

Darunavir de 600mg comprimidos
revestidos como terapia antirretroviral
para adultos infectados pelo HIV/Aids

Nº 139
Março/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	6
2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E DE UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO	6
3. APRESENTAÇÕES DISPONÍVEIS, REGULAÇÃO E PREÇOS	7
4. CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS	9
5. ESTIMATIVA DE CUSTOS.....	10
6. CONCLUSÃO	11
7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	11
8. DECISÃO	12
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13



1. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E DE UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO

Do início da epidemia, em 1980, até junho de 2013, o Brasil registrou 686.478 casos de AIDS. Em 2012 foram notificados 39.185 novos casos dessa síndrome e a taxa de incidência foi de 20,2 casos por 100 mil habitantes (Brasil, 2013).

Apesar dos avanços na Terapia Antirretroviral (TARV), muitas pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) ainda apresentam falha terapêutica, causada principalmente por baixa adesão ao tratamento, terapias com potência virológica insuficiente, resistência viral e fatores farmacológicos tais como interação medicamentosa, eventos adversos e inadequações posológicas. Visando superar a falha terapêutica, podem ser realizadas modificações na TARV. Essa estratégia é conhecida como terapia de resgate (Brasil, 2013).

O Darunavir (DRV), utilizado na terapia de resgate, é um medicamento de terceira linha pertencente à classe dos inibidores de protease (IP) com alta afinidade pela HIV-1 protease. Se comparado a outros IP, o DRV apresenta potência antiviral



elevada, inclusive frente a cepas de HIV-1 multidrogas-resistentes (Clotet, Bellos e Molina, 2007).

É uma droga bem tolerada e seus efeitos adversos são semelhantes aos provocados por esquemas de IP com incremento pelo Ritonavir (RTV). Atualmente, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) recomenda a administração de 600 mg de DRV, associado a 100 mg de RTV, a cada 12 horas, preferencialmente com alimentos, devendo ser incluído no esquema antirretroviral somente na ausência de outro IP/r com atividade plena. Apesar disso, a apresentação adquirida pelo Ministério da Saúde para o tratamento de pacientes adultos é de comprimidos de 300 mg, sendo necessário ingerir dois comprimidos para atingir a posologia recomendada (Brasil, 2008; Brasil, 2014).

Pela comprovada eficácia como medicamento de resgate de terceira linha e por seu alto custo, o DRV está sendo considerado pelo Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV/Aids como uma droga reservada para casos de multirresistência. É essencial evitar a monoterapia funcional, isto é, seu uso sem acompanhamento de outra droga ativa. Foram, portanto, definidos critérios que devem orientar seu uso (Brasil, 2013).

Atualmente, cerca de 7000 pacientes utilizam Darunavir 300mg em seu esquema de tratamento antirretroviral.

3. APRESENTAÇÕES DISPONÍVEIS, REGULAÇÃO E PREÇOS

O medicamento em questão já faz parte dos esquemas de tratamento padronizados pelo Ministério da Saúde. Porém, em seu protocolo e na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME (2013), estão incluídas apenas as apresentações de 75mg, 150mg e 300mg (Quadro 1).



Quadro 1 - Apresentações de Darunavir de acordo com relações de medicamentos e diretriz terapêutica.

Medicamento	Rename	OMS	OMS pediátrico	PCDT MS
Darunavir 75mg	sim	não	não	sim
Darunavir 150mg	sim	não	não	sim
Darunavir 300mg	sim	não	não	sim
Darunavir 600mg	não	não	não	não

mg: miligramas; Rename: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais; OMS: Organização Mundial da Saúde; PCDT MS: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

A apresentação de 600mg, apesar de ser utilizada na maioria dos países que possuem o Darunavir em seus protocolos de tratamento de AIDS, não é utilizada no Brasil.

Pela consulta ao banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), foi identificado o registro ativo da apresentação de 600mg comprimido revestido (Figura 1).

Figura 1 - Consulta do registro do medicamento Darunavir.

Apresentação ATIVA	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
600 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 (BRANCO)	COMPRIMIDO REVESTIDO	9	16/11/2010
Validade:	24 meses	Registro:	1123633870091
Embalagem:	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais JANSSEN ORTHO LLC - PORTO RICO		
Apresentação ATIVA	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
600 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 (LARANJA)	COMPRIMIDO REVESTIDO	10	16/11/2010
Validade:	24 meses	Registro:	1123633870103
Embalagem:	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais JANSSEN ORTHO LLC - PORTO RICO		

Fonte: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp. Acesso em 10/06/2014.



Todas as apresentações de Darunavir comprimido são registradas no Brasil pelo mesmo laboratório. As apresentações de 75, 150 e 300mg são distribuídas pelo Ministério da Saúde, sendo que, em 2013, foram adquiridas nos quantitativos e preços discriminados na Tabela 1. Para 2014, em relação ao tratamento de pacientes adultos, foi programada aquisição no quantitativo equivalente a 8.280.000 comprimidos de 600mg (ou seja, 16.560.000 comprimidos de 300mg).

Tabela 1 - Registro, laboratório produtor e custo médio estimado:

Medicamento	Registro na Anvisa	Indicação registrada	Laboratório Produtor	Quantitativo	Preço Unitário (R\$)
Darunavir 75mg	Sim	Tratamento de resgate da infecção do vírus HIV	Janssen	40.320	1,4246
Darunavir 150mg	Sim			30.240	2,8493
Darunavir 300mg	Sim			13.000.080	5,6987

4. CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS

O Darunavir vem sendo disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde desde 2008 para uso exclusivo na terapia de resgate em terceira linha. De acordo com o PCDT, a utilização de medicamento de terceira linha está restrita a pacientes que tenham falha virológica confirmada, teste de genotipagem realizado no máximo há 12 meses e resistência a pelo menos um antirretroviral das classes: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos Nucleosídeos, Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos e Inibidores de Protease. Atualmente a maior dosagem padronizada de DRV na Rename é o comprimido de 300 mg. A recomendação posológica para o paciente adulto é de 2 comprimidos a cada 12 horas, perfazendo os 600 mg recomendados em cada administração. Portanto, a inclusão do DRV 600 mg representa a substituição do uso de dois comprimidos de DRV 300 mg por paciente adulto.



A incorporação da apresentação Darunavir 600mg tem como principal vantagem permitir que o paciente reduza pela metade o número de comprimidos tomados diariamente em combinação com outros antirretrovirais que compõem seu regime terapêutico.

Benefícios relacionados à maior comodidade posológica dos usuários de DRV têm potencial contribuição para a adesão do paciente. Segundo o Manual de Adesão ao Tratamento para pessoas vivendo com HIV e AIDS (2008), a adesão à TARV é um dos maiores desafios da atenção às PVHA, por estar relacionada ao desenvolvimento de resistência viral, perda da eficácia, e consequente falha terapêutica. Entre os diversos fatores que dificultam a adesão, foi identificada a complexidade da TARV, que envolve diversos medicamentos, doses, horários, cuidados com o armazenamento, etc.

5. ESTIMATIVA DE CUSTOS

Por se tratar de uma comparação de fármacos idênticos e desfechos modificando apenas o número de comprimidos, realizou-se uma estimativa de custos baseada em propostas comerciais da única empresa que fornece o medicamento para o Ministério da Saúde (Tabela 2).

Tabela 2 - Estimativa de custos para Darunavir – perspectiva do Ministério da Saúde

Apresentação	Darunavir 300mg	Darunavir 600mg
Nº de comprimidos/dia	4	2
Preço unitário (R\$)	4,98	9,96
Custo Anual do Ministério da Saúde (R\$)	82.468.800,00	82.468.800,00



Tendo em vista que a empresa fornecedora do Darunavir ao Ministério da Saúde pratica preço idêntico por miligrama em todas as suas apresentações, a substituição em tela não apresenta impacto orçamentário adicional. Vale notar que esse cálculo não leva em consideração reduções de gastos com armazenamento, distribuição e controle de um menor volume de medicamentos.

6. CONCLUSÃO

Pelos dados apresentados, solicita-se a inclusão da apresentação do Darunavir 600mg comprimido revestido por representar os seguintes ganhos aos cuidados/serviços de saúde:

1. Melhor comodidade posológica dos usuários de Darunavir, favorecendo a adesão à terapia;
2. Ausência de impacto financeiro e potencial redução de custos referentes a armazenamento e distribuição de medicamentos;
3. Otimização das atividades de Assistência Farmacêutica em todos os níveis federativos.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

O plenário da CONITEC, em sua 30ª reunião ordinária, no dia 5 de novembro de 2014, recomendou a incorporação do Darunavir de 600mg – comprimidos revestidos como terapia antirretroviral para adultos infectados pelo HIV/Aids, conforme protocolo específico do Ministério da Saúde.



8. DECISÃO

PORTARIA Nº 6, DE 16 DE MARÇO DE 2015

Torna pública a decisão de incorporar o medicamento darunavir de 600mg, comprimidos revestidos, como terapia antirretroviral para adultos infectados pelo HIV/Aids no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do

Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o darunavir de 600mg, comprimidos revestidos, como terapia antirretroviral para adultos infectados pelo HIV/Aids no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme protocolo específico do Ministério da Saúde.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.



9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo de infecção em adultos vivendo com HIV/Aids**. Brasília, 2014. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pcdt/protocolo-clinico> Acesso em Junho de 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico AIDS – DST**. Ano II - nº 1 - até semana epidemiológica 26ª - dezembro de 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**. Brasília, 2012. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/anexos_rename_2012_pt_533_11_06_2012.pdf Acesso em 25 de julho de 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Nota técnica nº 19, de 29 de janeiro de 2008 – UAT/PN/DST-AIDS/SVS/MS**. Dispõe sobre critérios para indicação de Darunavir 300 mg.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Adesão ao Tratamento para pessoas vivendo com HIV e AIDS**. Brasília, 2008. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_adesao_tratamento_hiv.pdf Acesso em 26 julho de 2013.

BROGAN, A. *et al.* **US cost effectiveness of darunavir/ritonavir 600/100 mg bid in treatment-experienced, HIV-infected adults with evidence of protease inhibitor resistance included in the TITAN Trial**. *Pharmacoeconomics*. 2010;28 Suppl 1:129-46.

CLOTET, B.; BELLOS, N.; MOLINA, J.M. **On behalf of the POWER 1 and POWER 2 study groups. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and POWER 2: a pooled subgroup analysis from two randomised trials**. *Lancet* 2007; 369: 1169–78.



HUMPHREYS, E.H.; CHANG, L.W.; HARRIS, J. **Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. Cochrane Database of Systematic Reviews.** The Cochrane Library, Issue 5, Art. No. CD006517. Jun. 2010

MAUSKOPF, J.; ANNEMANS, L, HILL, A. M.; SMETS, E. **A review of economic evaluations of Darunavir boosted by low-dose Ritonavir in treatment-experienced persons living with HIV infection.** Pharmacoeconomics 2010; 28 Suppl 1:1-16, Dez. 2010.