

Ampliação de uso dos medicamentos
antirretrovirais dolutegravir (DTG) e
darunavir (DRV), já disponibilizados
pelo Ministério da Saúde para o
tratamento da infecção pelo HIV

Nº 227

Setembro/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 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.	RESUMO EXECUTIVO	2
3.	A DOENÇA.....	5
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	5
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	6
4.	A TECNOLOGIA	8
5.	CONTEXTUALIZAÇÃO E EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.....	10
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	12
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	16
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	17
9.	DECISÃO	17
10.	REFERÊNCIAS.....	18



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Dolutegravir e darunavir – comprimidos revestidosⁱ

Indicação: Terapia antirretroviral para o tratamento de HIV/AIDS – **dolutegravir** – compor esquemas de 1ª linha de terapia antirretroviral e **darunavir** – compor esquemas de 2ª linha de terapia antirretroviral.

Demandante: Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde

Contexto: A infecção pelo HIV atualmente é considerada uma doença de caráter crônico. Quando diagnosticada e tratada precocemente, observa-se impacto significativo na redução da morbimortalidade. Apesar dos inúmeros avanços na terapia antirretroviral (TARV), ainda se observam elevadas taxas de falha virológica. Destacam-se, dentre suas principais causas, a má adesão à TARV e a resistência virológica. Entre os principais motivos que comprometem a adesão, destacam-se fatores relacionados à tolerabilidade, posologia, interações medicamentosas e eventos adversos relacionados às medicações. Outra causa importante de falha virológica é o surgimento de cepas resistentes aos antirretrovirais (ARV). A resistência aos ARV pode ser causada pela seleção de mutantes durante o uso irregular da TARV (resistência secundária), ou por cepas resistentes transmitidas diretamente de um indivíduo para outro (resistência transmitida) potencialmente comprometendo a resposta ao tratamento. Estudo elaborado em 2015 para a Organização Mundial de Saúde (OMS) comparou a efetividade de esquemas antirretrovirais mais modernos com os tradicionalmente usados por pessoas vivendo com HIV e AIDS virgens de tratamento. As conclusões do estudo foram que a eficácia e segurança dos antirretrovirais melhoraram substancialmente com a introdução de novas classes de ARV, como a dos inibidores de integrase.

Evidências científicas: Demonstrou-se por meio de estudo recente conduzido pelo Ministério da Saúde um aumento expressivo na taxa global de resistência no Brasil aos tratamentos de primeira linha quando comparado a estudos realizados anteriormente. A mutação mais encontrada nesse estudo foi a K103N/S, que confere resistência a efavirenz. Isso demonstra que o uso maciço desse ARV em 1ª linha de tratamento antirretroviral resulta em importante impacto na seleção desta mutação e aponta para uma menor efetividade de esquemas que utilizam efavirenz em 1ª linha. Por meio de metanálise elaborada em 2015 compararam-se a

ⁱ De acordo com as bulas dos medicamentos, dolutegravir sódico está disponível na concentração de 50 mg, enquanto darunavir está disponível nas concentrações de 75,150 e 600 mg, ambos como comprimidos revestidos.



efetividade de esquemas antirretrovirais mais modernos com os tradicionalmente usados por pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) virgens de tratamento. As conclusões do estudo foram que a eficácia e segurança dos antirretrovirais melhoraram substancialmente com a introdução de novas classes de ARV, como a dos inibidores de integrase. Demonstrou-se na revisão sistemática que o uso do dolutegravir (DTG) ou raltegravir para pacientes virgens de tratamento melhorou a eficácia e tolerabilidade em comparação aos regimes com efavirenz, e sugeriu-se que ambos devam ser considerados como 1ª linha de tratamento. Além disso, já se preconiza em importantes *guidelines* internacionais o uso de medicamentos da classe dos inibidores de integrase para compor esquemas de 1ª linha há alguns anos. O uso de darunavir vem demonstrando que o medicamento dispõe de alta afinidade pela HIV-1 protease, alta eficácia e alta barreira genética. Apresenta-se, dessa maneira, como uma ótima opção para 2ª linha de tratamento, como já se preconizam em importantes *guidelines* internacionais.

Avaliação econômica: Uma vez que se trata de ampliação de uso para ambos os antirretrovirais não foi elaborado um estudo econômico.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O demandante definiu a população elegível para receber inibidores de integrase (dolutegravir 50 mg ou raltegravir 400 mg) dividindo-a em três categorias, todos os novos pacientes que iniciarem TARV em primeira linha; todos os pacientes que utilizam raltegravir 400 mg e que utilizariam outro inibidor de integrase na terceira linha e todos os pacientes que iniciaram TARV com inibidor de protease (IP) em 2015 sem ter utilizado efavirenz e nevirapina ou que os tenham utilizado por até três meses. Para acolher a proposta de incorporação de inibidor de integrase **em primeira linha**, os quantitativos propostos para atender esse cenário foram de 40.000.000 ou 80.000.000 comprimidos de dolutegravir ou raltegravir, respectivamente. Para esse volume de compras as negociações atingiram valores de US\$ 1,53 para um comprimido de dolutegravir e de US\$ 1,00 para um de raltegravir. Partindo do princípio que o tratamento exige dois comprimidos de raltegravir diários, os impactos orçamentários seriam de US\$ 61.200.000,00 para a incorporação de dolutegravir como primeira linha em 2017 e US\$ 80.000.000,00 para raltegravir em 1ª linha nesse mesmo ano. O demandante estima uma diferença de valor total de compras, ou seja uma economia, de R\$ 74.072.000,00, utilizando câmbio em 1US\$=R\$3,94, pela escolha de dolutegravir em detrimento a raltegravir. Já para a aquisição desses medicamentos para a composição de esquemas apenas de terceira linha, em menor volume, os valores de cada comprimido seriam maiores, US\$ 5,10 para dolutegravir e US\$ 2,00 para raltegravir. Estimando-se que se forneçam



em terceira linha ambos os medicamentos em quantitativos de 13.701.000 comprimidos (raltegravir e dolutegravir), se gastaria US\$ 30.815.100,00, que utilizando câmbio de 1US\$=R\$3,94, se aproximaria de um valor de R\$ 121.411.494,00. Para ofertar o mesmo número de tratamentos em terceira linha (7.401.000), substituindo-se totalmente raltegravir por dolutegravir, o valor do comprimido de dolutegravir cairia para US\$ 1,53, gerando um gasto total de US\$ 11.323.530,00 ou uma diferença de US\$19.491.570,00 em relação ao valor obtido pela oferta dos dois antirretrovirais em terceira linha (US\$30.815.100,00), a qual, quando se assume câmbio de 1US\$=R\$3,94, obtém-se uma economia de R\$76.796.785,80. Por fim, o demandante conclui que a alteração dos esquemas constantes nas 1ª e 2ª linhas de tratamento atuais não alteraria o orçamento global que seria enviado em 2017 em relação ao já aprovado no segundo semestre de 2016 que foi de 1,1 bilhão.

Recomendação da CONITEC: Na reunião realizada no dia 1 de setembro de 2016, os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação de uso de dolutegravir em esquemas de primeira linha e darunavir em esquemas de segunda linha de terapia no tratamento da infecção pelo HIV.

Decisão: A CONITEC deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação do dolutegravir e darunavir para o tratamento da infecção pelo HIV, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 35, republicada no DOU nº 193, página 40, no dia 06 de outubro de 2016.



2. 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).

3. A DOENÇA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1, o HIV-1, cursa com um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda até a fase avançada da doença. Em indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença esteja em torno de dez anos. A infecção aguda é definida como as primeiras semanas da infecção pelo HIV, até o aparecimento dos anticorpos anti-HIV (soroconversão), que costuma ocorrer em torno da quarta semana após a infecção. Nessa fase, bilhões de partículas virais são produzidas diariamente, a viremia plasmática alcança níveis elevados e o indivíduo torna-se altamente infectante. Como em outras infecções virais agudas, a infecção pelo HIV é acompanhada por um conjunto de manifestações clínicas, denominado Síndrome Retroviral Aguda (SRA), que se apresenta geralmente entre a primeira e terceira semana após a infecção. Entre 50% a 90% dos indivíduos infectados apresentam SRA. A infecção pelo HIV atualmente é considerada uma doença de caráter crônico. Quando diagnosticada e tratada precocemente, observa-se impacto significativo na redução da morbimortalidade. A infecção pelo HIV desencadeia alterações inflamatórias durante todo o curso da infecção. Durante a fase aguda, ocorre uma resposta inflamatória significativa representada pelo aparecimento de diversos marcadores plasmáticos de fase aguda (por ex., alfa 1 anti-tripsina e amiloide A) e liberação de um grande número de citocinas inflamatórias comandadas pelo interferon alfa e IL15, o que coincide com o aumento expressivo da carga viral plasmática. Apesar dos inúmeros avanços na



terapia antirretroviral, ainda se observam elevadas taxas de falha virológica. Destacam-se, dentre suas principais causas, a má adesão à TARV e a resistência virológica. Entre os principais motivos que comprometem a adesão, destacam-se fatores relacionados à tolerabilidade, posologia, interações medicamentosas e eventos adversos relacionados às medicações. Outra causa importante de falha virológica é o surgimento de cepas resistentes aos antirretrovirais. A resistência aos ARV pode ser causada pela seleção de mutantes durante uso irregular da TARV (resistência secundária), ou por cepas resistentes transmitidas diretamente de um indivíduo para outro (resistência transmitida) potencialmente comprometendo a resposta ao tratamento.

3.2. Tratamento recomendado

O Ministério da Saúde possui protocolo de tratamento no qual prevê toda a linha de cuidado para pessoas que vivem com HIV/AIDS (PVHA). Com relação à terapia antirretroviral recomenda-se estimular início imediato para todas as PVHA, independentemente da contagem de LT-CD4+. O protocolo é organizado do ponto de vista do tratamento medicamentoso por linhas, de forma que há grupos de medicamentos indicados para compor cada linha. Como primeira linha de tratamento, a terapia inicial deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (ITRN/ITRnt) associados a um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos ou nucleotídeos (ITRNN). Como regra, o esquema de primeira linha deve ser composto por tenofovir (TDF - ITRnt) associado a lamivudina (3TC - ITRN) e efavirenz (EFV - ITRNN) na apresentação de dose fixa combinada, sempre que disponível.

Para os casos em que o esquema TDF + 3TC + EFV esteja contraindicado, deve-se substituir tenofovir por zidovudina, fazendo o esquema zidovudina associado a lamivudina, ou por abacavir quando há contraindicação a zidovudina e ao tenofovir, ou ainda por didanosina, caso haja contraindicação a zidovudina, abacavir e tenofovir.

A nevirapina (NVP) é considerada preferencial quando o EFV é contraindicado ou intolerado. Sua indicação é preferencial em relação aos inibidores da protease, exceto nos casos de exantema com EFV. A NVP está associada a maior toxicidade hepática, exantema e risco de síndrome de Stevens-Johnson. Adicionalmente, a resistência cruzada a etravirina, um ITRNN de segunda geração, é mais frequente com o uso da nevirapina do que com o uso do efavirenz.



Em situações em que o uso de efavirenz e nevirapina esteja impossibilitado, deve-se proceder à sua substituição por um inibidor de protease (IP), de modo que o esquema ARV fique estruturado de forma que seja ofertados dois ITRN em associação a IP e ritonavir. Lopinavir com *booster* de ritonavir (LPV/r) é a opção preferencial na classe dos inibidores da protease. As vantagens da combinação de IP com ritonavir como adjuvante farmacológico estão em proporcionar níveis séricos mais elevados e estáveis do medicamento, por tempo mais prolongado e com menor risco de mutações que confirmam resistência viral. Por outro lado, é mais frequente a ocorrência de eventos gastrointestinais (diarreia) e dislipidemias em esquemas com IP/r, quando comparados a associações que envolvem ITRNN, particularmente efavirenz. Na falha virológica, os esquemas com IP/r demonstram menor número de mutações de resistência na transcriptase reversa do que os esquemas com ITRNN, corroborando a hipótese da maior proteção contra resistência à dupla de ITRN/ITRNT conferida pelo IP/r.

Embora as taxas de sucesso da TARV sejam elevadas, pacientes em falha virológica normalmente necessitam de alterações em seus esquemas antirretrovirais, sendo o novo tratamento denominado “esquema de resgate”. O reconhecimento precoce da falha virológica e a escolha adequada e oportuna do novo tratamento são fundamentais para minimizar as consequências da supressão viral parcial ou incompleta. As principais consequências da supressão viral incompleta são: **1.** Elevação menos robusta e duradoura da contagem de LT-CD4+. **2.** Maior progressão de doença, uma vez que há correlação entre níveis de carga viral e risco de progressão clínica. **3.** Acúmulo de mutações de resistência aos antirretrovirais e perda de futuras opções terapêuticas. A baixa adesão ao tratamento, considerada uma das causas mais frequentes de falha virológica, relaciona-se, sobretudo, à complexidade posológica e à ocorrência de efeitos adversos, devendo ser abordada em todos pacientes em falha. Potência virológica insuficiente causada pela utilização de esquemas subótimos, tais como terapia tripla contendo apenas ITRN ou número insuficiente de medicamentos ativos, pode levar à supressão viral incompleta. Outra questão diz respeito à resistência viral genotípica do HIV aos antirretrovirais, podendo ser tanto causa como consequência daquela.

O desenvolvimento de novas classes de antirretrovirais e novos medicamentos de classes já existentes tem permitido um significativo progresso no manejo de indivíduos multiexperimentados e com cepas resistentes. A indicação de medicações de terceira linha atualmente disponíveis (darunavir, tipranavir, raltegravir, dolutegravir, etravirina, enfuvirtida e maraviroque) deve ser considerada para pacientes em falha virológica e que apresentem resistência a, pelo menos, um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP),



detectada em genotipagem realizada há menos de 12 meses. Ressalta-se que, mesmo não tendo sido detectadas mutações para ITRNN, caso tenha havido falha prévia com medicamento dessa classe deve-se considerar que há resistência, no mínimo, para EFV e NVP.

4. A TECNOLOGIA

Dolutegravir inibe a integrase do HIV por ligação ao sítio ativo da integrase e bloqueio da etapa de transferência do filamento na integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) do retrovírus, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV. Os estudos bioquímicos de transferência de fita utilizando a HIV-1 integrase purificada e substrato de DNA pré-processado resultaram em valores IC50 de 2,7 nM e 12,6 nM. *In vitro*, dolutegravir dissocia-se lentamente do sítio ativo do complexo integrase-DNA de tipo selvagem ($t_{1/2} = 71$ horas). Em um ensaio randomizado de determinação da dose, indivíduos vivendo com HIV-1 em monoterapia com dolutegravir apresentaram atividade antiviral rápida e dose-dependente, com declínio médio do RNA do HIV-1 entre o início do estudo e o dia 11 de 1,5; 2,0 e 2,5 log10 com as respectivas doses de 2 mg, 10 mg e 50 mg de dolutegravir uma vez ao dia. Essa resposta antiviral foi mantida durante três a quatro dias depois da última dose no grupo tratado com 50 mg.

Darunavir é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do HIV-1, inibindo seletivamente a clivagem das poliproteínas Gag-Pol codificadas do HIV em células infectadas pelo vírus, prevenindo a formação de partículas virais infecciosas maduras. Darunavir liga-se firmemente à protease do HIV-1 com Kd de $4,5 \times 10^{-12}$ M. Darunavir mostra resistência aos efeitos das mutações associadas com resistência (RAMs) aos inibidores de protease. Darunavir não inibe nenhuma das 13 proteases celulares humanas testadas.

Tipo: Medicamentos

Princípios ativos: Dolutegravir e darunavir

Indicações aprovadas na Anvisa: **dolutegravir** - é indicado para o tratamento da infecção pelo HIV em combinação com outros agentes antirretrovirais em adultos e crianças acima de 12 anos. **Darunavir** - em combinação com baixa dose de ritonavir e com outros agentes antirretrovirais é indicado para o tratamento da infecção pelo HIV em pacientes



adultos previamente expostos a tratamento e que apresentaram falha a tratamentos anteriores com outros inibidores de protease. Em associação com baixa dose de ritonavir e outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento do HIV em pacientes pediátricos a partir de 6 anos de idade previamente expostos a tratamento antirretroviral.

Indicações propostas pelo demandante: a ampliação de uso do dolutegravir, medicamento já incorporado para uso em 3ª linha, para compor esquema preferencial de 1ª linha de tratamento antirretroviral. Ampliação de uso do darunavir para compor esquema alternativo de 2ª linha de tratamento antirretroviral.

Posologia e forma de administraçãoⁱⁱ: **dolutegravir:** Para pacientes adultos vivendo com HIV-1 sem resistência a inibidores de integrase, a dose recomendada é de 50 mg uma vez ao dia. Para pacientes vivendo com HIV-1 com resistência a inibidores de integrase (documentada ou com suspeita clínica) recomenda-se 50 mg duas vezes ao dia. A decisão de usar para esse grupo de pacientes deve ser baseada no padrão de resistência a inibidores de integrase. Para adolescentes nunca tratados com inibidores da integrase (de 12 até menos de 18 anos e com peso mínimo de 40 kg) recomenda-se dose de 50 mg uma vez ao dia. Não há dados suficientes para recomendação de uma dose de dolutegravir a crianças e adolescentes com menos de 18 anos resistentes a inibidores da integrase. Para crianças com menos de 12 anos ou menos de 40 kg não há dados suficientes sobre a segurança e a eficácia para recomendação de uma dose de dolutegravir. Em idosos, os dados disponíveis sobre o uso de dolutegravir em pacientes a partir de 65 anos são limitados. No entanto, não existem evidências de que os pacientes idosos necessitem de uma dose diferente da administrada a adultos mais jovens. **Darunavir: Adultos:** A dose recomendada é 600 mg duas vezes ao dia, tomados com 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia junto com uma refeição. O tipo de alimento não altera a exposição ao darunavir. O ritonavir é utilizado como um potencializador da farmacocinética do darunavir. Para **pacientes pediátricos** previamente expostos a tratamento anti-retroviral (6 a < 18 anos de idade) a dose recomendada de darunavir/ ritonavir está embasada no peso corpóreo e não pode exceder a dose recomendada para adultos (600/100 mg duas vezes ao dia). Deve ser tomado com ritonavir duas vezes ao dia com alimentos.

ⁱⁱ De acordo com as bulas dos medicamentos



QUADRO 1 - Preço proposto para incorporação

APRESENTAÇÃO DO MEDICAMENTO E VOLUME DE COMPRA	Preço proposto para a incorporação (por 1 comprimido)	APRESENTAÇÃO DO MEDICAMENTO CMED	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
DOLUTEGRAVIR COMPRIMIDOS DE 50 MG (VOLUME DE COMPRA 40.000.000)	US\$ 1,53 (US\$ 1,00 =R\$ 3,94)* – R\$ 6,02	50 MG COM. VER. FR. PLAS. OPAC. X 30	R\$ 1.253,61 (R\$ 41,78 por comprimido)
DARUNAVIR COMPRIMIDOS COM 75, 150, 300 E 600 MG	MANUTENÇÃO DOS VALORES DE AQUISIÇÃO PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE	-	-

* Taxa definida pela SPO/MS para 2017 ** PMVG = Preço máximo de venda ao governo – CMED (ICMS 0%)

Contraindicações: DOLUTEGRAVIR: É contraindicada a administração de dolutegravir em combinação com a dofetilida ou pilsicainida. É contraindicada também a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dolutegravir ou a algum dos excipientes. **DARUNAVIR:** Não deve ser administrado com medicamentos que incluem astemizol, alfuzosina, colchicina (em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática), dronedarona, sildenafil (quando usado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar), sinvastatina, lovastatina, terfenadina, midazolam (oral), triazolam, cisaprida, pimizida, ranolazina, e alcaloides do *ergot* (por exemplo: ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina). Pacientes fazendo uso de darunavir não devem usar medicamentos contendo rifampicina ou Erva de São João, já que a administração concomitante pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas de darunavir. Isso pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.

5. CONTEXTUALIZAÇÃO E EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

Demandante: Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde

Data da solicitação: 10/08/2016

Apresentou-se a justificativa para a ampliação das linhas dos medicamentos dolutegravir e darunavir por meio da nota técnica nº 071 de 2016/DDAHV/SVS/MS, a qual se reproduz abaixo.



I – AMPLIAÇÃO DE USO DO MEDICAMENTO DOLUTEGRAVIR (DTG) PARA COMPOR ESQUEMAS DE 1ª LINHA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL:

A infecção pelo HIV atualmente é considerada uma doença de caráter crônico. Quando diagnosticada e tratada precocemente, observa-se impacto significativo na redução da morbimortalidade^{(1), (2), (3)}.

Apesar dos inúmeros avanços na terapia antirretroviral, ainda se observam elevadas taxas de falha virológica. Destacam-se, dentre suas principais causas, a má adesão à TARV e a resistência virológica. Entre os principais motivos que comprometem a adesão, destacam-se fatores relacionados à tolerabilidade, posologia, interações medicamentosas e eventos adversos relacionados às medicações.

Outra causa importante de falha virológica é o surgimento de cepas resistentes aos antirretrovirais. A resistência aos ARV pode ser causada pela seleção de mutantes durante uso irregular da TARV (resistência secundária), ou por cepas resistentes transmitidas diretamente de um indivíduo para outro (resistência transmitida) potencialmente comprometendo a resposta ao tratamento.

Recentemente foi realizado um estudo para estimar a prevalência da resistência transmitida ao HIV-1 pelos antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/AIDS virgens de tratamento, em diferentes áreas geográficas do país⁽⁵⁾, que demonstrou um aumento expressivo na taxa global de resistência quando comparado com estudos anteriores. Na região sudeste foi observada a maior taxa de resistência (11,2%) e na região Centro-Oeste a menor (6,8%). A mutação mais encontrada nesse estudo foi a K103N/S, que confere resistência ao efavirenz. Isso demonstra que o uso maciço desse ARV em 1ª linha de tratamento antirretroviral resulta em importante impacto na seleção desta mutação e aponta para uma menor efetividade de esquemas que utilizam efavirenz em 1ª linha, o que, numa perspectiva de saúde pública, pode levar a um menor sucesso do tratamento e mesmo a uma maior emergência de mutações aos outros medicamentos utilizados com efavirenz para compor o esquema antirretroviral.

Uma metanálise elaborada em 2015 para a OMS comparou a efetividade de esquemas antirretrovirais mais modernos com os tradicionalmente usados por PVHA virgens de tratamento. As conclusões do estudo foram que a eficácia e segurança dos antirretrovirais



melhoraram substancialmente com a introdução de novas classes de ARV, como a dos inibidores de integrase. A revisão sistemática demonstrou que o uso do dolutegravir ou raltegravir para pacientes virgens de tratamento melhorou a eficácia e tolerabilidade em comparação aos regimes com efavirenz, e sugere que ambos devam ser considerados como 1ª linha de tratamento.^{(6), (7), (8)}

De fato, alguns importantes *guidelines* internacionais já vem indicando medicamentos da classe dos inibidores de integrase para compor esquemas de 1ª linha há alguns anos.^{(9), (10), (11)} Mais recentemente, a Organização Mundial de Saúde passou a recomendar o DTG para compor esquemas de 1ª linha.⁽¹²⁾

II - AMPLIAÇÃO DE USO DO MEDICAMENTO DARUNAVIR (DRV) PARA COMPOR ESQUEMAS DE 2ª LINHA DE TERAPIA ANTERRETROVIRAL:

Darunavir é um antirretroviral pertencente à classe dos inibidores de protease (IP) de 2ª geração, disponibilizado pelo SUS desde 2008 para uso em esquemas de 3ª linha. É um medicamento bem tolerado, apresentando alta afinidade pela HIV-1 protease, alta eficácia e alta barreira genética.^{(11), (12)} Apresenta-se, dessa maneira, como uma ótima opção para medicamento de 2ª linha de tratamento, como já consta em importantes *guidelines* internacionais.^{(9), (10), (11)} Além disso, uma das opções clássicas nessa linha, lopinavir, vem sendo excluído dos principais protocolos internacionais em função da sua toxicidade, do grande número de comprimidos diários, e por estar associado a importante aumento do risco cardiovascular.^{(13), (14), (15), (16), (17)}

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para avaliação do impacto financeiro foram solicitadas propostas às empresas Merck® – fabricante de raltegravir 400mg e Glaxo® – fabricante de dolutegravir sódico 50mg, as quais possuem registro desses medicamentos no Brasil.

As propostas foram solicitadas com base nos seguintes cenários:



I. OFERTA DE UM ÚNICO INIBIDOR DE INTEGRASE

- a) Todos os novos pacientes que iniciarem TARV (considerando os dados de 2015 = 82 mil pacientes com média mensal de 7 mil novos) +
- b) Todos os pacientes que utilizam raltegravir 400 mg e que utilizariam inibidor de integrase na terceira linha (projeções) +
- c) Todos os pacientes que iniciaram TARV com IP em 2015 sem ter utilizado efavirenz e nevirapina ou que os tenham utilizado por até três meses (537 pacientes).

II. NÚMERO DE PACIENTES QUE SERIAM ATENDIDOS COM DTG NA 1ª E 3ª LINHAS DE TARV: 95 MIL

Para este cenário seria necessário a aquisição de 40 milhões de comprimidos de DTG (1 comprimido por dia) ou 80 milhões de comprimidos de raltegravir (2 comprimidos por dia).

Conforme TABELA 1, com base nas propostas apresentadas, a economia com a aquisição de DTG seria de US\$ 18.800.000,00 , que se convertidos utilizando câmbio de 1 dólar para 3,94 reais representaria um total de R\$ 74.072.000,00 (setenta e quatro milhões e setenta e dois mil reais)

Tabela 1 - Cenário de incorporação de DTG sódico com base nas propostas apresentadas

	Valor unitário	Quantidade	Custo total
DTG 50mg	US\$1,53	40.000.000	US\$61.200.000,00
Raltegravir 400mg	US\$1,00	80.000.000	US\$80.000.000,00
DTG: 1cp/dia; raltegravir: 2cp/dia			
		Diferença/economia	US\$18.800.000,00
Valor da economia em real se considerado o dólar a 3,94 (Taxa definida pela SPO para 2017)			R\$ 74.072.000,00



Cabe mencionar que **no cenário atual** em que o raltegravir 400 mg é opção da 3ª linha de TARV, conforme PCDT, e considerando o valor obtido na última negociação com a empresa Merck®, seriam necessários US\$ 25.200.000,00 para aquisição de 12.600.000 de comprimidos, pois mesmo após 4 rodadas de negociação junto a empresa o valor final foi de US\$ 4,00 por tratamento/dia (US\$2,00 por comprimido), conforme PEC 10263.

Na situação atual o DTG também está indicado para os novos tratamentos com inibidor de intergrase na 3ª linha, portanto, se mantida as condições atuais de indicação desses medicamentos o gasto somente com aquisição de inibidor de integrase para 3ª linha seria de US\$ 30.815.100,00, para atender somente 3% dos pacientes em TARV (aproximadamente 15 mil pacientes), conforme demonstrado na TABELA 2.

Tabela 2 - Cenário de impacto econômico de inibidor de integrase na 3ª linha conforme indicações atuais do PCDT (preço com base nas últimas negociações)

	Valor unitário	Quantidade	Custo total
DTG 50mg	*US\$5,10	1.101.000	US\$5.615.100,00
Raltegravir 400mg	*US\$2,00	12.600.000	US\$25.200.000,00
Utiliza-se dois comprimidos de raltegravir no tratamento			
Gasto total com inibidor de integrase na 3ª linha			US\$30.815.100,00
Valor da economia em real se considerado o dólar a 3,94			
(Taxa definida pela SPO para 2017)			R\$ 121.411.494,00

* os preços apresentados estão de acordo com as negociações constantes nos Processos Eletrônicos de Compras - PEC 10263 e 10303

Além de todos os benefícios clínicos de ter um inibidor de integrase na 1ª linha, a compra de DTG 50mg para novos pacientes que iniciarem TARV (1ª linha) + pacientes da 3ª linha em substituição a raltegravir representa uma economia de U\$ 19.491.570,00 no orçamento do Ministério da Saúde, apresentada na TABELA 3.



Tabela 3 - Cenário de impacto econômico da substituição de raltegravir por DTG para 3ª linha

	Valor unitário	Quantidade	Custo total
Com os dois medicamentos RAL e DTG - PCDT atual	tabela acima		US\$30.815.100,00
DTG 50mg	US\$1,53	7.401.000	US\$11.323.530,00

A quantidade de 7.401.000 corresponde ao necessário para atender o mesmo número de pacientes da tabela 2.

Economia com a incorporação de DTG em substituição a raltegravir	US\$19.491.570,00
Valor da economia em real se considerado o dólar a 3,94 (Taxa definida pela SPO para 2017)	R\$ 76.796.785,80

Salientamos que a programação orçamentária para aquisição de antirretrovirais foi enviada em junho/2016 à SPO, sendo o montante de R\$1,1 bilhão de reais destinado à compra de medicamentos. Com a aquisição de DTG para 1ª e 3ª linhas de TARV não haverá aumento significativo desse valor – considerando os descontos não somente para 1ª linha, mas também alterações na 2ª linha de tratamento (Figura 1).

Gasto por Linha de Tratamento Antirretroviral – TARV	
• Recomendações Atuais:	• Alterações Propostas:
• 1ª Linha: R\$ 178.308.242,00	• 1ª Linha: R\$ 411.808.163,00
• 2ª Linha: R\$ 621.878.348,00	• 2ª Linha: R\$ 567.302.901,00
• 3ª Linha: R\$ 282.736.877,00	• 3ª Linha: R\$ 115.512.523
• Outros medicamentos para profilaxia: R\$ 3.938.956,00	• Outros medicamentos para profilaxia: R\$ 3.938.956
Valor Total: R\$ 1.086.862.423,00	Valor Total: R\$ 1.098.562.543,00

Figura 1 – Alterações no orçamento para tratamento entirretroviral propostas para 2017

Importante destacar que para a construção do cenário apresentado já se considerou a implementação progressiva do DTG para todos os pacientes que iniciarem TARV, mantendo o esquema de tratamento 3 em 1 (tenofovir+lamivudina+efavirenz) para aqueles pacientes que já estão em uso desses medicamentos. Considerou-se também a indicação de



raltegravir para todas as situações em que o DTG ainda não possa ser indicado (gestantes, coinfectados TB-HIV e menores de 12 anos). Considerou-se também o atazanavir como medicamento preferencial de 2ª linha e DRV como alternativo.

O aumento da oferta de dolutegravir incluindo o uso em terceira linha e a ampliação de uso para a primeira linha será gradual e dependerá, entre outros aspectos, da capacidade de produção da empresa farmacêutica e de negociação de preços. Um cronograma para implementação de forma gradual será elaborado considerando esses aspectos.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, propõe-se a ampliação de uso de DTG, medicamento já incorporado para uso em 3ª linha, para compor esquema preferencial de 1ª linha de tratamento antirretroviral.

Raltegravir, medicamento da mesma classe dos inibidores de integrase, incorporado ao SUS em 2009 para uso em 3ª linha, deverá ser indicado em 1ª linha apenas para as situações em que o DTG não possa ser indicado (gestantes, coinfectados TB-HIV e menores de 12 anos), pelo menos até que estudos de segurança de uso em tais situações sejam concluídos.

Propõe-se, também, a ampliação de uso do DRV para compor esquema alternativo de 2ª linha de tratamento antirretroviral.

As regras para utilização dos referidos medicamentos na terapia antirretroviral deverão ser especificadas no PCDT de Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, no PCDT de Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes e no PCDT para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais.



8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros presentes na reunião da CONITEC de 1º de setembro de 2016 deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação de uso de dolutegravir em esquemas de primeira linha e darunavir em esquemas de segunda linha de terapia no tratamento da infecção pelo HIV. Foi assinado o registro de deliberação nº 203/2016 pela incorporação da tecnologia.

9. DECISÃO

PORTARIA Nº 35, DE 28 DE SETEMBRO DE 2016 (*)

Torna pública a decisão de incorporar o uso do dolutegravir e darunavir para o tratamento da infecção pelo HIV, 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 dolutegravir em esquemas de primeira linha e darunavir em esquemas de segunda linha no tratamento da infecção pelo HIV, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

(*) Republicada por ter saído no DOU de 29/09/2016, Seção 1, página 701, com incorreção no original.

Republicado no DOU nº 193, página 40, no dia 06 de outubro de 2016.



10. REFERÊNCIAS

1. Montaner, J. S.; Lima, V. D.; Harrigan, P. R, et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the “HIV Treatment as Prevention” experience in a Canadian setting. **PLoS One**, [S.l.], v. 9, n. 2, p. e87872, 12 fev. 2014.
2. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. Jul 20 2015. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. Aug 27 2015;373(9):808-822. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193126>.
3. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. Apr 30 2009;360(18):1815-1826. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=Pub>
4. Arruda M et al. Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a large survey of naive-treatment individuals. No prelo.
5. World Health Organization. Systematic Review to Inform the World Health Organization Consolidated Antiretroviral Therapy Guidelines: Systematic Literature Review Report – What ART regimen to use as first-line. Comunicação pessoal.
6. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily DTG versus DRV plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*. Apr 2015;2(4):e127-136.
7. World Health Organization. Systematic Review to Inform the World Health Organization Consolidated Antiretroviral Therapy Guidelines: Systematic Literature Review Report – Which ART regimen to switch to when failing treatment. Comunicação pessoal.
8. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponível em <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. [Acessado em 19 de agosto 2016]
9. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with ART 2015 (2016 interim update). Disponível em <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> [Acessado em 19 de agosto 2016]



10. European Aids Clinical Society Guidelines. Disponível em <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. [Acessado em 19 de agosto 2016]
11. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO, 2016
12. Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, et al. Virological characterization of patients failing DRV/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther.* 2011;16(1):99-108.
13. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted DRV or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis.* Jun 15 2015;60(12):1842- 1851.
14. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* Feb 1 2010;201(3):318-330.
15. The SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups TSIatDADSG. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS.* Sep 12 2008;22(14):F17-24. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve>
16. Ofotokun I, Na LH, AIDS Clinical Trials Group ACTG A5257 Team. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted DRV or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis.* 2015 Jun 15;60(12):1842-51. doi: 10.1093/cid/civ193. Epub 2015 Mar 12.
17. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em Adultos, 2013CONITEC. DTG sódico para 3ª linha de tratamento da infecção pelo HIV (vírus de imunodeficiência humana). No. 182, outubro de 2015. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_DTG_2015.pdf acesso em 22 de agosto de 2016