

Raltegravir em primeira linha de  
tratamento de pessoas vivendo com  
HIV/Aids

Nº 295  
Agosto/2017



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

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

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

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

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

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

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

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

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



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

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

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



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	A DOENÇA.....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	5
3.	A TECNOLOGIA.....	9
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	12
4.1.	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE .....	12
4.2.	AVALIAÇÃO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC .....	14
4.3.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	17
4.4.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	17
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	20
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	21
8.	CONSULTA PÚBLICA .....	22
8.1.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS .....	22
8.2.	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO .....	30
8.3.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	33
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	36
10.	DECISÃO.....	37
11.	REFERÊNCIAS .....	37



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Raltegravir (ISENTRESS®)

**Indicação:** Terapia inicial das pessoas vivendo com HIV/Aids (primeira linha)

**Demandante:** Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

**Contexto:** O raltegravir, assim como o dolutegravir, ambos inibidores da integrase (enzima decodificada pelo HIV e com atividade catalítica necessária para a replicação do vírus HIV) já são incorporados ao SUS em terceira linha de tratamento das pessoas vivendo com HIV/Aids. Em setembro de 2016, após avaliação pela CONITEC, o uso do dolutegravir foi ampliado em esquemas de primeira linha no tratamento da infecção pelo HIV no SUS. Em outubro de 2016, o demandante entrou com pedido de ampliação de uso do raltegravir para primeira linha de tratamento da infecção por HIV.

**Pergunta:** O uso do raltegravir é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes infectados com HIV-1 virgens de tratamento, quando comparado ao dolutegravir?

**Evidências científicas:** Na busca por evidências, foi encontrado um ensaio clínico randomizado, que avaliou a não inferioridade do dolutegravir em relação ao raltegravir, e uma metanálise em rede, cujo objetivo foi comparar a efetividade das terapias antirretrovirais para tratamento do HIV em pacientes virgens de tratamento antirretroviral. O ensaio clínico comprovou a não inferioridade do dolutegravir em relação ao raltegravir e a metanálise não mostrou diferenças de eficácia entre os dois medicamentos. Ambos os medicamentos apresentaram perfis de segurança e tolerabilidade similares.

**Avaliação econômica:** Considerando similares as eficácias dos dois medicamentos, o demandante fez uma análise de custo-minimização, comparando os custos de tratamento do raltegravir e do dolutegravir. Com o menor preço para o raltegravir proposto pelo demandante, o custo de tratamento com o raltegravir ficou menor que com dolutegravir.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Considerando a incorporação do raltegravir em primeira linha de tratamento dos subgrupos de pessoas vivendo com HIV/Aids, crianças de 2 a 12 anos, gestantes e coinfectados com tuberculose, estima-se que o impacto orçamentário anual seria entre R\$ 4.048.566,06 e R\$ 4.591.878,06.



**Considerações finais:** O raltegravir pode ser uma opção terapêutica na primeira linha de tratamento das pessoas vivendo com HIV/Aids para os casos onde o dolutegravir não possa ser utilizado.

**Recomendação de CONITEC:** Os membros da CONITEC deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do raltegravir como opção terapêutica da primeira linha de tratamento das pessoas vivendo com HIV/Aids, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

**Consulta Pública:** Por meio da Consulta Pública nº 25/2017, realizada entre os dias 25 de maio e 15 de junho de 2017, foram recebidas 25 contribuições técnico-científicas e 15 contribuições de experiência ou opinião. Todas as contribuições foram concordantes, total ou parcialmente, quanto à recomendação inicial da CONITEC.

**Deliberação final:** Os membros da CONITEC deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do raltegravir como opção terapêutica da primeira linha de tratamento das pessoas vivendo com HIV/Aids, mediante Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Foi assinado o registro de deliberação nº 277/2017.

**Decisão:** Foi publicada a Portaria nº 36, de 31 de agosto de 2017, que torna pública a decisão de incorporar o raltegravir como opção terapêutica da primeira linha de tratamento das pessoas vivendo com HIV/Aids, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1, o HIV-1, cursa com um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda até a fase avançada da doença. Em indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença esteja em torno de dez anos. A infecção aguda é definida como as primeiras semanas da infecção pelo HIV, até o aparecimento dos anticorpos anti-HIV (soroconversão), que costuma ocorrer em torno da quarta semana após a infecção. Nessa fase, bilhões de partículas virais são produzidas diariamente, a viremia plasmática alcança níveis elevados e o indivíduo torna-se altamente infectante. Como em outras infecções virais agudas, a infecção pelo HIV é acompanhada por um conjunto de manifestações clínicas, denominado Síndrome Retroviral Aguda (SRA), que se apresenta geralmente entre a primeira e terceira semana após a infecção. Entre 50% a 90% dos indivíduos infectados apresentam SRA. A infecção pelo HIV atualmente é considerada uma doença de caráter crônico. Quando diagnosticada e tratada precocemente, observa-se impacto significativo na redução da morbimortalidade. A infecção pelo HIV desencadeia alterações inflamatórias durante todo o curso da infecção. Durante a fase aguda, ocorre uma resposta inflamatória significativa representada pelo aparecimento de diversos marcadores plasmáticos de fase aguda (por ex., alfa 1 anti-tripsina e amiloide A) e liberação de um grande número de citocinas inflamatórias comandadas pelo interferon alfa e IL15, o que coincide com o aumento expressivo da carga viral plasmática. Apesar dos inúmeros avanços na terapia antirretroviral, ainda se observam elevadas taxas de falha virológica. Destacam-se, dentre suas principais causas, a má adesão à terapia antirretroviral (TARV) e a resistência virológica. Entre os principais motivos que comprometem a adesão ao tratamento, destacam-se fatores relacionados à tolerabilidade, posologia, interações medicamentosas e eventos adversos relacionados às medicações. Outra causa importante de falha virológica é o surgimento de cepas resistentes aos antirretrovirais. A resistência aos antirretrovirais (ARV) pode ser causada pela seleção de mutantes durante uso irregular da TARV (resistência secundária), ou por cepas resistentes transmitidas diretamente de um indivíduo para outro (resistência transmitida) potencialmente comprometendo a resposta ao tratamento<sup>1</sup>.

A infecção pelo HIV atualmente é considerada uma doença de caráter crônico. Quando diagnosticada e tratada precocemente, observa-se impacto significativo na redução da morbimortalidade<sup>2,3,4</sup>.



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

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

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

## **2.2. Tratamento recomendado**

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para manejo da infecção pelo HIV em adultos, atualizado em 2015<sup>2</sup>, recomenda que todas as PVHA iniciem a terapia antirretroviral (TARV), independentemente da contagem de CD4+, na perspectiva da redução da transmissibilidade do HIV, considerando a importância da adesão ao tratamento e o risco de eventos adversos em longo prazo. No protocolo, os tratamentos medicamentosos são organizados por linhas, de forma que há grupos de medicamentos indicados para compor cada linha.



A terapia inicial (primeira linha) deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou de nucleotídeo (ITRN/ITRNt) associados a um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN). Como regra, o esquema de primeira linha deve ser o seguinte<sup>2</sup>:

- Tenofovir (TDF - ITRNt) + lamivudina (3TC - ITRN) + efavirenz (EFV - ITRNN), na apresentação de dose fixa combinada, sempre que disponível.
- Casos com contraindicação ao esquema TDF + 3TC + EFV: substituir tenofovir por zidovudina, ou por abacavir quando há contraindicação a zidovudina e ao tenofovir, ou ainda por didanosina, caso haja contraindicação a zidovudina, abacavir e tenofovir.
- Casos de contraindicação ou intolerância ao EFV: a nevirapina (NVP) é considerada preferencial, em relação aos inibidores da protease, exceto nos casos de exantema com EFV. A NVP está associada a maior toxicidade hepática, exantema e risco de síndrome de Stevens-Johnson. Adicionalmente, a resistência cruzada a etravirina, um ITRNN de segunda geração, é mais frequente com o uso da nevirapina do que com o uso do efavirenz.

Em setembro de 2016, a CONITEC avaliou a ampliação de uso do antirretroviral dolutegravir (DTG) e os membros da Comissão deliberaram, por unanimidade, recomendar a ampliação de uso de dolutegravir em esquemas de primeira linha<sup>6</sup>. A Portaria nº 35, de 28 de setembro de 2016<sup>7</sup>, tornou pública a decisão de incorporar o dolutegravir em esquemas de primeira linha no tratamento da infecção pelo HIV, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Na segunda linha de tratamento, em situações em que o uso de efavirenz e nevirapina esteja impossibilitado, deve-se proceder à sua substituição por um inibidor de protease (IP), de modo que o esquema ARV fique estruturado de forma que seja ofertados dois ITRN em associação a IP e ritonavir (2 ITNR + IP/r). O lopinavir com booster de ritonavir (LPV/r) é a opção preferencial na classe dos inibidores da protease<sup>2</sup>.

As vantagens da combinação de IP com ritonavir como adjuvante farmacológico estão em proporcionar níveis séricos mais elevados e estáveis do medicamento, por tempo mais prolongado e com menor risco de mutações que confirmam resistência viral. Por outro lado, é mais frequente a ocorrência de eventos gastrointestinais (diarreia) e dislipidemias em esquemas



com IP/r, quando comparados a associações que envolvem ITRNN, particularmente efavirenz. Na falha virológica, os esquemas com IP/r demonstram menor número de mutações de resistência na transcriptase reversa do que os esquemas com ITRNN, corroborando a hipótese da maior proteção contra resistência à dupla de ITRN/ITRNT conferida pelo IP/r<sup>2</sup>.

Embora as taxas de sucesso da TARV sejam elevadas, pacientes em falha virológica normalmente necessitam de alterações em seus esquemas antirretrovirais, sendo o novo tratamento denominado “esquema de resgate”. O reconhecimento precoce da falha virológica e a escolha adequada e oportuna do novo tratamento são fundamentais para minimizar as consequências da supressão viral parcial ou incompleta. As principais consequências da supressão viral incompleta são<sup>2</sup>:

1. Elevação menos robusta e duradoura da contagem de LTCD4+;
2. Maior progressão de doença, uma vez que há correlação entre níveis de carga viral e risco de progressão clínica;
3. Acúmulo de mutações de resistência aos antirretrovirais e perda de futuras opções terapêuticas.

A baixa adesão ao tratamento, considerada uma das causas mais frequentes de falha virológica, relaciona-se, sobretudo, à complexidade posológica e à ocorrência de efeitos adversos, devendo ser abordada em todos pacientes em falha. Potência virológica insuficiente causada pela utilização de esquemas subótimos, tais como terapia tripla contendo apenas ITRN ou número insuficiente de medicamentos ativos, pode levar à supressão viral incompleta. Outra questão diz respeito à resistência viral genotípica do HIV aos antirretrovirais, podendo ser tanto causa como consequência daquela. O desenvolvimento de novas classes de antirretrovirais e novos medicamentos de classes já existentes tem permitido um significativo progresso no manejo de indivíduos multiexperimentados e com cepas resistentes<sup>2</sup>.

A indicação de medicações de terceira linha atualmente disponíveis (darunavir, tipranavir, raltegravir, dolutegravir, etravirina, enfuvirtida e maraviroque) deve ser considerada para pacientes em falha virológica e que apresentem resistência a, pelo menos, um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP), se detectada em genotipagem realizada há menos de 12 meses. Ressalta-se que, mesmo não tendo sido detectadas mutações para ITRNN, caso tenha havido falha prévia com medicamento dessa classe deve-se considerar que há resistência, no mínimo, para EFV e NVP<sup>2</sup>.



Uma metanálise em rede elaborada em 2015 para a Organização Mundial da Saúde (OMS) comparou a eficácia e segurança dos inibidores de integrase (dolutegravir, raltegravir e elvitegravir/cobicistat) e do efavirenz em doses menores de 400mg/dia, em adultos com HIV, a partir de evidências de comparação direta e indireta. A análise das evidências mostrou que a associação de dois ITRN com inibidores de integrase foi mais efetiva (com maior supressão da carga viral, recuperação das taxas de CD4 e menor risco de interrupção de tratamento) do que a associação de dois ITRN com efavirenz na dose de 600mg/dia, em adultos virgens de tratamento com antirretrovirais, e que o dolutegravir possui eficácia comparável a do raltegravir<sup>8</sup>.

De fato, alguns importantes guidelines internacionais já vem indicando medicamentos da classe dos inibidores de integrase para compor esquemas de 1ª linha há alguns anos<sup>9,10</sup>. Em 2016, a OMS passou a recomendar o dolutegravir como alternativa em primeira linha de tratamento das PVHA<sup>9</sup>.

Os inibidores de integrase compartilham o mesmo modo de ação, mas exibem propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes, assim como diferentes perfis de interações medicamentosas. Embora eles estejam se consagrando como drogas com perfil de segurança mais favorável, as diferenças posológicas e de barreira genética, especificamente entre raltegravir e dolutegravir, têm impacto para definição de esquemas de primeira linha enquanto política de saúde pública.

Os regimes terapêuticos de uma vez ao dia são preferíveis nas recomendações de terapia antirretroviral, podendo contribuir para o aumento da adesão do paciente ao tratamento.

Quanto à barreira genética, foi observado em alguns estudos que o raltegravir tem menor barreira genética quando comparado com o dolutegravir<sup>11</sup>. Um ensaio clínico de fase III que comparou o dolutegravir com o raltegravir em pacientes previamente tratados com TARV, mostrou uma maior taxa de falha virológica devido ao surgimento de resistência ao tratamento com inibidores de integrase com o raltegravir do que com o dolutegravir<sup>12</sup>.

Portanto, o dolutegravir pode ser uma melhor opção em primeira linha de tratamento de PVHA, em relação ao raltegravir, por ser administrado em dose única diária (no tratamento com raltegravir são necessárias 2 doses diárias), além de apresentar maior barreira genética que o raltegravir, com menor chance de provocar resistência ao tratamento. A emergência de resistência virológica é uma preocupação importante.



Atualmente, está sendo elaborado uma atualização do PCDT para manejo da infecção por HIV, no qual o uso de raltegravir em primeira linha está sendo avaliado em recortes populacionais bem estudados, como na coinfeção com a tuberculose, ou situações específicas de prescrição, como associação com efavirenz ou etravirina sem inibidor de protease, e uso de alguns anticonvulsivantes.

O quadro abaixo realiza uma comparação entre o raltegravir e o dolutegravir em relação à alguns parâmetros considerados importantes:

**QUADRO 1: COMPARAÇÃO ENTRE RALTEGRAVIR E DOLUTGRAVIR**

	<b>RALTEGRAVIR (RAL)</b>	<b>DOLUTGRAVIR (DTG)</b>
<b>Tomada diária</b>	Duas vezes	Uma vez
<b>Adesão</b>	Boa	Provavelmente mais favorável que RAL
<b>Efeitos adversos</b>	Semelhantes	
<b>Barreira genética</b>	Menor	Maior
<b>Risco de emergência de resistência</b>	Maior	Menor
<b>Coinfeção com TB</b>	Uso bem estabelecido	Faltam evidências
<b>Gestantes</b>	Categoria C FDA	Categoria B DFA
<b>Idade aprovada para uso conforme bula</b>	Adultos, adolescentes e crianças $\geq 2$ anos	Adultos, adolescentes e crianças $\geq 12$ anos
<b>Recomendação OMS em primeira linha</b>	Não	Sim

### **3. A TECNOLOGIA**

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Raltegravir

O raltegravir é um inibidor da integrase, enzima decodificada pelo HIV e com atividade catalítica necessária para a replicação do vírus HIV. A inibição da integrase evita a inserção ou integração covalente do genoma do HIV no genoma da célula hospedeira durante a fase inicial da infecção. Os genomas do HIV que não conseguem se integrar, não conseguem produzir novas partículas infecciosas virais e, dessa forma, a inibição da integração impede a propagação da infecção viral<sup>13</sup>.

O raltegravir já está incorporado ao SUS para tratamento de manutenção, em terceira linha, de pessoas vivendo com HIV/Aids<sup>2</sup>. O demandante solicita a ampliação do uso do medicamento para primeira linha de tratamento.



**Nome comercial:** ISENTRESS®

**Fabricante:** Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

**Demandante:** Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

**Data da solicitação:** 27/10/2016

**Indicação aprovada na Anvisa:** ISENTRESS® é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de infecção por HIV-1. Uso adulto e pediátrico acima de 2 anos de idade.

**Indicação proposta pelo demandante:** Raltegravir (ISENTRESS®) como terapia inicial das pessoas vivendo com HIV/Aids (primeira linha).

**Posologia e Forma de Administração:** Para o tratamento de pacientes com infecção por HIV-1, a posologia é a seguinte:

Adultos: um comprimido de 400mg duas vezes ao dia, por via oral.

Crianças e adolescentes:

12 anos de idade ou mais: um comprimido de 400mg duas vezes ao dia, por via oral.

6 a 11 anos de idade (2 opções posológicas):

- um comprimido de 400mg duas vezes ao dia, por via oral (se tiver pelo menos 25kg de peso) OU
- comprimidos mastigáveis (formulação não solicitada pelo demandante).

2 a 5 anos de idade:

- comprimidos mastigáveis (formulação não solicitada pelo demandante).

ISENTRESS® pode ser administrado com ou sem alimentos.

ISENTRESS® deve ser administrado em um regime de combinação com outros agentes antirretrovirais.

Comprimido de 400mg: Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Portanto, com base na posologia descrita em bula e levando em conta que os comprimidos não podem ser partidos, a apresentação de comprimido de 400mg só pode ser usada em indivíduos acima de 6 anos e com mais de 25 kg de peso.



### Preço proposto para incorporação:

O demandante propôs o valor de \$0,65 por comprimido. O preço da apresentação foi calculado, considerando o câmbio 1 US\$ = R\$ 3,30.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) **	Preço da última compra realizada pelo MS para 3ª linha***
400 MG COM REV CT FR PLAS OPC HPDE X 60	\$ 128,70	R\$ 1.179,34	R\$ 792,00

\*Preço apresentado pelo demandante. \*\* PMVG 0% = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED, com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), com desoneração de ICMS, conforme lista de preços da CMED de março de 2017. \*\*\* Preço calculado com base no preço do último contrato, cujo comprimido de raltegravir ficou a US\$ 4,00. Para cálculo do valor da apresentação em reais, foi utilizado o mesmo câmbio usado para o cálculo do preço proposto para incorporação (1 US\$ = R\$ 3,30)

**Contraindicações:** ISENTRESS® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto<sup>1</sup>.

**Precauções:** A segurança de ISENTRESS® em mulheres grávidas não é conhecida; o medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista<sup>1</sup>.

A amamentação não é recomendada durante o tratamento com ISENTRESS®<sup>1</sup>.

Uso pediátrico: A segurança, a tolerabilidade, o perfil farmacocinético e a eficácia de ISENTRESS® foram avaliados em crianças e adolescentes infectados pelo HIV-1 com 2 a 18 anos de idade. A segurança e a eficácia de ISENTRESS® em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas<sup>1</sup>.

Uso em idosos: estudos clínicos com ISENTRESS® não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente de pacientes mais jovens. Outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferença de resposta entre pacientes idosos e jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser feita com cautela, refletindo a frequência mais alta de insuficiência hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou outros tratamentos medicamentosos<sup>1</sup>.



## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

### 4.1. Evidências apresentadas pelo demandante

De acordo com o demandante, o raltegravir é o único inibidor de integrase que possui dados de segurança e eficácia para todos os grupos de pessoas vivendo com HIV/Aids, a partir dos 2 anos de idade, sendo escolha terapêutica para gestantes com HIV/Aids, pacientes coinfectados com tuberculose ou com comorbidades frequentes nesta população, como diabetes (não interage com a metformina) e osteoporose ou osteopenia.

O demandante indicou o dolutegravir como comparador principal (Tivicay® - dolutegravir sódico – comprimidos revestidos de 50mg em cartuchos com 30 comprimidos), medicamento da mesma classe terapêutica do raltegravir e incorporado na mesma linha de tratamento solicitada nesta demanda.

O dolutegravir, assim como o raltegravir, inibe a integrase do HIV por ligação ao sítio ativo da integrase e bloqueio da etapa de transferência do filamento na integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) do retrovírus, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV. Ambos os medicamentos eram indicados em terceira linha para o tratamento da infecção pelo HIV, conforme o PCDT atualizado em 2015<sup>2</sup>, entretanto, em dezembro de 2016, o uso do dolutegravir foi ampliado para tratamento da infecção pelo HIV em esquemas de primeira linha no SUS.<sup>8</sup>

De acordo com a bula do medicamento, dolutegravir é indicado para o tratamento da infecção pelo HIV em combinação com outros agentes antirretrovirais em adultos e crianças acima de 12 anos. Para pacientes adultos vivendo com HIV-1 sem resistência a inibidores de integrase, a dose recomendada é de 50 mg uma vez ao dia. Para pacientes vivendo com HIV-1 com resistência a inibidores de integrase (documentada ou com suspeita clínica) recomenda-se 50 mg duas vezes ao dia. A decisão de usar para esse grupo de pacientes deve ser baseada no padrão de resistência a inibidores de integrase. Para adolescentes nunca tratados com inibidores da integrase (de 12 até menos de 18 anos e com peso mínimo de 40 kg) recomenda-se dose de 50 mg uma vez ao dia. Não há dados suficientes para recomendação de uma dose de dolutegravir a crianças e adolescentes com menos de 18 anos resistentes a inibidores da integrase. Para crianças com menos de 12 anos ou menos de 40 kg não há dados suficientes sobre a segurança e a eficácia para recomendação de uma dose de dolutegravir. Em idosos, os dados disponíveis sobre o uso de dolutegravir em pacientes a partir de 65 anos são limitados.



No entanto, não existem evidências de que os pacientes idosos necessitem de uma dose diferente da administrada a adultos mais jovens<sup>14</sup>.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Merck Sharp & Dohme sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do raltegravir, como terapia inicial das pessoas vivendo com HIV/Aids (primeira linha), visando avaliar a ampliação de seu uso no Sistema Único de Saúde.

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

**TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes infectados com HIV-1 virgens de tratamento
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	raltegravir
<b>Comparação</b>	dolutegravir
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde: sem restrição de desfechos clínicos
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos

**Pergunta:** O uso do raltegravir é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes infectados com HIV-1 virgens de tratamento, quando comparado ao dolutegravir?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante selecionou 1 referência: Raffi et al. 2013 (Estudo SPRING-2)<sup>15,16</sup>.

**Raffi et al. 2013 (Estudo SPRING-2)<sup>15,16</sup>**

O estudo SPRING-2 foi em ensaio clínico randomizado de fase III e duplo-cego, cujo objetivo foi avaliar a não inferioridade do dolutegravir em relação ao raltegravir em pacientes  $\geq$  18 anos com carga viral de RNA  $\geq$  1000 cópias por mL. Os pacientes foram randomizados para receber dolutegravir 50mg uma vez ao dia (+ placebo de raltegravir) ou raltegravir 400mg duas vezes ao dia (+ placebo de dolutegravir), em combinação com inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo selecionados pelos investigadores, tenofovir-emtricitabina ou abacavir-lamivudina. A não-inferioridade do dolutegravir, em relação ao raltegravir, seria concluída se o limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a diferença nas proporções



de pacientes com carga de RNA viral menor que 50 cópias por mL (dolutegravir menos o raltegravir) fosse maior que -10%. Oitocentos e vinte e sete pacientes foram randomizados e 922 receberam pelo menos uma dose dos medicamentos (411 em cada grupo).

A não-inferioridade do dolutegravir em relação ao raltegravir foi comprovada nas semanas 48 e 96.

Na semana 48, a proporção de pacientes que alcançou carga de RNA viral < 50 cópias/mL (desfecho primário) no grupo dolutegravir foi similar à do grupo raltegravir, com diferença ajustada de 2,4% (IC 95% -2,2 a 7,1%), comprovando a não inferioridade.

Na semana 96, 332 dos 411 pacientes (81%) no grupo dolutegravir e 314 de 411 (76%) no grupo raltegravir alcançaram RNA viral < 50 cópias/mL, com diferença ajustada de 4,5% (IC 95% -1,1 a 10%), confirmando a não inferioridade.

As análises secundárias de eficácia suportaram os resultados primários de não-inferioridade.

Ambos os medicamentos apresentaram perfis de segurança e tolerabilidade similares até a semana 96, com taxas comparáveis de eventos adversos de todos os graus entre os grupos de tratamento e de ocorrência de eventos adversos provocando a interrupção do tratamento (10 pacientes [2%] em cada grupo).

#### **4.2. Avaliação pela Secretaria-executiva da CONITEC**

Além dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 1) e está descrita no Quadro 2 abaixo.



**QUADRO 2. BUSCA POR EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS COMPLEMENTARES REALIZADA NO DIA 30/03/2017**

Base de dados	Estratégia de busca	Referências encontradas	Referências selecionadas
Medline (via Pubmed)	("Raltegravir Potassium"[Mesh]) AND "dolutegravir" [Supplementary Concept]. Filters activated: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews	7	0
Medline (via Pubmed)	"raltegravir" AND "antiretroviral therapy" AND ("first-line" OR "antiretroviral-naive" OR "treatment-naive" OR "initial treatment")	11	1
The Cochrane Library	raltegravir AND dolutegravir	1	0
CRD	(raltegravir) AND (dolutegravir) IN DARE, HTA	1	0

Para a seleção das referências, só foram considerados estudos complementares ao selecionado pelo demandante sobre o uso do raltegravir comparado ao dolutegravir em pessoas vivendo com HIV/Aids, em primeira linha de tratamento ou virgens de tratamento com antirretrovirais.

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foi incluído 1 estudo adicional neste relatório: Kanters et al. (2016)<sup>17</sup>.

#### **Kanters et al. 2016<sup>17</sup>**

O estudo de Kanters (2016) foi uma revisão sistemática e metanálise em rede de ensaios clínicos randomizados, publicados até julho de 2015, feita com o objetivo de comparar a efetividade das terapias antirretrovirais para tratamento do HIV em adultos e adolescentes (idade  $\geq 12$  anos de idade) virgens de tratamento antirretroviral. Os dados foram sintetizados usando metanálise em rede e abordagem Bayesiana e tratamentos antigos, como o indinavir, foram incluídos para servir como nós de conexão entre os tratamentos.

Os nós de ligação entre os medicamentos, na rede de comparação, foram definidos de acordo com o terceiro antirretroviral do esquema de tratamento, com os outros 2



medicamentos sendo considerados como tratamento de suporte (*backbone*, isto é, os dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo). Por isso, só foram selecionados ensaios clínicos com tratamentos de suporte especificados e balanceados entre os grupos de tratamento.

Na metanálise em rede, foram incluídos 126 artigos referentes a 71 ensaios clínicos, incluindo 34.032 pacientes randomizados para 161 grupos de tratamentos. Na rede formada entre os diferentes medicamentos, o efavirenz foi o medicamento com maior número de conexões, apresentando conexões diretas (estudos *head-to-head*) com inibidores de integrase e inibidores de protease associados a um potencializador farmacocinético (ritonavir). Vários estudos compararam de forma direta os inibidores de integrase com os inibidores de protease associados a um potencializador farmacocinético (ritonavir) e várias fontes de evidências indiretas estavam disponíveis para permitir comparações entre efavirenz, inibidores de integrase e inibidores de protease associados a um potencializador farmacocinético (ritonavir). Efavirenz em baixas doses só apresentou conexão direta com o efavirenz através de um ensaio clínico e foi, portanto, comparado com os outros tratamentos de forma indireta.

Dolutegravir e raltegravir foram os únicos tratamentos significativamente melhores que o efavirenz nas semanas 48 e 96. Para o desfecho supressão viral em 48 semanas, em relação ao efavirenz, a razão de chances (*odds ratio* – OR) para supressão viral foi de 1,87 (Intervalo de credibilidade – ICr de 95% 1,34-2,64) com o dolutegravir e de 1,40 (ICr 95% 1,02-1,96) com raltegravir. Efavirenz em baixas doses e inibidores de integrase reduziram as chances de descontinuação devido a eventos adversos, em relação ao efavirenz em doses normais, sendo o melhor efeito apresentado pelo dolutegravir (OR = 0,26; ICr 95% 0,14-0,47), seguido pelo efavirenz em baixas doses (OR = 0,39; ICr 95% 0,16-0,92), rilpivirina (OR = 0,41; ICr 95% 0,26-0,63) e raltegravir (OR = 0,46; ICr 95% 0,24-0,86). Nas análises de comparação direta e indireta entre dolutegravir e raltegravir não houve diferenças estatisticamente significativas.



### 4.3. Avaliação Econômica

Para a avaliação econômica do raltegravir versus dolutegravir, o demandante fez uma análise de custo-minimização, considerando que a eficácia dos dois medicamentos é similar. O demandante considerou apenas os custos de utilização dos medicamentos; outros custos não foram considerados por serem semelhantes para ambos os tratamentos. Em um ano, utilizando o câmbio de 1 dólar para 3,94 reais, o custo de tratamento calculado pelo demandante foi de R\$ 1.869,53 para o raltegravir versus R\$ 2.220,29 para o dolutegravir, conforme tabela 2 abaixo.

**Tabela 2: Custo de tratamento com inibidores de integrase**

Medicamento	Posologia	Custo unitário	Custo em 1 ano (dólares)	Custo em 1 ano (reais)
<b>Raltegravir</b>	2 comprimidos por dia	US\$ 0,65	US\$ 474,5	R\$ 1.869,53
<b>Dolutegravir</b>	1 comprimido por dia	US\$ 1,53*	US\$ 558,45	R\$ 2.220,29

Fonte: Dossiê enviado pelo demandante / \* Conforme Relatório de Recomendação da CONITEC nº 227<sup>7</sup>

### 4.4. Análise de Impacto Orçamentário

No Relatório de Recomendação da CONITEC nº 227 - Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV<sup>7</sup>, que baseou a recomendação do uso do dolutegravir em primeira linha, o dolutegravir foi comparado ao raltegravir no cálculo do impacto orçamentário, a partir das recomendações internacionais de incluir um inibidor de integrase na primeira linha de tratamento da infecção por HIV.

Nesta demanda, a empresa Merck Sharp & Dohme propôs um preço inferior para o raltegravir e utilizou os mesmos dados de quantidade necessária de aquisição de cada medicamento utilizados no Relatório de Recomendação da CONITEC nº 227 para incorporação do dolutegravir<sup>7</sup>, considerando que o raltegravir substituiria o dolutegravir em primeira linha. Dessa forma, a incorporação do raltegravir em substituição ao dolutegravir geraria economia.

Entretanto, a facilidade posológica, com dose única diária, associada à maior barreira genética do dolutegravir, faz com que ele seja uma melhor opção terapêutica em primeira



linha do que o raltegravir. Portanto, considerou-se que o raltegravir não poderia substituir o dolutegravir em primeira linha e foi realizado novo cálculo do impacto orçamentário da incorporação do raltegravir, para grupos populacionais onde o dolutegravir não pode ser utilizado em primeira linha: crianças de 2 a 12 anos, gestantes e coinfeção com tuberculose.

Como existem dois esquemas de tratamento em primeira linha para crianças de 2 a 12 anos, um deles com nevirapina e o outro com efavirenz, foram calculados dois cenários o primeiro assumindo que todos os pacientes fazem uso do esquema de tratamento com nevirapina e o segundo assumindo que todos os pacientes fazem uso do esquema com efavirenz

**QUADRO 3. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO RALTEGRAVIR 400MG PARA AS PACIENTES COINFECTADOS COM TUBERCULOSE**

Estimativa de coinfectados (TB/HIV)*	6.500
% de pacientes coinfectados com CD4<100 (15% do total de pacientes com HIV – essa estimativa foi aplicada para o cálculo da coinfeção)**	975
Custo de tratamento diário com raltegravir: 2 comprimidos x \$ 0,65 (valor unitário proposto pela empresa)	\$1,30
Custo mensal do tratamento	\$39,00
Custo para um paciente durante 9 meses***	\$351,00
Custo de tratamento de 975 pacientes por 9 meses (em dólar)	\$342.225,00
Custo de tratamento de 975 pacientes por 9 meses (em R\$, considerando a taxa de conversão 1 U\$ = R\$ 3,30)	R\$ 1.129.342,50
Custo do tratamento associado ao raltegravir – comprimido 2 em 1 (tenofovir + lamivudina) em 9 meses: valor diário = \$ 0,79; valor 9 meses = \$ 213,30	R\$ 686.292,75
Custo total de tratamento com a incorporação de raltegravir	R\$ 1.815.635,25
Valor do tratamento atual de 975 pacientes, durante 9 meses, considerando 1 comprimido medicamento 3 em 1 (tenofovir + lamivudina + efavirenz) = \$ 0,28; custo mensal = \$8,40; custo 9 meses = \$ 75,60; taxa conversão dólar = 3,30	R\$ 243.243,00
Impacto orçamentário estimado com a incorporação do raltegravir	<b>R\$ 1.572.392,25</b>

\* Dado retirado do Boletim Epidemiológico

\*\* Um dos critérios para indicação de raltegravir em caso de coinfeção

\*\*\* O tratamento de TB dura em média 6 meses. Foi considerado um período adicional de 3 meses para a troca do medicamento



**QUADRO 4. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO RALTEGRAVIR 400MG PARA GESTANTES COM HIV/AIDS**

Média de gestantes que iniciam o tratamento por ano	2.584
Custo de tratamento diário com raltegravir: 2 comprimidos x \$ 0,65 (valor unitário proposto pela empresa)	\$1,30
Valor unitário do tratamento associado ao raltegravir – comprimido 2 em 1 (tenofovir + lamivudina)	\$ 0,79
Custo do tratamento diário (2 comprimidos de raltegravir + 1 comprimido 2 em 1)	\$ 2,09
Custo semanal do tratamento	\$ 14,62
Custo de tratamento por paciente durante 26 semanas	\$ 379,99
Custo de tratamento por 26 semanas de 2.584 pacientes em dólar	\$ 981.904,34
Custo de tratamento por 26 semanas de 2.584 pacientes em R\$	R\$ 3.240.284,32
Valor do tratamento atual de 2.584 pacientes, considerando 1 comprimido medicamento 3 em 1 (tenofovir + lamivudina + efavirenz) = \$ 0,28; custo 26 semanas = \$50,96; taxa conversão dólar = 3,30	R\$ 434.546,11
Impacto orçamentário estimado com a incorporação do raltegravir	<b>R\$ 2.805.738,21</b>

**QUADRO 5. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO RALTEGRAVIR PARA CRIANÇAS DE 2 A 12 ANOS**

Número de crianças em 1ª linha de TARV	400
Valor unitário do RAL 100mg, proporcional ao valor por mg do comprimido de 400mg (US\$ 0,65)	\$0,16
Custo diário com Raltegravir (2 comprimidos de 12 em 12 horas = 4 comprimidos)	\$ 0,65
Custo de um frasco de Zidovudina Solução oral -AZT (Base da TARV)	\$2,37
Custo de um frasco de Lamivudina solução oral - 3TC (Base da TARV)	\$10,23
Custo Mensal do tratamento com o esquema base + Raltegravir*	\$44,69
Custo anual do tratamento com o esquema base + Raltegravir*	\$536,33
Custo do tratamento anual de 400 pacientes em dólar	\$ 214.532,00
Custo do tratamento anual de 400 pacientes em R\$; taxa conversão dólar = 3,30	R\$ 707.955,6
Custo de um frasco de Nevirapina – NVP	\$3,00
Custo de um frasco de Efavirenz solução oral – EFV	\$20,15
Custo anual para 1 paciente com NVP + AZT+3TC*	\$374,40
Custo anual para 1 paciente com EFV + AZT+3TC*	\$786,00
Valor do tratamento atual para 400 pacientes em R\$ (NVP + AZT+3TC) ; taxa conversão dólar = 3,30	R\$ 494.208,00
Valor do tratamento atual para 400 pacientes em R\$ (EFV + AZT+3TC) ; taxa conversão dólar = 3,30	R\$ 1.037.520,00
Impacto orçamentário estimado com a incorporação do raltegravir (cenário)	<b>-R\$ 329.564,40</b>



nevirapina)	
Impacto orçamentário estimado com a incorporação do raltegravir (cenário efavirenz)	R\$ 213.747,60

\* Considerando a média de 2 frascos por mês de AZT, 3TC, NVP e EFV, uma vez que depende da massa corporal da criança.

Segundo a estimativa de impacto orçamentário anual calculada acima, a incorporação do raltegravir em primeira linha de tratamento de PVHA de 2 a 12 anos, gestantes e coinfectados com tuberculose, geraria um impacto orçamentário entre R\$ 4.048.566,06 e R\$ 4.591.878,06, dependendo do percentual de crianças de 2 a 12 anos que faz uso do esquema de tratamento com efavirenz e do esquema com nevirapina.

## 5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

No sítio eletrônico do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) não foram encontradas avaliações sobre o raltegravir<sup>18</sup>.

A agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) avaliou o raltegravir, em 2009, para primeira linha em pacientes virgens de tratamento antirretroviral, mas não recomendou sua incorporação em sua lista de medicamentos no preço proposto pelo demandante, visto que seu custo era bem superior ao do efavirenz<sup>19</sup>.

Na Austrália, o raltegravir está listado no *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) para tratamento inicial da infecção pelo HIV em pacientes virgens de tratamento antirretroviral, para uso em combinação com outros antirretrovirais<sup>20</sup>.

Na agência escocesa, não foram encontradas avaliações do raltegravir para uso em primeira linha. A última avaliação do medicamento para tratamento da infecção por HIV em adultos foi feita em 2010 e foi recomendado seu uso para pacientes intolerantes, resistentes ou com contraindicações a outros antirretrovirais<sup>21</sup>.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores de integrase raltegravir e dolutegravir são recomendados em terceira linha para o tratamento da infecção pelo HIV, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para manejo da infecção pelo HIV em adultos, atualizado em 2015.



Entretanto, em dezembro de 2016, o uso do dolutegravir foi ampliado para tratamento da infecção pelo HIV em esquemas de primeira linha no SUS.

Na demanda de incorporação do raltegravir em primeira linha de tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids, o demandante utilizou o dolutegravir como comparador nas análises de eficácia e segurança e econômicas.

O ensaio clínico randomizado de comparação direta entre raltegravir e dolutegravir comprovou a não-inferioridade do dolutegravir em relação ao raltegravir nos desfechos de eficácia. O perfil de eventos adversos foi similar entre os dois medicamentos. Entretanto, o dolutegravir pode ser utilizado em dose única diária, diferentemente do raltegravir que necessita de duas doses ao dia. Além disso, o raltegravir possui menor barreira genética que o dolutegravir, com maior possibilidade de provocar a emergência de resistência virológica. Essas questões fazem com que o dolutegravir seja uma melhor opção de tratamento em primeira linha das PVHA que o raltegravir.

Entretanto, o raltegravir pode ser uma opção terapêutica em primeira linha para as PVHA que não podem utilizar o dolutegravir, como crianças entre 2 e 12 anos, gestantes e pacientes coinfectados com tuberculose.

## **7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Os membros da CONITEC consideraram que o raltegravir pode ser uma opção terapêutica na primeira linha de tratamento das pessoas vivendo com HIV/Aids para os casos onde o dolutegravir não possa ser utilizado, a serem definidos em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 54ª reunião ordinária, realizada nos dias 5 e 6 de abril, deliberou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do raltegravir como opção terapêutica da primeira linha de tratamento das pessoas vivendo com HIV/Aids, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.



## 8. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec “Raltegravir em primeira linha de tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids” foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 25/2017 entre os dias 25/05/2017 e 15/06/2017. Foram recebidas 25 contribuições técnico-científicas e 15 contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da CONITEC e d) categorização das unidades de significado.

A seguir, é apresentado um resumo 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/index.php/consultas-publicas-2017-encerradas>).

### 8.1. Contribuições técnico-científicas

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, 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.

#### – Perfil dos participantes

Foram recebidas 25 contribuições de cunho técnico-científico, sendo 22 feitas por pessoas físicas (todos profissionais de saúde) e 3 por pessoas jurídicas (1 pela empresa fabricante da tecnologia avaliada e 2 por sociedades médicas: Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro).



## – Evidência Clínica

Dentre as 25 contribuições, foram identificadas 7 alusivas às evidências clínicas sobre o uso do raltegravir como terapia inicial das PVHA. As contribuições se basearam em 7 fundamentos principais:

### Eficácia e segurança do raltegravir

Parte das contribuições sobre o campo da “Evidência Clínica” ressaltava a eficácia e a segurança do raltegravir. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“Raltegravir está indicado para uma ampla faixa de PVHA, sendo o único inibidor da integrase que possui dados de segurança e eficácia para todas as faixas etárias a partir dos dois anos de idade [...]”*

*“[...] raltegravir é o inibidor da integrase que possui a maior base de dados de segurança, eficácia e uso em populações especiais, incluindo pacientes idosos ou com comorbidades. [...]”*

*“Trabalho na assistência de PVHA há quase 20 anos e as comorbidades são nossa principal preocupação na atualidade da Aids. O uso de Raltegravir demonstra, a longo prazo, que não há impacto em doença cardiovascular, renal, metabólica, óssea e hepática, que desabone seu uso. Muito pelo contrário, trata-se de um antirretroviral preferencial na atualidade, com boa tolerabilidade e potência.”*

*“Em nossa experiência não houve resistência nem intolerância com uso de raltegravir nos últimos anos.”*

### Interações medicamentosas

Parte das contribuições sobre o campo da “Evidência Clínica” ressaltava a ocorrência de interações medicamentosas importantes com o dolutegravir. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“[...] o dolutegravir apresenta mais interações medicamentosas desfavoráveis com outras drogas que são metabolizadas pelo sistema CYP3A e que são de uso frequente nas pessoas vivendo com HIV/AIDS, como por exemplo a metformina, anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína), etravirina, efavirenz e nevirapina.”*



*“A utilização de raltegravir, devido a suas características farmacológicas, também traz mais segurança em situações de polimedicação, situação cada vez mais frequente entre PVHA, uma vez que raltegravir é o INSTI com o menor número de interações medicamentosas[...].”*

#### Descontinuação do dolutegravir devido a eventos adversos

Parte das contribuições sobre o campo da “Evidência Clínica” ressaltava a ocorrência de eventos adversos com o dolutegravir, levando à descontinuação do tratamento. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“Deve-se atentar para as evidências recentes que indicam uma taxa de interrupção de dolutegravir que varia de 5 a 16%, a depender do estudo. Nesse cenário, devemos enfatizar a necessidade de drogas alternativas, com melhor perfil de segurança, como o raltegravir, para os casos que não possam utilizar dolutegravir, em consequência de eventos adversos.[...]”*

*“Em um estudo observacional [...], em dois centros de tratamento de HIV na Holanda [...], em 85 pacientes (15,3%) dolutegravir foi interrompido, e desses, em 76 pacientes (13,7%) foi devido à intolerabilidade. Distúrbio de sono e insônia (5,6%), queixas gastrintestinais (4,3%) e sintomas neuropsiquiátricos, por exemplo, ansiedade, psicose e depressão (4,3%), foram as razões predominantes para descontinuação [...] Em um estudo de mundo real com pacientes em uso de dolutegravir, 10% dos pacientes descontinuaram a droga precocemente (média de 79,8 dias) com vários sintomas, principalmente neurológicas. [...] Em outro estudo, 9% descontinuaram por ansiedade, distúrbio de sono e queixas gastrintestinais [...].”*

#### Sugestões de indicações de incorporação para o raltegravir

Parte das contribuições sobre o campo da “Evidência Clínica” sugeria as indicações nas quais o raltegravir deveria ser incorporado. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“O Comitê de HIV-AIDS da SBI recomenda a disponibilização do raltegravir como alternativa terapêutica para início de tratamento e também para ajuste terapêutico em pacientes com comorbidades: doença renal, perda de*



*densidade mineral óssea, risco cardiovascular elevado, idosos, gestantes, coinfeção tuberculose e também para pacientes que apresentarem eventos adversos em sistema nervoso central que impossibilitem o uso de dolutegravir.”*

*“A SIERJ recomenda que sejam incluídas nas situações atualmente já previstas para uso de raltegravir, conforme Nota Informativa N°007/2017-DDAHV/SVS/MS de 07 de fevereiro de 2017, àquelas nas quais efeitos adversos impossibilitem o uso do dolutegravir.”*

Tratamento antirretroviral inicial para adultos vivendo com HIV/Aids conforme Nota Informativa N°007/2017-DDAHV/SVS/MS:

**Quadro 1 – Tratamento antirretroviral inicial para adultos vivendo com HIV/aids**

<b>Preferencial</b>	
TDF <sup>a</sup> / 3TC / DTG	Esquema para início de tratamento a partir de 2017
TDF <sup>a</sup> / 3TC / EFZ	Esquema para início de tratamento nas seguintes situações <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"><li>• Gestantes</li><li>• Coinfeção TB-HIV <b>sem</b> critério de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)</li></ul>
TDF <sup>a</sup> / 3TC / RAL <sup>c</sup>	Esquema para tratamento na coinfeção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"><li>• CD4 &lt; 100 céls/mm<sup>3</sup></li><li>• Presença de outra infecção oportunista</li><li>• Necessidade de internação hospitalar/Doença grave</li><li>• TB disseminada</li></ul>
<b>Alternativo</b>	
TDF <sup>a</sup> / 3TC / EFZ	Esquema alternativo para início de tratamento em caso de intolerância ou contraindicação ao DTG <sup>d</sup>
TDF <sup>a</sup> / 3TC / RAL	Esquema alternativo de tratamento em caso de intolerância ao EFZ, nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"><li>- Coinfeção TB-HIV</li><li>- Gestantes</li></ul>
ABC <sup>e</sup> / 3TC / DTG	Esquema para início de tratamento em caso de contraindicação ao TDF em PVHA com teste negativo para HLA-B 5701
<b>Observações:</b>	
<sup>a</sup> O AZT permanece como alternativa em casos de intolerância ao TDF e ABC.	
<sup>b</sup> Realizar exame de genotipagem pré-tratamento e iniciar TARV (não postergar início da TARV pela indisponibilidade imediata do resultado do exame).	
<sup>c</sup> Concluída a situação (tratamento completo de TB ou parto), deverá ser feita a mudança para TDF/3TC/DTG.	
<sup>d</sup> Contraindicações ao uso do DTG: PVHA em uso de fenitoína, fenobarbital, oxycarbamazepina.	
<sup>e</sup> O ABC é alternativa de tratamento em caso de contraindicação ao TDF em PVHA com teste negativo para HLA-B*5701 e CV < 100.000 cópias/mL, quando associado ao EFZ.	



### Barreira genética

Parte das contribuições sobre o campo da “Evidência Clínica” questionava a alegação de vantagens do dolutegravir sobre o raltegravir, em relação à sua maior barreira genética. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“[...] a evidência citada (ref 12) diz respeito a um estudo utilizando raltegravir vs. dolutegravir, para terapia de resgate. Nesse cenário, pode se falar da importância da barreira genética, mas o raciocínio não se aplica a terapia de primeira linha. Vale lembrar a analogia com o esquema utilizado até recentemente (3TC+TDF+EFV) que é composto por drogas de baixa barreira genética, mas se mostrou muito eficaz durante muito tempo, sobrepujando combinações teoricamente mais robustas sob este ponto de vista.”*

### Dose diária

Parte das contribuições sobre o campo da “Evidência Clínica” questionava a alegação de vantagens do dolutegravir em relação à sua administração única diária, quando comparada à administração do raltegravir duas vezes ao dia. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“A alegação sobre as vantagens de uma tomada diária sobre 2 também não é embasada em evidências pois, existe vasta literatura mostrando que não existe diferença relevante entre esquemas baseados em uma tomada, em comparação com duas.[...]”*

### Resgate após falha de tratamento

Parte das contribuições sobre o campo da “Evidência Clínica” ressaltava a possibilidade de resgate com dolutegravir, após falha de tratamento com raltegravir. Tais contribuições podem ser representadas pela seguinte unidade de significado:

*“A resistência cruzada entre raltegravir e dolutegravir é parcial, sendo possível a utilização de DTG para tratamento de resgate de pacientes falhados ao RAL.”*



#### – **Avaliação Econômica**

Houve 4 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica que se basearam em 2 fundamentos principais:

##### Custo dos medicamentos

Parte das contribuições sobre o campo da “Avaliação Econômica” ressaltava o menor custo de tratamento apresentado para o raltegravir em relação ao dolutegravir. Uma contribuição questionou os valores de custo do dolutegravir utilizados no relatório. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“a opção de 02 drogas da mesma classe - inibidores da integrase - como primeira linha, possibilita uma melhor negociação de preço.”*

*“O valor unitário do dolutegravir referente ao contrato 121/2016 com o Ministério da Saúde foi de U\$1,50 com dólar a 3,2427 reais. No relatório o valor estimado foi de U\$1,53 com dólar a 3,94 reais. O que aumentou a diferença no valor do tratamento de DTG em relação a RAL.”*

##### Autonomia do médico prescritor

Uma contribuição sobre o campo da “Avaliação Econômica” era a favor da autonomia do médico na escolha entre os inibidores de integrase:

*“Tenho certeza de que, para manter a sustentabilidade do Programa e acessibilidade aos antirretrovirais, a questão custo deva ser levada em consideração, mas também sou favorável a autonomia do médico sobre sua prescrição com vistas a maior benefício para o paciente, sempre.”*

#### – **Análise de Impacto Orçamentário**

Foram identificadas 2 contribuições referentes à Análise de Impacto Orçamentário. Uma delas já foi apresentada no item anterior. Na outra, a empresa MSD repetiu o impacto orçamentário calculado no dossiê, usando os mesmos dados de quantidade necessária de aquisição de cada medicamento utilizados no Relatório de Recomendação da CONITEC nº 227 para incorporação do dolutegravir<sup>7</sup> e considerando que o raltegravir substituiria o dolutegravir em primeira linha:



*“Segundo parecer de dolutegravir em primeira linha, seria necessário a aquisição de 40 milhões de comprimidos de dolutegravir (1 comprimido por dia) ou 80 milhões de comprimidos de raltegravir (2 comprimidos por dia). Sob essa condição de volume de comprimidos, a MSD propôs o preço de US\$ 1,30 por dia (US\$ 0,65 por comprimido) para raltegravir, o qual geraria uma economia para o Sistema Único de Saúde de 9,2 milhões de dólares em 1 ano e 138 milhões de dólares em cinco anos.”*

– **Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec**

Com base na avaliação geral autopreenchida no formulário de contribuições técnico-científicas, pode-se inferir que 100% dos participantes (n = 25) concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, sendo que 17 (68%) participantes concordaram totalmente e 8 (32%), parcialmente.

Somente 12 (48%) dos 25 participantes descreveram os motivos de sua concordância, total ou parcial, nesse bloco de avaliação da recomendação preliminar da CONITEC. Fundamentalmente, as concordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas, que podem ser representados pelas seguintes unidades de significado:

*“Os inibidores da integrase na atualidade são as drogas de eleição para início da terapia nas recomendações das principais diretrizes internacionais [...] Este fato deve-se às características desta classe, como segurança, potência antiviral, e comodidade posológica.”*

*“[...] Considerando que o estudo do relatório apresentou evidências de não superioridade do DTG em relação ao RAL, mas com argumento da dose diária de 1 comprimido de DTG em relação ao 2 comp. de RAL e melhor barreira genética, no entanto, nenhum estudo com PVHA no Brasil foi incluído e não considera o perfil genético da população. A incorporação do DTG como primeira linha, abre precedente para a incorporação do RAL.”*

*“raltegravir está há mais tempo em uso, considero extremamente segura, principalmente em relação à função renal, não tenho essa segurança com dolutegravir. Dolutegravir apresenta mais interações medicamentosas do que o raltegravir.”*

*“Acredito se tratar de uma incorporação necessária, principalmente em pacientes coinfectados com tuberculose, pois seu uso já está bem*



*estabelecido nessa população especial e que necessita de maior atenção quanto a interações medicamentosas.”*

*“como mrg do meu serviço (CRT/DST/AIDS), o uso de raltegravir na 1ª linha permite a possibilidade de resgate com dolutegravir no caso de falência, caso o paciente perca o dolutegravir, perdeu toda a classe.[...]”*

Além dos motivos anteriormente explicitados, uma contribuição se referiu à necessidade de disponibilização de uma apresentação adequada de raltegravir para uso pediátrico em primeira linha:

*“Depende da apresentação para crianças, se líquida ,cp mastigável ou cp diluível ? Uma dificuldade de lactentes e bebês é apresentação!”*

#### – **Contribuições além dos aspectos citados**

Foram identificadas 3 contribuições além dos aspectos citados. As contribuições se basearam fundamentalmente nos casos em que o raltegravir deveria ser incorporado, e podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“Acredito que o Raltegravir deveria ser mantido para aqueles pacientes que já fazem uso da medicação, visto já estarem adaptados e não conhecermos o efeito a longo prazo do Dolutegravir”*

*“Concordo com a incorporação do raltegravir nas situações em que não seja possível o uso do dolutegravir, como por exemplo impossibilidade de suspender carbamazepina. Acrescento que o raltegravir deveria ser liberado também nas situações em que ocorra intolerância ao dolutegravir.”*

#### – **Anexos**

Em todo o formulário, foram incluídos 4 anexos às contribuições. Um participante anexou 2 documentos, um deles contendo suas recomendações referentes ao uso do raltegravir e outro contendo a Nota Informativa N°007/2017-DDAHV/SVS/MS de 07 de fevereiro de 2017; um participante anexou um documento contendo as referências bibliográficas de sua contribuição; e um participante anexou a foto de um título de pôster apresentado em congresso.



## 8.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira se refere às características do participante e a segunda, às contribuições acerca do relatório em consulta, que estão estruturadas em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

Foram recebidas 15 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, que foram estratificadas conforme as características a) experiência profissional e b) experiência pessoal.

### – Perfil dos participantes

As 15 contribuições recebidas de experiência ou opinião foram todas feitas por pessoas físicas, sendo 14 profissionais de saúde e 1 paciente. Os participantes pertenciam às regiões Sul (n = 10), Sudeste (n = 2), Nordeste (n = 2) e Centro-Oeste (n = 1).

### – Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Em todas as 15 contribuições, os participantes concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 11 concordaram totalmente e 4 parcialmente, e 14 apresentaram justificativas referentes à sua avaliação geral.

As contribuições se basearam em 2 fundamentos principais:

#### Sugestões de indicação de uso de raltegravir em primeira linha

Os participantes sugeriram como elegíveis para receber o raltegravir em primeira linha, os pacientes com:

- a) Intolerância ao dolutegravir;
- b) Contraindicação ao dolutegravir;
- c) Comorbidades (ex: coinfeção com tuberculose);
- d) Crianças;
- e) Interações medicamentosas com o dolutegravir (ex: metformina e anticonvulsivantes, como fenobarbital, carbamazepina e oxycarbamazepina);
- f) Mulheres em idade fértil.



### Vantagens do uso do raltegravir em primeira linha

Algumas contribuições mencionaram como vantagens do uso de raltegravir em primeira linha: segurança, menor interação medicamentosa e possibilidade de resgate com outros medicamentos.

#### – **Experiência profissional**

Foram identificadas 13 experiências profissionais com o medicamento avaliado e com outras tecnologias. Tais experiências foram coletadas e estratificadas em positivas e negativas.

#### **Positivas**

Como experiências positivas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas unidades de significado de acordo com a tecnologia considerada:

#### Raltegravir

##### **Eficácia**

*“[...] alta potência virológica”*

*“Ótima resposta clínica [...]”*

*“Manutenção de carga viral indetectável [...]”*

*“[...] poucas falhas (apesar de barreira genética mais baixa) [...]”*

##### **Segurança**

*“Bem tolerado [...]”*

*“[...] pequeno numero de pacientes com indicação de interrupção por intolerância.”*

*“[...] poucos efeitos colaterais”*

##### **Adesão**

*“[...] boa adesão dos pacientes por baixíssimos efeitos adversos [...]”*

##### **Interação medicamentosa**

*“[...] menor interação medicamentosa.”*

##### **Outros**

*“[...] comodidade de posologia [...]”*



*“[...] poucas contra-indicações.”*

#### Dolutegravir

*“[...] dose única diária.”*

*“[...] maior barreira genética [...]”*

*“[...] boa tolerabilidade”*

*“[...]EXCELENTE ADESAO E EFICACIA”*

### **Negativas**

Como experiências negativas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas unidades de significado de acordo com a tecnologia considerada:

#### Raltegravir

##### **Posologia**

*“Administrado 2 vezes ao dia.”*

*“Não vejo problemas negativos relevantes, o fato da posologia ser 2 x ao dia, em nada afetou a adesão dos pacientes em dados de vida real [...]”*

##### **Apresentação pediátrica**

*“Preciso da apresentação pediátrica para facilitar a adesão das crianças”*

#### Dolutegravir

##### **Indicação**

*“Ainda não indicado p/gestantes [...]”*

*“[...] maior potencial de interação medicamentosa, interações com os anticonvulsivantes [...]”*

##### **Segurança**

*“[...] tolerabilidade inferior ao raltegravir”*

*“[...] nos estudos [...] maior incidência de eventos neuropsiquiátricos, principalmente em pacientes de mais idade [...]”*

*“[...] aumento da creatinina sérica.”*



## Outros medicamentos

### **Eventos adversos**

Efavirenz: efeitos colaterais no Sistema Nervoso Central, tonturas, alucinações, insônia, onirismo, rash cutâneo.

Lopinavir: diarreia, dislipidemia.

ATV: icterícia.

AZT: anemia, icterícia.

Tenofovir: associado à problemas renais.

Lopinavir/ritonavir: náuseas, vômitos e diarreia.

### **– Experiências pessoais**

Foi recebida 1 contribuição de paciente sobre experiência pessoal com a tecnologia avaliada e com outros antirretrovirais. O paciente especificou apenas os efeitos negativos:

*“Com o Atazanavir eu tive um significativo aumento das bilirrubinas, o que me fez ter que trocar para o Fosamprenavir. A dislipidemia é outro fator negativo, o que me obriga a tomar remédios para manter os níveis de colesterol e triglicerídeos aceitáveis. O fosamprenavir/ritonavir causavam dores na cavidade orofaringe, como dores de garganta. Mudei para o Raltegravir pois desenvolvi pre-diabetes e a metformina tem interação medicamentosa com o Dolutegravir.”*

### **8.3. Avaliação global das contribuições**

Após avaliação das contribuições encaminhadas durante a Consulta Pública, a CONITEC entendeu que as argumentações feitas pelos participantes confirmaram a sua recomendação inicial, que permaneceu sem alteração.

Quanto às questões levantadas pelos participantes da consulta pública, foram feitas algumas considerações que serão apresentadas a seguir.



- Em relação à disponibilização de uma apresentação adequada de raltegravir para uso pediátrico:

A apresentação de raltegravir em comprimidos mastigáveis de 100 mg será disponibilizada no SUS para tratamento de primeira linha do HIV/Aids em crianças, conforme PCDT para o Tratamento do HIV/AIDS em Crianças e Adolescentes, que aguarda a assinatura do Secretário da SCTIE para publicação em DOU<sup>i</sup>.

- Em relação às indicações de raltegravir e contraindicações do dolutegravir

Os PCDTs para o Tratamento do HIV/AIDS em Crianças e Adolescentes<sup>i</sup> e para Manejo da infecção pelo HIV em adultos<sup>ii</sup> contemplam as situações de contraindicação ou restrição de uso do dolutegravir devido às interações medicamentosas, citadas nas contribuições, sem prejuízo para o usuário.

Pacientes já em uso do raltegravir e que apresentem qualquer contraindicação à troca (*switch*) para dolutegravir permanecerão em uso do raltegravir. O raltegravir também será indicado nos cenários clínicos onde o dolutegravir ainda não foi bem estudado e validado por pesquisas. Para os demais pacientes, será realizada a troca do raltegravir pelo dolutegravir tendo em vista a oferta de mesma classe de antirretrovirais, inibidores de integrase, com melhor barreira genética e posologia. A política de saúde pública brasileira para as pessoas vivendo com HIV tem como diretriz garantir o melhor tratamento possível respaldado em evidências científicas e gestão de saúde pública.

- Em relação à segurança do dolutegravir quanto à função renal:

O dolutegravir diminui a secreção tubular de creatinina sem afetar a função glomerular, com aumentos na creatinina sérica observados nas primeiras 4 semanas de tratamento. Até o presente momento não houve publicação que demonstrasse contraindicação ao uso do dolutegravir em decorrência de alterações renais ou de insuficiência renal. Os estudos que mostram segurança e eficácia do dolutegravir não observaram alterações renais importantes. Não há dados suficientes que indiquem que o medicamento cause insuficiência renal<sup>16,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32</sup>.

---

<sup>i</sup> Versão final disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_PCDT\\_HIV\\_CriançasAdolescentes\\_Secretario\\_N\\_265\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_HIV_CriançasAdolescentes_Secretario_N_265_2017.pdf)

<sup>ii</sup> Versão disponibilizada em consulta pública disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio\\_PCDT\\_ManejoInfeccaoHIVadultos\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_ManejoInfeccaoHIVadultos_CP.pdf)



Cabe ressaltar que o Ministério da Saúde implementou a farmacovigilância do uso do dolutegravir com o intuito de observar e registrar qualquer alteração que possa vir a acontecer com o uso ampliado do dolutegravir como mais uma estratégia de garantia de segurança ao usuário.

- Em relação aos eventos adversos do dolutegravir:

Não há contraindicação de uso dolutegravir em relação aos seus possíveis eventos adversos. Cabe ressaltar que o Ministério da Saúde implementou a farmacovigilância do uso do dolutegravir com o intuito de observar e registrar qualquer alteração que possa vir a acontecer com o uso ampliado do dolutegravir como mais uma estratégia de garantia de segurança ao usuário<sup>16,23,24</sup>.

- Em relação à barreira genética:

O dolutegravir apresenta melhor barreira genética do que o raltegravir e, conforme demonstram os estudos, as taxas de emergência de mutações do dolutegravir são inferiores quando comparadas às do raltegravir. O efavirenz, através de inquérito nacional, demonstrou uma média de quase 9% de resistência nos pacientes em início de terapia. A importância da escolha de um antirretroviral que possam garantir melhor barreira genética em pessoas vivendo com HIV em início de terapia, possibilitando esquemas terapêuticos mais duradouro e com menor número de efeitos adversos, faz parte da estratégia para o sucesso terapêutico da terapia antirretroviral<sup>33,34</sup>.

- Em relação ao resgate com dolutegravir, após falha de tratamento com raltegravir:

O dolutegravir apresenta melhor barreira genética do que o raltegravir e, conforme demonstram os estudos, as taxas de emergência de mutações do dolutegravir são inferiores quando comparado às do raltegravir. Para pacientes em uso de raltegravir o resgate com o dolutegravir exige maior prontidão (espaço de tempo curto) pela soma da emergência de mutações do raltegravir que impossibilitam o uso do dolutegravir<sup>33,34</sup>.

O estudo de Oliveira et al. (2015)<sup>35</sup> mostra que a presença da mutação R263K, mutação mais comum que confere resistência ao dolutegravir, retarda a emergência de resistência ao raltegravir utilizado como resgate ao dolutegravir. Já a resistência ao raltegravir pode conferir resistência cruzada ao dolutegravir mesmo em dose dobrada (VIKING)<sup>31</sup>.



- Em relação à dose diária do dolutegravir:

Faz parte de uma das estratégias de adesão ao tratamento com antirretrovirais a simplificação das tomadas dos medicamentos<sup>36</sup>.

- Em relação ao custo do dolutegravir:

O valor de US\$ 1,53 por comprimido foi o preço proposto para a incorporação do dolutegravir em primeira linha, após solicitação de proposta de preço pelo Ministério da Saúde para o fabricante do dolutegravir, conforme o relatório de recomendação da CONITEC Nº 227 de Setembro/2016, Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV (disponível no link <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio-DolutegravirDarunavir-final-Republicacao.pdf>). O valor do dólar utilizado foi a taxa definida pela Subsecretaria de Planejamento e Orçamento do Ministério da Saúde para 2017, conforme o mesmo relatório.

- Em relação à análise de impacto orçamentário:

O cálculo de impacto orçamentário feito pelo demandante não foi considerado adequado por supor que o raltegravir substituiria o dolutegravir em primeira linha em todos os pacientes que o utilizam. O próprio demandante esclareceu, durante apresentação de sua demanda na 54ª reunião da CONITEC, que sua intenção não era que o raltegravir substituísse o dolutegravir, mas que fosse considerado mais uma opção terapêutica em primeira linha.

## **9. DELIBERAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 06/07/2017 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do raltegravir como opção terapêutica da primeira linha de tratamento das pessoas vivendo com HIV/Aids, mediante Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Foi assinado o registro de deliberação nº 277/2017.



## 10. DECISÃO

### PORTARIA Nº 36, DE 31 DE AGOSTO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar o raltegravir como opção terapêutica da primeira linha de tratamento das pessoas vivendo com HIV/Aids, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Fica incorporado o raltegravir em primeira linha de tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br>

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

**MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN**

Publicada no DOU Nº 170, segunda-feira, 4 de setembro de 2017, seção 1, pág. 52

## 11. REFERÊNCIAS

---

<sup>1</sup> Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília, 2013. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_Manejo-HIV-Adultos\\_2013.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Manejo-HIV-Adultos_2013.pdf)

<sup>2</sup> Montaner, J. S.; Lima, V. D.; Harrigan, P. R, et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the “HIV Treatment as Prevention” experience in a Canadian setting. PLoS One, [S.l.], v. 9, n. 2, p. e87872, 12 fev. 2014.

<sup>3</sup> INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med. Jul 20 2015. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al. A trial of early



---

antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* Aug 27 2015;373(9):808-822.

Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193126>.

<sup>4</sup> Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* Apr 30 2009;360(18):1815- 1826. Available at

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=Pub>

<sup>5</sup> Arruda M et al. Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a large survey of naive-treatment individuals. No prelo.

<sup>6</sup> Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da CONITEC nº 227. Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV. Setembro de 2016. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio-DolutegravirDarunavir-final-Republicacao.pdf>

<sup>7</sup> Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 35, de 28 de setembro de 2016. Disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2016/Republicacao\\_PortariaSCTIE\\_35\\_2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2016/Republicacao_PortariaSCTIE_35_2016.pdf)

<sup>8</sup> World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – second edition. WHO, 2016.

Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1)

<sup>9</sup> BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with ART 2015 (2016 interim update).

Disponível em <https://Aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.

<sup>10</sup> European Aids Clinical Society Guidelines. Disponível em <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.

<sup>11</sup> Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselsaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(1):e52562.

<sup>12</sup> Cahn P et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *The Lancet* Volume 382, No. 9893, p700–708, 24 August 2013.

<sup>13</sup> Merck Sharp and Dohme. Bula Isentress® (raltegravir). Disponível em: [https://com-epublishmerck-content.s3.amazonaws.com/tridion-deployer/us-live-epublish/profissionaisdesaude.msdonline.com.br/secure/pdf/isentress\\_pro.pdf?Expires=1490277754&AWSAccessKeyId=AKIAJFMVIPNWECSDCWRQ&Signature=2beaTWoxdZNXBaYbGOQVCf9yL0M%3D](https://com-epublishmerck-content.s3.amazonaws.com/tridion-deployer/us-live-epublish/profissionaisdesaude.msdonline.com.br/secure/pdf/isentress_pro.pdf?Expires=1490277754&AWSAccessKeyId=AKIAJFMVIPNWECSDCWRQ&Signature=2beaTWoxdZNXBaYbGOQVCf9yL0M%3D).

Acessado em 23/03/2017.

<sup>14</sup> GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Bula Tivicay® (dolutegravir). Disponível em:

[http://br.gsk.com/media/563447/bl\\_tivicay\\_com\\_rev\\_gds08\\_ipi08\\_l0833.pdf](http://br.gsk.com/media/563447/bl_tivicay_com_rev_gds08_ipi08_l0833.pdf). Acessado em

23/03/2017.



---

<sup>15</sup> Raffi F et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13: 927–35.

<sup>16</sup> Raffi F et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381: 735–43.

<sup>17</sup> Kanters S. et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016 Nov;3(11):e510-e520.

<sup>18</sup> National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Disponível em: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). Acessado em 23/03/2017.

<sup>19</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Isentress-HIV\\_June-29-2010.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Isentress-HIV_June-29-2010.pdf). Acessado em 23/03/2017.

<sup>20</sup> Australian Government. Department of Health. The Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10286J>. Acessado em 23/03/2017.

<sup>21</sup> Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Disponível em: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/613\\_10\\_raltegravir\\_Isentress/raltegravir\\_Isentress](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/613_10_raltegravir_Isentress/raltegravir_Isentress) . Acessado em 23/03/2017

<sup>22</sup> Ribera E, Podzamczar D. [Mechanisms of action, pharmacology and interactions of dolutegravir]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Mar;33 Suppl 1:2-8.

<sup>23</sup> Molina JM, Clotet B, Lunzen JV et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2015 Apr;2(4):e127-36.

<sup>24</sup> Kandel C, Walmsley SL. Dolutegravir – a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015 Jul 7;9:3547-55.

<sup>25</sup> Maggi P, Montinaro V, Mussini C et al. Novel antiretroviral drugs and renal function monitoring of HIV patients. *AIDS Rev* 2014; 16: 144–151.

<sup>26</sup> Greig SL, Deeks ED. Abacavir/dolutegravir/lamivudine single-tablet regimen: a review of its use in HIV-1 infection. *Drugs* 2015; 75: 503–514.

<sup>27</sup> Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 981–994.

<sup>28</sup> Weller S, Borland J, Chen S et al. Pharmacokinetics of dolutegravir in HIVseronegative subjects with severe renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 29–35.

<sup>29</sup> Jonker JW, Schinkel AH. Pharmacological and physiological functions of the polyspecific organic cation transporters: OCT1, 2, and 3 (SLC22A1-3). *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 2–9.



- 
- <sup>30</sup> Wang ZJ, Yin OQ, Tomlinson B et al. OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 637–645.
- <sup>31</sup> Eron JJ, Clotet B, Durant J et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013; 207(5): 740–748.
- <sup>32</sup> Koteff J, Borland J, Chen S et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and paraaminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 990–996.
- <sup>33</sup> Wainberg MA and Mesplede T. Implications for the future of the HIV epidemic if drug resistance against dolutegravir cannot occur in first-line therapy. *J Int AIDS Soc.* 2015; 18(1): 20824.
- <sup>34</sup> You J, Wang H, Huang X et al. Therapy-Emergent Drug Resistance to Integrase Strand Transfer Inhibitors in HIV-1 Patients: A Subgroup Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS One.* 2016 Aug 17;11(8):e0160087.
- <sup>35</sup> Oliveira M, Mesplède T, Moisi D, Ibanescu RI, Brenner B, Wainberg MA. The dolutegravir R263K resistance mutation in HIV-1 integrase is incompatible with the emergence of resistance against raltegravir. *AIDS.* 2015; 29(17):2255-60.
- <sup>36</sup> Sahay S, Reddy KS, and Dhayarkar S. Optimizing adherence to antiretroviral therapy. *Indian J Med Res.* 2011 Dec; 134(6): 835–849.