

Bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica

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

LABORATÓRIO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E TECNOLOGIAS EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

– LAETS/UNIRIO

Roberto Carlos Lyra da Silva

Antônio Augusto de Freitas Peregrino

Alessandra Santos Portela

Carlos Roberto Lyra da Silva

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE – CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

COORDENAÇÃO GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Nayara Castelano Brito

Wallace Breno Barbosa

Coordenação

COORDENAÇÃO GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Priscila Gebrim Louly

Supervisão

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE – DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado

Vania Cristina Canuto Santos

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 eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde.
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia 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 a redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde.
Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)	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.....	17
Tabela 2. Esquemas de tratamento inicial em crianças e adolescentes. Ministério da Saúde, 2018(4).....	17
Tabela 3. Ajuste de dose em pacientes com disfunção renal. Adaptado do Ministério da Saúde, 2018(3).	18
Tabela 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. ...	24
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca realizada pelo demandante.....	26
Tabela 6. Estudo incluído pelo demandante para análise.....	30
Tabela 7. Proporção de eventos por desfecho de eficácia (supressão virológica) de todos os estudos incluídos neste Relatório.	35
Tabela 8. Perfil de evidências GRADE (V2).....	48
Tabela 9. Custos mensais dos tratamentos considerados nas análises econômicas.	50
Tabela 10. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.	52
Tabela 11. População elegível para o Impacto Orçamentário.....	53
Tabela 12. Impacto orçamentário em cinco anos no cenário de referência.....	56
Tabela 13. Análise do impacto orçamentário anual e em cinco anos - cenário alternativo 1 vs Cenário de referência.	57
Tabela 14. Análise do impacto orçamentário anual e em cinco anos - cenário alternativo 2 vs Cenário de referência.	57
Tabela 15. Análise do impacto orçamentário anual e em cinco anos - cenário alternativo 3 vs Cenário de referência	57
Tabela 16. Distribuição do tipo do perfil das pessoas que contribuíram como pessoa física.....	65
Tabela 17. Distribuição da faixa-etária das pessoas que contribuíram como pessoa física.....	66
Tabela 18. Distribuição das contribuições por região do país.....	66
Tabela 19. Distribuição do tipo do perfil das pessoas que contribuíram como pessoa jurídica.....	67
Tabela 20. Distribuição do tipo do perfil das pessoas que contribuíram como pessoa física.....	81
Tabela 21. Distribuição das contribuições como experiências pessoais ou opiniões por região do país.	82
Tabela 22. Distribuição da faixa-etária das pessoas que contribuíram como experiências pessoais ou opiniões e se identificaram como pessoa física.....	82
Tabela 23. Distribuição do tipo do perfil das pessoas que contribuíram e se identificaram como pessoa jurídica.	82

QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	20
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	23
Quadro 3. Estratégias de busca utilizada pelo demandante.	27
Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	31
Quadro 5. Principais características e resultados dos artigos excluídos pela demandante e incluídos nesse relatório.....	33
Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	51
Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento HIV-1 em pessoas virológicamente suprimidas e com doença renal crônica.	59
Quadro 8 Recortes de narrativas de pessoas físicas acerca dos efeitos do medicamento.	84

FIGURA

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê de 15 de abril de 2021.	29
--	----

Figura 2. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 Development Group, 2019.	30
Figura 3. Descontinuação do tratamento por evento adverso ou morte associado aos medicamentos.	43
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.	43
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.....	44
Figura 6. Perfil das contribuições de pessoas físicas considerando as de cunho “técnico-científico” e as de “experiência pessoal ou opinião”.	64
Figura 7. Perfil das contribuições de pessoas jurídicas considerando as de cunho “técnico-científico” e as de “experiência pessoal ou opinião”.	64
Figura 8. Resultado da nova análise de custo-minimização apresentada pelo demandante. Custo por paciente.....	73
Figura 9. Estimativa do tamanho da população elegível, considerada pelo demandante na nova análise do impacto orçamentário apresentada.	74
Figura 10. <i>Market-Share</i> por cenário, considerada pelo demandante na nova análise do impacto orçamentário apresentada.....	75
Figura 11. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões dos pacientes relativas aos efeitos positivos da tecnologia.	84
Figura 12. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões dos pacientes relativas aos efeitos negativos da tecnologia.	85
Figura 13. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões dos profissionais de saúde relativas aos efeitos positivos da tecnologia.	85
Figura 14. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões dos pacientes e profissionais de saúde relativas as facilidades percebidas no uso da tecnologia.....	86
Figura 15. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões dos pacientes e profissionais de saúde relativas as dificuldades percebidas no uso da tecnologia.....	86
Figura 16. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões dos pacientes e profissionais de saúde relativas as dificuldades percebidas no uso da tecnologia.....	87
Figura 17. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões das pessoas físicas contrárias a incorporação da tecnologia, no que tange a recomendação preliminar da Conitec.....	90

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITO DE INTERESSES	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
4.2 Tratamento recomendado	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	19
5.1 Preço proposto para incorporação	23
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	23
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	23
6.2. Evidência clínica	31
6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	45
Desfecho 1	45
Desfecho 2	46
6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	46
Desfecho 1	46
6.3. Certeza geral das evidências (GRADE)	47
6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	49
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	49
7.1 Avaliação econômica	49
7.2 Impacto orçamentário	53
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	58
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	58
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	61
12. CONSULTA PÚBLICA	62
12.1 Avaliação global das contribuições	90
13. RECOMENDAÇÃO FINAL	91
14. DECISÃO	92
14 REFERÊNCIAS	92
APÊNDICE 1 - Composição dos cenários da Análise do Impacto Orçamentário	96
APÊNDICE 2 - Resultados da Análise de Impacto Orçamentário	97

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 23/04/2021 pela indústria farmacêutica Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. 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 que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Regimes de tratamento contendo bicitegravir + entricitabina + tenofovir (bicitegravir [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 sobrevida 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 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 bicitegravir/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 bicitegravir 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 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 bicitegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para pacientes pediátricos. A partir da leitura dos 13 documentos que foram excluídos na revisão sistemática realizada pelo demandante, considerou-se 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 virológicamente 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 virológicamente 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 a zero. Em termos de segurança, o resultado da meta-análise sugere que o uso bicitegravir/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 bicitegravir/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 bicitegravir/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 bicitegravir/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 bicitegravir/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 bicitegravir/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 bicitegravir/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, estimaou-se 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 04/08/2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida 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.

Consulta pública: A consulta pública (CP) nº 73/2021 foi realizada entre os dias 10/09/2021 a 29/09/2021. Ao todo, 1.189 contribuições foram recebidas, das quais, 707 (59%) foram feitas pelo formulário para contribuições técnico-científico e

482 (41%) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Houve predomínio de contribuições de participantes da CP que discordaram da recomendação preliminar da Conitec. As contribuições versaram basicamente sobre a eficácia, a efetividade e a segurança de regimes de tratamento contendo bictegravir/entricitabina/tenofovir. A possibilidade de se melhorar a adesão ao tratamento e o aumento de medicamentos alternativos disponíveis no SUS, para tratar pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica, também foram mencionados. Outro ponto muito destacado foi acerca do benefício em termos de redução de efeitos colaterais e reações adversas. O demandante sugeriu novo preço para a incorporação do medicamento e apresentou uma nova análise do impacto orçamentário. Por fim, conclui-se que as contribuições recebidas na CP, sobre bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica, evidenciaram o desejo de que este regime de tratamento pudesse ser disponibilizado no SUS como mais uma opção terapêutica para esta população de pacientes.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 103ª Reunião da Conitec, no dia 10/11/2021, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a não incorporação do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica. Considerou-se a existência de regimes de tratamento eficientes e seguros no SUS para a população proposta e a ausência de um fato proveniente da consulta pública que pudesse modificar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 671/2021.

Decisão: Não incorporar o bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 81, publicada no Diário Oficial da União nº 246, seção 1, página 108, em 30 de dezembro de 2021.

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 linfoides. 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 18^a posição no ano de 1990 para a 12^o 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 desoproxila; 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 desoproxila; EFV: efavirenz; RAL: raltegravir; DTG: dolutegravir; ARV: antirretroviral; /r: *booster* de ritonavir; ETV: elvitegravir; NVP: nevirapina; ETR: etravirina; DRV: darunavir; MVC: 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 bictegravir (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'-deoxicitidina. 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	(bictegravir [BIC]/entricitabina [FTC]/tenofovir alafenamida [TAF])
Nome comercial	Biktarvy® (Registro ANVISA nº 1092900080016)
Apresentação	Regime de tratamento contendo Bictegravir + 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 x 8 mm. Cada comprimido revestido por película contém bictegravir sódico equivalente a 50 mg de bictegravir, 200 mg de entricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.
Detentor do registro	Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda
Fabricante	Gilead Sciences Ireland
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	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 + Tenofovir em 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 + Tenofovir após a conclusão do tratamento de hemodiálise. Deve-se evitar iniciar regimes de tratamento contendo Bictegravir + Entricitabina + Tenofovir em 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).

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 crónica 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 crónica 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 crónica a níveis baixos de tenofovir devido à administração de tenofovir alafenamida(22).

Doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica: 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 crónica, 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 crónica, 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: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida; HIV-1: vírus da imunodeficiência humana tipo 1; SUS: Sistema Único de Saúde; DRV: darunavir.

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

O demandante argumenta como racional para o uso de bictegravir/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-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 pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))))
LILACS	("HIV-1" OR "VIH-1")	("Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide Drug Combination" OR "Combinación Bictegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida" OR "Combinação Bictegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida" OR "Biktarvy")	(mh:economía 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-Beneficio" OR "Análisis Custo-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-Beneficio" 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 "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" 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:Farmacoeconomía OR Farmacoeconomía OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical

Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomia OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Control Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

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

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.

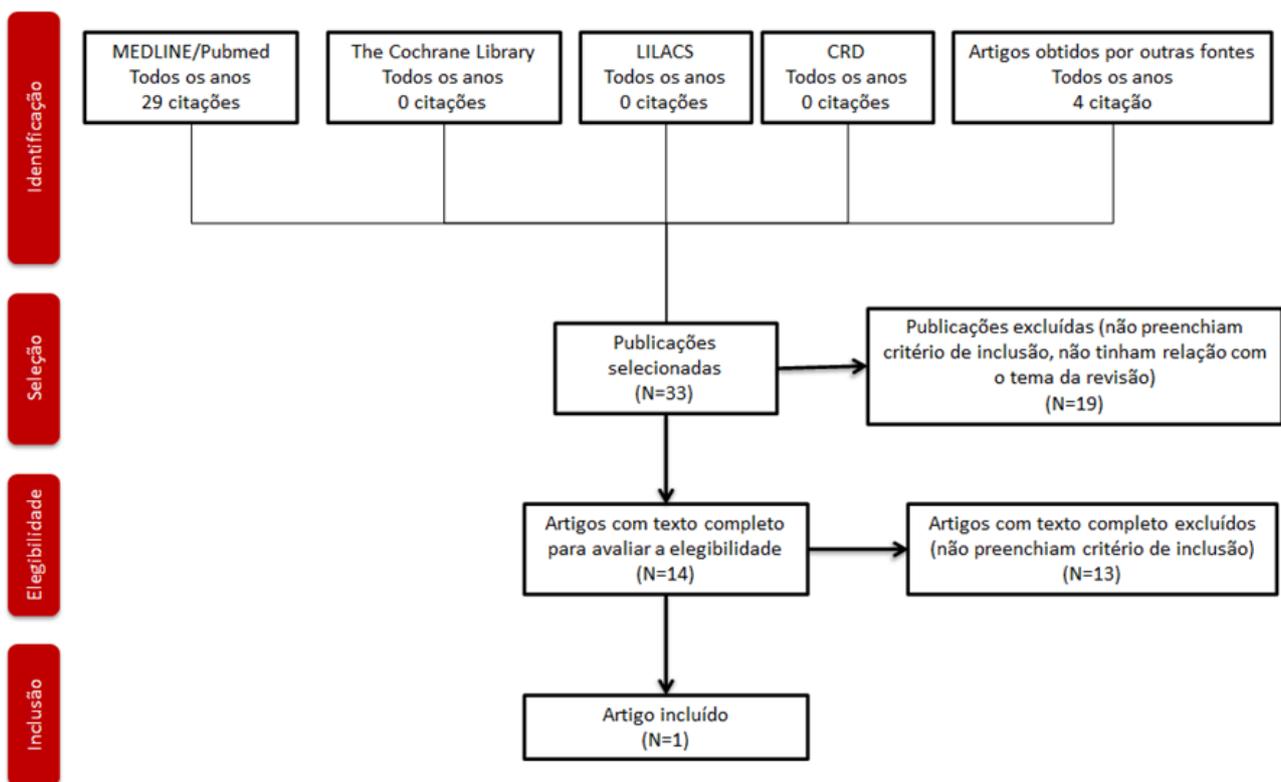


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê de 15 de abril de 2021.

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.

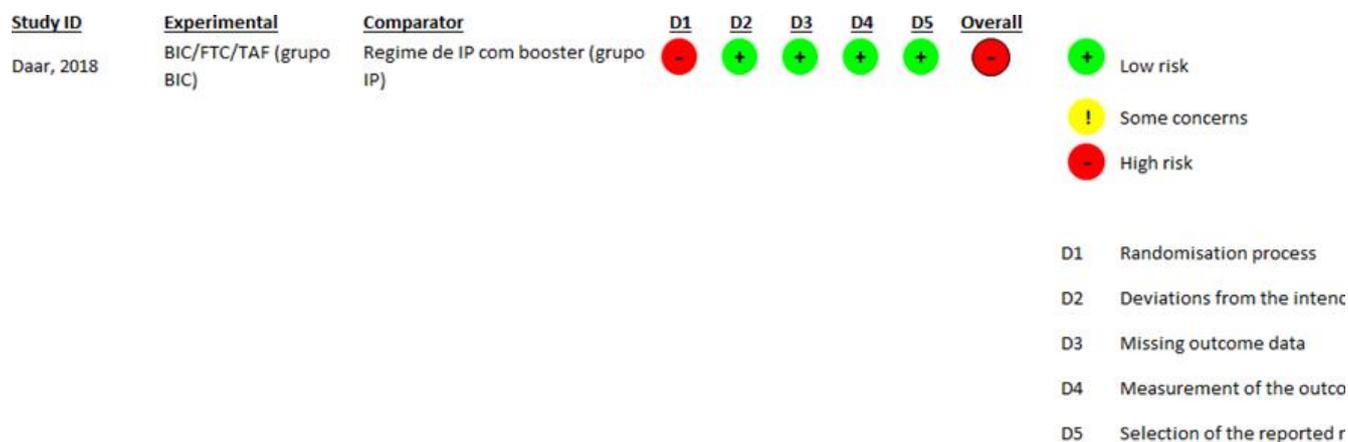


Figura 2. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019.

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.o 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

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.

anos não foram incluídos no estudo, em que pese o fato do pedido da incorporação do 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 eventos 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 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 bictegravir 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 bictegravir 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 de não-inferioridade. 565 participantes.</p>	(39)	<p>Pacientes HIV-1 com ≥ 18 anos virologicamente suprimidos ou com resistência pré-existente à IPs ou NRTIS documentada três meses ou mais antes do rastreio.</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 virologicamente 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 bictegravir 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 bictegravir.</p>
<p>Stellbrink et al 2019 ECR, fase 3, multicêntrico, duplo-cego, controle ativo 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 bictegravir 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/ μ L, 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 virológicamente 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 bicitegravir 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 bicitegravir e 281/325 (86%) no grupo dolutegravir (diferença -2,3%, IC 95% -7,9 a 3,2), demonstrando a não-inferioridade do regime bicitegravir 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 bicitegravir/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 bicitegravir/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 bicitegravir/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 bicitegravir/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%).

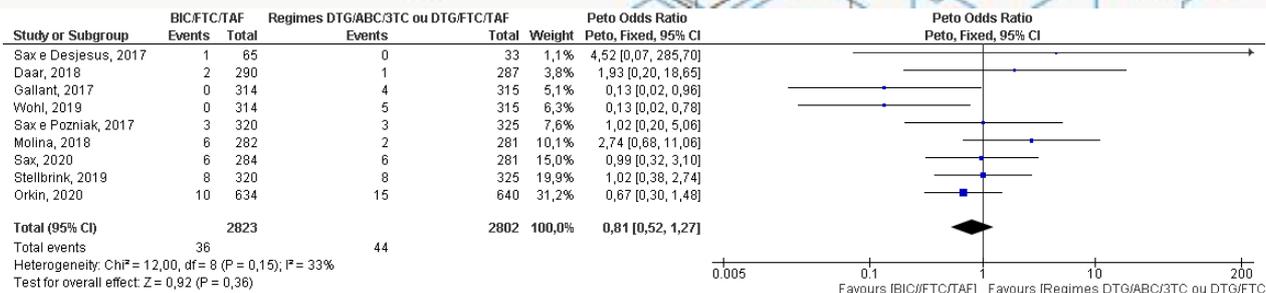


Figura 3. Descontinuação do tratamento por evento adverso ou morte associado aos medicamentos.

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).

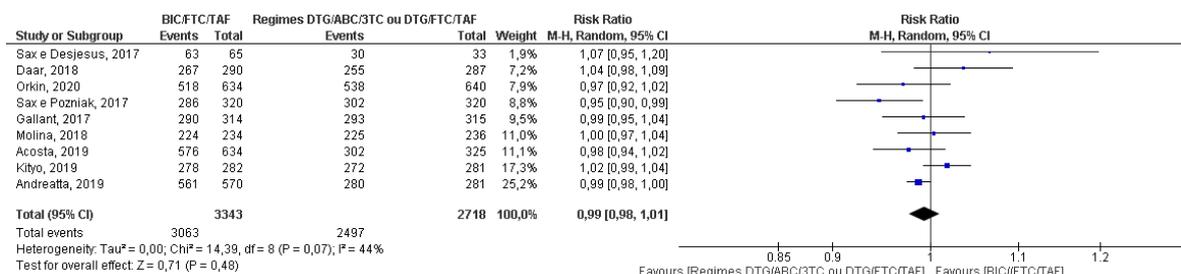


Figura 4. Supressão virológica por até 48 semanas avaliado como n. de indivíduos com taxa de HIV-1 RNA menor ou igual a 50 cópias/mL.

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).

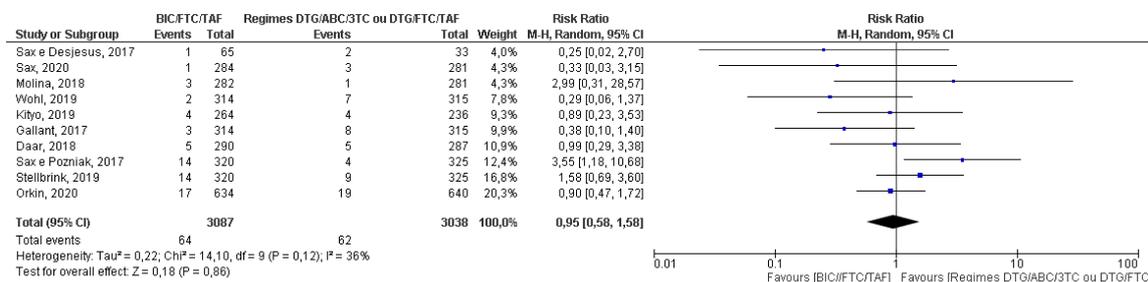


Figura 5. Supressão virológica avaliada como n. de indivíduos com taxa de HIV-1 RNA ≥ 50 copias/mL após pelo menos 12 semanas de tratamento.

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 virologicamente 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%).

Desfecho 2

Outro desfecho de eficácia considerou as 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 ≤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 β2-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 tratamentos 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 determinados eventos adversos. O acompanhamento dos pacientes foi baseado no PCDT de HIV	Adequados e devidamente referenciados.
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 <i>switch</i> 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.

As análises foram realizadas com em sem ajustes econômicos. 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 (resultados completos no apêndice). 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 com ajustes econômicos	Diferença	Custos sem ajustes econômicos	Diferença
Ano 1	R\$ 280.555,80	1,31%	R\$ 280.555,80	1,31%
Ano 2	R\$ 239.961,71	1,18%	R\$ 263.547,59	1,31%
Ano 3	R\$ 201.053,50	1,03%	R\$ 247.567,08	1,32%
Ano 4	R\$ 165.220,57	0,89%	R\$ 232.552,41	1,32%
Ano 5	R\$ 132.262,13	0,75%	R\$ 218.445,42	1,33%
Em 5 anos	R\$ 1.019.053,71	1,04%	R\$ 1.242.668,30	1,32%

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 com ajustes econômicos	Diferença %	Custos sem ajustes econômicos	Diferença
Ano 1	R\$ 352.864,21	1,64%	R\$ 352.864,21	1,64%
Ano 2	R\$ 307.837,96	1,51%	R\$ 330.496,99	1,65%
Ano 3	R\$ 265.054,38	1,36%	R\$ 309.547,40	1,65%
Ano 4	R\$ 225.560,13	1,21%	R\$ 289.925,49	1,65%
Ano 5	R\$ 1.340.459,55	1,07%	R\$ 271.547,43	1,65%
Em 5 anos	R\$ 1.261.825,40	1,37%	R\$ 1.554.381,63	1,65%

Fonte: AIO realizada pelos elaboradores deste Relatório.

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

Anos	Custos com ajustes econômicos	Diferença %	Custos sem ajustes econômicos	Diferença
Ano 1	R\$ 356.982,63	1,7%	R\$ 356.982,63	1,7%
Ano 2	R\$ 311.830,70	1,5%	R\$ 334.435,21	1,7%
Ano 3	R\$ 268.941,30	1,4%	R\$ 313.311,60	1,7%
Ano 4	R\$ 229.342,38	1,2%	R\$ 293.521,90	1,7%
Ano 5	R\$ 192.821,74	1,1%	R\$ 274.981,90	1,7%
Em 5 anos	R\$ 1.359.918,74	1,39%	R\$ 1.573.233,24	1,67%

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 custos 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 virologicamente 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 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 ≥ 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:

- ClinicaTrials: 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)).

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

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

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 virologicamente 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 virologicamente 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 virologicamente 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 Biktarvy® 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. CONSULTA PÚBLICA

Os membros do Plenário presentes na 100ª Reunião da Conitec, em 04 de agosto de 2021, deliberaram que a solicitação de incorporação do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável.

O Plenário da Conitec considerou 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.

O Relatório que avaliou o regime de tratamento contendo bictegravir + entricitabina + tenofovir (bictegravir [BIC]/entricitabina [FTC]/tenofovir alafenamida [TAF] - Biktarvy®) em *switch* para o tratamento de adultos e pediátricos com seis anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica, visando a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS), foi disponibilizado para contribuições por meio da consulta pública nº 73/2021 entre os dias 10/09/2021 e 29/09/2021.

Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da Conitec, em formulário próprio e que possuíam relação com o tema da consulta pública. Dois grupos de contribuições foram definidos em dois relatórios distintos, sendo um relatório de contribuições de cunho “técnico-científico” e outro relatório de contribuições de cunho “experiências pessoais e opiniões”.

As características dos participantes em ambos os grupos foram sumarizadas, quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente analisadas, considerando as seguintes etapas:

- a) leitura de todas as contribuições presentes nos relatórios;
- b) caracterização do perfil das pessoas físicas que contribuíram em cada grupo;
- c) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da Conitec;
- d) identificação dos corpus e nucleação das ideias centrais em cada grupo a partir da construção de nuvens de palavras;

e) criação de categorias de análise, quando possível.

A estatística descritiva foi utilizada para descrever em termos de proporção, as características/perfil das pessoas e seus respectivos posicionamento acerca da incorporação ou não da tecnologia.

O *software* livre Iramuteq foi utilizado para identificar os corpus e os núcleos de sentidos dos comentários extraídos das contribuições e construção das nuvens de palavras, de acordo com o posicionamento dos participantes quanto a incorporação ou não do medicamento, e a partir de cada um dos blocos utilizados para produção de dados na consulta pública, definidos como: a recomendação preliminar da Conitec, as evidências clínicas, a avaliação econômica, o impacto orçamentário e outros aspectos além dos citados.

A seguir, será apresentado uma síntese dos principais resultados da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://conitec.gov.br>).

Perfil dos participantes

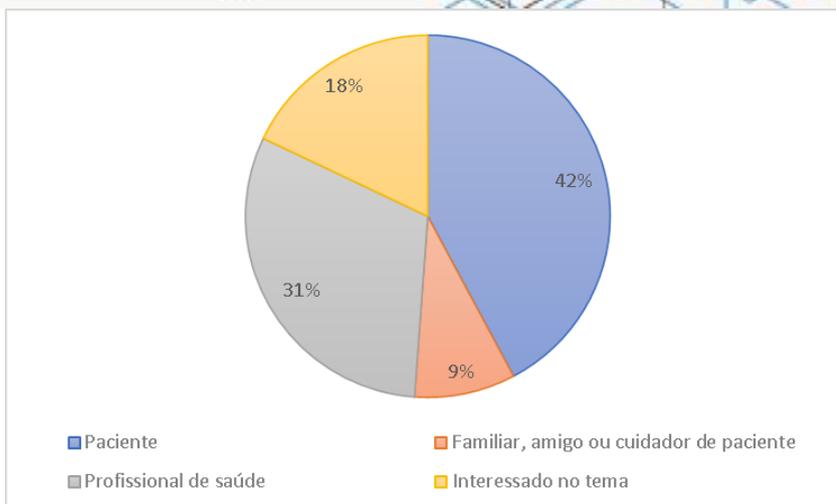
Ao todo, foram recebidas 1.189 contribuições, das quais, 59% (n. 707) foram do grupo de contribuições de cunho “técnico-científico” e 41% (n. 482), do grupo de “experiência pessoal ou opinião”. Contribuições de pessoas físicas foram 1.161, o que corresponde a 97,6% de todas as contribuições recebidas.

Houve predomínio de contribuições feitas por pessoas do sexo masculino (n. 791 ou 69%). A proporção de pessoas do sexo masculino foi maior entre aqueles que contribuíram como “experiências pessoais e opiniões”. Nesse grupo, a proporção de homens foi de 73% (n. 509) contra 61% (n. 282) no grupo das contribuições de cunho “técnico-científico”.

No que se refere a idade das pessoas que contribuíram, houve maior concentração de indivíduos na faixa-etária de 40 a 59 anos no grupo de contribuições de cunho “técnico-científico”, representando 40% (n. 165) do total de contribuições no grupo, seguido de 39% (n. 162) na faixa-etária de 25 a 39 anos. Já no grupo das contribuições por “experiência pessoal ou opinião”, a maior concentração foi de indivíduos na faixa-etária de 25 a 39 anos, com 49% (n. 314) das contribuições, seguido pelos indivíduos na faixa-etária de 40 a 59 anos, que representou 37% (n. 237) do total de contribuições nesse grupo.

Chama a atenção o fato de 15% (n. 61) das contribuições no grupo de cunho “técnico-científico” tenha sido feita por pessoas com idades até 24 anos. No grupo, essa proporção foi de apenas 7% (n. 44), a metade da proporção observada no primeiro grupo.

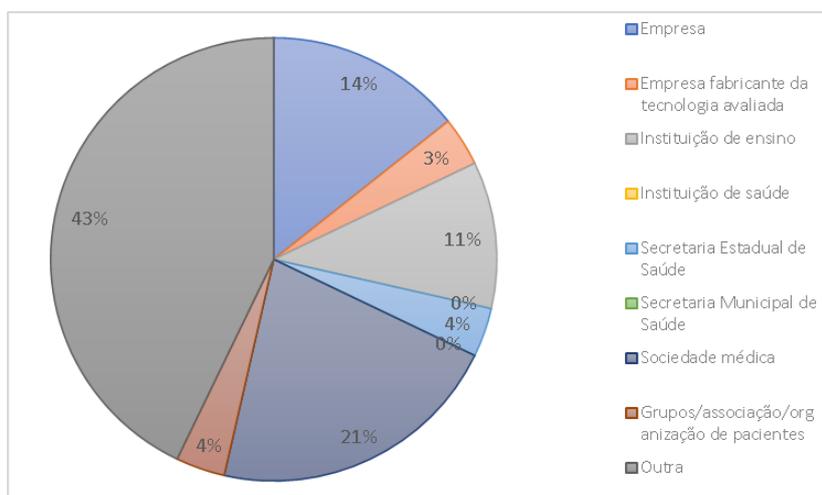
Entre as pessoas físicas que contribuíram, 42% eram pacientes e 31% eram profissionais de saúde. O perfil mais detalhado das pessoas físicas que contribuíram com a consulta pública é apresentado na Figura 6.



Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

Figura 6. Perfil das contribuições de pessoas físicas considerando as de cunho “técnico-científico” e as de “experiência pessoal ou opinião”.

Entre as pessoas jurídicas, as sociedades médicas foram as que mais contribuíram (n. 6/28 ou 21%) depois daquelas que se apresentaram como “outras” (n. 12/28 ou 43%). Não foram registradas contribuições nem de instituições de saúde e nem de Secretarias Municipais de Saúde. O perfil mais detalhado das pessoas jurídicas que contribuíram com a consulta pública é apresentado na Figura 7.



Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

Figura 7. Perfil das contribuições de pessoas jurídicas considerando as de cunho “técnico-científico” e as de “experiência pessoal ou opinião”.

Sobre a possibilidade de incorporação do medicamento

Sobre incorporar ou não o bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica, 95% (n. 1.128) das contribuições foram favoráveis a incorporação.

A proporção de contribuições favoráveis a incorporação entre as contribuições no grupo de cunho “técnico-científico” foi igual a proporção observada no grupo de cunho “experiência pessoal ou opinião. Em ambos os grupos, a proporção de pessoas favoráveis a incorporação foi de 95%, sendo em números absolutos, 456/482 contribuições no primeiro grupo, e 672/707 no segundo grupo, respectivamente. Portanto, em ambos os grupos, apenas 5% das contribuições foram contrárias a incorporação do medicamento.

Cabe destacar que o formulário para contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta.

A segunda parte é estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário e (5) outros aspectos além dos citados.

Sendo assim, para facilitar a apresentação e a análise das contribuições, a partir da exploração quantitativa e qualitativa de cada uma das pessoas (física ou jurídica), o grupo avaliador optou por estratificar por grupo de contribuições, de acordo com os dados da consulta pública que possibilitaram traçar um perfil das contribuições, bem como das opiniões quanto a incorporação ou não do medicamento, referentes aos grupos de contribuição de cunho “técnico-científico” e “experiências pessoais e opiniões”. Antes, porém, serão apresentadas de forma quantitativa, o perfil por grupo de contribuição e suas respectivas posições quanto a incorporação ou não do medicamento.

Contribuições de cunho “técnico-científico”

Como informado anteriormente, iniciou-se essa síntese pela descrição do perfil das contribuições, apoiando-se na estatística descritiva com o objetivo de definir as frequências absolutas e relativas.

Seguindo uma tendência do perfil geral das contribuições, o predomínio nesse grupo foi de pessoas físicas que se identificaram como profissional de saúde e como pacientes, como mostra a Tabela 16.

Tabela 16. Distribuição do tipo do perfil das pessoas que contribuíram como pessoa física.

Tipo de Contribuição Pessoa Física	Quantidade	Proporção
Paciente	168	36%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	34	7%
Profissional de saúde	206	45%
Interessado no tema	57	12%
Total	465	100%

Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

Percebe-se um equilíbrio no número de pacientes, com 36% das contribuições (n. 168/465), e profissionais de saúde, com 45% (n. 206/465). Os interessados no tema representaram 12% (57/465).

Entre aqueles como pessoa física, indivíduos na faixa-etária de 25 a 39 anos e 40 a 59 anos foram predominantes, representando 39 % (n. 162/415) e 40% (n. 165/415), respectivamente, como mostra a Tabela 17.

Tabela 17. Distribuição da faixa-etária das pessoas que contribuíram como pessoa física.

Faixa etária	Quantidade	proporção
menor 18	27	7%
18 a 24	34	8%
25 a 39	162	39%
40 a 59	165	40%
60 ou mais	27	6%
Total	415	100%

Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

Nesse grupo de contribuições, dos 465 participantes pessoa física, 61% (n. 282) foi do sexo masculino e 39% (n. 183) do sexo feminino.

A região sudeste foi de onde veio o maior número absoluto de contribuições, e uma proporção de 39% (n. 187/482), seguida da região nordeste, com 24% (n. 117/482). A região centro-oeste foi a região com a menor proporção de contribuições, 8% (n. 38/482). Interessante constatar que 1% (n. 4/482) das contribuições foram feitas por pessoas de outros países, como mostra a Tabela 18.

Tabela 18. Distribuição das contribuições por região do país.

Regiões brasileiras/País estrangeiro	Quantidade	Proporção
Norte	65	13%
Nordeste	117	24%
Sul	71	15%
Sudeste	187	39%
Centro-oeste	38	8%
País estrangeiro	4	1%
Total	482	100%

Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

Entre as contribuições feitas por pessoas jurídicas, as empresas e as sociedades médicas foram responsáveis, respectivamente, por 17% (n. 3/17) e 24% (n. 4/17) do total de contribuições. Se identificaram como outras, 41% (n. 7/17) como mostra a Tabela 19.

Tabela 19. Distribuição do tipo do perfil das pessoas que contribuíram como pessoa jurídica.

Classificação da Pessoa Jurídica	Quantidade	Proporção
Empresa	3	17%
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	6%
Instituição de ensino	1	6%
Instituição de saúde	0	0%
Secretaria Estadual de Saúde	1	6%
Secretaria Municipal de Saúde	0	0%
Sociedade médica	4	24%
Grupos/associação/organização de pacientes	0	0%
Outra	7	41%
Total	17	100%

Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

As Sociedades Médicas denominadas Associação de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro - SIERJ e Sociedade Brasileira de Infectologia, bem como o Instituto de Infectologia Emilio Ribas e a empresa farmacêutica, Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda, fabricante do medicamento, também contribuíram na consulta pública.

Contribuições de cunho “técnico-científicas” favoráveis a incorporação

Será apresentado a seguir, uma síntese das contribuições da consulta pública referente ao grupo de cunho “técnico-científico”, que se posicionaram favoráveis a incorporação do regime de tratamento contendo bictegravir/entricitabina/tenofovir para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica.

Nesse grupo, 95% (n. 456/482) das contribuições foram favoráveis a incorporação do medicamento. Foram favoráveis, 96% (n. 465/482) de pessoas físicas e 76% (n. 13/17) de pessoas jurídicas.

A síntese das contribuições será feita de acordo com a personalidade daqueles que contribuíram, começando pelas contribuições oriundas de pessoas jurídicas e depois pelas contribuições de pessoas físicas. Da mesma forma, serão apresentadas primeiramente as contribuições favoráveis a incorporação do medicamento, para, na sequência, apresentar a síntese das contribuições (pessoa jurídica seguido pelas pessoas físicas), contrárias a incorporação.

Contribuições pessoas jurídicas

Entre as pessoas jurídicas que se manifestaram favoravelmente a incorporação, no que se refere especificamente às contribuições relativas a recomendação preliminar da Conitec, cabe destaque as seguintes considerações apresentadas por algumas participações:

“O medicamento é uma coformulação em pílula única que contempla 3 medicamentos, sendo um deles o tenofovir alafenamida que não está relacionado à toxicidade renal e óssea, além de ser ativo contra o vírus da hepatite B. Sua importância não reside apenas no fato do uso em pacientes com alterações do metabolismo ósseo e renal em coinfectados HIV- HBV, mas é uma possibilidade terapêutica para todos os com essas alterações, independente de terem ou não HBV. Nem todos poderiam usar esquemas com 2 antirretrovirais, como aqueles com falhas prévias a esquemas contendo lamivudina. Outrossim, formulações em pílula única se relacionam à melhor adesão.”

(SIERJ - Associação de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro)

“Sabemos que o tratamento atual do HIV é baseado em uso do tenofovir desaproxil fumarato, que sabidamente apresenta toxicidade renal e óssea. Portanto a incorporação tenofovir alafenamida/emtricitabina/bictegravir é de grande importância na composição do tratamento de HIV no país.”

(Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda)

“Bictarvy é uma coformulação em pílula única contendo tenofovir alafenamida, emtricitabina e bictegravir. Os estudos mostram que o tenofovir alafenamida tem melhor perfil de segurança que o tenofovir difumarato. Não causa perda óssea e nem altera a função renal. Pode ser utilizado sem necessidade de ajustes de doses em indivíduos que apresentam taxa de filtração glomerular (TFG) acima de 30. Enquanto o tenofovir difumarato só em indivíduos com TFG acima de 60., O tenofovir alafenamida tem potência antiviral semelhante ao tenofovir difumarato tanto contra o HIV, como contra o vírus da Hepatite B., Mostrou eficácia antiviral da Hepatite B em indivíduos HBEAg positivos e HBEAg negativos., O fato de ser coformulado (pílula única) facilita a adesão ao tratamento., Além disso, sabemos que a terapia com apenas dois medicamentos (dolutegravir e lamivudina) não pode ser usada para todas as pessoas. Alguns podem já ter resistência à lamivudina., Outrossim, devemos lembrar que alguns pacientes que apresentam critérios para não usar tenofovir difumarato, toxicidade renal e/ou óssea, também apresentam critérios para não utilizar abacavir (risco cardiovascular elevado) ou zidovudina (lipodistrofia ou anemia)., Pelas razões expostas, a Sociedade Brasileira de Infectologia considera importante a disponibilização do medicamento coformulado contendo tenofovir alafenamida.”

(Sociedade Brasileira de Infectologia)

“A incorporação de um novo inibidor de integrase, com bom perfil de supressão viral, boa tolerabilidade e poucos eventos adversos somadas a vantagem de terapia combinada que pode melhorar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida para uma população que necessita de adequações de dosagens que não

são simples. Também, por se tratar de um grupo restrito que se beneficiaria da medicação, o impacto do custo poderia ser compensado pelos benefícios.”

(Instituto de Infectologia Emílio Ribas)

No que tange especificamente aos aspectos econômicos relativos à análise econômica e a análise do impacto orçamentário, as pessoas jurídicas que contribuíram em relação ao aspecto anteriormente apresentado (recomendação preliminar da Conitec) também trouxeram algumas contribuições sobre esses aspectos na consulta pública.

A Associação de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro (SIERJ) destacou, em relação a análise econômica, que:

“Mesmo tendo diferença no preço do comparador, seu custo poderá valer a pena por reduzir outros gastos decorrentes de eventos adversos ou mesmo pelo paciente poder manter-se no trabalho. Se trabalha ao invés de ser um gasto para a previdência, é um contribuinte para a mesma.”

O demandante (Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda) contribuiu com alguns documentos que foram incluídos/anexados na consulta pública, e que serão apresentados em uma seção específica. Trata-se de novas análises econômicas e do impacto orçamentário (adaptados ao Relatório de Recomendação), considerando, entre outras coisas, novos valores referentes a preço proposto para a incorporação do medicamento e nova variável imputada nos modelos (eventos adversos evitados – diarreia).

Para além dos aspectos citados no Relatório, as pessoas jurídicas favoráveis à incorporação do medicamento contribuíram, destacando que:

“Sim. Medicamentos com esquema de comprimido único, com tenofovir alafenamida sendo um dos componentes.”

(Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda)

“Gostaria de sugerir a leitura do artigo abaixo, onde se apresenta resultados sobre utilização da medicação em um público onde a terapia com dose única combinada pode ser uma boa opção., Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in adolescents and children, with HIV: week 48 results of a single-arm, open-label, multicentre, phase 2/3 trial, Lancet Child Adolesc Health 2021;5: 642–51, Published Online July 21, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00165-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00165-6), ""In summary, in virologically suppressed children and adolescents weighing at least 25 kg, the full-strength, formulation of the single-tablet regimen containing bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide was well tolerated and maintained high rates of virological suppression at 48 weeks. No clinically meaningful drug exposure differences relative to adults in phase 3 trials were identified. These results support use of this single-tablet

regimen in eligible children and adolescents with HIV, and ongoing paediatric drug development of this treatment regimen at lower doses for younger children."

(Instituto de Infectologia Emílio Ribas)

Considerações apresentadas pela empresa *Gilead Sciences* (demandante) referentes a Consulta Pública da CONITEC nº 73/2021.

O documento enviado/anexo pelo demandante na referida consulta pública é composto ao todo por um conjunto de 13 páginas, das quais, em pelo menos 10, são apresentadas algumas considerações que merecem destaque. O teor completo do documento encontra-se anexo ao Relatório de Recomendação preliminar da Conitec.

No documento, o demandante enfatiza alguns aspectos preliminares, antes de apresentar algumas considerações acerca dos aspectos apontados pela Conitec, no Relatório de Recomendação, preliminarmente desfavorável a demanda. Nesse sentido, destaca que:

"De modo geral, recomenda-se que o uso de TARV em pacientes com doença renal crônica seja realizado cuidadosamente, evitando medicamentos nefrotóxicos, ajustando a dose, com redução ou aumento do período de administração. (1) Segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que orientam o tratamento da infecção por HIV em adultos e em crianças e adolescentes (2,3), especificamente para pacientes com algum tipo de disfunção renal, inclusive doença renal crônica, recomenda-se ajuste de dose de acordo com o medicamento utilizado, e contraindicação ao uso de tenofovir desoproxila (TDF) em pacientes com disfunção renal pré-existente, taxa de filtração glomerular <60 mL/minuto ou insuficiência renal. (2,3) Dentre os medicamentos que não apresentam necessidade de ajuste da dose em pacientes com disfunção renal estão os inibidores de protease (IPs), sendo o DRV o com melhor perfil de segurança renal. (2,4)"

Reitera o demandante, fazendo uma alusão aos dados do Relatório de Monitoramento Clínico do HIV (2019), que aproximadamente 4% dos pacientes com HIV tratados no SUS entre 2018 e 2019 recebiam um esquema formado por DRV/r + lamivudina (3TC) + TDF, para reiterar que:

"Esta proposta de incorporação específica para pacientes com doença renal crônica tem como principal justificativa clínica o fato de que pacientes com HIV que utilizam o esquema DRV/r + 3TC + TDF por tempo prolongado estarem susceptíveis à toxicidade renal e óssea causada pela alta concentração plasmática de TDF, e também a ação limitada de DRV devido à ocorrência de interações medicamentosas com outros tratamentos. (6–8) Assim, observa-se a necessidade de uma alternativa terapêutica com melhor perfil de segurança em longo prazo que também possa atender a pacientes que já apresentam algum impacto renal e ósseo. (7,8)"

Sendo assim, diante deste contexto, a empresa Gilead Sciences entende que:

“...a incorporação de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) ao rol de terapias do SUS levará a disponibilização de uma nova opção capaz de aumentar a adesão dos pacientes, ao simplificar o tratamento em um único comprimido, agregando ainda um perfil de segurança renal mais bem tolerado.”

Com relação as evidências científicas e os estudos em população pediátrica, apontado no Relatório de Recomendação preliminarmente desfavorável a incorporação do medicamento, como inexistente no Dossiê apresentado pela demandante, a empresa ressalta que:

“... o racional para inclusão de pacientes a partir de 6 anos de idade teve como base a indicação de bula atualmente aprovada pela ANVISA para Biktarvy® (BIC/FTC/TAF). Destaca-se que o dossiê de submissão contou com a inclusão do estudo GS-US-380-1474 (Gaur et al., 2019 (16)), que não foi incluído como evidência principal, uma vez que, na época do desenvolvimento da revisão sistemática (março de 2021), havia apenas a publicação dos resultados em formato de pôster de congresso.”

E complementa informando que:

“Entretanto, em 21 de julho de 2021, foi publicado na revista The Lancet Child & Adolescent Health o estudo na íntegra. (17) O ensaio de braço único, open label, multicêntrico, de fase 2/3, analisou a co-formulação em comprimido único de BIC/FTC/TAF em crianças e adolescentes a partir de 6 anos pesando ao menos 25kg, com carga viral indetectável, contagem de linfócitos T CD4 > 200 cels/mm³ e com uma taxa de filtração glomerular maior que 90ml/min. O objetivo foi estudar a farmacocinética, segurança e eficácia da troca para BIC/FTC/TAF em pacientes suprimidos virológicamente. (17)”

Segundo a empresa demandante, os resultados do estudo supracitado sugerem que:

“... Os parâmetros de farmacocinética observados foram dentro da faixa projetada e foram considerados seguros e eficazes pelos investigadores. BIC/FTC/TAF também foi bem tolerado, com a maior parte dos eventos adversos sendo grau 1 ou 2 e nenhum evento adverso grave relacionado à droga foi reportado. Um participante descontinuou BIC/FTC/TAF por evento adverso (insônia/ansiedade grau 2). Ainda, 100% dos participantes mantiveram carga viral indetectável na semana 24 e 98% na semana 48. Não foi observada nenhuma mutação de resistência emergente. (17)”

O estudo citado pelo demandante incluiu: “100 participantes foram recrutados (50 deles na coorte de crianças com mais de 6 e menos de 12 anos e 50 na coorte de adolescentes a partir de 12 e menos de 18 anos)”.

Para ele (demandante):

“Esses dados suportam a eficácia e a segurança de BIC/FTC/TAF nessa população, e que pode ser ainda uma opção de tratamento em pílula única a partir dos 6 anos.”

No que se refere ao perfil de segurança do regime contendo BIC/FTC/TAF quando comparado com o regime antirretroviral de base, o demandante argumenta que:

“...os dados referentes à mediana da taxa de filtração glomerular que mostra uma diminuição no braço em que foi feito BIC/FTC/TAF quando comparado com o regime antirretroviral de base. Esse efeito já foi previamente observado em pacientes que usam BIC/FTC/TAF, uma vez que o bictegravir inibe a secreção tubular de creatinina, o que leva a esse aumento. Entretanto, a função glomerular renal não é afetada. (18)”

Para o demandante, esses dados poderiam ser utilizados para se opor ao tópico apontado no Relatório de Recomendação preliminar da Conitec, que sugere que:

“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.” - página 44”

Ainda em relação ao perfil de segurança do regime contendo BIC/FTC/TAF, especificamente no que se refere a segurança renal, o demandante destaca que:

“...desde a submissão do dossiê, novos estudos foram publicados em revistas indexadas que reforçam a segurança renal do produto. De acordo com os resultados, nenhum paciente descontinuou o tratamento devido a eventos adversos renais relacionados ao BIC/FTC/TAF. (18,20)”

Como exemplo de novos estudos que avaliaram o perfil de segurança do medicamento, o demandante ressalta que:

“Como evidência adicional da segurança de esquemas baseados em TAF, uma meta-análise que incluiu dados de segurança renal de 26 estudos comparou a incidência de tubulopatia renal proximal e descontinuação por eventos adversos renais entre pacientes em uso de regimes baseados em TAF versus TDF. (21) De acordo com os resultados que incluíram mais de nove mil pacientes com HIV entre crianças e adultos (mais de 12.500 pacientes-ano), não foram observados dados de tubulopatia renal proximal em pacientes em uso de TAF versus 10 casos para TDF ($p < 0,001$). Ainda, menos pacientes no grupo TAF (3/6.360) versus TDF (14/2.962) descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos renais ($p < 0,001$). Assim, os dados apresentados suportam a vantagem em termos de segurança renal para TAF em comparação com TDF em pacientes com HIV. (21)”

No que tange a análise econômica, o demandante, a partir de um novo preço proposto para a incorporação, apresenta os resultados de análises de custo-minimização e impacto orçamentários que foram refeitas, destacando que:

“A Gilead Sciences propõe um novo preço para a incorporação de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF). O novo preço proposto será de R\$ 513,90 por caixa contendo 30 comprimidos, representando um valor de R\$ 17,13 por comprimido.”

No novo modelo proposto para a análise econômica, o demandante assume como pressupostos que serão considerados:

“...somente os custos de tratamento dos medicamentos e o custo do manejo da diarreia.”

E ressaltam que:

“...por mais que não concordamos com as incidências de diarreia utilizadas, utilizaremos o mesmo percentual utilizado pela CONITEC como um cenário conservador, ou seja, 8% para os pacientes que utilizaram Biktarvy® (BIC/FTC/TAF), e 6% para os demais comparadores.”

E ainda, que:

“Os custos unitários dos medicamentos utilizados como comparadores foram mantidos iguais aos da submissão bem como suas respectivas posologias.”

Na Tabela 1, apresentada pelo demandante e retratada na Figura 8 pelo grupo avaliador, é apresentado os resultados da nova análise de custo-minimização.

Tabela 1. Resultados da nova análise de custo minimização.

Tratamento	Custo tratamento anual	Manejo de EAs	Custo total	Diferença
Biktarvy	R\$6.252,45	R\$35,84	R\$6.288,29	-
TDF+3TC+DRV/r	R\$6.015,20	R\$26,88	R\$6.042,08	3,92%
AZT+3TC+DRV/r	R\$6.088,20	R\$26,88	R\$6.115,08	2,75%
ABC+3TC+DRV/r	R\$6.868,70	R\$26,88	R\$6.895,58	-9,66%

Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

Figura 8. Resultado da nova análise de custo-minimização apresentada pelo demandante. Custo por paciente.

Com resultado da análise de custo-minimização, o demandante ressalta que:

“Assim como na análise previamente apresentada, Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) apresenta custos incrementais frente à TDF + 3TC + DRV/r e AZT + 3TC + DRV/r e apresenta uma economia de recursos quando comparado ao ABC + 3TC + DRV/r.”

Entretanto, antes de apresentar maiores detalhes sobre a análise do impacto orçamentário, faz alguns apontamentos referentes aos ajustes econômicos aplicados na análise do impacto orçamentário apresentada no Relatório de Recomendação preliminar da Conitec, particularmente no que se refere ao fato de ter sido utilizado, também, taxa de inflação de 4,5% no primeiro ano e 5% nos anos seguintes, além de taxa de desconto de 3%. Cabe destacar que a referida análise apresentou, também, resultados sem considerar as citadas taxas, embora pareça não ter sido observado pelo demandante, que, apoiado nas recomendações, argumentou que:

“... a Diretriz Brasileira de Análise de impacto orçamentário não recomenda o uso corriqueiro dos ajustes econômicos e diz que em princípio os ajustes não devem ser realizados, justificando a não utilização pelo horizonte temporal curto das análises de impacto orçamentário e que o valor obtido nas análises corresponde a um valor presente usado nas estimativas orçamentárias. Além disso, pontuam que caso os ajustes econômicos venham a ser utilizados uma justificativa deverá ser fornecida. Não existe nenhuma justificativa para o uso dos ajustes econômicos no impacto orçamentário reproduzido pela CONITEC.”

O demandante utilizou esses argumentos para justificar a necessidade de se apresentar uma nova análise do impacto orçamentário, considerando a população elegível, recomendada pela Conitec conforme descrito na Tabela 2, retratada pelo grupo avaliador, na Figura 9.

Tabela 2. População elegível.

Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025	Total
População elegível	3.541	3.314	3.101	2.903	2.716	15.575

Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

Figura 9. Estimativa do tamanho da população elegível, considerada pelo demandante na nova análise do impacto orçamentário apresentada.

Para estimar os custos, o demandante considerou:

“...somente os custos de tratamento e manejo da diarreia apresentados anteriormente.”

Em relação aos cálculos e a definição do *market-share* do cenário referência, o demandante assumiu que:

“...foram utilizados os valores disponibilizados no relatório de monitoramento. O relatório de monitoramento fala que 4% dos pacientes em TARV utilizam o esquema de tratamento TDF + 3TC + DRV/r, porém não está especificado no relatório os percentuais para os tratamentos AZT + 3TC + DRV/r e ABC + 3TC + DRV/r. Para

esses tratamentos assumimos que a categoria “outros” seria dividida em 6 tratamentos que não possuem percentuais definidos (AZT + 3TC + DTG, ABC + 3TC + DTG, AZT + 3TC + ATZ/r, ABC + 3TC + ATZ/r, AZT + 3TC + DRV/r e ABC + 3TC + DRV/r). Ao dividirmos os 14% da categoria “outros” em 6, obtemos que cada tratamento possui aproximadamente 2,3333% de participação do mercado. Ao analisarmos somente os esquemas terapêuticos que possuem DRV, é possível então calcular que 46,15% dos pacientes utilizam o esquema de TDF + 3TC + DRV/r, aproximadamente 26,92% dos pacientes utilizam o esquema AZT + 3TC + DRV/r e aproximadamente 26,92% dos pacientes utilizam o esquema ABC + 3TC + DRV/r. Esses valores foram utilizados como o market-share do cenário referência.”

As Tabelas 3 e 4, apresentadas pelo demandante e retratada na Figura 10 pelo grupo elaborador, alude ao Market-share cenário atual.

Tabela 3. Market-share cenário atual.

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Biktarvy	0%	0%	0%	0%	0%
TDF+3TC+DRV/r	46,15%	46,15%	46,15%	46,15%	46,15%
AZT+3TC+DRV/r	26,92%	26,92%	26,92%	26,92%	26,92%
ABC+3TC+DRV/r	26,92%	26,92%	26,92%	26,92%	26,92%

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

Tabela 4. Market-share cenário proposto.

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Biktarvy	10,00%	20,00%	30,00%	40,00%	50,00%
TDF+3TC+DRV/r	41,54%	36,92%	32,31%	27,69%	23,08%
AZT+3TC+DRV/r	24,23%	21,54%	18,85%	16,15%	13,46%
ABC+3TC+DRV/r	24,23%	21,54%	18,85%	16,15%	13,46%

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

Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

Figura 10. Market-Share por cenário, considerada pelo demandante na nova análise do impacto orçamentário apresentada.

Após a análise do impacto orçamentário, o demandante ressaltou que:

“O resultado do impacto orçamentário utilizando o novo preço proposto para Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) e considerando o manejo de diarreia e a população elegível apontados pela CONITEC, demonstram que a incorporação de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) geraria uma economia de aproximadamente R\$ 14.433 após 5 anos de incorporação.”

Sendo assim, com base naquilo que foi apontado pelo demandante em relação ao Relatório de Recomendação, preliminarmente desfavorável ao regime de tratamento contendo BIC/FTC/TAF, solicita:

“...a revisão do pedido de incorporação de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) como switch após DRV em pacientes adultos e pediátricos (com ≥6 anos e com peso corporal ≥25 kg) com HIV-1, virologicamente suprimidos e com doença renal crônica.”

Sustentando ainda, que:

“Como explicado anteriormente, a inclusão de Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) ao rol de terapias disponíveis no SUS configura uma nova alternativa terapêutica para pacientes com HIV-1 com doença renal crônica e que usam regimes contendo DRV e TDF. Assim, os pacientes passarão a ter acesso a um tratamento com melhor perfil de toxicidade e de complexidade do tratamento, de forma a facilitar a adesão terapêutica e garantido a supressão virológica.”

“Ainda, ajustamos o estudo econômico de forma a se adequar aos questionamentos da CONITEC, e toda a análise de impacto orçamentário foi revista, trazendo maiores explicações sobre a metodologia utilizada, apresentando um impacto positivo para o sistema após incorporação.”

Contribuições de cunho “técnico-científicas” de pessoas físicas favoráveis a incorporação do medicamento

Como já destacado anteriormente, foram inúmeras as contribuições de cunho técnico-científico oriunda de pessoas físicas. Da mesma forma, foram inúmeras também as contribuições de caráter qualitativo, sobretudo no que diz respeito aos aspectos relacionados ao bloco recomendação preliminar da Conitec e evidências clínicas. Poucas foram as contribuições qualitativas relativas aos demais aspectos (avaliação econômica, impacto orçamentário e contribuições além dos aspectos citados).

Do total de 443 contribuições de cunho “técnico-científico” feitas por pessoas físicas, favoráveis a incorporação do medicamento, 46% (n. 202) foram contribuições feitas por profissionais de saúde e 37% (n. 126) foram feitas por pacientes. As demais contribuições foram feitas por familiares, amigos ou cuidados de pacientes (6% n. 30), ou por interessados no tema (11% n. 49).

Nas contribuições por escrito (narrativas) apresentadas pelos profissionais de saúde para reafirmar a necessidade de incorporação do medicamento, contrapondo-se a recomendação preliminar da Conitec, as questões centrais que possibilitaram a emergência de pelo menos duas categorias de análise (“preocupações com a função renal de pacientes HIV” e “preocupação com adesão ao tratamento”) foram:

- 1- A dificuldade de tratar pacientes com comprometimento renal ou evitar que esse problema aconteça no tratamento de longo prazo com os medicamentos disponíveis no SUS;
- 2- A melhoria da adesão ao tratamento.

A seguir são apresentadas algumas falas/comentários dos profissionais de saúde que serviram de base para a emergência da primeira categoria denominada como **“preocupações com a função renal de pacientes HIV”**.

“Temos dificuldades para tratar pctes com alteração renal .. essa combinação vem a constituir e facilitar a vida das PVHA e alteração renal”

“Devido à grande dificuldade de manejar pacientes em uso de 3TC, TDF e DTG e que evoluem com Insuficiência Renal , esta medicação seria uma excelente opção !!”

“As limitações atuais no tratamento de pacientes vivendo com hiv/Aids com disfunção renal é uma questão eminente de instituição de alternativas com perfil de tolerabilidade adequados. Aliado a isso temos dificuldades nos fluxos de coleta de HLA b5701, tempo resposta do resultado é perfil de risco cardíaco muito desfavorável em pacientes renais para uso seguro do abacavir. , Conduta retrógrada ao uso de zidovudina como ultima escolha para pacientes renais crônicos haja vista a elevada toxicidade mitocondrial desta droga.”

“Há muitos pacientes com Insuficiência Renal Crônica para os quais não há opção terapêutica disponível.”

“Necessidade de melhoria no arsenal terapêutico ficando em melhor tolerância, posologia, número de comprimidos ao dia, eventos adversos e olhando pra os pacientes com comorbidades”

“Trabalho com pacientes portadores de vírus HIV 1 e há grande impacto na sobrevida perda de função renal.”

“Pois o medicamento de primeira linha tem implicacoes renais serias”

“Necessitamos de opções para minimizar os danos renais e também tratar pacientes com insuficiência renal que vivem com HIV”

“Sérios problemas de pacientes em tratamento com tenofovir (tanto os de hiv como os de hepatite B) com alteração na diminuição da função renal”

“Temos poucas opções para o paciente em insuficiência renal, idoso , diabético , hipertenso que necessita proteção renal.”

“Trabalho na rede pública, existe um perfil de paciente com problema renal que necessita dessa combinação”

A seguir são apresentadas algumas falas/comentários dos profissionais de saúde que serviram de base para a emergência da segunda categoria denominada como **“preocupação com adesão ao tratamento”**.

“Ótima comodidade posológico, facilitando adesão ao tratamento pelo paciente e conseqüentemente melhora clínica esperada.”

“Melhora da posologia, maior chance de adesão, melhora em perfil renal com eficácia reconhecida.”

“Maior facilidade posológica, melhor perfil de interação medicamentosa, menor impacto sobre a saúde renal, óssea e metabólica”

“Para termos outra opção de inibidor de integrase e no caso um comprimido único diário o que facilitaria adesão e evitaria eventos adversos renais e ósseos”

“Medicação com excelente potência e ação sobre a carga viral dos pacientes com infecção pelo vírus HIV, aliado a um risco diminuto de acúmulo de mutações, por ser de classe nova. Menor manifestação de efeitos colaterais além de excelente apresentação que facilita a adesão do doente.”

“Acredito que nesta posologia, os usuários teriam uma melhor adesão ao tratamento e também seria mais uma opção para troca de esquema ARTV.”

“Medicamento moderno, com perfil de segurança e tolerabilidade muito bons, além de uso em pílula única e sua comodidade posológica uma vez dia. Ademais detém a elevada barreira genética e potência no controle da infecção pelo HIV.”

“Traz benefícios para rim e ossos dos pacientes. E o benefício de ser um só comprimido”

“Facilita adesão e manutenção de carga viral indetectável”

Nos argumentos apresentados pelos pacientes para reafirmar a necessidade de incorporação do medicamento, contrapondo-se a recomendação preliminar da Conitec, as questões centrais que possibilitaram a emergência de pelo menos uma categoria de análise que o grupo avaliador chamou “esperança de cura e de melhor qualidade de vida” foram:

“Isso é a luta continua , ter a cura é estar bem.”

“Querida usar todos os meios de melhorias de tratamento”

“Novos medicamentos significa novas chances de tratamento, para todos.”

“É para melhor qualidade de vida dos pacientes”

“Toda tecnologia que é melhor deve ser incorporada ao SUS assim como o dolutegravir foi implantado.”

“Acredito que pode ajudar cada vez mais as pessoas que vivem com o HIV.”

“De acordo com estudos técnicos e científicos o uso desses medicamentos são eficazes no controle por longos períodos, para favorecer boa qualidade de vida aos pacientes que vivem de forma controlada com o hiv1”

“Temos que ter medicamentos de última geração garantindo a nossa qualidade de vida.”

“O sus proporciona torna o tratamento acessível a todos, fazendo com que todos tenham oportunidades de se tratarem e de terem maior qualidade de vida.”

“Todo procedimento que de qualidade de vida aos infectados é importante e saudável para o mesmo e para os cofres públicos.”

“Está medição esta mudando a vida de quem vive com HIV”

“Tudo que vier de melhorias para vida em geral da população é bem-vindo”

“Porque vai ajudar muita gente, trazer o sorriso de cada brasileiro de volta, viva o SUS sempre”

“Acho muito bom este valor pra ajuda nossa vida”

“Todo e qualquer medicamento que seja e veja beneficiar os pacientes com essa patologia, devem sim ser incorporados ao SUS, para que esses mesmos pacientes tenham opção de escolha sobre medicamentos que tragam mais qualidade de vida com menos efeitos colaterais ou até mesmo que seja adaptação a esses.”

Abaixo alguns comentários, todos feitos por profissionais de saúde favoráveis a incorporação do medicamento.

Em relação às evidências clínicas

“Atualmente temos como uma das drogas preferenciais tenofovir, que pode causar dano renal ., No caso a troca da medicação nos traz um outro medicamento com toxicidade importante. , Outro aspecto é a facilidade na tomada da medição é fundamental para uma boa adesão.”

“Os estudos de vida real já demonstraram não inferioridade a esquemas semelhantes de haart com ITRN associado a inibidores da integrase”

“Bictegravir é droga com excelente perfil de segurança e tolerabilidade., , Tenofovir Alafenamida (TAF) é droga com excelente perfil de segurança e tolerabilidade, com muito menos risco de nefrotoxicidade ou toxicidade osteometabólica, permitindo inclusive o tratamento da coinfeção HIV+HBV com maior comodidade e segurança naqueles pacientes em que o Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) está contra-indicado., , Esquemas antirretrovirais em comprimidos coformulados aumentam a aderência global dos pacientes ao seu tratamento., , O esquema proposto já é aprovado em outros países para tratamento de adultos e crianças (>25Kg de peso) que vivem com HIV.”

“Segundo Guidelines internacionais o Bictegravir/FTC/TAF apresenta segurança em pacientes com insuficiência renal crônica.”

“A combinação de medicamentos proposta beneficia o paciente vivendo com hiv pois facilita a adesão e minimiza riscos renais (temos tido inúmeros casos de insuficiência renal com TDF e ATV)”

Em relação a análise econômica e impacto orçamentário

“Sugiro renegociar os valores solicitados pelo demandante para não haver aumento no impacto financeiro.”

“Apesar do custo poderá valer pela redução de gastos decorrentes de efeitos adversos, mantendo o paciente ativo e não pesando para a Previdência.”

“Contanto que o custo benefício esteja apropriado, os pacientes conseguem se adaptar economicamente para adquirir o medicamento.”

“O custo pode ser pago pela redução nos internamentos, das comorbidades e com melhor adesão ao tratamento.”

“Os gastos com pacientes com perda de função renal desencadeado pelo uso de alguma medicação tóxica podem ser muito elevados”

“Provavelmente reduzirá custos em exames de acompanhamento (densitometria óssea, urinalise, vitamina D, etc...)”

“Quanto maior número de pacientes aderindo a terapia , e em supressão virológica menor contaminação de outros indivíduos, além da redução de custos com internações , inss , entre outros . Menor número de órfãos .”

“Ao facilitar adesão e reduzir danos em médio/longo prazo, compensa os gastos maiores no investimento inicial”

“Menos pessoas com sida maior mão de obra e menos pessoas com auxílio doença p o inss segurar e menos gastos com outras drogas”

“Pela diminuição das patologias associadas a TARV, conseqüentemente diminuição dos gastos.”

“Um tratamento com menos efeitos colaterais aumenta a adesão do paciente e reduz custos com internação e com tratamentos de doenças oportunistas.”

“Se temos pacientes com, Problema renal, aumento maior com exames, troca de medicação, especialistas”

“Há necessidade sim de existir e investir em novas terapias para hiv . Muito se perdeu em investimentos de pesquisa em novas drogas . Em resgate terapêutico . Em trabalhos para melhorar adesão. Em investimentos médicos para atendimento. Hoje um médico de ambulatório de hiv precisa atender 25 pacientes em 1 turno de ambulatório . 5 min para cada um!!! Isso não existe! Além de receber 1775,00 reais para fazer este serviço. Mais amor por favor ! Temos que nos rebelar contra essa situação . Hiv precisa de atenção. Doença complexa . Seus especialista devem ser valorizados.”

Contribuições de cunho “técnico-científicas” contrárias a incorporação

Nesse grupo de contribuições, entre aqueles que se posicionaram contrários a incorporação do medicamento, poucas foram as contribuições textualmente registradas em relação aos cinco blocos já descritos anteriormente. Importante destacar que todas as contribuições contrárias a incorporação foram feitas por pessoas físicas.

Contribuições de cunho “experiências pessoais e opiniões”

Seguindo uma tendência do perfil geral das contribuições e do perfil das contribuições de cunho “técnico-científico”, do total de 707 contribuições, houve predomínio de contribuições de pessoas físicas que se identificaram como pacientes, como mostra a Tabela 20.

Desse total de 707 contribuições, 11 foram de pessoas jurídicas, sendo uma empresa, duas instituições de ensino e duas sociedades médicas. Cinco contribuições foram identificadas como outras.

Tabela 20. Distribuição do tipo do perfil das pessoas que contribuíram como pessoa física.

Tipo de Contribuição Pessoa Física	Contribuições	Proporção
Paciente	322	46%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	70	10%
Profissional de saúde	153	22%
Interessado no tema	151	22%
Total	696	100

Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

Entre aqueles que se identificaram como pessoas jurídicas, cabe mencionar a participação do Grupo Solidarietà é Vida, o Grupo de Trabalhos em Prevenção Positivo (GTP) e o Instituto Anna Cohen (SHEMA)-. Todas as contribuições de pessoas jurídicas foram favoráveis a incorporação do medicamento.

À exemplo do que ocorreu nas contribuições de cunho técnico-científico, houve predomínio de contribuições oriundas da região sudeste do Brasil, como mostra a Tabela 21.

Tabela 21. Distribuição das contribuições como experiências pessoais ou opiniões por região do país.

Regiões brasileiras/País estrangeiro	Contribuições	Proporção
Norte	60	8%
Nordeste	125	18%
Sul	93	13%
Sudeste	382	54%
Centro-oeste	43	6%
País estrangeiro	4	1%
Total	707	100%

Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

Semelhanças foram observadas também em relação a faixa-etária. Entre os que contribuíram como experiência pessoal ou opinião, houve predomínio de pessoas com idades entre 25 e 59 anos, como mostra a Tabela 22.

Tabela 22. Distribuição da faixa-etária das pessoas que contribuíram como experiências pessoais ou opiniões e se identificaram como pessoa física.

Faixa etária	Quantidade	Proporção
menor 18	14	2%
18 a 24	30	5%
25 a 39	314	49%
40 a 59	237	37%
60 ou mais	45	7%
Total	640	100%

Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

As representações de pacientes foram os que mais contribuíram na consulta pública, e esse quantitativo de contribuições foi maior do que as contribuições de profissionais de saúde, sociedades médicas e interessados no tema juntos, como mostra a Tabela 23.

Tabela 23. Distribuição do tipo do perfil das pessoas que contribuíram e se identificaram como pessoa jurídica.

Participantes	Contribuições	Proporção
Representações de pacientes	393	56%
Profissionais de saúde e Sociedades Médicas	155	22%
Interessado no tema	151	22%
Total	699	100%

Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

Como já destacado anteriormente, todas as contribuições de pessoas jurídicas no grupo das contribuições de cunho “experiências pessoais e opiniões”, foram favoráveis a incorporação do medicamento. As três falas de pessoas jurídicas favoráveis a incorporação são apresentadas a seguir:

“A INCORPORAÇÃO NO SUS FORTALECE A ACESSIBILIDADE DA POPULAÇÃO ALVO AOS MEDICAMENTOS”

(Grupo Solidariedade é vida)

“Medicamento testado e do interesse do cidadão brasileiro, deve ser inserido para a facilidade de aquisição quando necessário.”

(GTP= Grupo de Trabalhos em Prevenção Positivo)

“O acesso a medicamentos que possam prolongar a qualidade de vida do portador de vírus HIV é de suma importância para todos.”

(SHEMA - Instituto Anna Cohen)

Pessoas físicas favoráveis a incorporação do medicamento

Foram ao todo, 696 contribuições de físicas, das quais, 95% (n. 663) foram favoráveis a incorporação do medicamento. Deste total, 46% (n. 308/663) foram contribuições de pacientes e 22% (n. 150/663) de profissionais de saúde. Foram bastante expressivas as contribuições de interessados no tema, representando 21% (n. 142/663) das contribuições.

Do total de contribuições de pessoas físicas favoráveis a incorporação do medicamento, 66% (n. 436/663) disseram não ter experiência com a tecnologia. A maioria dos pacientes que contribuíram e se posicionaram favoravelmente a tecnologia, 39% (n. 121/308) já teve experiência com o medicamento. Entre os profissionais de saúde, essa proporção foi de 30% (n. 45/150) e entre aqueles que disseram ter tido experiência com a tecnologia como cuidador ou responsável, foram 2% do total das contribuições favoráveis (17/663). Essa proporção foi estimada considerando o n. de 663 contribuições, pois nesse grupo de pessoas que tiveram experiência com a tecnologia, encontram-se, além de familiares, amigos ou cuidadores dos pacientes, pacientes e interessados no tema.

Com relação aos efeitos positivos do uso do medicamento, 76% (n. 92/121) dos pacientes que tiveram experiência com a tecnologia apontaram algum efeito positivo. Entre os pacientes que apontaram algum efeito negativo, a proporção foi de 32% (n. 39/121). Os efeitos positivos e negativos mais citados são apresentados no Quadro 8.

Quadro 8 Recortes de narrativas de pessoas físicas acerca dos efeitos do medicamento.

Efeitos positivos	Efeitos negativos
reestabelecimento da saúde em geral , Carga viral suprimida, Produto superior em relação a formulação antiga, Eficácia , Expectativa de vida , Boa resposta em conjunto com outros antivirais para a supressão do vírus., Houve melhora no estado geral de saúde e recuperação importante da função renal , Ótimos, vivo normalmente em sociedade, Todos os sintomas desapareceram , Melhora na saúde e bem estar no geral, impacto positivo na nossa qualidade de vida, Tenho uma vida com saúde e normal, Consigo viver minha vida normalmente, Sem reações adversas, Menos desconforto,	efeitos colaterais, piora nas crises de pânico e transtorno de ansiedade generalizado, gastrite refluxo, Alteração renal, Náusea, insônia, sonhos vívidos, prurido muito forte, Ganho de peso acentuado, Perda de apetite, Perda de massa muscular nas pernas, dor de barriga, Lipodistrofia acentuada, Sensação de resaca, Tive que parar após um ano pois começou alterar meus rins.

Fonte: Relatório de Consulta Pública n. 73/2021.

Importante destacar que as palavras ou frases relativas ao corpus dos efeitos positivos e negativos foram recortadas das falas dos pacientes. Merece destaque o fato de que, a redução da carga viral ao ponto de torná-la indetectável e menos efeitos colaterais, foram os efeitos positivos mais citados pelos pacientes que tiveram experiência com o medicamento, resultando, segundo suas próprias narrativas, na melhoria da qualidade de vida dessas pessoas, como pode ser constatado na nuvem de palavras apresentada na Figura 11.



Figura 11. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões dos pacientes relativas aos efeitos positivos da tecnologia.

Em relação aos efeitos negativos, foi possível perceber que problemas relacionados aos efeitos colaterais, sobretudo, a insônia e a dificuldades no controle do peso corporal, foram aspectos negativos que ocorreram com relativa frequência nas falas dos pacientes, como mostra a nuvem de palavras apresentada na Figura 12.



Figura 12. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões dos pacientes relativas aos efeitos negativos da tecnologia.

Entre os profissionais de saúde, a melhoria na adesão ao tratamento e a redução das chances de ocorrência de efeitos adversos graves, como por exemplo, a toxicidade renal, foram os mais comuns efeitos positivos destacados por esse grupo, como já dito, favoráveis a incorporação da tecnologia, como mostrado na nuvem de palavras, apresentada na Figura 13. Cabe destacar que esse grupo não apontou nenhum efeito negativo relativo ao uso do medicamento.



Figura 13. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões dos profissionais de saúde relativas aos efeitos positivos da tecnologia.

No que se refere as facilidades percebidas pelos pacientes que tiveram experiência com a tecnologia, a facilidade do uso, considerando que um único comprimido contempla três diferentes medicamentos, bem como a possibilidade de se reduzir os efeitos colaterais e aumentar a adesão, foram mais frequentes nas falas/narrativas desse grupo, como pode ser observado na nuvem de palavras apresentada na Figura 14. Cabe destacar que, na perspectiva dos profissionais de saúde, as facilidades são basicamente as mesmas, e tem a ver com a facilidade de uso e aumento da adesão ao tratamento.

“As pessoas vivendo com HIV AIDS precisam de antirretrovirais menos tóxicos e esquemas com menos comprimidos”

“Melhora adesão e qualidade de vida”

“É a única maneira de acessar o medicamento gratuitamente.”

“Diminuiu efeitos colaterais”

“Isso pode influenciar totalmente em pacientes com problemas ou disfunções renais”

“Facilitaria a adesão por ser um comprimido só”

“A efetiva adesão ao tratamento contínuo perpassa por diversos fatores, dentre eles a praticidade na administração da medicação e a redução dos níveis de toxicidade e consequentes efeitos colaterais. Tal medicamento já é utilizado em diversos países da Europa, e através de relatos é possível contatarmos que os compostos possuem os benefícios supramencionados.”

“É mais um benefício para quem é portador da doença”

“Precisamos de medicamento com mais eficaz e menos efeitos colaterais. Que se estenda a qualidade de vida.”

“Acredito que a incorporação deste novo tratamento é positiva na medida que amplia o leque de possibilidades dentro sus.”

“Esse medicamento incorporado no SUS todos os pacientes que pelo SUS trata, terá a possibilidade de cada vez mais ter acesso a medicamentos atualizados e de melhor qualidade!”

Por conta do histórico de sucesso do próprio SUS no combate e prevenção ao HIV

Sou de acordo e à favor da incorporação do combinado medicamentoso proposto para a rede SUS, uma vez que que ele colabora com os pacientes com acometimento renal além de facilitar “o tratamento e a adesão por ser um comprimido único. Para mim, inclusive, seria excelente poder administrar apenas 01 comprimido ao dia ao invés de 02 comprimidos/dia.”

“Por ser mais uma opção para o paciente principalmente pela facilidade de usar um único medicamento para o tratamento. E quando o paciente precisar alterar os medicamentos que usa devido a problemas renais.”

“Deve ser incorporado no SUS, porque visa uma alternativa mais barata e com menos efeitos colaterais.”

“Acho que sempre é necessário haver mais opções disponíveis de medicamentos. Desde o início dos medicamentos tenho alterações que não são contornáveis como pele extremamente seca, descamação da pele, cólicas renais, tonturas e diarreia. Eis que essa avaliação precisava ser mais detalhada, comparando todos os tipos de medicamentos oferecidos no SUS! Não se pode descartar uma possibilidade porque os critérios utilizados foram reduzidos demais.”

“Acho necessário haver uma alternativa ao darunavir, considerando-se que sou paciente renal crônico e não sou beneficiado pelo uso do tenofovir.”

“Os medicamentos são caros e devem estar no SUS para tratamento. Apenas pelo SUS conseguirei manter meu tratamento.”

“Só quem tem HIV/AIDS e necessita diariamente tomar inúmeros comprimidos por dia sabe da vida que é e dos impactos disso na nossa vivência, acredito que qualquer medicamento novo, com menos efeitos adversos e com menor quantidade de comprimidos na tomada diária pode favorecer não só a terapêutica como também a adesão ao tratamento, além de que o novo tenofovir já está comprovado diminui as chances de necrose óssea com o uso contínuo quando comparado ao TFD.”

“Pagamos impostos e devemos ter esse direito.”

“Porque não temos condições de pagar”

Contribuições de cunho “experiências pessoais e opiniões”

Pessoas físicas contrárias a incorporação do medicamento

Como já destacado anteriormente, entre as pessoas físicas que contribuíram na consulta pública, 5% (n. 33/696) foram contrários a incorporação do medicamento.

Entretanto, para essas pessoas, considerando a recomendação preliminar da Conitec, algumas ressalvas foram feitas, sobretudo no que se refere a necessidade de mais avaliações, cuidados com a elevação dos custos e com o fato de já existir medicamentos disponíveis no SUS para tratar pacientes HIV, como mostra a nuvem de palavras apresentada na Figura 17.

[FTC]/tenofovir alafenamida [TAF] - Biktarvy®) como *switch* em adultos e pediátricos (com 6 anos ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com infecção pelo 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. O desejo de se melhorar a adesão ao tratamento, considerando o regime contendo três medicamentos em um único comprimido e a possibilidade de redução dos efeitos colaterais e das reações adversas, ficou evidente nas contribuições que foram feitas.

Por fim, conclui-se que as contribuições recebidas na CP, sobre bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica, evidenciaram o desejo de que este regime de tratamento pudesse ser disponibilizado no SUS como mais uma opção terapêutica para esta população de pacientes. Contudo, embora o demandante tenha apresentado uma nova proposta de preço para a incorporação do medicamento, além de uma nova análise do impacto orçamentário sugerindo que a incorporação do medicamento possa resultar em economia de recursos financeiros no SUS, recomenda-se cautela quanto as estas estimativas.

13. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário presentes na 103ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 10 de novembro de 2021, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a não incorporação do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica. Considerou-se, a existência de regimes de tratamento disponíveis no SUS que são eficientes e seguros e que atendem a população proposta pelo demandante e a ausência de um fato proveniente da consulta pública que pudesse modificar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 671/2021.

PORTARIA SCTIE/MS Nº 81, DE 29 DE DEZEMBRO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica.

Ref.: 25000.061785/2021-51, 0024578479.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e que apresentem doença renal crônica.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação

HÉLIO ANGOTTI NETO

14 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 / entricitabina / 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-inferior. *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-infer. *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>

APÊNDICE 1 - Composição dos cenários da Análise do Impacto Orçamentário

Taxa de participação

Cenários	Tecnologia em estudo	Terapia A	Terapia B	Terapia C
	Bictarvy®	TDF + 3TC +DRV/r	AZT + 3TC + DRV/r	ABC + 3TC + DRV/r
Referência	0%	60,0%	15,0%	25,0%
Alternativo 1	40,0%	30,0%	10,0%	20,0%
Alternativo 2	60,0%	20,0%	5,0%	15,0%
Alternativo 3	80,0%	10,0%	2,5%	7,5%

Cenário alternativo 1, ano a ano

	Bictarvy®	TDF + 3TC +DRV/r	AZT + 3TC + DRV/r	ABC + 3TC + DRV/r
Ano	% Nova droga	% Droga A	% Droga B	% Droga C
1	37%	32%	11%	21%
2	38%	31%	10%	21%
3	38%	31%	10%	21%
4	39%	30%	10%	20%
5	40%	30%	10%	20%

Cenário alternativo 2, ano a ano

	Bictarvy®	TDF + 3TC +DRV/r	AZT + 3TC + DRV/r	ABC + 3TC + DRV/r
Ano	% Nova droga	% Droga A	% Droga B	% Droga C
1	55%	22%	6%	17%
2	56%	22%	5%	16%
3	58%	21%	5%	16%
4	59%	21%	5%	15%
5	60%	20%	5%	15%

Cenário alternativo 3, ano a ano

	Bictarvy®	TDF + 3TC +DRV/r	AZT + 3TC + DRV/r	ABC + 3TC + DRV/r
Ano	% Nova droga	% Droga A	% Droga B	% Droga C
1	74%	13%	3%	10%
2	75%	12%	3%	9%
3	77%	11%	3%	9%
4	78%	11%	3%	8%
5	80%	10%	3%	8%

APÊNDICE 2 - Resultados da Análise de Impacto Orçamentário

Sem ajustes econômicos e sem custos evitados

Impacto Orçamentário Incremental: sem custos evitados							
Cenário 1 vs Cenário de referência			Diferença %	Cenário 2 vs Cenário 1			Diferença %
Ano 1	R\$	280.555,80	1,31%	Ano 1	R\$	72.308,42	0,3%
Ano 2	R\$	263.547,59	1,31%	Ano 2	R\$	66.949,40	0,3%
Ano 3	R\$	247.567,08	1,32%	Ano 3	R\$	61.980,31	0,3%
Ano 4	R\$	232.552,41	1,32%	Ano 4	R\$	57.373,18	0,3%
Ano 5	R\$	218.445,42	1,33%	Ano 5	R\$	53.102,01	0,3%
Em 5 anos	R\$	1.242.668,30	1,32%	Em 5 anos	R\$	311.713,33	0,3%
Cenário 2 vs Cenário de referência			Diferença %	Cenário 3 vs Cenário 1			Diferença %
Ano 1	R\$	352.864,21	1,64%	Ano 1	R\$	76.426,83	0,4%
Ano 2	R\$	330.496,99	1,65%	Ano 2	R\$	70.887,62	0,3%
Ano 3	R\$	309.547,40	1,65%	Ano 3	R\$	65.744,51	0,3%
Ano 4	R\$	289.925,59	1,65%	Ano 4	R\$	60.969,49	0,3%
Ano 5	R\$	271.547,43	1,65%	Ano 5	R\$	56.536,49	0,3%
Em 5 anos	R\$	1.554.381,63	1,65%	Em 5 anos	R\$	330.564,95	0,3%
Cenário 3 vs Cenário de referência			Diferença %	Cenário 3 vs Cenário 2			Diferença %
Ano 1	R\$	356.982,63	1,7%	Ano 1	R\$	4.118,42	0,02%
Ano 2	R\$	334.435,21	1,7%	Ano 2	R\$	3.938,22	0,02%
Ano 3	R\$	313.311,60	1,7%	Ano 3	R\$	3.764,20	0,02%
Ano 4	R\$	293.521,90	1,7%	Ano 4	R\$	3.596,31	0,02%
Ano 5	R\$	274.981,90	1,7%	Ano 5	R\$	3.434,47	0,02%
Em 5 anos	R\$	1.573.233,24	1,67%	Em 5 anos	R\$	18.851,61	0,02%

Sem ajustes econômicos e com custos evitados

Impacto Orçamentário Incremental: com custos evitados							
Cenário 1 vs Cenário de referência		Diferença %		Cenário 2 vs Cenário 1		Diferença %	
Ano 1	R\$ 292.457,32	1,36%		Ano 1	R\$ 78.259,18	0,4%	
Ano 2	R\$ 274.928,37	1,37%		Ano 2	R\$ 72.639,79	0,4%	
Ano 3	R\$ 258.444,98	1,37%		Ano 3	R\$ 67.419,26	0,4%	
Ano 4	R\$ 242.945,13	1,38%		Ano 4	R\$ 62.569,54	0,4%	
Ano 5	R\$ 228.370,46	1,39%		Ano 5	R\$ 58.064,54	0,3%	
Em 5 anos	R\$ 1.297.146,25	1,37%		Em 5 anos	R\$ 338.952,31	0,4%	
Cenário 2 vs Cenário de referência		Diferença %		Cenário 3 vs Cenário 1		Diferença %	
Ano 1	R\$ 370.716,50	1,73%		Ano 1	R\$ 88.328,35	0,4%	
Ano 2	R\$ 347.568,16	1,73%		Ano 2	R\$ 82.268,40	0,4%	
Ano 3	R\$ 325.864,24	1,73%		Ano 3	R\$ 76.622,41	0,4%	
Ano 4	R\$ 305.514,67	1,74%		Ano 4	R\$ 71.362,20	0,4%	
Ano 5	R\$ 286.435,00	1,74%		Ano 5	R\$ 66.461,53	0,4%	
Em 5 anos	R\$ 1.636.098,55	1,73%		Em 5 anos	R\$ 385.042,90	0,4%	
Cenário 3 vs Cenário de referência		Diferença %		Cenário 3 vs Cenário 2		Diferença %	
Ano 1	R\$ 380.785,67	1,77%		Ano 1	R\$ 10.069,18	0,05%	
Ano 2	R\$ 357.196,77	1,78%		Ano 2	R\$ 9.628,61	0,05%	
Ano 3	R\$ 335.067,38	1,78%		Ano 3	R\$ 9.203,15	0,05%	
Ano 4	R\$ 314.307,33	1,79%		Ano 4	R\$ 8.792,67	0,05%	
Ano 5	R\$ 294.831,99	1,79%		Ano 5	R\$ 8.397,00	0,05%	
Em 5 anos	R\$ 1.682.189,14	1,78%		Em 5 anos	R\$ 46.090,59	0,05%	

Com ajustes econômicos e sem custos evitados

Impacto Orçamentário Incremental: sem custos evitados							
Cenário 1 vs Cenário de referência			Diferença %	Cenário 2 vs Cenário 1			Diferença %
Ano 1	R\$	280.927,47	1,31%	Ano 1	R\$	72.404,21	0,3%
Ano 2	R\$	275.772,08	1,31%	Ano 2	R\$	70.054,81	0,3%
Ano 3	R\$	272.002,85	1,32%	Ano 3	R\$	68.098,00	0,3%
Ano 4	R\$	268.281,48	1,32%	Ano 4	R\$	66.187,93	0,3%
Ano 5	R\$	264.607,46	1,33%	Ano 5	R\$	64.323,57	0,3%
Em 5 anos	R\$	1.361.591,34	1,32%	Em 5 anos	R\$	341.068,51	0,3%
Cenário 2 vs Cenário de referência			Diferença %	Cenário 3 vs Cenário 1			Diferença %
Ano 1	R\$	353.331,68	1,64%	Ano 1	R\$	76.528,08	0,4%
Ano 2	R\$	345.826,89	1,65%	Ano 2	R\$	74.175,70	0,3%
Ano 3	R\$	340.100,84	1,65%	Ano 3	R\$	72.233,73	0,3%
Ano 4	R\$	334.469,41	1,65%	Ano 4	R\$	70.336,77	0,3%
Ano 5	R\$	328.931,03	1,65%	Ano 5	R\$	68.483,82	0,3%
Em 5 anos	R\$	1.702.659,85	1,65%	Em 5 anos	R\$	361.758,10	0,3%
Cenário 3 vs Cenário de referência			Diferença %	Cenário 3 vs Cenário 2			Diferença %
Ano 1	R\$	357.455,55	1,7%	Ano 1	R\$	4.123,87	0,02%
Ano 2	R\$	349.947,78	1,7%	Ano 2	R\$	4.120,89	0,02%
Ano 3	R\$	344.236,58	1,7%	Ano 3	R\$	4.135,74	0,02%
Ano 4	R\$	338.618,25	1,7%	Ano 4	R\$	4.148,84	0,02%
Ano 5	R\$	333.091,28	1,7%	Ano 5	R\$	4.160,25	0,02%
Em 5 anos	R\$	1.723.349,44	1,67%	Em 5 anos	R\$	20.689,59	0,02%

Com ajustes econômicos e com custos evitados

Impacto Orçamentário Incremental: com custos evitados							
Cenário 1 vs Cenário de referência		Diferença %		Cenário 2 vs Cenário 1		Diferença %	
Ano 1	R\$ 292.844,76	1,36%		Ano 1	R\$ 78.362,85	0,4%	
Ano 2	R\$ 251.900,48	1,23%		Ano 2	R\$ 73.728,87	0,4%	
Ano 3	R\$ 212.636,78	1,09%		Ano 3	R\$ 69.696,02	0,4%	
Ano 4	R\$ 176.455,44	0,95%		Ano 4	R\$ 65.879,15	0,4%	
Ano 5	R\$ 143.155,79	0,81%		Ano 5	R\$ 62.266,87	0,3%	
Em 5 anos	R\$ 1.076.993,24	1,10%		Em 5 anos	R\$ 349.933,77	0,4%	
Cenário 2 vs Cenário de referência		Diferença %		Cenário 3 vs Cenário 1		Diferença %	
Ano 1	R\$ 371.207,61	1,73%		Ano 1	R\$ 88.445,37	0,4%	
Ano 2	R\$ 325.629,35	1,60%		Ano 2	R\$ 83.501,84	0,4%	
Ano 3	R\$ 282.332,80	1,45%		Ano 3	R\$ 79.209,96	0,4%	
Ano 4	R\$ 242.334,59	1,30%		Ano 4	R\$ 75.136,91	0,4%	
Ano 5	R\$ 205.422,67	1,16%		Ano 5	R\$ 71.271,59	0,4%	
Em 5 anos	R\$ 1.426.927,01	1,46%		Em 5 anos	R\$ 397.565,66	0,4%	
Cenário 3 vs Cenário de referência		Diferença %		Cenário 3 vs Cenário 2		Diferença %	
Ano 1	R\$ 381.290,12	1,77%		Ano 1	R\$ 10.082,52	0,05%	
Ano 2	R\$ 335.402,31	1,64%		Ano 2	R\$ 9.772,97	0,05%	
Ano 3	R\$ 291.846,74	1,50%		Ano 3	R\$ 9.513,94	0,05%	
Ano 4	R\$ 251.592,34	1,35%		Ano 4	R\$ 9.257,75	0,05%	
Ano 5	R\$ 214.427,38	1,21%		Ano 5	R\$ 9.004,72	0,05%	
Em 5 anos	R\$ 1.474.558,90	1,51%		Em 5 anos	R\$ 47.631,89	0,05%	

