 4	R\$ 225.560,13	1,21%
Ano 5	R\$ 1.340.459,55	1,07%
Em 5 anos	R\$ 1.261.825,40	1,37%

Tabela 15. Análise do impacto orçamentário anual e em cinco anos - cenário alternativo 3 vs Cenário de referência

Anos	Custos	Diferença %
Ano 1	R\$ 356.982,63	1,7%
Ano 2	R\$ 311.830,70	1,5%
Ano 3	R\$ 268.941,30	1,4%
Ano 4	R\$ 229.342,38	1,2%
Ano 5	R\$ 192.821,74	1,1%
Em 5 anos	R\$ 1.359.918,74	1,39%

Fonte: AIO realizada pelos elaboradores deste Relatório

Quando considerados os custos evitados, uma pequena variação nos percentuais de impacto orçamentário, com incremento de custo entre 0,6 e 0,11%, é observado em todas as comparações realizadas entre os cenários alternativos e o de referência. Na comparação entre o cenário alternativo 1 com o cenário de referência, a diferença relativa passa de 1,04% (sem custos evitados) para 1,10 (com custos evitados). No cenário alternativo 2, a diferença passa de 1,37 (sem custo evitados) para 1,46% (com custos evitados) e no cenário alternativo 3, passa de 1,39% (sem custos evitados) para 1,51% (com custos evitados).

Portanto, diferentemente da conclusão da AIO apresentada pelo demandante, é possível que a incorporação do regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir implique sim em um impacto orçamentário incremental, mesmo considerando os possíveis custos evitáveis.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Com relação as agências de ATS, as agências da Austrália e do Canadá recomendaram a incorporação do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida em seus respectivos sistemas de saúde, porém, apenas para pacientes adultos, independente de terem ou não doença renal crônica.

Ambas as Agências da Austrália^{8,9} consideraram pelo menos dois ensaios clínicos randomizados controlados incluindo pacientes sem tratamento prévio com HIV-1, que demonstraram que o BIC/FTC/TAF não foi inferior ao abacavir/dolutegravir/lamivudina (ABC/DTG/3TC) e ao DTG + FTC/TAF na supressão virológica (HIV-1 RNA < 50 cópias/mL) na semana 48. Consideraram também que em outros em três ensaios clínicos incluindo pacientes tratados previamente com HIV-1 e virológicamente suprimido, o BIC/FTC/TAF não foi inferior à continuação do tratamento com ABC/DTG/3TC, ritonavir (RTV)- ou cobicistat (COBI ou C) - *Booster* de atazanavir (ATV) ou darunavir (DRV) + ou FTC/tenofovir disoproxil

⁸ <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11649D>

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539326/#srrec0567.s3>

fumarate (TDF) ou ABC/3TC, elvitegravir (E)/C/FTC/TAF, (4) E/C/FTC/TDF, ou ATV + RTV + FTC/TDF, em termos da proporção de pacientes que apresentam falha virológica (HIV-1 RNA \geq 50 cópias/mL) na semana 48.

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 *switch* no tratamento de HIV-1 em pessoas adultas e pediátricas, virologicamente suprimidas e com doença renal crônica. A busca foi realizada no dia 17 de junho de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- CliniCalTrials: HIV-1 | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 3, 4. Also searched for Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Human immunodeficiency virus 1;
- Cortellis: Current Development Status (Indication (HIV-1 infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a associação de dose fixa bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida (tecnologia analisada neste relatório de recomendação).

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, detectou-se uma tecnologia para compor o esquema de *switch* no tratamento de HIV-1 em pessoas adultas e pediátricas, virologicamente suprimidas e com doença renal crônica (Quadro 7).

Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento HIV-1 em pessoas virologicamente suprimidas e com doença renal crônica.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para HIV-1 virologicamente suprimido e DRC
Elvitegravir + cobicistate + entricitabina + tenofovir alafenamida	Inibidor de integrase, protease, transcriptase reversa e de CYP3A	Oral	Fase 3 completo	<u>ANVISA/FDA/EMA</u> Sem registro

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

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CYP3A: Citocromo P450, família 3, subfamília A; DRC: Doença renal crônica; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

Associação de dose fixa dos inibidores de transcriptase reversa *entricitabina* (200 mg) e *tenofovir alafenamida* (10 mg), do inibidor do citocromo P450A *cobicistate* (150 mg) e do inibidor de integrase *elvitegravir* (150 mg). Está aprovado

no FDA para o tratamento de HIV-1 em pessoas adultas e pediátricas (> 12 anos) virgens de tratamento ou como *switch* da terapia atual em pessoas virológicamente suprimidas e **sem** doença renal (*clearance* de creatinina <30 ml/min)(45). Na EMA, a aprovação é para o tratamento de HIV-1 em pessoas adultas e pediátricas (>6 anos), incluindo para pessoas com doença renal(46). Não possui aprovação para qualquer indicação na Anvisa(47). Ensaios clínicos fase 3 avaliaram o uso do medicamento em pessoas com infecção por HIV-1 virológicamente suprimidas e sob hemodiálise crônica. Resultados preliminares demonstraram que a tecnologia foi bem tolerada. Outro ensaio clínico fase 3 avaliou o uso na infecção por HIV-1 em pessoas virológicamente suprimidas e com doença renal moderada a grave. Resultados demonstraram que a tecnologia provocou mudanças mínimas na taxa de filtração glomerular(48).

Informação de patente

Pedido de patente para a associação de dose fixa bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida (BR 11 2015 014714 3) foi depositado no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) em dezembro de 2013. A patente foi concedida em dezembro de 2018 e expira em dezembro de 2033(49).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos sugerem que o HIV pode causar doenças renais seja por questões relacionadas a patologia da doença ou pelo uso de TARV(44). Estima-se que a chance de morte em pacientes com HIV e doença renal é cerca de cinco vezes maior que em pacientes com HIV sem este tipo de complicação. Dentre as nefropatias que acometem o paciente com HIV está a doença renal crônica(9–13,19).

O SUS dispõe de esquemas terapêuticos para adultos e crianças e que contemplam a terapia inicial e a terapia de resgate. Especificamente para pacientes com algum tipo de disfunção renal, inclusive doença renal crônica, o PCDT recomenda ajuste de dose de acordo com o medicamento utilizado, e contraindicação ao uso de TDF em pacientes com disfunção renal pré-existente, taxa de filtração glomerular <60 mL/minuto ou insuficiência renal(3,4,7,15).

Como muito pertinentemente argumentou o demandante, entre os ARVs disponíveis no SUS e que não possuem necessidade de ajuste da dose em pacientes com disfunção renal estão os IPs, uma classe de medicamentos que compõe os regimes de TARV no SUS, cujo uso está associado a importantes EAs em longo prazo. Como o HIV deve ser tratado por toda a vida, a ocorrência de toxicidade em tão longo prazo pode limitar a aplicação desta terapia(3,4,6–8,15,50).

O DRV é um dos IPs disponíveis no SUS, que parece apresentar o melhor perfil de segurança renal. Dados do Relatório de Monitoramento Clínico do HIV estimou que 4% dos pacientes com HIV tratados no SUS em 2018 e 2019 recebiam um esquema formado por DRV/r + 3TC + TDF(29). Este esquema, apesar de eficaz, apresenta como principal limitação o uso de TDF, que é contraindicado para pacientes com disfunção renal(3,4,6–8,15,50).

Sendo assim, dentro do contexto da terapia do HIV, a promoção de boa adesão ao tratamento e a falha virológica associada a maior mortalidade, foram considerados importantes aspectos a serem abordados neste Relatório de Recomendação e foi pertinentemente explorado pelo demandante, sobretudo pela possibilidade de utilização de regimes de tratamento com co-formulação em comprimidos únicos, o que poderia diminuir o risco da não adesão seletiva dos componentes presentes nos esquemas de tratamento que utilizam múltiplos comprimidos, para não falar na toxicidade, que acaba por impactar também negativamente na adesão ao tratamento(3,4,6,7,15).

Tanto na análise realizada pelo demandante quanto na avaliação feita pelos elaboradores deste relatório, não foram encontradas diferença com significância clínica ou estatística nas comparações entre o regime de tratamento contendo bictegravir + entricitabina + tenofovir e outros regimes de tratamento disponíveis no SUS em relação à eficácia e segurança para o tratamento de desses pacientes. Os estudos incluídos no PTC testaram diferentes regimes de tratamentos com o regime de tratamento contendo bictegravir + entricitabina + tenofovir e não demonstraram superioridade de um sobre o outro, o que deve ser considerado como uma limitação das evidências.

As evidências clínicas apresentadas pelo demandante, ratificadas pelas meta-análises feitas pelos elaboradores deste relatório incluindo todos os estudos previamente excluídos no dossiê apresentado por ele, sugerem que o uso do regime de tratamento avaliado para pacientes adultos (≥ 18 anos), tratados previamente ou não, suprimidos ou não, é seguro e efetivo para supressão virológica em pacientes com altas taxas de RNA HIV-1 (≥ 500 cópias/mL), ou para manutenção da supressão em paciente em *switch* (≤ 50 cópias/mL) não sendo, portanto, inferior aos regimes de tratamento disponíveis no SUS.

Em razão disso, foi realizada análise de custo–minimização que demonstrou ser o tratamento com regime de contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir possivelmente capaz de poupar recursos, porém com uma diferença de valores pouco expressivos em relação aos demais regimes na comparação. Não foram realizadas análise considerando diferentes cenários possíveis para uma eventual análise de sensibilidade para demonstrar se de fato o bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida como regime de tratamento é mesmo economicamente mais vantajoso do que os regimes de tratamento disponíveis no SUS.

Nas análises de impacto orçamentário, embora o regime de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir não tenha gerado maior economia, não apresentou incremento de custo tão significativo em uma eventual incorporação, na AIO realizada pelos elaboradores deste Relatório, tendo em vista as enormes fragilidades observadas na AIO apresentada pelo demandante.

A incorporação do Bictarvy® como regime de tratamento alternativo pode resultar em um impacto orçamentário incremental em cinco anos entre R\$ 1.019.053,71 e R\$ 1.359.918,74, diferente, portanto, da conclusão da AIO apresentada pelo demandante.

Diante do exposto e considerando que a certeza no conjunto das evidências foi considerada baixa ou muito baixa (desfecho de segurança), devido a problemas observados nos domínios risco de viés, imprecisão e inconsistência, para todos os desfechos avaliados e que ainda existem incertezas nas análises econômicas realizadas pelo demandante, sobretudo em relação a análise de custo-minimização que considerou como um dos EA, o infarto agudo do miocárdio, que de acordo com os estudos incluídos, não é um EA comum na TARV, não foi possível afirmar que o uso do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida como regime de tratamento não é inferior aos regimes de tratamento atual utilizados pelo SUS, considerando a população de pacientes pediátricos ou doentes renais crônicos para os desfechos analisados nestes relatório.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 100ª Reunião Ordinária, no dia 04 de agosto de 2021, por unanimidade, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do bictegravir/entricitabina/tenofovir para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica. Foi considerado a dificuldade de se concluir acerca dos benefícios e da segurança do regime de tratamento proposto frente aos regimes de tratamento já disponíveis no SUS para a população de pacientes pediátricos ou doentes renais crônicos, além da possibilidade de haver um incremento no impacto orçamentário.

12 REFERÊNCIAS

1. (WHO). WHO. HIV/AIDS [Internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Reghine ÉL, Foresto RD KG. HIV-related nephropathy: New aspects of an old paradigm. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.75>
3. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. 2018. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
4. Ministério da Saúde. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES [Internet]. 2018. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e>
5. Tseng A, Hughes CA, Wu J, Seet J, Phillips EJ. Cobicistat Versus Ritonavir: Similar Pharmacokinetic Enhancers But Some Important Differences. *Ann Pharmacother*. 2017 Nov;51(11):1008–22.
6. Brasília: Ministério da Saúde. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - HIV/AIDS.
7. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto, Filipe de Barros Perini, Mayra Gonçalves Aragón, Marcelo Araújo Freitas AEM. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos. 2020; Available from: <https://www.scielo.br/j/ress/a/cPNFd4GWmVZdGWNG8QrCYZC/?lang=pt>
8. Ministério da Saúde. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças. 2018.
9. (WHO). WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. 2016. Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>
10. Dirceu B. Greco. A epidemia da Aids: impacto social, científico, econômico e perspectivas. 2008; Available from: 10.1590/S0103-40142008000300006
11. Haakenstad A, Moses MW, Tao T, Tsakalos G, Zlavog B, Kates J, et al. Potential for additional government spending on HIV/AIDS in 137 low-income and middle-income countries: an economic modelling study. *Lancet HIV*. 2019 Jun;6(6):e382–95.
12. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* (London, England). 2018 Nov;392(10159):1859–922.
13. Greco DB. A epidemia da Aids: impacto social, científico, econômico e perspectivas. *Estud Avançados* [Internet]. 2008 Dec [cited 2021 Jun 7];22(64):73–94. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300006&lng=pt&tlng=pt
14. Palau L, Menez S, Rodriguez-Sanchez J et al. HIV-associated nephropathy: links, risks and management. 2018; Available from: 10.2147/HIV.S141978
15. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2018.
16. GBD 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. 2018; Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/%0AS0140-6736\(18\)31221-2](http://dx.doi.org/10.1016/%0AS0140-6736(18)31221-2)
17. UNAIDS. United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2019.
18. Trapero-Bertran M, Oliva-Moreno J. Economic impact of HIV/AIDS: a systematic review in five European countries. *Health Econ Rev*. 2014 Dec;4(1):15.

19. Mayor AM, Dworkin M, Quesada L, Ríos-Olivares E, Hunter-Mellado RF. The morbidity and mortality associated with kidney disease in an HIV-infected cohort in Puerto Rico. *Ethn Dis*. 2010;20(1 Suppl 1):S1-163–7.
20. Organization WH. Policy brief: update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. 2019;
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta - BIKTARVY [Internet] [Internet]. 2020. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351036239201987/?nomeProduto%0A=biktarvy%0A>
22. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. BIKTARVY® (bictegravir / emtricitabina / tenofovir alafenamida) [BULA]. 2020;
23. (EMA) EMA. Biktarvy [Internet]. 2019; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/biktarvy>
24. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Biktarvy® (bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide). 2019;
25. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Descovy emtricitabine /tenofovir alafenamide [Bula]. 2017.
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Paracer público de avaliação do medicamento - aprovação - Biktarvy. 2020.
27. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Vigilância em Saúde. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças. [Internet]. 2018. Available from: http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/57787/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf?file=1&type=node&id=57787&force=1
28. Estratégicos. M da S (Brasil). S de CT e I, No CN de I de T no S (CONITEC) T, SUS. Tecnologias no SUS. Dolutegravir para o tratamento de gestantes vivendo com HIV: Relatório de recomendação. 2020.
29. Saúde M da. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 123 p. 2020.
30. Saúde M da. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos [Internet]. 2021. Available from: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2021/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf
31. ES D, E D, P R, G C, G O, C C, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, ph. *lancet HIV* [Internet]. 2018;5(7):e347–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925490/>
32. RK A, M W, R M, S C, X W, W G, et al. Resistance Analysis of Bictegravir-Emtricitabine-Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Treatment-Naive Patients through 48 Weeks. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019;63(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803969/>
33. K A, M W, R M, S C, L W, H L, et al. Switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide maintained HIV-1 RNA suppression in participants with archived antiretroviral resistance including M184V/I. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2019;74(12):3555–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430369/>
34. C K, D H, E K, A A, P C, K S, et al. Switching to Fixed-Dose Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Active-Controlled, Phase 3, Noninferiority Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2019;82(3):321–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31609930/>
35. JM M, D W, I B, A M, HJ S, L L-C, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phas. *lancet HIV* [Internet]. 2018;5(7):e357–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925489/>
36. D W, A C, F M, W G, M L, H M, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir,. *Patient* [Internet].

- 2018;11(5):561–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29956087/>
37. PE S, E D, G C, D W, P B, R D, et al. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *lancet HIV* [Internet]. 2017;4(4):e154–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219610/>
 38. PE S, E D, G C, D W, P B, R D, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide after initial treatment with bictegravir or dolutegravir and emtricitabine/tenofovir alafenamide. *AIDS* [Internet]. 2018;32(12):1723–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29794828/>
 39. Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, Yazdanpanah Y, Ward D, Trottier B, et al. Switching to bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV. 2020; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02143322/full>
 40. J G, A L, A M, C O, D P, P T, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017;390(10107):2063–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867497/>
 41. PE S, A P, ML M, E K, E D, HJ S, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017;390(10107):2073–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867499/>
 42. HJ S, JR A, JL S, H A, PE S, F M, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority. *lancet HIV* [Internet]. 2019;6(6):e364–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068272/>
 43. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2019;6(6):e355–63. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002025977&from=export>
 44. Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, Effa EE, Noubiap JJ, Salako BL, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195443.
 45. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Food & Drug Administration [Internet]. 2021.
 46. (EMA) EMA. da EMA – European Medicines Agency [Internet]. 2021.
 47. ANVISA. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. 2021.
 48. Clinical Trials. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. 2021.
 49. INPI. Página Inicial do INPI – Instituto Nacional da Propriedade Intelectual [Internet]. 2021.
 50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). AIDS and Opportunistic Infections [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html>

